

# Effects of Antibiotics on the In Vitro ERG

## I . Investigation of Penicillins on the Albino Rabbit Eye-Cup

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/2297/7875">http://hdl.handle.net/2297/7875</a>

# 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

金沢大学医学部眼科学講座 (主任: 米村大蔵教授)

大野木 淳 二

(昭和61年5月20日受付)

ペニシリン系抗生剤のうち、ペニシリン G (penicillin G, PC-G) カリウム, PC-G ナトリウム, 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) が白色家兎網膜におよぼす影響を, in vitro 網膜電図 (electroretinogram, ERG) の a 波, b 波, 律動様小波 (oscillatory potentials, OPs) および c 波を指標として検討した。2 個の浸漬液容器の間に装着した家兎 in vitro 眼杯 (網膜, 脈絡膜および強膜から成る) からの ERG を暗順応下において記録した。標準浸漬液として長山第 II 液 (NaCl 119.50 mM, KCl 3.60 mM, CaCl<sub>2</sub> 1.15 mM, MgSO<sub>4</sub> 1.06 mM, glucose 26.00 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25.10 mM, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 3.00 mM) を用いた。この長山第 II 液灌流中での波形を対照とし, 抗生剤添加液の灌流中の波形を検討した。PC-G カリウムおよび PC-G ナトリウム添加の場合, 0.1 mM では b 波および OPs は変化せず, 0.3 mM では OPs は軽度には減弱したが, 1 mM でも a 波, b 波および c 波は変化しなかった。すなわち PC-G による網膜侵襲は OPs の選択的減弱を主徴とした。MCIPC 添加の場合, 0.03 mM では b 波および OPs は変化しなかったが, 0.05 mM では両者は軽度には減弱した。SBPC 添加の場合, 1 mM では a 波, b 波, OPs および c 波は有意には変化しなかった。SBPC 3 mM および 6 mM 添加では b 波および OPs はともに減弱した。ERG 変化の程度は SBPC 濃度に依存するようにみえた。MCIPC および SBPC では, PC-G でみられたような OPs の選択的減弱を示さず, b 波および OPs はともに減弱した。以上の ERG 変化は可逆的であった。ERG に対する最小作用濃度を, ERG に変化をほとんど来さない (ERG 変動の程度が 10%以内にとどまる) 最高濃度と軽度の変化を来す (ERG 振幅が 20%以上 40%未満の減弱を示す) 最低濃度との中間値と定め, 抗生剤を安全に投与できであろう限界値と考えた。ERG に対する最小作用濃度は, PC-G では 0.2 mM, MCIPC では 0.04 mM および SBPC では 2 mM であった。SBPC の ERG に対する最小作用濃度 (2 mM, 約 920 μg/ml) は, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* などに対する SBPC の最小発育阻止濃度を凌駕するものであった。

---

**Key words** penicillin G, cloxacillin sodium, disodium sulbenicillin, eye-cup, electroretinogram, minimum inhibitory concentration

---

硝子体手術の普及に伴い, 硝子体腔内灌流および硝子体内注入に用いる抗生剤の種類とその至適濃度の決定が重要となっている。電気生理学的検査法は, 鋭敏性, 定量性, 応用性などに有用な特質を有する (第 II 編<sup>1)</sup>参照) が, なかなく in vitro 網膜電図 (electroretinogram, ERG) 観察法では in vivo 観察法に比べて, 以下のような利点が幾つか挙げられる。すなわち,

1) 網膜におよぼす薬物の直接作用がより正確であること, 換言すれば, in vivo では眼内投与された薬物はクリアランスなどの機序により, その眼内濃度は時間経過とともに変動を認めるのに対し, in vitro では随意の濃度を維持でき, その網膜におよぼす直接作用を観察できること, 2) 網膜面における刺激光強度の直接測定が可能であること, 3) 中間透光体の波長吸収特

---

Abbreviations: AGs, aminoglycosides; CBPC, disodium carbenicillin; ERG, electroretinogram; ERP, early receptor potential; GM, gentamicin sulfate; MBC, minimum bactericidal concentration; MCIPC, cloxacillin sodium; MIC, minimum inhibitory concent-

性が除外されること、くわえて4)網膜の環境(pH, 温度, 酸素濃度, 浸透圧など)の設定が正確であることなどである。ゆえに *in vitro* ERG は網膜におよぼす抗生剤の直接作用を探究するための有力な手段となりうる。さらに, *in vitro* ERG の変化の有無やその程度を指標とすることによって, 抗生剤の眼内投与に際する適切な安全濃度の決定のために役立つであろう。

ペニシリン系抗生剤 (penicillins, PC 剤), セファロスポリン系抗生剤, アミノグリコシド系抗生剤 (aminoglycosides, AGs 剤) および抗真菌剤などの人眼での眼球内投与症例が報告されてきた<sup>2)~5)</sup>。また *in vivo* ERG (主に b 波) や組織所見を指標として抗生剤の有効かつ毒性のない眼内使用濃度を調べた動物実験は若干みられるが<sup>6)~8)</sup>、本報のごとく *in vitro* ERG の a 波, b 波, c 波および環境変化に敏感な律動様小波 (oscillatory potentials, OPs) を指標として, 眼内投与に際しての抗生剤の濃度と網膜障害の関係および最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) に関して検討された報告は著者の知る限りでは他にみあたらない。本報では上記抗生剤の各系統から若干の抗生剤を選出し, *in vitro* ERG の上記諸成分を指標として抗生剤の有効かつ無害な濃度について検索した。本報での成績は, 眼科手術学 (特に眼内手術に関して) の基礎的知見を提供するであろう。

米村ら<sup>9)</sup>は, PC 剤すなわちペニシリン G (penicillin G, PC-G) カリウム, プロカイン PC-G およびクロキサシリンナトリウム (cloxacillin sodium, MCIPC) の網膜障害について *in vitro* ERG の変化を報告したが, グラム陰性桿菌に対して有効な抗生剤に関しては言及していない。したがって, さらに広域なスペクトルを有する抗生剤に関する資料が望まれる。この点を考慮して, 本編において著者は, 上記の PC-G カリウム, PC-G ナトリウムおよび MCIPC の他に, さらにグラム陰性桿菌を含む広域スペクトルを有する PC 剤の一つとして, スルペニシリンナトリウム (disodium sulbenicillin, SBPC) を選び, これらの抗生剤が網膜におよぼす急性障害を *in vitro* ERG の a 波, b 波, OPs および c 波を指標として検討した。ただし, 早期視細胞電位<sup>10)</sup> (early receptor potential, ERP) の記録は, 摘出眼でも不可能ではないとはいえ, 非常に強力な刺激光を用いるため, 回復過程において長時間の影響を被るので, 急性実験には用い難いと判断された。ゆえに, 本報 (第 I ~ V<sup>11)~13)</sup> 編) においては, *in vitro* ERG 成分のうち, ERP を除き, a 波, b 波, OPs およ

び c 波を指標として検討を加えることとした。

#### 材料および方法

体重 2 ~ 3 kg の成熟白色家兎 (家兎) 20 羽 39 眼を用いた。眼杯 (網膜, 脈絡膜および強膜から成る) の作製方法, 浸漬液容器 (硝子体側および強膜側の浸漬液容積はともに 125 ml で各容器はともに浸漬液で 100 ml 満たされている) および灌流装置は柴田<sup>14)</sup>に準じた。実験中浸漬液の温度は  $31 \pm 1^\circ\text{C}$  に保持された<sup>14)</sup>。また浸漬液を毎分 50 ml の割合 (硝子体側および強膜側容器で各 25 ml/min) で絶えず灌流し, 浸漬液には 100% 酸素ガスを 1.0 l/min の割合で通気し, 浸漬液 pH を 8.0 ~ 8.2 に維持した<sup>15)</sup>。

