

# Effects of Vitreous Surgery on the Retina III. Effects of Gentamicin in a Vitrectomy Solution on the Retina

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/2297/8269">http://hdl.handle.net/2297/8269</a>

## 硝子体手術の網膜への影響に関する研究

III. 硝子体灌流液中のゲンタマイシンが網膜におよぼす影響  
—眼内許容濃度の検討—

金沢大学医学部眼科学講座 (主任: 河崎一夫教授)

輪 島 良 平

(平成3年3月2日受付)

細菌性眼内炎の治療の目的で抗生剤を眼内へ投与する機会が増加してきた。眼内へ投与する抗生剤としてゲンタマイシン (gentamicin, GM) を選び、硝子体灌流液中 GM が網膜に影響を与えない許容濃度を網膜電図 (electroretinogram, ERG) および高浸透圧応答を指標として調べた。白色ウサギ11羽、有色ウサギ3羽およびイヌ (雑種イヌ) 2頭を用いた。被験眼において GM を含有する硝子体灌流液を用いて硝子体切除術 (イヌにおいては水晶体・硝子体切除術) を施行し、他眼を対照眼とした。ウサギでは術前および術後1, 7, 14日 (2羽において術後28日まで) に ERG a波, b波, 律動様小波 (oscillatory potential, OP), イヌでは術前および術後7, 21, 42, 63日 (1頭において術後327日) に ERG a波, b波, OP, 緩徐陰性波 (slow negative potential, SNP), 明上昇および高浸透圧応答を記録した。硝子体灌流液中 GM 濃度  $23\mu\text{g/ml}$  ( $50\mu\text{M}$ ) (有色ウサギ1羽と白色ウサギ2羽),  $46\mu\text{g/ml}$  ( $100\mu\text{M}$ ) (有色ウサギ2羽, 白色ウサギ5羽とイヌ2頭) はウサギ ERG およびイヌ ERG および高浸透圧応答に影響を与えなかった。硝子体灌流液中 GM 濃度  $185\mu\text{g/ml}$  ( $400\mu\text{M}$ ) (白色ウサギ4羽) はウサギ ERG a波, b波, OP を術後14日までに減弱または消失させた。本編の実験結果より硝子体灌流液中 GM 濃度  $46\mu\text{g/ml}$  ( $100\mu\text{M}$ ) は神経網膜のみならず網膜色素上皮層にも影響を与えないことが判明した。当教室の大野木のウサギ摘出眼杯灌流実験によれば硝子体灌流液中 GM 濃度  $46\mu\text{g/ml}$  ( $100\mu\text{M}$ ) はウサギ ERG に影響をおよぼすが,  $23\mu\text{g/ml}$  ( $50\mu\text{M}$ ) はウサギ ERG を変化させない。したがって硝子体灌流液中 GM 濃度  $23\mu\text{g/ml}$  ( $50\mu\text{M}$ ) は急性および慢性の両相において神経網膜および網膜色素上皮層に影響を与えず, 細菌性眼内炎の治療の目的で硝子体手術を行う場合に GM 濃度  $23\mu\text{g/ml}$  ( $50\mu\text{M}$ ) は硝子体灌流液に添加可能な濃度である。

---

**Key words** gentamicin, endophthalmitis, vitrectomy, electroretinogram

---

細菌性眼内炎は穿孔性眼外傷や眼内手術後などに発症し得る重篤な合併症である。またまれに身体他の部位の感染巣より病原体が眼へ転移し, 眼内炎が発症することもある<sup>1)</sup>。細菌性眼内炎が一旦発症すると, 眼の機能が荒廃し失明に至る危険性が極めて高く, 抗生剤が発達した現在でもなお細菌性眼内炎は難治の疾

患である。細菌性眼内炎が難治である主な理由は血液と眼内組織との間に血液眼柵<sup>23)</sup>といわれるバリアーが存在し, 血液中の抗生剤が眼内へ移行するのを阻害することにある。このバリアーを回避し眼内の抗生剤濃度を高める目的で抗生剤を眼内 (硝子体内) へ直接投与する方法が注目を集めている。抗生剤の眼内投与で

Abbreviations: ERG, electroretinogram; GM, gentamicin; HRP, horseradish peroxidase; MIC, minimum inhibitory concentration; OP, oscillatory potential; RPE, retinal pigment epithelium; SNP, slow negative potential; 筋注, 筋肉内注射; 光顕, 光学顕微鏡; 静注, 静脈内注射

最も危惧されることは眼内に投与された抗生剤が眼組織(網膜, 水晶体, 角膜など)に毒性を発揮する可能性があるということである。したがって細菌性眼内炎の治療に十分でかつ眼組織に影響を与えない抗生剤硝子体内濃度の決定が急務の課題となる。

ゲンタマイシン(gentamicin, GM)は広い抗菌スペクトルを持つアミノグリコシド系の抗生剤<sup>9)</sup>であり, 種々の眼感染症に対しても治療実績を有し, 細菌性眼内炎において選択可能な抗生剤の1つと考えられる。本編ではGMの硝子体内投与許容濃度を決定することを目的として, 硝子体内に投与されたGMが網膜におよぼす影響を網膜電図(electroretinogram, ERG)および高浸透圧応答を指標にして検討した。

硝子体内に抗生剤を投与する方法には, 角膜輪部より細い注射針を硝子体中へ刺し抗生剤を注入する硝子体内注入法と硝子体切除術の際に硝子体灌流液中に抗生剤を溶解し硝子体腔内へ投与する方法がある。細菌性眼内炎の治療の際にしばしば硝子体切除術が施行されるので, 著者は硝子体灌流液中にGMを溶解し硝子体切除術を施行してGMを硝子体内へ投与する方法を用いた。

実験動物としてウサギおよびイヌを用いた。ウサギを用いた理由は取り扱いが容易で, 簡便にERG a波, b波, 律動様小波(oscillatory potential, OP)を記録することができるからである。まずウサギにおいてこれらのERG各波に影響を与えないGMの濃度を求め, 次に第I編<sup>9)</sup>およびII編<sup>10)</sup>で報告したイヌERGの特徴と硝子体切除術後のERGの変化をもとに, 求めたGMの濃度がイヌERGおよび高浸透圧応答に影響を与えるか否かを長期にわたり調べた。GMはメラニンとの親和性を有する<sup>11)</sup>ので, 眼内に投与されたGMがメラニン顆粒を含む網膜色素上皮層(retinal pigment epithelium, RPE)内に長く停留する可能性がある。したがってイヌにおいて明上昇や当教室で見出した高浸透圧応答<sup>11)</sup>を指標としてとくにRPEの機能を検討した。

#### 材料および方法

体重2~3kgの白色ウサギ11羽, 有色ウサギ3羽および体重7および8kgの雑種イヌ2頭を用いた。

当教室の大野木<sup>12)</sup>のウサギ摘出眼杯灌流実験に基づき, 硝子体灌流液中のGM濃度として23 $\mu$ g/ml(50 $\mu$ M), 46 $\mu$ g/ml(100 $\mu$ M)および185 $\mu$ g/ml(400 $\mu$ M)を選び, 実験に使用したウサギを硝子体灌流液中GM濃度により23 $\mu$ g/ml(50 $\mu$ M)(有色ウサギ1羽, 白色ウサギ2羽), 46 $\mu$ g/ml(100 $\mu$ M)(有色

ウサギ2羽, 白色ウサギ5羽)および185 $\mu$ g/ml(400 $\mu$ M)(白色ウサギ4羽)の3群に分けた。ERGに影響をおよぼさない硝子体灌流液中のGM濃度をウサギにおいて決定した後, さらにそのGM濃度がイヌERGおよび高浸透圧応答を変化させないかを2頭のイヌにおいて検討した。

ウサギにおける硝子体切除術の方法を述べる。手術方法はAbramsら<sup>13)</sup>のpractice vitrectomyに従った。すなわち硝子体切除術施行の1週間以上前に上耳側の角膜輪部より6mm後極の網膜に網膜冷凍凝固装置(Frigitronics, Shelton, Conn., 米国)により経結膜的に冷凍凝固(6~7秒, -60°C, 3発)を施した。硝子体切除術に際し, 0.5%トロピカミドと0.5%塩酸フェニレフリン(ミドリリンP<sup>R</sup>, 参天製薬, 大阪)により散瞳した。麻酔には1%塩酸リドカイン(キシロカイン<sup>R</sup>, 藤沢薬品, 大阪)2mlの球後注射, 塩酸ケタミン(ケタラール<sup>R</sup>, 三共, 東京)30mg/kgの筋肉内注射(筋注)およびベントバルビタールナトリウム(ネプタール<sup>R</sup>, Abbott, North Chicago, Ill., 米国)20mg/kgの静脈内注射(静注)を用いた。ウサギを側臥位となるように固定装置(著者考案)に固定し, 次いで眼球が上方へ向くように頭部を固定した。開眼器(著者考案)を装着し, 上下直筋に制御糸をかけた。上耳側の結膜を角膜輪部より4mmの部位で切開し, 結膜を後極へ向かって強膜から剝離した。前述の網膜冷凍凝固を施した角膜輪部より6mmの部位の強膜に8-0絹糸の前置縫合を置き, この部位に硝子体腔にまで達する小切開を加えた。この小切開より硝子体切除器具(Vitrophage<sup>®</sup>, Cilco, Huntington, W. Va., 米国)を硝子体中へ挿入し, 可能なかぎり硝子体を切除した。眼底観察のために角膜上に硝子体手術用コンタクトレンズ(京都コンタクトレンズ, 京都)を置き, 照明には手術用顕微鏡(OMS-80GT, トプコン, 東京)の同軸照明のみを用いた。右眼を被験眼としてGMを含む硝子体灌流液(オベガードMA<sup>R</sup>, 千寿製薬, 大阪)により灌流し, 左眼を対照眼としてオベガードMA<sup>R</sup>のみで灌流した。硝子体切除時間を約20分, 灌流量を80~90mlとした。また灌流液は室温(20°C~24°C)に保たれた。硝子体切除後に上記の前置縫合を結紮し, 強膜小切開創を閉鎖した。眼圧調整のため灌流液を再注入する場合もあった。結膜切開創を8-0絹糸で連続縫合し手術を終了した。

イヌにおける硝子体切除術の方法は第II編<sup>10)</sup>で用いた方法と次の2点以外では同様である。異なる点は本編においては左右両眼とも水晶体・硝子体切除術を施行したことと被験眼である右眼の手術時に用いた硝子

体灌流液中に GM を溶解したことである。

ウサギにおける ERG の記録方法を述べる。ミドリンP<sup>®</sup>により散瞳した。ケタラル<sup>®</sup> 20~25mg/kg 筋注またはウレタン初回投与量 400mg/kg、維持量 200mg/kg 静注によりウサギを麻酔し、固定装置(著者考案)に腹臥位に固定した。電極としてコンタクトレンズ型電極(京都コンタクトレンズ)または銀塩化銀電極(NT-613U, 日本光電, 東京)を用いた。コンタクトレンズ型電極は金線よりできた関電極(コンタクトレンズ内で中央付近に埋め込み)と不関電極(コンタクトレンズ内で周辺付近に埋め込み)により構成されており、両眼角膜上に装着された。銀塩化銀電極は先端に黒綿を詰め生理食塩水を満たした注射筒の中に浸して用いられ、黒綿の先端を関電極では両眼角膜輪部に、不関電極では頭頂部皮膚に接触させた。いずれの電極を用いた場合でも口腔内に接地電極(上記と同種の銀塩化銀電極)が置かれた。光刺激装置は第I編<sup>®</sup>および第II編<sup>®</sup>で用いた装置と同一である。Y字型硝子繊維束の光射出端を両眼角膜の前方1cmに置

き、両眼を同時に刺激した。刺激光として強度 5.0 lux および 500 lux, 持続時間500ミリ秒の矩形波光を用い、刺激間隔3秒で計10回刺激した。得られた電位変化を交流増幅器(AB-622M, 日本光電)または直流増幅器(0~200Hz)(RDU-5, 日本光電)により増幅し、磁気テープレコーダー(0~2000Hz)(NFR-3515, ソニー, 東京)に記録した。後日この磁気テープを再生し誘発応答加算装置(ATAC 350, 日本光電)により加算平均した後に、X-Yプロッター(WX4401, 渡辺測器, 東京)により描記した。ERGを原則として硝子体切除術前および術後1, 7, 14日に記録した。2羽においては術後21, 28日にもERGを記録した。術後白内障や網膜剝離などの異常が発見されたウサギは対象から除外された。

イヌにおける ERG と高浸透圧応答の記録方法は第II編<sup>®</sup>と同様である。ERG と高浸透圧応答を水晶体・硝子体切除術前および術後7, 21, 42, 63日(1頭においては術後327日にも記録した)に記録した。

硝子体灌流液に溶解した GM にはアメリカ・

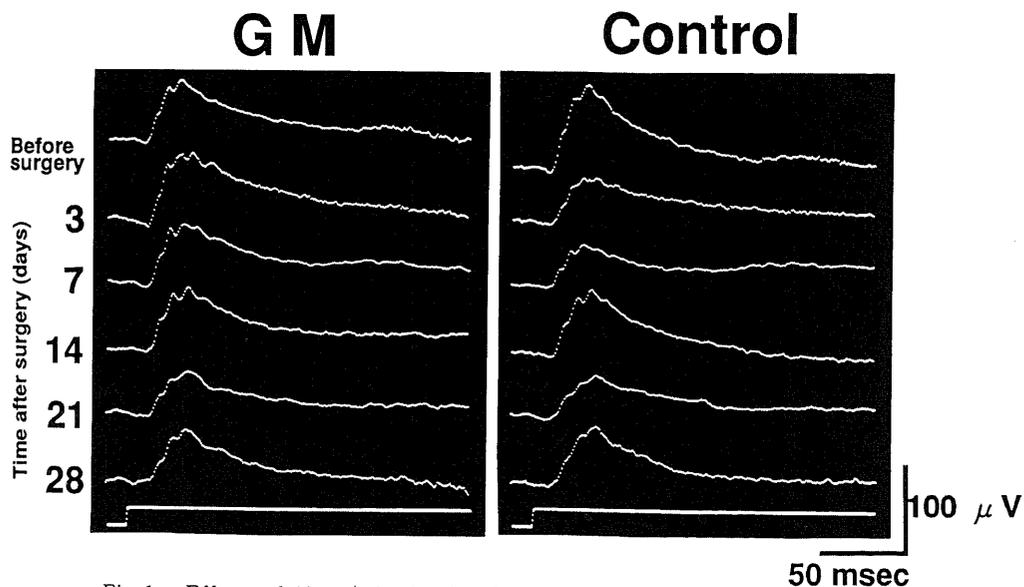


Fig. 1. Effects of  $46\mu\text{g/ml}$  ( $100\mu\text{M}$ ) GM in an irrigation solution on the a-wave and b-wave in a pigmented rabbit. The pupil was dilated. Stimulus intensity was  $5.0 \times 10^2$  lux at the cornea. Stimulus frequency and duration were 0.33 Hz and 500 msec, respectively. Each trace shows the averaged waveform of 10 responses. The left and right columns show ERG responses from the tested eye and the control fellow eye, respectively. Upward deflection signifies the positivity of the Ag-AgCl electrode at the corneal limbus in reference to the Ag-AgCl electrode on the skin of the vertex. A rectangular waveform at the bottom indicates the onset (upward deflection) of the stimulus light. Numerals left to ERG waveforms denote time after surgery (days). Amplifier time constant was 2 sec.

シェーリング社製の試験研究用硫酸ゲンタマイシン原末 567 $\mu$ g (力価)/mg (含水物) を用いた。分子量449, 463および477の3種類の GM が存在するが、各々が等量づつ含有されているとは限らないので、本報では GM の濃度を  $\mu$ g (力価)/ml で表示し、また GM の分子量を463として計算したときの GM 濃度を  $\mu$ M で併記した。

雑種イヌ1頭において水晶体・硝子体切除術後63日に GM 灌流眼を摘出し、網膜を組織学的に検討した。標本の作成方法は第II編<sup>9)</sup>に記載されたが、その概要は摘出した眼球を1%グルタルアルデヒド・2.5%ホルマリン混合液(0.15M リン酸緩衝液, pH 7.2)中で固定, エタノール系列により脱水, 96%キシレンにより浸透, パラフィンにより包埋, ミクロトームにより光学顕微鏡(光頭)用切片を作成, ヘマトキシリン・エオジン重染色し, 光頭により観察した。

### 成 績

硝子体灌流液中 GM 濃度 23 $\mu$ g/ml (50 $\mu$ M) と 46 $\mu$ g/ml (100 $\mu$ M) を用いたときの成績は同様であったので, ERG 波形は 46 $\mu$ g/ml (100 $\mu$ M) におけるものを示す。また ERG および高浸透圧応答の頂点潜時または振幅の術前・術後の変化を(被験眼における値/対照眼における値) $\times$ 100 (%) でグラフに示す。

#### I. GM 23 $\mu$ g/ml (50 $\mu$ M) (有色ウサギ1羽と白色

#### ウサギ2羽) および GM 46 $\mu$ g/ml (100 $\mu$ M) (有色ウサギ2羽と白色ウサギ5羽)

図1および図2に GM 46 $\mu$ g/ml (100 $\mu$ M) を含有するオベガード MA<sup>R</sup>により硝子体切除灌流した有色ウサギの1羽における ERG の術前・術後の波形を示す。図2は図1の起始部を速い掃引速度で再生した波形であり OP を強調してある。a 波, b 波 ( $5.0 \times 10^2$  lux), OP の振幅および頂点潜時には術前・術後を通して被験眼と対照眼の間で差はみられなかった。

図3~図5のA, Bに GM 23 $\mu$ g/ml (有色ウサギ1羽と白色ウサギ2羽) または 46 $\mu$ g/ml (有色ウサギ2羽と白色ウサギ5羽) で灌流したウサギの a 波, b 波 ( $5.0$  および  $5.0 \times 10^2$  lux) および OP の振幅と頂点潜時の術前・術後の変化を(被験眼における値/対照眼における値) $\times$ 100 (%) で示す。

図3 A, B で示すように a 波の振幅と頂点潜時には術前・術後を通して被験眼と対照眼の間でほとんど差はなかった。

図4 A, B に示すように b 波の振幅および頂点潜時の(被験眼における値/対照眼における値) $\times$ 100 (%) は術後1~7日の間では術前値より変動したが術後14日ではほぼ術前の値に戻った。

図5 A, B に示すように OP の振幅と頂点潜時には術前・術後を通して被験眼と対照眼の間でほとんど差はなかった。また GM 46 $\mu$ g/ml により灌流した有色

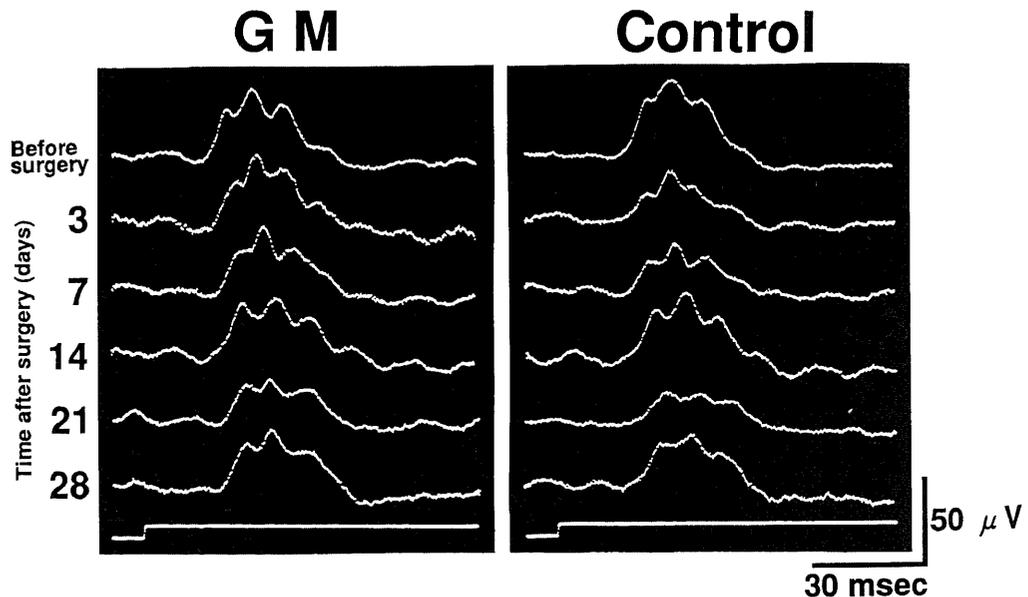


Fig. 2. Effects of 46 $\mu$ g/ml (100 $\mu$ M) GM in an irrigation solution on the OP in the same rabbit as in Fig. 1. Amplifier time constant was 3 msec. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