ERG は, 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 (日本光電, 臨床心電図用円盤状電極 NS type) によって導出された。直流増幅器 (日本光電, RDU-5) を用いて, 白色弱刺激光 (網膜面照度  $1.0 \times 10^{-3}$  lux, 持続時間 400 ~ 500 msec の矩形波光) による b 波ならびに白色強刺激光 (網膜面照度  $3.3 \times 10^2$  lux, 持続時間 200 msec の矩形波光) による a 波, b 波および一部の実験では c 波をも絶対暗所で記録した。なお, 強刺激光による記録の際には同時に OPs を時定数 3 msec または 20 msec の交流増幅器 (日本光電, AB-622M) を用いて記録した。刺激光用光源として安定化電源にて点灯したキセノン・アーク灯 (三双電機製作所, Xenon ARC 45) を用いた。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>16)</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, 第 I ~ IV<sup>11)~12)</sup> 編では b 波に関して弱光刺激および強光刺激の両条件下にて検討を加えることとした。

本編においては, 対照浸漬液として長山第 II 液<sup>17)</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,  $\text{CaCl}_2$  1.15,  $\text{MgSO}_4$  1.06, glucose 26.00,  $\text{NaHCO}_3$  25.10 および  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  3.00 から成る。ペニシリン系抗生剤として, PC-G カリウム (結晶ペニシリン G カリウム明治<sup>®</sup> 20 万単位, 明治製薬), PC-G ナトリウム (PC-G ナトリウム<sup>®</sup> 1000 万単位, Sigma 社), MCIPC [メトシリン S<sup>®</sup> 250 mg (力価), 明治製薬] および SBPC [リラシリン<sup>®</sup> 2 g (力価), 武田薬品] を使用した。家兎眼杯を長山第 II 液中に 15 分 ~ 30 分間保持した後に対照波形をまず記録した。次いで, 抗生剤を添加した長山第 II 液の灌流開始

ration; OPs, oscillatory potentials; PC, penicillins; PC-G, penicillin G; SBPC, disodium sulbenicillin; VEP, visually evoked potential.

15分後に弱刺激による ERG を、その3分後に強刺激による ERG を観察した。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 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。また長山第II液の浸透圧を氷点降下法によるオスモメーター (Knauer 社) を用いて実測したところ、 $300 \pm 3$  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うる範囲内にとどめるために、柴田<sup>14)</sup>の報告を考慮して、抗生剤添加による浸透圧上昇が20 mOsmol を越えない濃度となるようにした。また、浸漬液の pH の測定には pH メーター (堀場製作所, type F-7) を用いた。

本編では抗生剤濃度は mM で示された。また本実験条件下では、a 波, b 波, OPs および一部の実験では c 波において10%範囲内の変動は有意とみなされなかった。本報では、各濃度の抗生剤添加による ERG 変化の程度を grade 0~3 に区分して評価した。すなわち grade 0 は ERG 変動の程度が10%以内にとどまるものに、grade 1 は ERG 振幅が20%以上40%未満の減弱を示すものに、grade 2 は ERG 振幅が40%以上70%未満の減弱を示すものに、および grade 3 は ERG 振幅が70%以上の減弱を示すものに対応する。この程度分類にもとづいて、本報では抗生剤の ERG に対する最小作用濃度を、ERG に変化をほとんど来さない (grade 0 に相当する) 最高濃度と軽度の変化を来す (grade 1 に相当する) 最低濃度との中間値とした。

## 成 績

網膜側浸漬液容器内浸漬液の pH および浸透圧は長山第II液ではそれぞれ8.0~8.2 および  $300 \pm 3$  mOsmol であり、PC-G, MCIPC または SBPC (3 および 6 mM 以外) 灌流中においても本編で用いた濃度では長山第II液中の実測値 (上記) 内にとどまった。6 mM SBPC 添加液では長山第II液のそれに比べ18 mOsmol 程度の浸透圧上昇を認めた。

### 1. PC-G カリウムおよび PC-G ナトリウム

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。

b 波に関しては、PC-G カリウム 1 mM では、その振幅および頂点潜時は弱刺激、強刺激ともに変化しなかった (図1 A, 1 B)。

OPs に関しては、PC-G カリウム 0.1 mM では変化なく、0.3 mM では  $O_3$  および  $O_4$  の振幅は軽度に低下したが、その頂点潜時は変わらなかった (図略)。1 mM では OPs 振幅は著しく低下したが、その頂点潜時は有意に変化しなかった。これらの変化は対照液の再灌流後に軽減した。すなわち、変化は可逆的であった (図1 C)。OPs 振幅の変化の程度は本剤の濃度に依存するようにみえた。

a 波に関しては、PC-G カリウム 1 mM 以下では振幅および頂点潜時は変化しなかった。

また c 波は、PC-G カリウム 1 mM では有意に変化しなかった (図1 D)。

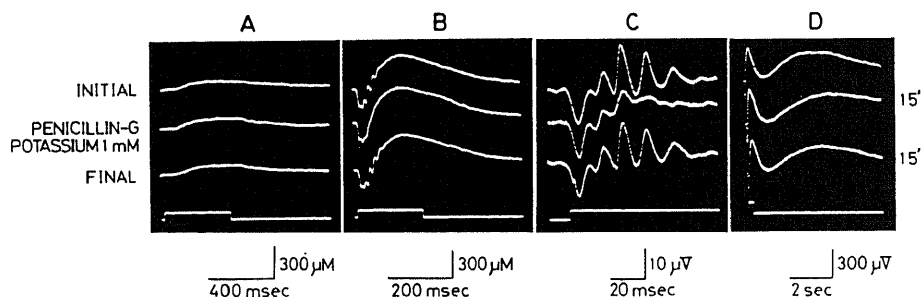


Fig. 1. Effect of penicillin G potassium on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. While the a- and b-waves were unchanged (A, B), the oscillatory potentials were selectively diminished (C) by 1.0 mM penicillin G potassium. The c-wave, which slowly rises after the b-wave, was not deteriorated by 1.0 mM penicillin G potassium (D). Responses in A~D were obtained from the same eye-cup. The uppermost traces show responses during initial perfusion with the control solution (Nagayama's solution). The second traces show responses during perfusion with an antibiotic-containing solution. The lowest traces show responses after the antibiotic was washed out by perfusion with Nagayama's solution. Numerals at the right indicate the time (minutes) after onset of perfusion with Nagayama's solution or an antibiotic-containing solution. These hold in all figures in the present paper. The stimulus intensity was  $1.0 \times 10^{-3}$  lux in A and  $3.3 \times 10^2$  in the others (B, C, D). Direct-coupled amplification was used in A, B and D. The amplifier time constant was 3 msec in C.

PC-G ナトリウム添加による ERG は、上記の PC-G カリウムによるものと同様の成績を示した (図 2)。

## II. MCIPC

18 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。

b 波に関しては、MCIPC 0.03 mM では変化なく、0.05 mM および 0.5 mM ではその振幅は軽度低下したが、頂点潜時は変わらなかった (図略)。1 mM では b 波振幅は低下したが、その頂点潜時は変わらなかった (図 3 A, 3 B)。この b 波振幅の変化は対照液の灌流にもどすと軽減した。すなわち、上記の変化はほぼ可逆的であった (図 3 A, 3 B)。

OPs に関しては、MCIPC 0.03 mM では変化なく (図略)、0.05 mM (図略) および 1 mM (図 3 C) ではいずれも OPs 振幅は低下したが、その頂点潜時は変化しなかった。対照液の再灌流後、OPs 振幅は回復した。すなわち、変化は可逆的であった。

a 波に関しては、MCIPC 0.5 mM 以下では振幅および頂点潜時は変化せず、1 mM では振幅は低下したが、その頂点潜時は有意に変わらなかった (図 3)。この a 波振幅の変化は対照液の再灌流後に軽減した。すなわち、変化は可逆的であった (図 3)。

また c 波は、MCIPC 1 mM では有意に変化しなかった (図 3 D)。

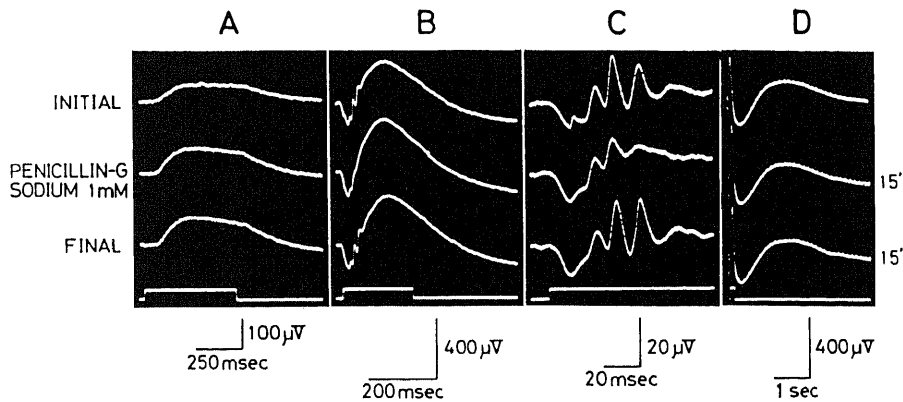


Fig. 2. Effect of penicillin G sodium on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. While the a- and b-waves were unchanged (A, B), the oscillatory potentials were selectively diminished (C) by 1.0 mM penicillin G sodium. The c-wave was not deteriorated by 1.0 mM penicillin G sodium (D). Other conditions were the same as in Fig. 1.

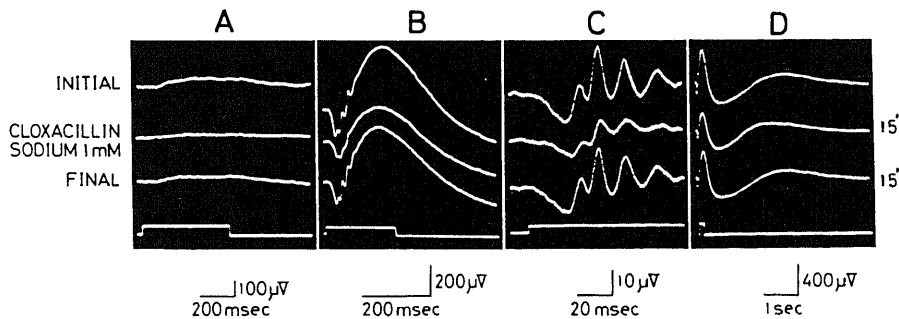


Fig. 3. Effect of cloxacillin sodium (MCIPC) on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The suppression of the b-wave by 1.0 mM MCIPC was reversible at the low (A) and high (B) stimulus intensity. The oscillatory potentials were also reduced by 1.0 mM MCIPC (C). The c-wave, however, was unchanged (D). Other conditions were the same as in Fig. 1.

### III. SBPC

9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。

b波に関しては、SBPC 1 mM ではその振幅および頂点潜時は弱刺激にても強刺激にても変化を呈さなかった (図 4 A, 4 B)。3 mM ではb波振幅は軽度低下したが、b波頂点潜時は有意に変化しなかった (図 5)。6 mM ではとくに強刺激光でb波振幅は低下したが、その頂点潜時は変わらなかった (図 6)。上記のb波振幅の変化は対照液の再灌流後に軽減した。すなわち、変化は可逆的であった (図 5, 6)。

OPsに関しては、SBPC 1 mM では振幅および頂点潜時は有意に変わらなかった (図 4 C)。3 mM ではとくにO<sub>2</sub>およびO<sub>3</sub>の振幅は低下し、O<sub>2</sub>以下の頂点潜時は延長した (図 7)。6 mM ではO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>およびO<sub>4</sub>の振幅は明らかに低下し、O<sub>2</sub>以下の頂点潜時は延長した (図 8)。上記のOPs変化は対照液の再灌流後に軽減し、変化は可逆的であった (図 7, 8)。

a波に関しては、SBPC 6 mM でも振幅および頂点潜時は有意に変わらなかった (図 6, 図 8)。

またc波は、SBPC 1 mM では変化しなかった (図 4 D)。

### 考 察

家兎の網膜<sup>18)</sup>、ヒルの脊髄<sup>19)</sup>およびサンショウウオの視神経<sup>20)</sup>では、細胞外液と浸漬液は大部分数十秒以内に交換すると言われる。また、家兎硝子体内に注入されたペロキシンダーゼ (molecular weight, 40000<sup>21)</sup>; molecular size, 25~30 Å<sup>22)</sup>) は、注入後 15分 で網膜色素上皮細胞間 tight junction まで到達することが観察されている<sup>22)</sup>。ゆえに、本報 (第 I ~ V<sup>11)-13)</sup>編) においても浸漬液に添加された諸抗生剤は、それらの

molecular weight および molecular size (molecular weight および molecular size の一番大きいものとしてアンホテリシン B<sup>12)</sup>ではそれぞれ 924, 28 Å<sup>23)</sup>である) を考慮すると、ERG 記録時点である灌流開始 15~18分後においては網膜全層に到達すると考えてよい。

抗生剤が網膜におよぼす急性障害を評価するに当たっては、ERGに影響をおよぼすとされる薬物自体の特性以外の要因 (pH および浸透圧) について予め検討しておく必要がある。まず pH に関して考察する。長山第 II 液<sup>17)</sup>は通気前では pH 7.4 であるが、100%酸素ガスの通気によりアルカリ側 (pH 8.0~8.2) へ傾いていく。Kato ら<sup>24)</sup>は神経節細胞を含めて網膜機能を保持するためには若干アルカリ側の浸漬液 (pH 8.0) が好ましいと指摘した。本実験においても、すでに川口ら<sup>19)</sup>が示したように安定な in vitro ERG を長時間保持するためには浸漬液 pH を 8.0~8.2 に維持する必要がある。これは上記の Kato ら<sup>24)</sup>、さらに高橋ら<sup>25)</sup>、Hanawa ら<sup>26)</sup>および井口ら<sup>27)</sup>の所論に一致する。次に、網膜が浸透圧に対して感受性が高いことから、諸種薬物の影響を見るにあたっては、薬物自体の特性の他に、浸透圧の影響についても考慮されねばならない。柴田<sup>14)</sup>によると、浸透圧増加が 20 mOsmol 以下であれば ERG (a波, b波および OPs) に対する浸透圧の影響はほとんど認められず、20 mOsmol を越えるとまず b波振幅の軽度減弱がみられた。また Kato ら<sup>24)</sup>は 30 mOsmol 以上に浸透圧が上昇するとコイ遊離網膜の b波および神経節細胞放電の減弱をみた。したがって、SBPC 6 mM (浸透圧 18 mOsmol 上昇) による ERG 変化 (図 6, 図 8) は、SBPC 添加による浸透圧増加に起因するものではなく、SBPC 自体の網膜障害に基づくものであるとよい。以上のことから、本編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

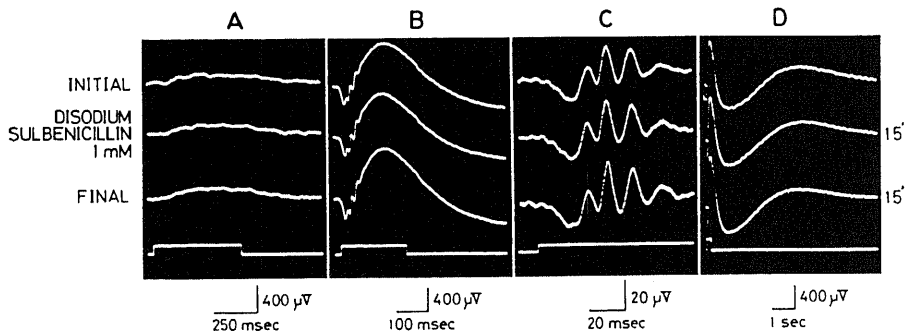


Fig. 4. Effect of disodium sulbenicillin (SBPC, 1 mM) on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-wave, b-wave, oscillatory potentials and c-wave were not deteriorated by 1.0 mM SBPC. Other conditions were the same as in Fig. 1.