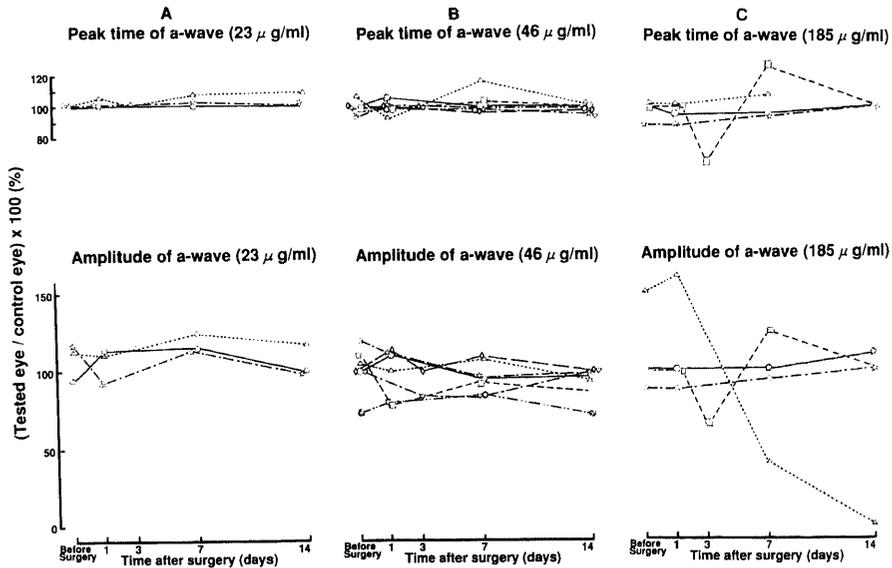


Fig. 3. Changes of the peak time and amplitude of the a-wave by vitrectomy using an irrigation solution containing GM in albino and pigmented rabbits. In graphs A, B and C the concentrations of GM in irrigation solutions were  $23 \mu\text{g/ml}$  ( $50 \mu\text{M}$ ) (one pigmented and two albino rabbits),  $46 \mu\text{g/ml}$  ( $100 \mu\text{M}$ ) (two pigmented and five albino rabbits) and  $185 \mu\text{g/ml}$  ( $400 \mu\text{M}$ ) (four albino rabbits), respectively. Ratios of the peak times and amplitudes in the tested eye to those in the control fellow eye, (tested eye/control fellow eye)  $\times 100$  (%), are plotted against time (days) before and after surgery in this figure and Figs. 4, 5, 13. The symbols of  $\star$  in graph A and  $\diamond$ ,  $\nabla$  in graph B indicate pigmented rabbits, and others indicate albino rabbits in this figure and Fig. 4, 5.

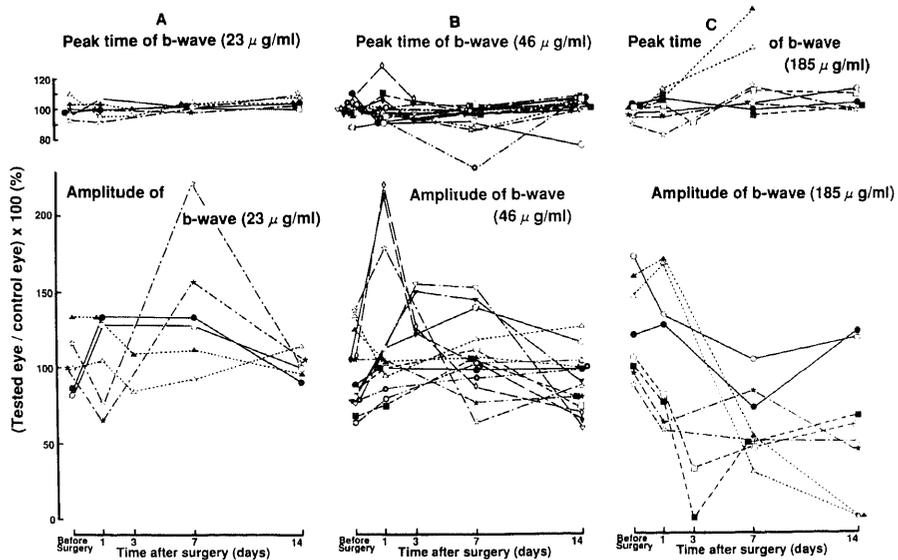


Fig. 4. Changes of the peak time and amplitude of the b-wave by vitrectomy using an irrigation solution containing GM in albino and pigmented rabbits. Other conditions are the same as in Fig. 3. Stimulus intensity was 5.0 lux in the open symbols, and  $5.0 \times 10^2$  lux in the filled symbols.

ウサギの1羽において術前より  $O_1$  と  $O_2$  の分離が不明確であったため、このウサギの OP は評価の対象とはしなかった (図3 Bおよび図4 Bにおける◇と◆)。

## II. GM 185 $\mu$ g/ml (400 $\mu$ M) (白色ウサギ4羽)

図6および図7に白色ウサギの1羽における術前・術後の ERG 波形を示す。術後1日ではa波, b波, OP の振幅および頂点潜時には被験眼と対照眼の間で差はみられなかった (図6および図7)。被験眼では術後7日よりb波振幅の減少, 頂点潜時の延長およびa波振幅の減少, 頂点潜時の軽度延長が観察され, 術後14日ではa波およびb波はほぼ消失したが, 対照眼におけるa波およびb波には術前・術後を通して著明な変化はみられなかった (図6)。被験眼におけるOPは術後7日ですでに消失し, 術後14日でも回復傾向はみられなかった (図7)。

図3 C, 図4 C, 図5 CにGM 185  $\mu$ g/mlで灌流したウサギ (白色ウサギ4羽) のa波, b波 (5.0および  $5.0 \times 10^2$  lux), OP の振幅および頂点潜時の術前・術後の変化を (被験眼における値/対照眼における値)  $\times 100$  (%) で示す。a波振幅は2例において術前・術後を通して不変であったが (図3 C, 下段, ○および☆), 他の2例ではa波は減弱または消失した (図3 C, 下段, □および△)。a波が消失した1羽 (図3 C, △) を

除きa波の頂点潜時は1羽において術後3日で軽度短縮, 術後7日で軽度延長したが (図3 C, 上段, □), 他の2羽においてはa波の頂点潜時にはほとんど被験眼と対照眼の間で差はなかった。 (図3 C, 上段, ○および☆)。b波は1羽を除き (図4 C, 下段, ○および●) 刺激光強度5.0および  $5.0 \times 10^2$  luxとも術後に対照眼と比べ被験眼では減弱または消失した。b波が消失した1羽 (図4 C, △および▲) を除き他の3羽においてはb波頂点潜時には被験眼と対照眼の間で差はなかった (図4 C, 上段)。OPは1羽を除き (図5 C, 下段, ○および●)  $O_1$ ,  $O_2$ とも術後減弱または消失した (図5 C, 下段)。観察可能であったOPの頂点潜時には  $O_1$ ,  $O_2$ とも術前・術後を通して被験眼と対照眼の間で差はみられなかった (図5 C, 上段)。

## III. 硝子体灌流液中 GM 46 $\mu$ g/ml (100 $\mu$ M) がイヌ ERG および高浸透圧応答におよぼす影響

使用した2頭のイヌの ERG および高浸透圧応答の術後変化はほぼ同様の傾向を示したので, 1頭の ERG および高浸透圧応答の波形を図8~図12に示す。術後7日では被験眼および対照眼ともにb波振幅の減少 (図8), 緩徐陰性波 (slow negative potential, SNP) (第1編<sup>3</sup>参照) 振幅の減少 (図8), OP 頂点潜時の延長 (図10), 明上昇頂点潜時の延長 (図11) がみられ

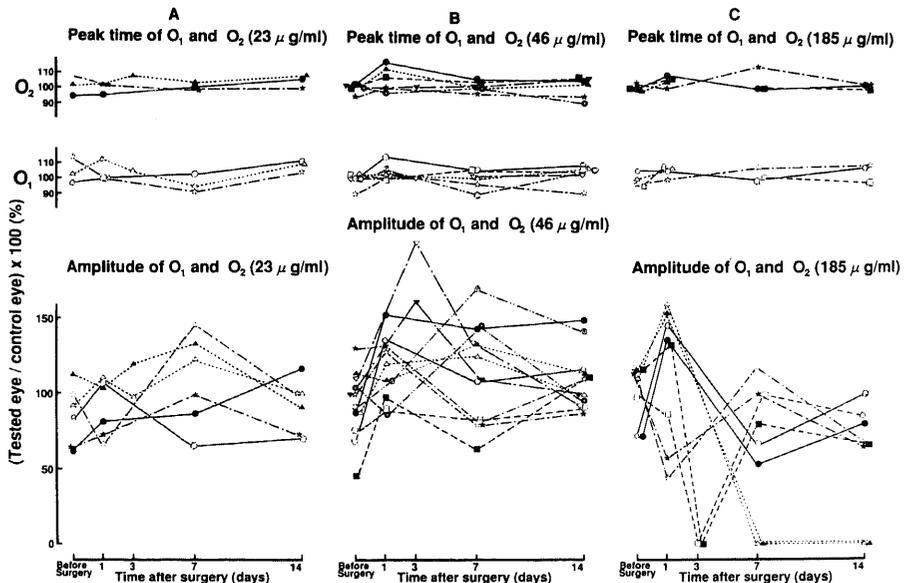


Fig. 5. Changes of the peak time and amplitude of the OP ( $O_1$ ,  $O_2$ ) by vitrectomy using an irrigation solution containing GM in albino and pigmented rabbits. Other conditions are the same as in Fig. 3. Open and filled symbols pertain to  $O_1$  and  $O_2$ , respectively. The symbols of ◇ and ◆, which were marked in Fig. 3B and 4B, were not marked in graph B of this figure since  $O_1$  and  $O_2$  of this pigmented rabbit were obscure before and after surgery.