と解される。

本実験の目的は各抗生剤の最小作用濃度を決定することにあるが、各濃度の抗生剤が ERG 記録時点において果たして失活されないままに予測濃度で網膜に作用しているか否かが検討されねばならない。ペニシリン類の分解は、温度、pH ならびに溶液中の緩衝塩および糖類の存在によって影響を受ける。Yamana ら<sup>20)</sup>は SBPC の pH 依存性の分解速度定数 ( $K_{pH}$ ) がアルカリ性領域で PC-G などのそれに近似することを指摘した。また糖類による SBPC の分解に関する報告はこれまでにみあたらないが、SBPC の分解機序がアルカリ性領域で PC-G のそれに類似すること<sup>20)</sup>および長山第 II 液に含まれるブドウ糖は低濃度である (26 mM, 約 0.4% に相当する<sup>17)</sup>) ことを勘案すれば、アルカリ性領域での糖類による SBPC 失活の触媒作用は PC-G

同様にほとんど無視できる程度であると考えられる。ゆえに、SBPC の場合、PC-G の場合<sup>9)</sup>と同様に理論的にも少なくとも本実験条件 (温度  $31 \pm 1^\circ\text{C}$ , pH 8.0~8.2, 作用時間約 20 分) 下では分解による抗生剤の濃度低下はほとんど無視されうる程度であると考えられる。一方、米村ら<sup>9)</sup>に準じて、本実験条件下における PC-G および SBPC の灌流中の網膜側浸漬液容器内での抗生剤濃度の推移を高速液体クロマトグラフィー法を用いて米村ら<sup>29)</sup>が実測した結果、網膜側浸漬液容器内の抗生剤濃度は ERG 記録時点 (灌流開始 15~18 分後) で原液濃度の 90% を越えており、実測値は mass-balance の式<sup>9)</sup>から導かれた理論値とよく対応した。以上のことから、本実験で用いた灌流中の抗生剤はほとんど失活されずに予測濃度に達し網膜に作用したと考えてよいことがわかる。

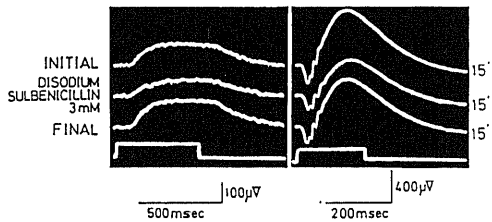


Fig. 5. Effect of disodium sulbenicillin (SBPC, 3.0 mM) on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The b-wave was reversibly suppressed by 3.0 mM SBPC; the a-wave was unchanged. The stimulus intensity was  $1.0 \times 10^{-3}$  lux in the left figure and  $3.3 \times 10^2$  lux in the right. Direct-coupled amplification.

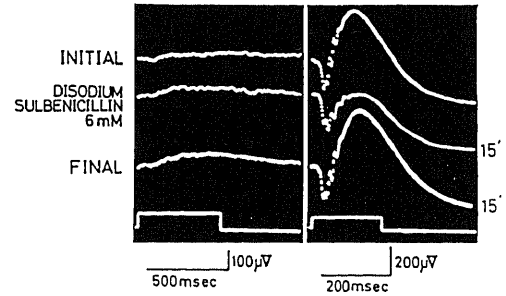


Fig. 6. Effect of disodium sulbenicillin (SBPC, 6.0 mM) on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The photopic b-wave was reduced by 6.0 mM SBPC; the a-wave was unchanged. Other conditions were the same as in Fig. 5.

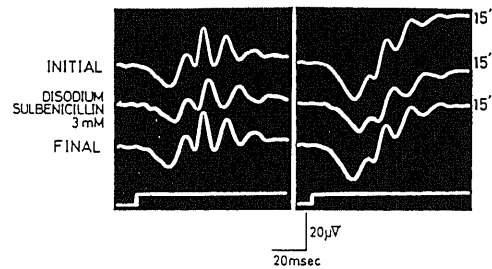


Fig. 7. Effect of disodium sulbenicillin (SBPC, 3.0 mM) on the oscillatory potentials of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The oscillatory potentials were slightly suppressed by 3.0 mM SBPC. The peak latencies were delayed. The stimulus intensity was  $3.3 \times 10^2$  lux. The amplifier time constant was 3 msec in the left figure and 20 msec in the right.

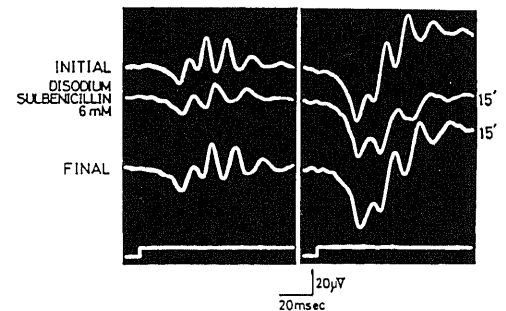


Fig. 8. Effect of disodium sulbenicillin (SBPC, 6.0 mM) on the oscillatory potentials of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The oscillatory potentials were reduced by 6.0 mM SBPC. The peak latencies were delayed. Other conditions were the same as in Fig. 7.

薬物の定量的な毒性評価方法としては、Litchfieldら<sup>30)</sup>や張ら<sup>31)</sup>が用いたようなED<sub>50</sub>(毒性効果50%を発現するのに要する用量)および信頼限界を指標とする方法もあるが、上記のLitchfieldら<sup>30)</sup>の定量的評価法は毒性を発現する用量範囲での評価であり、したがって安全量の評価を目的とする臨床応用に適用するには問題があるとみなされる。ゆえに、第I~IV<sup>11)11)12)</sup>ではERGに変化をほとんど来さない(ERG変動の程度が10%以内にとどまる、grade 0に相当する)最高濃度と軽度の変化を来す(ERG振幅が20%以上40%未満減弱する、grade 1に相当する)最低濃度との中間値を、ERGに対する最小作用濃度と定め、抗生剤を安全に投与できるであろう限界値と考えた。本編ではこのERGに対する最小作用濃度を指標として、個々のPC剤が網膜におよぼす急性障害に関して比較・検討した。

PC剤は抗菌スペクトルなどの特徴から3群に大別される。すなわち第1群としてベンジルペニシリン(PC-Gカリウム、PC-Gナトリウムなど)、第2群としてPC-G耐性ブドウ球菌に有効なもの(メチシリン、オキサシリン、クロキサシリンなど)および第3群として広域スペクトルを有するペニシリン群(カルペニシリン、スルペニシリン、ピペラシリンなど)である。上記3群のそれぞれの代表として、第1群からPC-Gカリウム(図1)およびPC-Gナトリウム(図2)を、

第2群からMCIPC(図3)を、第3群からSBPC(図4~8)を選出し、これらの抗生剤が家兎in vitro ERGにおよぼす影響を調査した。本編ではa波、b波およびOPsを指標として、また一部の実験ではc波をも指標として検索したが、とくにb波およびOPsが抗生剤に対して高い感受性を示した。また、本編で用いたPC-G、MCIPCおよびSBPCによるb波の変化は弱光刺激にても強光刺激にてもほぼ同様な傾向(PC-Gではともに変化なし、MCIPCおよびSBPCではともに減弱)を呈した。この点を考慮して、表1はb波およびOPsの振幅ならびに頂点潜時を指標として各濃度のPC剤による変化の有無や程度を一覧表としてまとめたものである。まず、第1群の代表としてPC-Gについて述べる。前報<sup>9)</sup>で示したように[K<sup>+</sup>]1mM増加ではERG変化はみられなかったから、PC-Gカリウム1mMによるERG変化(図1)はPC-G自体によるERG変化を反映すると考える。またPC-Gナトリウム1mM添加(図2)は上記のPC-Gカリウム1mM添加(図1)と同様の成績を示した。ゆえに、PC-GによってOPsはb波に比べ変化を受けやすいといえる。PC-GによるOPsの選択的減弱はa波およびb波を障害しない段階ですでに認められたから、視細胞での障害に基づくものというより、OPs発生源に関与する部位での障害に起因すると示唆される。さらに、OPsの

Table 1. Effects of Penicillins on the b-wave and the oscillatory potentials (OPs) of the albino rabbit

Antibiotic	Concentration (mM)		0.03	0.05	0.1	0.3	0.5	1.0	3.0	6.0
	ERG									
Penicillin G potassium or sodium	b-wave	Amplitude	—	—	→	→	→	→	—	—
		Peak latency	—	—	N	N	N	N	—	—
	OPs	Amplitude	—	—	→	↓	↓↓	↓↓↓	—	—
		Peak latency	—	—	N	N	N	N	—	—
Cloxacillin sodium	b-wave	Amplitude	→	↓	↓	↓	↓	↓↓	—	—
		Peak latency	N	N	N	N	N	N	—	—
	OPs	Amplitude	→	↓	↓	↓	↓	↓↓	—	—
		Peak latency	N	N	N	N	N	N	—	—
Disodium sulbenicillin	b-wave	Amplitude	—	—	—	—	—	→	↓	↓↓
		Peak latency	—	—	—	—	—	N	N	N
	OPs	Amplitude	—	—	—	—	—	→	↓	↓↓
		Peak latency	—	—	—	—	—	N	D	D

(1) Classification of amplitudes:

→, amplitude was within 90—110% of the control level;

↓, amplitude decreased to 61—80% of the control level;

↓↓, amplitude decreased to 31—60% of the control level;

↓↓↓, amplitude decreased to 30% of the control level or less.

(2) Classification of peak latencies:

N, peak latency was within the normal limit,

D, peak latency was delayed.



起源が網膜の postsynaptic な神経細胞由来である<sup>321-361</sup>ことを考慮に入れば、PC-G は主に網膜内層の神経要素に作用すると推定される。また、b 波が減弱せずに OPs のみが選択的に減弱する場合として、(1)抑制性神経伝達物質 (glycine,  $\beta$ -alanine, GABA など) 添加<sup>16137</sup>、(2) pentobarbital (Nembutal<sup>®</sup>) 添加<sup>38</sup>、(3) 網膜直流通電<sup>39</sup> (強膜側から硝子体内に向かう方向の通電)、(4) 糖尿病性網膜症の初期<sup>32</sup>、(5) 低濃度酸素呼吸<sup>40</sup>、(6) 脈なし病の初期<sup>32</sup>などが記載されているが、OPs の選択的減弱を示すものとして以上の他に、さらに本編で示したように PC-G 添加の場合も追加されよう。糖尿病性網膜症においては OPs の選択的な異常を認めるので<sup>32</sup>、糖尿病性網膜症が存在する場合は PC-G による網膜障害の有無や程度の判定に慎重をきすべきである。また PC-G 1 mM 添加は c 波を変化させなかったから、この濃度では c 波発現に関与する網膜色素上皮層の機能には障害がおよんでいないと解される。

次に、第 2 群の代表として、MCIPC は、PC-G (0.3 mM) に比べ b 波および OPs の変化を低濃度 (0.05 mM) で惹起した。しかし、1 mM 添加時の ERG 変化の程度をみるに、PC-G (図 1, 2) に比べ MCIPC (図 3) は OPs を比較的軽度で減弱させたにすぎなかった。MCIPC は PC-G でみられるような OPs の選択的減弱を惹起しないのであり、PC-G に比べ OPs に与える障害が弱いといえる。また MCIPC 1 mM 添加時、a 波振幅は減弱したが、c 波は変化しなかったから、この濃度ではなんらかの視細胞での障害が危惧されるが、網膜色素上皮には認めるべき障害がおよんでいないと解される。

次に第 3 群の代表として、SBPC の最小作用濃度は 2 mM であり、PC-G のそれ (0.2 mM) に比べ高い値 (約 10 倍) を示すので、SBPC では PC-G に比べ網膜に与える障害が弱いと解される。また SBPC は PC-G でみられるような OPs の選択的減弱を示さない点では MCIPC と一致する。SBPC 3 mM および 6 mM 添加では a 波を除いて b 波および OPs がともに減弱した (図 5~8) から、比較的高濃度の SBPC 添加では視細胞へではなくて網膜内層への侵襲が示唆される。また比較的低濃度の SBPC 1 mM では c 波は変化しなかった (図 4 D) から、この濃度では網膜色素上皮にあってもごく軽微な障害しかおよぼさないとと思われる。PC 剤では一般的に中枢神経系統への毒性が注意され<sup>4142</sup>、網膜においても多少にかかわらず神経要素への障害はいなめないが、本編で示したように OPs を障害させる程度からすれば、PC-G に比べ SBPC は MCIPC と同様に網膜の神経要素への障害が弱いこ

と判明した (表 1)。

以上、本編での成績をもとに、3 群の PC 剤による網膜への影響について考察を加えた。PC-G では OPs の選択的減弱が特徴であったが、MCIPC および SBPC では PC-G でみられるような OPs の選択的減弱がなく、b 波および OPs の変化がともにみられた。さらに、これらの PC 剤のうち SBPC では *in vitro* ERG を指標とする限り網膜に与える障害が最も弱いといえる。一方、PC-G による網膜侵襲は、OPs の選択的減弱を主徴とした点においては GABA によるそれと一致する<sup>16137</sup>。現時点では、PC-G による網膜侵襲と MCIPC および SBPC によるそれらとの相違の真の成因は不明である。しかし、その一つの可能な説明法としては、Curtis ら<sup>43</sup> および Berger ら<sup>44</sup> の研究から推して、これら 3 群の PC 剤のうちとりわけ PC-G は網膜に対して GABA と共通した作用部位を有するのではないかと推測される。

SBPC に関する栗原ら<sup>45</sup>の臨床使用例をみるに、全眼球炎の 2 症例に対し 0.3~0.5% (約 6.6~11 mM に相当する) SBPC 溶液灌流下での硝子体手術の施行によって、術後視力改善が得られたという。また栗原ら<sup>45</sup>は抗菌スペクトルの広さ、細胞毒性、抗原性などを考慮した上で SBPC を選択し、前房内注入を含む種々の抗生剤眼内注入例を参考として、眼内注入における抗生剤の最大許容限界濃度を 0.3~0.5% と定めたが、なおこの点については検討を要するとした。しかし、栗原ら<sup>45</sup>が用いた SBPC 濃度 (約 6.6~11 mM) は、本編で示した電気生理学的立場からの検索上安全とみなされる濃度 (SBPC の家兎 ERG に対する最小作用濃度 2 mM) を上回るものであることを指摘したい。他方、SBPC に関連した毒性に関する研究として、当教室の河崎ら<sup>46</sup>は SBPC の硝子体内注入が網膜におよぼす影響を、家兎 *in vivo* ERG および視覚誘発電位 (visually evoked potential, VEP) を指標として検索したが、SBPC 3 mM では a 波、b 波、OPs および VEP は変化せず 5 mM では b 波および OPs は減弱したが、VEP の早期成分はほとんど変化しなかったと述べた。河崎ら<sup>46</sup>の SBPC の *in vivo* ERG に対する最小作用濃度 (4 mM) は、本編での *in vitro* ERG に対するもの (2 mM) より高い値 (約 2 倍) であった。また OPs は視細胞よりも postsynaptically に起こっているが、視神経節細胞由来であると考えにくいことから<sup>47</sup>、本編での *in vitro* ERG 成績と上記の河崎ら<sup>46</sup>の結果とを合わせ考えれば、SBPC 2 mM の眼内投与はある程度まで網膜全層に許容されるのではないかと推測される。さらに鳥崎ら<sup>48</sup>の家兎を用いた慢性実験 (硝子体内注入後 21 日まで) によれば、SBPC 11.7 mg/