たが、その程度には被験眼と対照眼の間で差はなかった。これらの振幅減少および頂点潜時の延長はその後徐々に回復し術後42~63日までにほぼ術前の状態にまで回復し、回復の過程に被験眼と対照眼の間で差はなかった。a波の頂点潜時、振幅(図9)および高浸透圧応答の振幅(図12)には被験眼および対照眼とも術前・術後を通してほとんど変化は見られなかった。また術後327日を経ても被験眼と対照眼の間でERGおよび高浸透圧応答には差はみられなかった(図8~12)。

図13にGM 46 $\mu$ g/mlで灌流したイヌ2頭のERG各成分(a波、b波、OP、SNP、明上昇)および高浸

透圧応答の振幅および頂点潜時の術前・術後の変化を(被験眼における値/対照眼における値) $\times 100$ (%)で示す。ERG各成分および高浸透圧応答の振幅および頂点潜時には術前・術後を通して被験眼と対照眼の間で差はほとんどみられなかった(図13)。

GM 46 $\mu$ g/ml (100 $\mu$ M)を含む灌流液を用いて水晶体・硝子体切除術施行後63日に摘出された眼球の網膜の光頭標本を図14に示す。網膜光頭標本にはとくに異常な所見は観察されなかった。

考 察

血液眼柵<sup>29)</sup>は血液中の有害物質の眼内への侵入を防

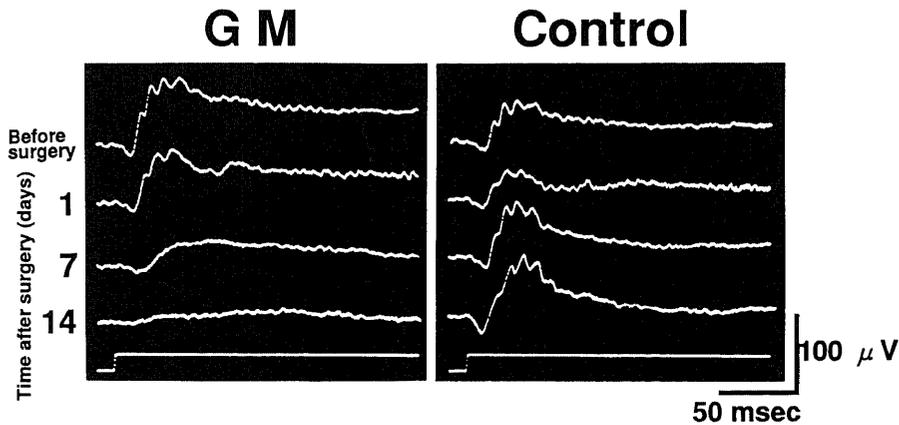


Fig. 6. Effects of 185 $\mu$ g/ml (400 $\mu$ M) GM in an irrigation solution on the a-wave and b-wave in an albino rabbit. A gold ring contact lens electrode was placed on the cornea. Amplifier time constant was 2 sec. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

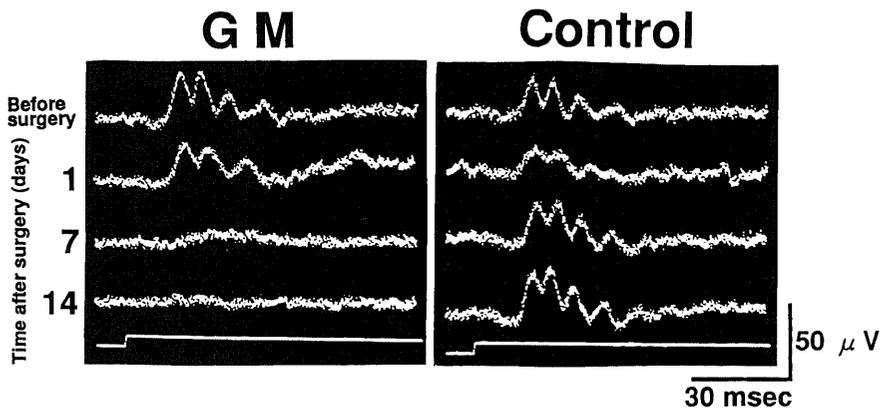


Fig. 7. Effects of 185 $\mu$ g/ml (400 $\mu$ M) GM in an irrigation solution on the OP in the same rabbit as in Fig. 6. A gold ring contact lens electrode was placed on the cornea. Amplifier time constant was 3 msec. For other recording parameters see the legend for Fig. 1.

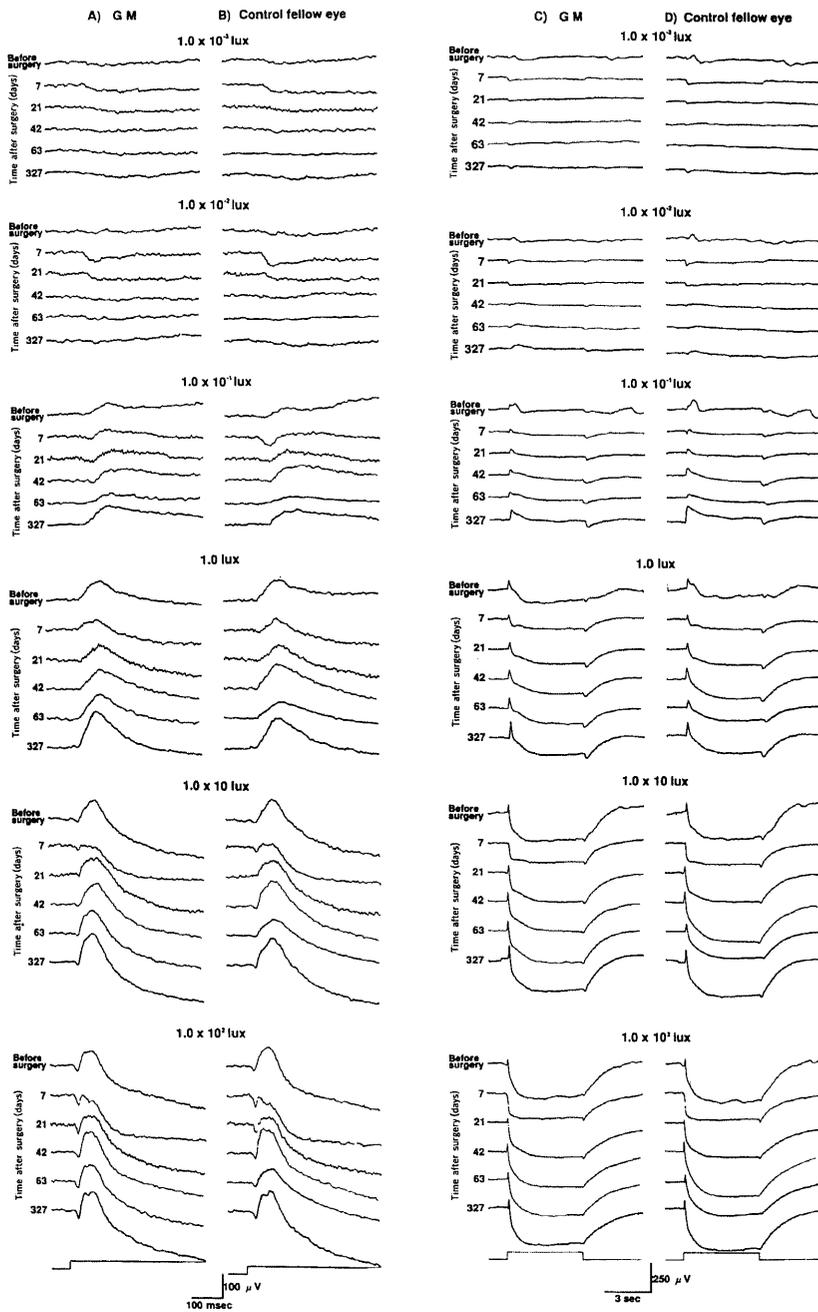


Fig. 8. Effects of lensectomy-vitreotomy using an irrigation solution containing  $46 \mu\text{g/ml}$  ( $100 \mu\text{M}$ ) GM on the b-wave and the SNP in a mixed breed dog. The pupil was dilated. A black contact lens with an artificial pupil (6 mm in diameter) was placed on the cornea. A single rectangular stimulus light was used. Stimulus intensity ranged from  $1.0 \times 10^{-3}$  to  $1.0 \times 10^2$  lux at the cornea. Responses in A and B show mainly the b-wave in the tested eye and in the control fellow eye, respectively. Responses in C and D show mainly the SNP in the tested eye and in the control fellow eye, respectively. Numerals above ERG waveforms denote the stimulus intensity. Numerals left to ERG waveforms denote time (days) after surgery. Upward deflection signifies the positivity of the electrode at the corneal limbus in reference to the electrode on the skin 2.0~2.5 cm anterior to the inion. A rectangular waveform at the bottom indicates the onset (upward deflection) and termination (downward deflection) of the stimulus light. DC amplification.

々バリアーの役目を果たしている。逆にこのバリアーが治療の目的で体内（血液中）に投与された薬剤の眼内への移行を妨げることにより、眼内において薬剤の有効な治療濃度が得られない可能性が生ずる。ペニシリンが大量生産され入手可能となった1940年代中頃に von Sallman ら<sup>16</sup>や Leopold<sup>15</sup>により実験的細菌性眼内炎の症例においてペニシリンの硝子体内注入が試みられその治療に成功した。しかし Sorsby ら<sup>16</sup>はペニシリンの結膜下注射により硝子体中において十分なペニシリンの治療濃度が得られると報告した。その後抗生剤の硝子体内への投与は臨床に広く受け入れられなかったが、1970年代に入り Peyman ら<sup>17</sup>が GM の硝子体内注入を報告して以来、次々に新しい抗生剤の硝子体内への投与が報告された。1970年代になって急速に抗生剤の硝子体内への投与が研究され臨床応用されるに至った背景として、1971年にMachemer ら<sup>18</sup>が経毛様体扁平部によるクローズドビトロクトミー（硝子

体切除術）を開発して硝子体に手術操作を加えられるようになったことが挙げられよう。その後の硝子体切除器具の発達と普及に伴い、細菌性眼内炎に対し硝子体切除術と硝子体内への抗生剤投与の併用が奏功し良好な成績を得たという報告が多くみられるようになった<sup>19,27</sup>。細菌性眼内炎において硝子体切除術を施行する意義は以下の通りである。第一に硝子体切除術により得られる硝子体標本の細菌学的検索による起炎菌の同定および薬剤感受性試験による最適な抗生剤の選択が可能となる。第二に硝子体切除術により病原体およびそれらの産生する毒素を眼内より除去できる。抗生剤のみの投与の場合では、病原体は死滅しても毒素は残り、これが眼内組織を障害し視機能を喪失させる可能性がある。第三に抗生剤の投与により突然の細菌の溶解が起こり、大量のエンドトキシンが放出され、このエンドトキシンが網膜を障害する可能性がある<sup>28</sup>。しかし硝子体切除術を併用することによりエンドトキ

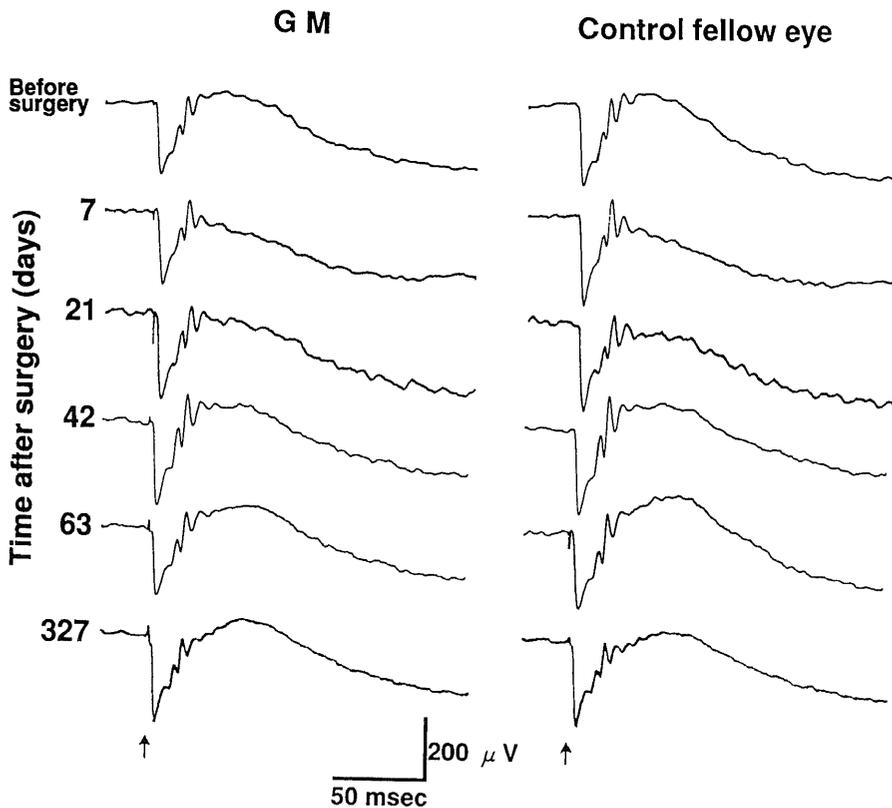


Fig. 9. Effects of lensectomy·vitrectomy using an irrigation solution containing  $46\mu\text{g/ml}$  ( $100\mu\text{M}$ ) GM on the ERG evoked by a single brief flash in a mixed breed dog. A single flash of 40 J was used. An arrow indicates the time when the flash was given. Amplifier time constant was 2 sec. For other recording parameters see the legend for Fig. 8.

シンは眼外へ排除され、エンドトキシンによる網膜障害を回避できる。第四に眼内炎治療後に硝子体腔内の透明度が保たれる。

抗生剤の硝子体内投与により細菌性眼内炎の治療成績が向上した一方で、投与された抗生剤による網膜障害の報告が散見される。Conway ら<sup>29)</sup>は細菌性眼内炎に対し硝子体切除術を施行し手術終了時に GM 400  $\mu$ g、セファゾリン 1.0mg、デキサメサゾン 0.32mg を硝子体内注入した2例において黄斑部の浮腫および出血が生じ、浮腫および出血の消退後に蛍光眼底撮影を施行したところ、黄斑梗塞 (macular infarction) が観察されたと報告し、この原因を GM によるものと推測した。また MacDonald ら<sup>30)</sup>は過って過剰の GM (2例において 20,000  $\mu$ g、1例において 40,000  $\mu$ g) を眼内に投与した3症例と安全とされている濃度の GM

(400  $\mu$ g)<sup>19)</sup>を硝子体内に投与した2症例において網膜の出血、浮腫、混濁および蛍光眼底撮影により網膜血管の閉塞が観察されたと報告した。このように抗生剤の眼内投与は細菌性眼内炎の治療に効果がある反面、眼内投与された抗生剤が眼内組織を障害する可能性がある。眼内組織を障害せず眼内炎を治療させる抗生剤の安全濃度の決定が必須である。

当教室では ERG を指標として大野木のウサギ摘出眼杯灌流実験<sup>12)</sup>および望月らのウサギ生体眼硝子体内注入法<sup>31)32)</sup>により GM の網膜への毒性を検討してきた。ウサギ摘出眼杯灌流実験<sup>12)</sup>によれば GM 濃度 23  $\mu$ g/ml (50  $\mu$ M) による灌流では ERG は変化せず、46  $\mu$ g/ml (100  $\mu$ M) では b 波および OP 振幅の軽度減少、185  $\mu$ g/ml (400  $\mu$ M) では b 波振幅の著しい減少、OP の振幅の減少および頂点潜時の延長、a 波および

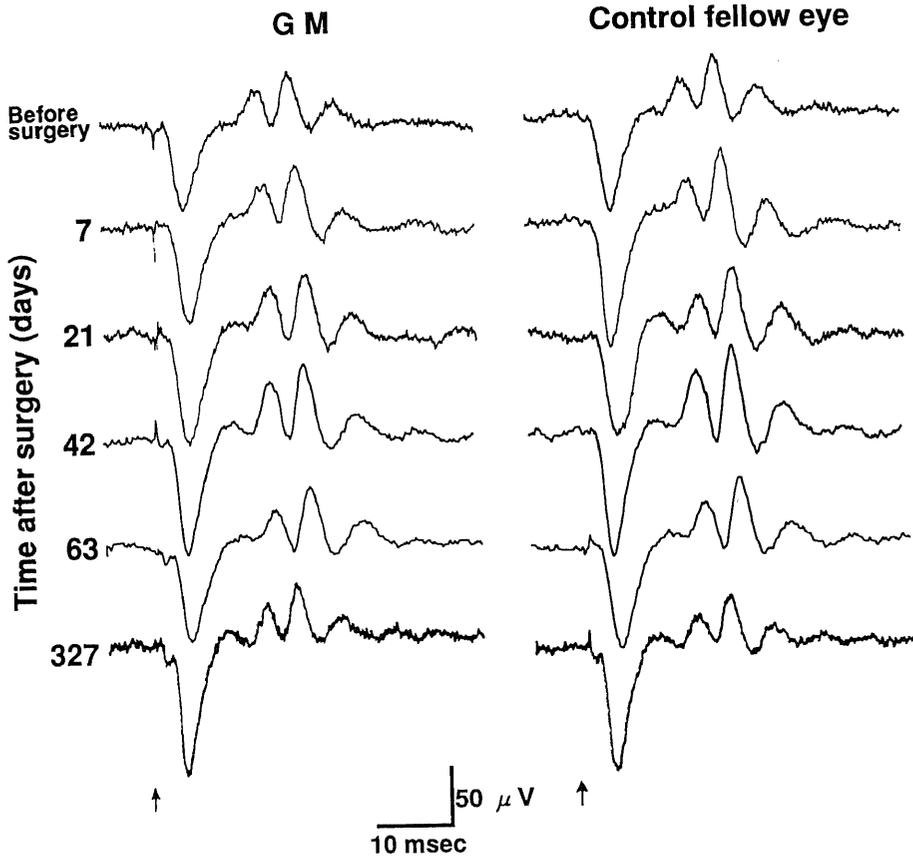


Fig.10. Effects of lensectomy-vitrectomy using an irrigation solution containing 46  $\mu$ g/ml (100  $\mu$ M) GM on the OP in a mixed breed dog. A single flash of 40 J was used. An arrow indicates the time when the flash was given. Amplifier time constant was 3 msec. For other recording parameters see the legend for Fig. 8.

c波の振幅の増大および頂点潜時の軽度延長が観察され、GMの最小作用濃度(ERGに変化をほとんど来さない最高濃度と軽度の変化を来す最低濃度との中間値)は $35\mu\text{g/ml}$ (約 $75\mu\text{M}$ )と結論された。またウサギ生体眼硝子体内注入法<sup>20)</sup>によれば $78.7\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ (ウサギ硝子体容積を $1.7\text{ml}$ と仮定しGMが均等に硝子体中に拡散したとして $46\mu\text{g/ml}$ ,  $100\mu\text{M}$ )ではERGは変化せず、 $157\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ (ウサギ硝子体容積を $1.7\text{ml}$ と仮定しGMが均等に硝子体中に拡散し

たとして $92\mu\text{g/ml}$ ,  $200\mu\text{M}$ )ではa波、b波およびOPの消失またはb波およびOPの振幅の減少および頂点潜時の延長、 $236\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ (ウサギ硝子体容積を $1.7\text{ml}$ と仮定しGMが均等に硝子体中に拡散したとして $139\mu\text{g/ml}$ ,  $300\mu\text{M}$ )では使用したすべてのウサギにおいてa波、b波およびOPが消失した。

本編では硝子体灌流液中のGM濃度をウサギ摘出眼杯灌流実験<sup>12)</sup>にしたがって $23\mu\text{g/ml}$ ( $50\mu\text{M}$ )、 $46\mu\text{g/ml}$ ( $100\mu\text{M}$ )および $185\mu\text{g/ml}$ ( $400\mu\text{M}$ )の3群