0.1 ml 硝子体内注入(約 15 mM)は可逆的な in vivo ERG 変化を呈したという。ゆえに、鳥崎ら<sup>48)</sup>の報告をも合わせ考えれば、SBPC 2 mM の眼内投与は臨床上で十分に許容されると推断される。また本実験で用いた SBPC は構造上カルペニシリンナトリウム (disodium carbenicillin, CBPC) に類似し、抗菌スペクトルや MIC などに関して両者が度々比較されている。三国ら<sup>49)</sup>や Tsuchiya ら<sup>50)</sup>によれば、SBPC は CBPC にかなり類似した抗菌スペクトルを有し *Pseudomonas* に対しては両剤とも類似的抗菌作用を示すが、SBPC は、 $\beta$ -lactamase に対してより安定であるため、PC-G 耐性ブドウ球菌に対する抗菌力においては CBPC にまさるといふ。Schenk ら<sup>6)</sup>は実験的な CBPC 5.0 mg/0.1 ml 硝子体内注入眼 (1.4 ml の家兎硝子体中に均等に分布したとすれば、約 7.9 mM) では in vivo ERG (b 波) にも、組織学的にも網膜毒性を認めなかった。Cunha-Vaz ら<sup>51)</sup>のフルオレセイン 硝子体内注入実験および in vitro と in vivo で薬物の影響を比較した森田ら<sup>52)</sup>の所論を考慮すれば、in vitro 実験と in vivo 実験とで薬物の安全度に関する濃度の評価において 1 桁程度の差がみられても不合理ではないと判断される。ゆえに本編での in vitro ERG (灌流法、SBPC の最小作用濃度約 2 mM) と河崎ら<sup>49)</sup>および Schenk ら<sup>6)</sup>の in vivo ERG (硝子体内注入法、SBPC の最小作用濃度約 4 mM、CBPC 約 7.9 mM で ERG 不変) における濃度差の説明は容易であろう。また、臨床应用到際しては、Waring<sup>53)</sup>は諸家の基礎的および臨床的資料をもとに、CBPC の安全な硝子体内注入量が 2.0 mg/0.1 ml (4.0 ml の人眼硝子体中に均等に分布したとすれば、約 1.2 mM) であると述べた。異なった薬剤を比較しているが、Waring<sup>53)</sup>の推奨する上記の CBPC で得た安全な注入量 (2.0 mg/0.1 ml) は、本編での SBPC の成績を参考にしても、臨床上大過はないかと推定される。

実地应用到際して、本編で安全とみなされる SBPC の最小作用濃度 (2 mM) は、果たして原因菌に対して有効に抗菌力を発揮しうるか否かが重要な論点となるので、若干の菌株に対する SBPC の MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) を文献的に挙げ、SBPC の最小作用濃度 (2 mM) とを以下に比較・検討する。Tsuchiya ら<sup>50)</sup>によれば、SBPC の MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) は例えば *Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*) FDA 209P, *Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*) および *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) No. 12 に対しては、それぞれ 3.12, 1.56 および 50 である。また西野ら<sup>54)</sup>によれば *Staphylococcus epidermidis* (*Staph. epidermidis*) に対しては SBPC の MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) は 25 である。これらを採用すると、SBPC の家兎 ERG に対する最小

作用濃度 (2 mM) (表 1) と上記の MIC 値との比は *Staph. aureus* FDA 209P, *Str. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* No. 12 および *Staph. epidermidis* ではそれぞれ 294 倍, 588 倍, 18 倍および 36 倍となる。また土屋ら<sup>55)</sup>によると、SBPC の *Ps. aeruginosa* に対する最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration, MBC) は接種菌量および薬剤と菌との接触時間などに依存するとし、例えば、 $10^8$  CFU/ml *Ps. aeruginosa* に対して 4 時間接触した場合には SBPC の MBC は 100~200  $\mu\text{g/ml}$  の値を示すものが最も多いという。土屋ら<sup>55)</sup>の報告にもとづけば、SBPC の ERG に対する最小作用濃度 (2 mM) は感受性のある *Ps. aeruginosa* に対する MBC (100~200  $\mu\text{g/ml}$ ) を凌駕する (4.5~9 倍) といえる。

SBPC はグラム陰性桿菌を含む広い抗菌スペクトルを有し、とくに眼科領域で問題とされる *Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* などに対しても抗菌力を発揮することや、本編で示したように ERG に対する SBPC の最小作用濃度 (2 mM) がこれらの菌株の MIC を凌駕していたことから、SBPC は感染治療および予防の目的に硝子体手術時に使用するべき抗生剤の候補となりうるものであろう。しかし、*Pseudomonas* 感染が明白な場合には、AGs 剤(例えば硫酸ゲンタマイシン (gentamicin sulfate, GM) など)との併用が望ましい<sup>56)</sup>。これを支持する諸家<sup>57~59)</sup>の意見を求めれば以下の如くである。岩日ら<sup>57)</sup>は、SBPC が *Pseudomonas* に対して 1/2 MIC (25  $\mu\text{g/ml}$ ) 以上の濃度で抗菌力を示すと指摘した。本編での SBPC の ERG に対する最小作用濃度 (2 mM) は、岩日ら<sup>57)</sup>の値を十分に凌駕している (約 36 倍) が、岩日ら<sup>57)</sup>の *Pseudomonas* に対する MIC は SBPC 感受性の *Pseudomonas* に対する値である。ところが、*Pseudomonas* に対する SBPC の低感受性菌株 (MIC 値が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上) が少なからず存在するが現状である<sup>60)61)</sup>。他方、中沢ら<sup>62)</sup>は透過型電子顕微鏡の方法および checker board titration 法を指標として *Pseudomonas* に対して SBPC と GM とに協力作用があることを確かめた。また Nagatomo ら<sup>63)</sup>も in vitro にて *Ps. aeruginosa* (標準株と臨床分離株) に対して SBPC と GM との併用は抗菌力を増大することを確認した。以上から、とくに *Pseudomonas* 感染に対して SBPC と GM の協力効果があることが示唆される。ただし、SBPC と GM との併用に当たっては混合後使用まで長時間放置した場合には SBPC および GM の両者の力価が低下することを念頭におくべきである<sup>64)65)</sup>。

Schenk ら<sup>6)</sup>は CBPC の硝子体内注入に伴う永続的な侵襲を水晶体ではなく網膜においてより低濃度で認め

たという。この報告<sup>9)</sup>から推して、PC剤の眼内投与に伴う眼内組織毒性を評価するに当たっては、第一に網膜に対するPC剤の影響について検討することが重要とみなされる。本編においては、家兎 *in vitro* ERG を指標としてPC剤のうちPC-G, MCIPC およびSBPCの網膜障害を検討したが、SBPCはこれらのPC剤のうち網膜侵襲が最も弱いという長所を有することが明らかになった。くわえてSBPCは殺菌的に作用し、局所投与が可能であるばかりでなく、グラム陰性桿菌を含めて広い抗菌スペクトルを有することを合わせ考えると<sup>49)50)</sup>、SBPCはこれらのPC剤のうちでも硝子体手術における感染治療および予防の目的をもって眼内灌流液に加えられるべき抗生剤の第一選択となりうるであろう。

### 結 論

PC剤のうち、PC-G, MCIPC およびSBPCに関して、家兎 *in vitro* ERG の a 波、b 波およびOPsを指標として、また一部の実験ではc波をも考慮して、これらの抗生剤が摘出眼杯網膜におよぼす急性障害を検討し下記の結果を得た。