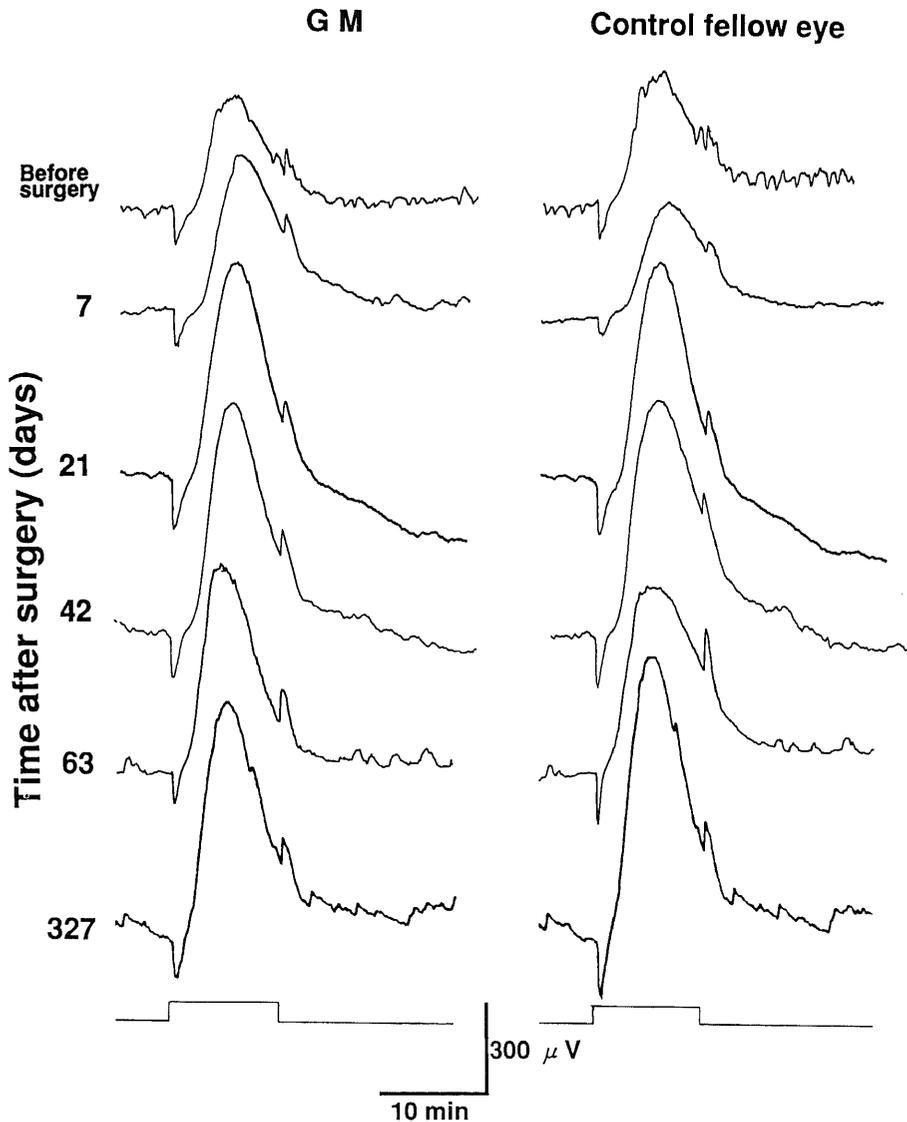


Fig.11. Effects of lensectomy·vitrectomy using an irrigation solution containing  $46\mu\text{g/ml}$  ( $100\mu\text{M}$ ) GM on the light rise in a mixed breed dog. The stimulus intensity was  $1.0 \times 10^8$  lux at the cornea. DC amplification. For other recording parameters see the legend for Fig. 8.

に分類し, GM の網膜への毒性を ERG および高浸透圧応答を指標として検討した. 本編の成績より硝子体灌流液中の GM 濃度  $23 \mu\text{g/ml}$  および  $46 \mu\text{g/ml}$  ではウサギ ERG は変化せず (図 1, 2, 3AB, 4AB および図 5AB),  $185 \mu\text{g/ml}$  では a 波, b 波および OP の減弱または消失, 頂点潜時の延長が観察され (図 3 C, 4 C, 5 C, 6 および図 7), GM による神経網膜の障害が示唆された. GM にはメラニンとの親和性があり<sup>9)</sup>RPE にはメラニンが多量に含まれるから, GM の

眼内投与では RPE の障害が危惧される. D'amico ら<sup>30)</sup> は有色ウサギにおいて GM の硝子体内注入 ( $200\sim 250 \mu\text{g}/0.1\text{ml}$ ) (ウサギ硝子体容積を  $1.7\text{ml}$  と仮定し GM が均等に硝子体中に拡散したとして  $118\sim 147 \mu\text{g/ml}$ ) により内層網膜は正常であるが RPE の異常と軽度の視細胞外節の異常が観察されたと報告した. RPE の機能を調べる目的でイヌにおいて硝子体灌流液中 GM 濃度  $46 \mu\text{g/ml}$  ( $100 \mu\text{M}$ ) により硝子体切除術を施行したところ, RPE の機能を反

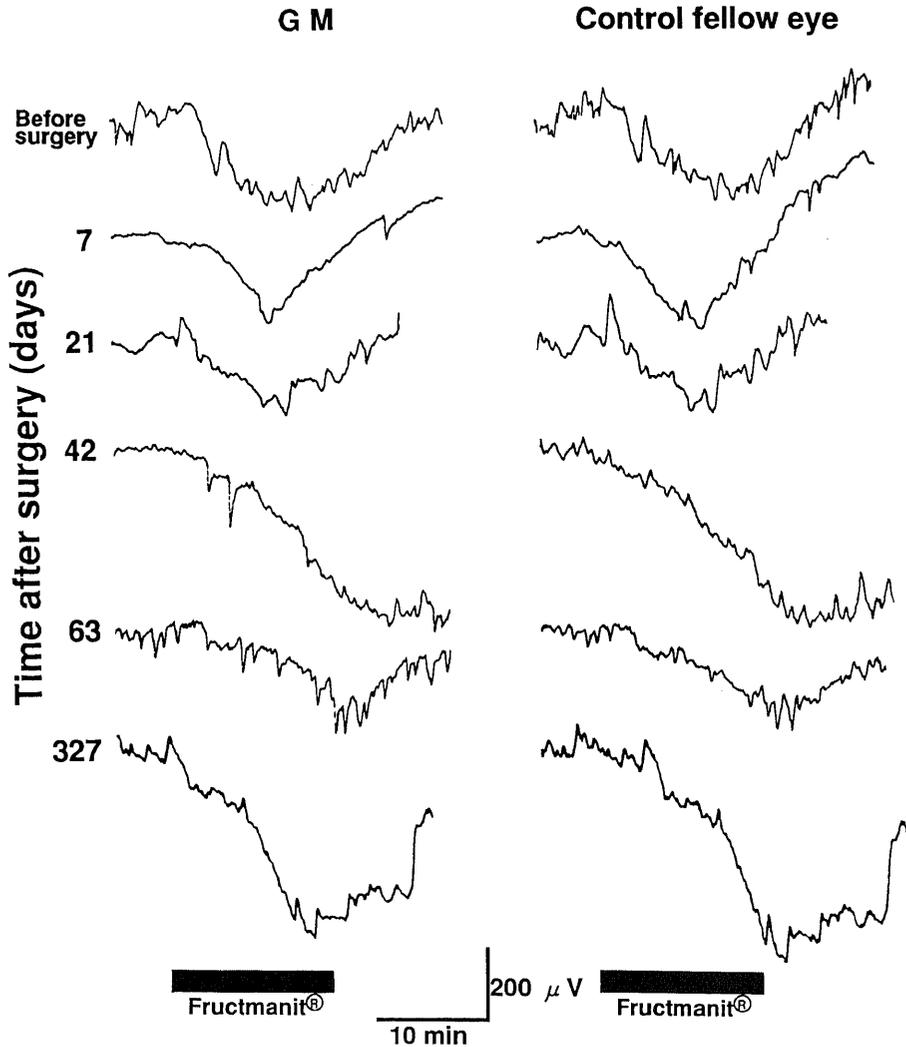


Fig.12. Effects of lensectomy-vitreectomy using an irrigation solution containing  $46 \mu\text{g/ml}$  ( $100 \mu\text{M}$ ) GM on the hyperosmolarity response in a mixed breed dog. A black horizontal bar indicates an intravenous injection of Fructmanit<sup>®</sup> at a rate of  $10 \text{ ml/kg}/15 \text{ min}$ . DC amplification. For other recording parameters see the legend for Fig. 8.

映する明上昇および高浸透圧応答には対照眼と比べ差はなく(図11~図13), また ERG a 波, b 波, SNP および OP においても対照眼との間に差はなかった(図8~図10および図13)(イヌ2頭において術後63日および327日まで観察). 以上本編の成績より硝子体灌流液中 GM 濃度  $46 \mu\text{g/ml}$  ( $100 \mu\text{M}$ ) は主に視細胞の機能を反映する a 波<sup>34)</sup>, 主に Müller 細胞の機能を反映する b 波<sup>35)</sup> および SNP (第 I 編<sup>9)</sup> 参照), 網膜内の後シナプスの神経細胞の機能を反映する OP<sup>36)</sup>, RPE の機能を反映する明上昇<sup>37,38)</sup> および高浸透圧応答<sup>39,41)</sup> には影響を与えないことが判明した.

ERG は網膜神経節細胞の電気活動を反映しないし, また現時点では網膜神経節細胞の電気活動を ERG 上で直接観察する方法はない. 本編では網膜神経節細胞

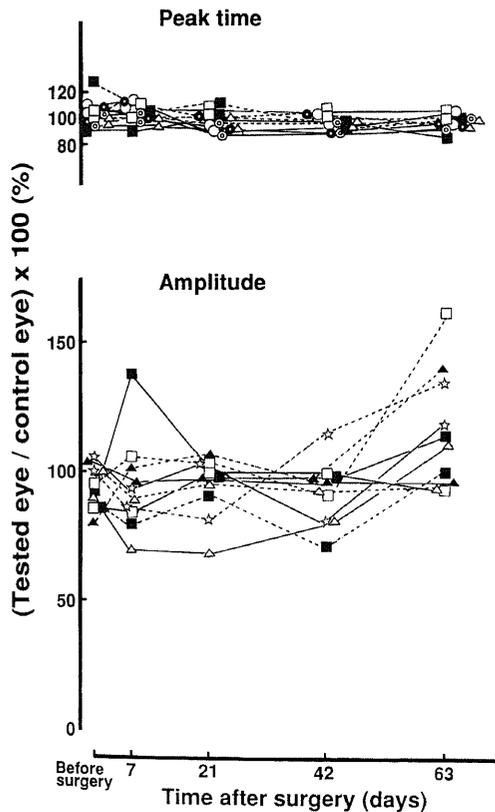


Fig.13. Changes of the peak times and amplitudes of the a-wave ( $\square$ ), b-wave ( $1.0 \text{ lux}$ ,  $\triangle$ ), SNP ( $1.0 \times 10 \text{ lux}$ ,  $\star$ ), OP ( $\circ$ ,  $\odot$ ;  $\circ$ ,  $\odot$ ;  $\circ$ ,  $\odot$ ), light rise ( $\blacksquare$ ), hyperosmolarity response ( $\blacktriangle$ ) by lensectomy-vitrectomy using an irrigation solution containing  $46 \mu\text{g/ml}$  ( $100 \mu\text{M}$ ) GM in two mixed breed dogs. The solid and dotted lines indicate two dogs.

の電気活動を間接的に知ることができるとする視覚誘発電位の検討は行われていないが, 硝子体灌流液中 GM 濃度  $46 \mu\text{g/ml}$  により硝子体切除術を行ったイヌ眼を術後63日に組織学的(光顕)に検索したところ, 神経線維層を含む網膜全層に異常は観察されなかった(図14). また D'amico ら<sup>39)</sup> は GM  $500 \mu\text{g}/0.1\text{ml}$  (ウサギ硝子体を  $1.7\text{ml}$  と仮定し GM が均等に硝子体中に拡散したとして  $294 \mu\text{g/ml}$ ) の濃度まで内層網膜には電頭的に異常を認めていない(有色ウサギ). 当教室の望月ら<sup>39)</sup> は GM  $78.7 \mu\text{g}/0.1\text{ml}$  ( $46 \mu\text{g/ml}$ ,  $100 \mu\text{M}$ ) 硝子体内注入後30日で視覚誘発電位には被験眼と対照眼との間で差はみられなかったと報告した(有色ウサギ).

正常眼では後部硝子体剝離は発生しておらず硝子体切除術に際し可能な限り網膜直前の硝子体切除を試みても硝子体は網膜表面に残存する<sup>39)</sup>. この残存硝子体が GM の網膜への拡散を妨げる可能性がある. Peyman ら<sup>40)</sup> は horseradish peroxidase (HRP, 分子量約40,000) 硝子体内注入後15分で HRP は RPE の密着結合 (tight junction) にまで達していたと報告した. GM 分子量は約463であり, GM の硝子体中での拡散は HRP より遅くないと考えられ, 硝子体切除術中に GM は網膜にまで達していると推測される.

Peyman ら<sup>41)</sup> はウサギにおいて GM  $25 \mu\text{g/ml}$  を溶解した硝子体灌流液により硝子体切除術を施行したところ組織学的に異常が観察され, 硝子体灌流液中の GM が網膜に毒性を来さない濃度は  $8 \mu\text{g/ml}$  であると報告した. この報告は本編の成績である  $46 \mu\text{g/ml}$  およびウサギ摘出眼杯灌流実験<sup>12)</sup> の  $23 \mu\text{g/ml}$  と矛盾

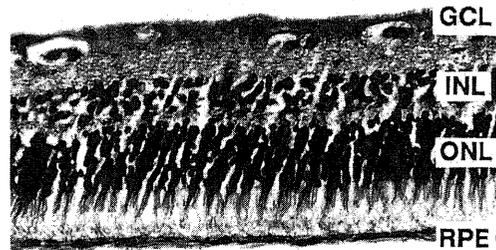


Fig.14. Light micrograph of the retina of a mixed breed dog 63 days after lensectomy-vitrectomy with an irrigation solution containing  $46 \mu\text{g/ml}$  ( $100 \mu\text{M}$ ) GM. Hematoxylin-eosin stains. Magnification,  $\times 200$ . GCL, ganglion cell layer; INL, inner nuclear layer; ONL, outer nuclear layer; RPE, retinal pigment epithelium. For explanation see the text.

しているように見える。しかし Peyman ら<sup>41)</sup>が用いた灌流液は生理食塩水である。一方、灌流液は本編では網膜機能の維持に必須であるといわれる  $\text{HCO}_3^-$ <sup>42)44)</sup>を含むオベガード MA<sup>®</sup>であり、当教室のウサギ摘出眼杯灌流実験<sup>12)</sup>では網膜機能維持に非常にすぐれた長山第II液<sup>45)</sup>である。生理食塩水による硝子体灌流は根木ら<sup>46)</sup>、河野ら<sup>48)</sup>、Negi ら<sup>44)</sup>、大庭ら<sup>46)</sup>によれば ERG を消失させ、またオベガード MA<sup>®</sup>に比して強い組織障害を引き起こすという。Peyman ら<sup>41)</sup>と本編および大野木<sup>12)</sup>の成績との不一致は用いた灌流液の違いによる可能性が大きい。

当教室でのウサギ摘出眼杯灌流実験<sup>12)</sup>、ウサギ生体眼硝子体内注入法<sup>31)32)</sup>および本編での成績を勘案すれば GM 濃度  $23 \mu\text{g/ml}$  (灌流液中または硝子体内注入後均等に拡散したときの硝子体中の GM 濃度) は急性でも慢性 (術後14日~327日) でもウサギ ERG およびイヌ ERG と高浸透圧応答には影響を与えないことが判明した。

ここで眼内における GM の許容濃度に関する報告および眼内炎の症例で GM を使用し奏功したという報告をまとめる。GM の眼内投与量に関し現在まで以下のような報告がある。Peyman らは GM の硝子体内注入量をウサギ<sup>17)</sup>およびヨザル<sup>17)</sup>において検討し、臨床上人眼における許容注入量として  $400 \mu\text{g}/0.1\text{ml}$  (人眼硝子体容積を  $4 \text{ml}$  として硝子体内に均等に拡散したとき  $100 \mu\text{g/ml}$ ) を推奨し、またこの GM 注入量は眼内炎の治療にも有効であったと報告した<sup>19)</sup>。一方、Zachary ら<sup>48)</sup>、Forster ら<sup>28)</sup>は Peyman ら<sup>19)</sup>が推奨する GM 濃度をウサギにおいて追試したところ組織学的に網膜に異常を観察し、GM  $100 \mu\text{g}/0.1\text{ml}$  (人眼硝子体容積を  $4 \text{ml}$  として硝子体内に均等に拡散したとして  $25 \mu\text{g/ml}$ ) が眼内組織に影響を与えず、また臨床例においても有効であったと報告した。D'amico ら<sup>39)</sup>は有色ウサギにおいて GM  $200 \mu\text{g}/0.1\text{ml}$  (ウサギ硝子体を  $1.7\text{ml}$  と仮定し GM が均等に硝子体中に拡散したとして  $118 \mu\text{g/ml}$ ,  $254 \mu\text{M}$ ) の硝子体内注入により視細胞および RPE に電顕的に僅かの変化を観察した。本邦では術後眼内炎の治療として、井上ら<sup>26)</sup>は GM  $20 \mu\text{g/ml}$  (約  $43 \mu\text{M}$ ) とセファロリジン  $50 \mu\text{g/ml}$ 、花房ら<sup>27)</sup>は GM  $80 \mu\text{g/ml}$  (約  $173 \mu\text{M}$ ) とセファロチン  $400 \mu\text{g/ml}$ 、三嶋ら<sup>49)</sup>は GM  $120 \mu\text{g/ml}$  (約  $260 \mu\text{M}$ ) を硝子体灌流液中に溶解し硝子体切除術を施行し良好な成績を得たと報告した。以上のように動物実験において GM の許容濃度に不一致がみられ、また臨床においても様々な GM 濃度が使用されており、眼内組織に影響を与えない GM の安全な眼内投

与量に関し必ずしも定見に到達しているわけではない。本編において得られた ERG および高浸透圧応答に影響を与えない GM 濃度  $23 \mu\text{g/ml}$  は諸報告<sup>17)19)20)25)-27)41)47)-49)</sup>のなかでも低い値に属し、Zachary ら<sup>48)</sup>、Forster ら<sup>28)</sup>の推奨する GM 濃度とほぼ一致する。細菌性眼内炎の起炎菌のうちとくに重要な細菌として *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* が挙げられる。これらの細菌に対する GM の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) ( $\mu\text{g/ml}$ ) はそれぞれ  $0.1$ <sup>50)</sup>,  $<0.19 \sim 3.13$ <sup>51)</sup>,  $3.13$ <sup>51)</sup>である。GM 濃度  $23 \mu\text{g/ml}$  はこれらの細菌の MIC を十分凌駕しており細菌性眼内炎の治療に際し安全かつ有効な抗菌力を期待できる。

細菌性眼内炎では硝子体切除術と同時に水晶体を除去したり、また白内障術後ですでに無水晶体眼である場合が多い。したがって眼内に投与された抗生剤は角膜内皮に直接接触し、角膜内皮障害を起こす可能性がある。赤木ら<sup>52)</sup>はウサギ強角膜組織片を4日間 GM  $10 \mu\text{g/ml}$ ,  $100 \mu\text{g/ml}$  および  $1000 \mu\text{g/ml}$  を含む培養液中で培養したところ、GM 濃度  $10 \mu\text{g/ml}$  では光顕的にも電顕的にも角膜内皮の異常は観察されず、 $100 \mu\text{g/ml}$  では角膜内皮細胞の波状化、緻密体 (dense body) の出現および  $1000 \mu\text{g/ml}$  では角膜内皮の内皮細胞の重層化、多数の緻密体の出現、微小フィラメント (microfilament)、核の変性がみられたと報告した。本編の成績より得られた ERG および高浸透圧応答に影響しない GM 濃度  $23 \mu\text{g/ml}$  は角膜内皮の組織学的異常を来さない GM 濃度 ( $10 \mu\text{g/ml}$ ) の約2倍であるが、角膜内皮と GM の接触時間は硝子体切除術後の GM のクリアランス (硝子体内の半減期は約12時間<sup>53)</sup>) を考慮すると赤木ら<sup>52)</sup>の実験に比べはるかに短時間であることから角膜内皮への影響はほとんどないと推測される。

GM の許容濃度を求める実験はほとんど正常眼において施行されたものである。病眼の多くではすでに後部硝子体剝離が発生しているため、GM の網膜毒性および硝子体切除術の侵襲に対する網膜へのショックアブソーバーとしての硝子体の働きをあまり期待できない。さらに眼内炎に陥った眼の網膜の手術や薬剤に対する抵抗性が弱いであろうことは容易に想像できる。したがって眼内に投与される GM 濃度は治療上有効でかつ最小限にしなければならない。本編の成績より得られた ERG を障害しない硝子体灌流液中の GM 濃度は諸報告<sup>17)19)20)25)-27)41)47)-49)</sup>のなかでも低い方に属する濃度であるが、前述のように眼科領域で重要な細菌の

MICを凌駕しており、また Forster ら<sup>25)</sup>、井上ら<sup>26)</sup>の報告より十分治療効果がある濃度と判断される。

細菌性眼内炎の治療に際し、本編の成績および当教室のウサギ摘出眼杯灌流実験<sup>12)</sup>、ウサギ生体眼硝子体内注入法<sup>31)32)</sup>、Zachary ら<sup>46)</sup>、Forster ら<sup>25)</sup>の報告を勘案すると、硝子体切除術に際して硝子体灌流液中に GM を添加する場合にはその濃度は 23  $\mu$ g/ml (50  $\mu$ M) にとどめるべきである。