1) PC-G 添加の場合、0.1 mM ではb波およびOPsは変化せず、0.3 mM ではOPsは減弱したが、1 mM でも a 波、b波およびc波は変化しなかった。OPsに対するPC-Gの最小作用濃度は0.2 mMであった。

2) MCIPC 添加の場合、0.03 mM ではb波およびOPsは変化しなかったが、0.05 mM では両者は軽度に減弱した。0.5 mM ではa波は変化せず、1 mM ではa波は減弱したが、c波は変化しなかった。b波およびOPsに対するMCIPCの最小作用濃度は0.04 mMであった。

3) SBPC 添加の場合、1 mM ではa波、b波、OPsおよびc波は変化しなかったが、3 mM ではb波およびOPsは軽度に減弱した。b波およびOPsに対するSBPCの最小作用濃度は2 mMであった。

4) 広域スペクトルを有するSBPCはこれらのPC剤のうちERGを指標とする限り網膜に与える障害が最も小さいという長所を有する。この点から、これらのPC剤のうちでもSBPCは硝子体手術における感染治療および予防の目的に眼内灌流液に加えられるべき抗生剤の第一選択になりうる。

### 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師米村大蔵教授に深甚の謝意を表します。また御教示、御援助を賜りました河崎一夫助教授ならびに金沢大学附属病院薬剤部市村藤雄教授、出口芳春技官、古瀬 裕技官に深謝します。また

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sporin系抗生剤の検討。十全医会誌, 95, 481-490 (1986).
- 2) Schneider, C. J. & Frankel, C. S. S.: Treatment of late postoperative intraocular infections with intraocular injection of penicillin. Arch. Ophthalmol., 37, 304-307 (1947).
- 3) Gelender, H.: Bacterial endophthalmitis following cutting of sutures after cataract surgery. Am. J. Ophthalmol., 94, 528-533 (1982).
- 4) 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. Otolaryngol., 78, 862-866 (1974).
- 5) Perraut, L. E. Jr., Perraut, L. E., Bleiman, B. & Lyons, J.: Successful treatment of candida albicans endophthalmitis with intravitreal amphotericin B. Arch. Ophthalmol., 99, 1565-1567 (1981).
- 6) Schenk, A. G., Peyman, G. A. & Paque, J. T.: The intravitreal use of carbenicillin (Geopen) for treatment of pseudomonas endophthalmitis. Acta. Ophthalmol., 52, 707-717 (1974).
- 7) Graham, R. O., Peyman, G. A. & Fishman, G.: Intravitreal injection of cephaloridine in the treatment of endophthalmitis. Arch. Ophthalmol., 93, 56-61 (1975).
- 8) 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).
- 9) 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).
- 10) 河崎一夫: 白色カイウサギのERGの早期電位。日眼, 71, 679-688 (1967).
- 11) 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).
- 12) 大野木淳二: *In vitro* ERG に対する抗生剤の影響。IV. 家兎眼における抗真菌剤(アンホテリシンB)の検討。十全医会誌, 95, 505-512 (1986).

- 13) 大野木淳二: In vitro ERG に対する抗生剤の影響.V.人眼における検討.十全医会誌, 95, 513-523 (1986).
- 14) 柴田二郎: 家兎摘出眼 ERG に対する浸透圧の影響. 日眼, 78, 844-857 (1974).
- 15) 川口博治・米村大蔵・河崎一夫・柴田二郎・白倉弘子・田辺譲二・中川寛忠: 家兎 in-vitro ERG におよぼす浸漬液 pH の影響. 日眼, 83, 454-462 (1979).
- 16) 柴田二郎: 家兎摘出眼 ERG に対するアミノ酸の影響. 日眼, 81, 431-451 (1977).
- 17) 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, 73, 1900-1908 (1969).
- 18) Ames, III. A. & Nesbett, F. B.: Intracellular and extracellular compartments of mammalian central nervous tissue. J. Physiol., 184, 215-238 (1966).
- 19) Nicholls, J. G. & Kuffler, S. W.: Extracellular space as a pathway for exchange between blood and neurons in the central nervous system of the leech. Ionic composition of glial cells and neurons. J. Neurophysiol., 27, 645-671 (1964).
- 20) Kuffler, S. W., Nicholls, J. G. & Orkand, R. K.: Physiological properties of glial cells in the central nervous system of amphibia. J. Neurophysiol., 29, 768-787 (1966).
- 21) 島田宏之: 硝子体手術に関する基礎研究. その 1 家兎眼網膜に及ぼす影響に関する実験的研究. 眼紀, 33, 878-890 (1982).
- 22) Peyman, G. A., Spitznas, M. & Straatsma, B. R.: Peroxidase diffusion in the normal and photo-coagulated retina. Invest. Ophthalmol., 10, 181-189 (1971).
- 23) Marty, A. & Finkelstein, A.: Pores formed in lipid bilayer membranes by nystatin. J. Gen. Physiol., 65, 515-526 (1975).
- 24) 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).
- 25) 高橋捷尤・長山理三郎・鈴木一成: 家兎の剝離網膜からの電位誘導について. 日眼, 76, 868-876 (1972).
- 26) Hanawa, I. & Matsuura, T.: Effects of rhodopsin and its photoproducts on the late receptor potential of the isolated frog retina. Vision Res., 15, 1303-1310 (1975).
- 27) 井口三重・加藤彰子・笹原美佐子・青島雄吾・渡辺宏助: 鯉硝子体液並びに鯉血清の生化学的性状. 東大医大誌, 45, 687-691 (1975).
- 28) Yamana, T., Tsuji, A. & Mizukami, Y.: Kinetic approach to the development in  $\beta$ -lactam antibiotics. Comparative stability of semisynthetic penicillins and 6-aminopenicillanic acid in aqueous solutions. Chem. Pharm. Bull., 22, 1186-1197 (1974).
- 29) 市村藤雄・出口芳春・古瀬 裕・大野木淳二・米村大蔵・河崎一夫・田辺譲二: In-vitro 実験における網膜側チェンバー内での抗生剤の濃度推移. 高速液体クロマトグラフィー法による検討. 眼臨, 80, 131 (1986).
- 30) Litchfield, J. T. Jr. & Wilcoxon, F.: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmac. Exper. Therap., 96, 99-113 (1949).
- 31) 張 明哲・高橋正彌: 電気生理学的網膜毒性評価法に関する研究. ヨウ素酸ナトリウム 硝子体注入の影響. 日眼, 88, 1350-1356 (1984).
- 32) Yonemura, D. & Kawasaki, K.: Electrophysiological study on activities of neuronal and non-neuronal retinal elements in man with reference to its clinical application. Jpn. J. Ophthalmol., 22, 195-213 (1978).
- 33) Wachtmeister, L. & Dowling, J. E.: The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. Invest. Ophthalmol., 17, 1176-1188 (1978).
- 34) Wachtmeister, L.: Further studies of the chemical sensitivity of the oscillatory potentials of the electroretinogram (ERG). I. GABA- and glycine antagonists. Acta. Ophthalmol., 58, 712-725 (1980).
- 35) Wachtmeister, L.: Further studies of the chemical sensitivity of the oscillatory potentials of the electroretinogram (ERG). II. Glutamate-, aspartate- and dopamine antagonists. Acta. Ophthalmol., 59, 247-258 (1981).
- 36) Wachtmeister, L.: Further studies of the chemical sensitivity of the oscillatory potentials of the electroretinogram (ERG). III. Some  $\Omega$  amino acids and ethanol. Acta. Ophthalmol., 59, 609-619 (1981).
- 37) Yonemura, D., Kawasaki, K., Yanagida, T., Tanabe, J., Kawaguchi, H. & Nakata Y.: Effects of  $\Omega$ -amino acids on oscillatory activities of the light-evoked potentials in the retina and visual pathways. Proc. 16th. ISCEV Symposium, Morioka, 339-353 (1979).
- 38) Yonemura, D., Kawasaki, K. & Tsuchida, Y.:

- Differential vulnerability of the ERG components to pentobarbital. Proc. 4th. ISCSERG Symposium, Tokyo, 155-166 (1966).
- 39) Yonemura, D. & Kawasaki, K.: Effects of polarizing current on the electroretinogram of the albino rabbit. Jpn. J. Ophthalmol., **16**, 290-299 (1972).
- 40) 米村大蔵・河崎一夫・柳田 隆: 生体眼 ERG におよぼす低酸素呼吸の影響。眼紀, **28**, 779-785 (1977).
- 41) Aroli, M., Gloor, P., Kostopoulos, G. & Gotman, J.: An analysis of penicillin induced generalized spike and wave discharges using simultaneous recordings of cortical and thalamic single neurons. J. Neurophysiol., **50**, 819-837 (1983).
- 42) 神田竜一・中村紀夫・関野宏明・佐藤 醇・高橋洋一: 抗生剤の髄腔内投与とその副作用について。Chemotherapy, **25**, 627 (1977).
- 43) Curtis, D. R., Game, C. J. A., Johnston, G. A. R., McCulloch, R. M. & MacLachlan, R. M.: Convulsive action of penicillin. Brain Res., **43**, 242-245 (1972).
- 44) Berger, S. J., McDaniel, M. L., Carter J. G. & Lowry, O. H.: Distribution of four potential transmitter amino acids in monkey retina. J. Neurochem., **28**, 159-163 (1977).
- 45) 栗原秀行・山田祐司・石田俊郎: 全眼球炎に対する硝子体手術の応用。眼紀, **34**, 1336-1338 (1983).
- 46) 河崎一夫・望月清文・米村大蔵・大野木淳二・岡山欣彦: 網膜におよぼすス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, **89**, 1334-1339 (1985).
- 47) 米村大蔵・土田 豊: ERG の律動様小波は視神経節細胞活動を反映するか。日眼, **73**, 719-723 (1969).
- 48) 鳥崎真人・望月清文: 網膜におよぼす抗生剤の影響。In-vivo ERG による検討。ゲンタマイシンおよびリラシリン。昭和 60 年度日本臨床視覚電気生理学会, 倉敷, 1985 年 11 月 23 日。
- 49) 三國政吉・大石正夫・周田茂雄・今井正雄・高橋 薫子・滝沢 元: Sulfobenzylpenicillin の眼科的応用。基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy, **19**, 1063-1070 (1971).
- 50) Tsuchiya, K., Oishi, T., Iwagishi, C. & Iwahi, T.: In vitro antibacterial activity of disodium  $\alpha$ -sulfobenzylpenicillin. J. Antibiot., **24**, 607-619 (1971).
- 51) Cunha-Vaz, J. G. & Maurice, D. M.: The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina. J. Physiol., **191**, 467-486 (1967).
- 52) 森田嘉樹: 摘出家兎網膜 ERG に対する薬物の影響。日眼, **75**, 206-213 (1971).
- 53) Waring, III. G. O.: Antibiotic administration in the treatment of bacterial endophthalmitis. Sur. Ophthalmol., **21**, 332-346 (1977).
- 54) 西野武志・大槻雅子・渡辺泰雄・戸田正人・中沢昭三: T-1220 に関する細胞学的研究。Chemotherapy, **25**, 518-533 (1977).
- 55) 土屋完司・山崎俊幸: Sulbenicillin の *Pseudomonas aeruginosa* に対する MBC について。日本臨床, **16**, 398-401 (1976).
- 56) 小川 武・大石正夫・西塚憲次・本山まり子: 重篤眼感染症における抗生剤大量投与療法の臨床的検討。眼臨, **70**, 1189-1193 (1976).
- 57) 岩日朋幸・中沢昭三: 化学療法 of 投与法に関する実験的解析。I. 緑膿菌に対する sulbenicillin の効果。Chemotherapy, **26**, 337-343 (1978).
- 58) 中沢昭三・和島 剛・井沢武年・津田三和・原 良子: 合成ペニシリン Sulfobenzylpenicillin に関する細菌学的評価。Chemotherapy, **19**, 867-873 (1971).
- 59) Tsuchiya, K. & Kondo, M.: Comparative in vitro activities of SCE-129, sulbenicillin, gentamicin, and dibekacin against pseudomonas. Antimicrob. Agents Chemother., **13**, 536-539 (1978).
- 60) 村井保一・三村康男: 化膿性眼疾患に対するリラシリンの使用経験。眼臨, **68**, 93-96 (1974).
- 61) 深谷一太・北本 治: 抗微生物剤の生体内動態にかんする研究。sulfobenzylpenicillin について。Chemotherapy, **19**, 910-919 (1971).
- 62) 中沢昭三・大槻雅子・西野武志・中尾雅文: 緑膿菌に対する合成ペニシリンとアミノ配糖体抗生物質との併用に関する細菌学的研究。Chemotherapy, **23**, 3201-3208 (1975).
- 63) Nagatomo, H., Kakizaki, M. & Tsuchiya, K.: Combined action of sulbenicillin and gentamicin. J. Antibiot., **27**, 199-205 (1974).
- 64) 川島士郎: Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究。I. 抗菌力の不活化について。Chemotherapy, **23**, 3767-3774 (1975).
- 65) 川島士郎: Penicillin 系抗生剤と Aminoglycoside 系抗生剤の相互作用に関する研究。II. 試験管内における両剤間の反応。Chemotherapy, **23**, 3775-3780 (1975).

**Effects of Antibiotics on the In Vitro ERG ( I ) Investigation of Penicillins on the Albino Rabbit Eye-Cup** Junji Ohnogi, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 95, 468—480 (1986)

**Key words:** penicillin G, cloxacillin sodium, disodium sulbenicillin, eye-cup, electroretinogram, minimum inhibitory concentration

#### Abstract

This study describes the effects of penicillin G (PC-G) potassium, PC-G sodium, cloxacillin sodium (MCIPC) and disodium sulbenicillin (SBPC) on the retinal activity of the albino rabbit. The posterior half of the eye-cup, consisting of the retina, choroid and sclera, was mounted between two chambers (the vitreal and scleral chambers) and perfused with Nagayama's 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>). An initial in vitro electroretinogram (ERG), recorded after dark adaptation, was followed by approximately 15 minutes of perfusion with one of the antibiotics (in Nagayama's solution) before the next ERG was taken. And the antibiotic treated eye-cup was washed with Nagayama's solution for 15 minutes before the final ERG was taken. Changes in the a-wave, b-wave, oscillatory potentials (OPs) and c-wave were described. The b-wave and OPs were unchanged by 0.1 mM PC-G potassium or PC-G sodium. The OPs were slightly suppressed by 0.3 mM of either drug. The a-wave, b-wave and c-wave were not deteriorated by 1.0 mM concentration. The effect of PC-G on the ERG was characterized by a selective suppression of the OPs. The b-wave and OPs were not suppressed by 0.03 mM MCIPC. They were slightly suppressed by 0.05 mM MCIPC. The a-wave, b-wave, OPs and c-wave were not deteriorated by 1.0 mM SBPC. The b-wave and OPs were suppressed by 3.0 mM or 6.0 mM SBPC respectively. These changes appeared to be dose-dependent. Since the b-wave and OPs were concomitantly suppressed by both MCIPC and SBPC, these antibiotics, unlike PC-G, did not selectively suppress the OPs. The above-described changes of the ERG were reversible. The minimum concentration affecting the ERG was tentatively defined as the mean of the minimum concentration needed to change the ERG and the maximum concentration which did not induce discernible changes in the ERG. The minimum concentration affecting the ERG for PC-G, MCIPC and SBPC were 0.2 mM, 0.04 mM and 2.0 mM respectively. The minimum concentration affecting the ERG for SBPC (2.0 mM, approximately 920  $\mu$ g/ml) was higher than its minimum inhibitory concentration against *Staphylococcus*, *Streptococcus* and *Pseudomonas*.