## 結 論

GM を含有する硝子体灌流液により硝子体切除術を施行し ERG および高浸透圧応答を網膜機能の指標として硝子体灌流液中の GM が網膜に与える影響を検討し、ERG および高浸透圧応答に影響を与えない硝子体灌流液中の GM 濃度を決定した。白色ウサギ11羽、有色ウサギ3羽およびイヌ2頭を用い、ウサギでは術後14日まで(2羽において術後28日まで)イヌでは術後63または327日まで ERG および高浸透圧応答(イヌにおいてのみ)を記録した。

1. 硝子体灌流液中 GM 濃度 23  $\mu$ g/ml (50  $\mu$ M), 46  $\mu$ g/ml (100  $\mu$ M) はウサギ ERG a 波, b 波, OP およびイヌ ERG a 波, b 波, SNP, OP, 明上昇および高浸透圧応答に影響を与えなかった。

2. 硝子体灌流液中 GM 濃度 185  $\mu$ g/ml (400  $\mu$ M) はウサギ ERG a 波, b 波, OP を術後14日まで減弱または消失させた。

3. 本編の実験結果より ERG および高浸透圧応答を指標とするかぎり硝子体灌流液中 GM 濃度 46  $\mu$ g/ml (100  $\mu$ M) は神経網膜のみならず RPE にも影響を与えないことが判明した。

4. 本編の実験結果と当教室の大野木のウサギ摘出眼杯灌流実験<sup>12)</sup>の結果を勘案すれば、硝子体灌流液中 GM 濃度 23  $\mu$ g/ml (50  $\mu$ M) は急性および慢性の両相において神経網膜および RPE に影響を与えないことが判明した。

## 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。御助言と御教示を賜りました白尾裕学士に深謝いたします。また本研究に御協力下さいました岡本剛学士、鳥崎真人学士、金子敏行学士、西村彰学士に感謝いたします。実験器具製作に御協力下さった水野清澄技官に感謝します。

## 文 献

1) Forster, R. K.: Endophthalmitis. In T. D. Duane & E. A. Jaeger (eds.), *Clinical Ophthalmology*, 1st ed., Vol. 4, chapter 24, pl-21, J. B. Lippincott, Philadelphia, 1988.

2) Cunha-Vaz, J.: The blood-ocular barriers. *Surv. Ophthalmol.*, **23**, 279-296 (1979).

3) Cunha-Vaz, J.: Site and function of the blood-retinal barriers. In J. G. Cunha-Vaz (ed.), *The Blood-Retinal Barriers*, NATO advanced study institutes series, series A, 1st ed., No. 32, p101-117, Plenum Press, New York, 1980.

4) 三国政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篁子: Gentamicin の基礎と臨床, 眼科領域における応用. *Chemotherapy*, **15**, 437-445 (1967).

5) 輪島良平: 硝子体手術の網膜への影響に関する研究, I. イヌ網膜電図 (electroretinogram) の基礎的研究, 網膜機能評価のための新しい実験モデル. *十全医会誌*, **100**, 352-372 (1991).

6) 輪島良平: 硝子体手術の網膜への影響に関する研究, II. 硝子体切除術の網膜への影響. *十全医会誌*, **100**, 373-392 (1991).

7) Barza, M., Baum, J. & Kane, A.: Inhibition of antibiotic activity in vitro by synthetic melanin. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **10**, 569-570 (1976).

8) 河崎一夫, 山本幸子, 米村大蔵: 網膜外層の新機能検査法. *日眼会誌*, **81**, 1303-1312 (1977).

9) 向 茂雄: 高浸透圧負荷に対する網膜色素上皮の電氣的応答. *日眼会誌*, **89**, 482-497 (1985).

10) 米村大蔵, 向 茂雄, 藤井 茂, 瀬川安則: ネコとウサギの高浸透圧応答について. *眼臨*, **80**, 130 (1986).

11) Shirao, Y. & Steinberg, R. H.: Mechanisms of effects of small hyperosmotic gradients on the chick RPE. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.*, **28**, 2015-2025 (1987).

12) 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).

13) Abrams, G. W., Topping, T. & Macherer, R.: An improved method for practice vitrectomy. *Arch. Ophthalmol.*, **96**, 521-525 (1978).

14) von Sallman, L., Meyer, K. & Di Grandi, J.: Experimental study on penicillin treatment of exogenous infection of vitreous. *Arch. Ophthalmol.*, **32**, 179-189 (1944).

15) Leopold, I. H.: Intravitreal penetration of penicillin and penicillin therapy of infections of

- vitreous. *Arch. Ophthalmol.*, **33**, 211-216 (1945).
- 16) **Sorsby, A. & Ungar, J.**: Intravitreal injection of penicillin, Study on the levels of concentration reached and therapeutic efficacy. *Br. J. Ophthalmol.*, **32**, 857-864 (1948).
- 17) **Peyman, G. A., May, D. R., Ericson, E. S. & Apple, D.**: Intraocular injection of gentamicin. *Arch. Ophthalmol.*, **92**, 42-47 (1974).
- 18) **Machemer, R., Buettner, H. & Norton, E. W. D.**: Vitrectomy, A pars plana approach. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Oto-laryngol.*, **75**, 813-820 (1971).
- 19) **Peyman, G. A., Vastine, D. W., Crouch, E. R. & Herbst, R. W. Jr.**: Clinical use of intravitreal antibiotics to treat bacterial endophthalmitis. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Oto-laryngol.*, **78**, 862-875 (1974).
- 20) **Peyman, G. A., Carroll, C. P. & Raichand, M.**: Prevention and management of traumatic endophthalmitis. *Ophthalmology*, **87**, 320-324 (1980).
- 21) **Eichenbaum, D. M., Jaffe, N. S., Clayman, H. M. & Light, D. S.**: Pars plana vitrectomy as a primary treatment for acute bacterial endophthalmitis. *Am. J. Ophthalmol.*, **86**, 167-171 (1978).
- 22) **Verbraeken, H., Karemera, A. & Rysselaere, M.**: Endophthalmitis and pars plana vitrectomy. *Bull. Soc. Belge Ophthalmol.*, **223-II**, 33-39 (1987).
- 23) **Diamond, J. G.**: Intraocular management of endophthalmitis. *Arch. Ophthalmol.*, **99**, 96-99 (1981).
- 24) **Lund, O. E. & Kamp, A.**: Vitrektomie bei Endophthalmitis. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, **182**, 30-35 (1983).
- 25) **Forster, R. K., Abbott, R. L. & Gelender, H.**: Management of infectious endophthalmitis. *Ophthalmology*, **87**, 313-319 (1980).
- 26) 井上幸次, 松本聖子, 斎藤喜博, 西川憲清, 田野保雄, 真鍋礼三: 術後眼内炎に対する硝子体切除術. *眼紀*, **34**, 536-542 (1983).
- 27) 花房 晶, 白井正彦, 宮沢文明, 村松隆次, 岩下正美, 鈴村弘隆: 術後眼内炎に対する Open-sky vitrectomy と抗生物質溶液による硝子体置換. *あたらしい眼科*, **1**, 717-722 (1984).
- 28) **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).
- 29) **Conway, B. P. & Campochiaro, P. A.**: Macular infarction after endophthalmitis treated with vitrectomy and intravitreal gentamicin. *Arch. Ophthalmol.*, **104**, 367-371 (1986).
- 30) **McDonald, H. R., Schatz, H., Allen, A. W., Chenoweth, R. G., Cohen, H. B., Crawford, J. B., Klein, R., May, D. R. & Snider, J. D. III.**: Retinal toxicity secondary to intraocular gentamicin injection. *Ophthalmology*, **93**, 871-877 (1986).
- 31) 望月清文, 鳥崎真人, 河崎一夫, 米村大蔵: 網膜におよぼす抗生物質の影響, In vivo ERG による検討, 硫酸ゲンタマイシン. *日眼会誌*, **90**, 1173-1178 (1986).
- 32) 米村大蔵, 河崎一夫, 望月清文, 鳥崎真人: 網膜におよぼす硫酸ゲンタマイシンの影響, 家兎 in vivo ERG による検討. *日眼会誌*, **89**, 1039-1045 (1985).
- 33) **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).
- 34) **Brown, K. T. & Wiesel, T. N.**: Localization of origins of electroretinogram components by intraretinal recording in the intact cat eye. *J. Physiol.*, **158**, 257-280 (1961).
- 35) **Miller, R. F. & Dowling, J. E.**: Intracellular responses of the Müller (glial) cells of Mudpuppy retina, Their relation to b-wave of the electroretinogram. *J. Neurophysiol.*, **33**, 323-341 (1970).
- 36) **Yonemura, D. & Kawasaki, K.**: New approaches to ophthalmic electrodiagnosis by retinal oscillatory potential, drug-induced responses from retinal pigment epithelium and cone potential. *Doc. Ophthalmol.*, **48**, 163-222 (1979).
- 37) **Griff, E. R. & Steinberg, R. H.**: Origin of the light peak, In vitro study of Gekko gekko. *J. Physiol.*, **331**, 637-652 (1982).
- 38) **Linsenmeier, R. A. & Steinberg, R. H.**: A light-evoked interaction of apical and basal membranes of retinal pigment epithelium, C-wave and light peak. *J. Neurophysiol.*, **50**, 136-147 (1983).
- 39) 西 麗子, 本田孔士, 千原悦夫, 根木 昭, 河野



$\mu\text{g/ml}$  ( $50\ \mu\text{M}$ ) (one pigmented rabbit, two albino rabbits), or  $46\ \mu\text{g/ml}$  ( $100\ \mu\text{M}$ ) (two pigmented rabbits, five albino rabbits, two dogs) showed any deterioration in the retinal electrical responses tested in the rabbits and dogs. The a-wave, b-wave and OP either diminished or disappeared by 14 days after surgery with an irrigation solution containing GM of  $185\ \mu\text{g/ml}$  ( $400\ \mu\text{M}$ ) in the albino rabbits. These findings indicate that an irrigation solution containing GM of  $46\ \mu\text{g/ml}$  ( $100\ \mu\text{M}$ ) does not affect the inner retina and the RPE. Our laboratory previously reported that the rabbit in-vitro ERG deteriorated with GM of  $46\ \mu\text{g/ml}$  ( $100\ \mu\text{M}$ ) but remained unaffected with GM of  $23\ \mu\text{g/ml}$  ( $50\ \mu\text{M}$ ). The results of the present paper in conjunction with those of the previous report from our laboratory indicate that GM of  $23\ \mu\text{g/ml}$  ( $50\ \mu\text{M}$ ) in an intraocular irrigation solution is non-toxic to the retina and is recommended for treatment of bacterial endophthalmitis.