

Effects of Antibiotics on the In Vitro ERG

II. Investigation of Cephalosporins 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	http://hdl.handle.net/2297/7876

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

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)

セファロスポリン系抗生剤のうち、セファゾリンナトリウム (cefazolin sodium, CEZ) およびセフスロジンナトリウム (cefsulodin sodium, CFS) が摘出眼杯網膜におよぼす影響を白色家兎 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。CEZ 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 OPs は軽度で減弱した。CEZ 1 mM では, a 波および c 波は有意に変化せず, b 波はむしろやや増大傾向を呈したが, OPs は選択的に減弱した。これらの変化は可逆的であった。CFS 添加の場合, 0.1 mM では a 波, b 波, OPs および c 波は変化せず, 0.3 mM で OPs は軽度で減弱した。CFS 1 mM では a 波は変化せず, b 波はわずかに増大したが, OPs は選択的に減弱した。これらの変化は可逆的であった。ゆえに, CEZ および CFS による網膜侵襲は, OPs の選択的減弱を主徴とした。また ERG に対する最小作用濃度は CEZ および CFS ではともに 0.2 mM であった。CEZ の ERG に対する最小作用濃度 (0.2 mM, 約 95 $\mu\text{g/ml}$) は, *Staphylococcus*, *Streptococcus* などに対する CEZ の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) を凌駕した。また CFS の ERG に対する最小作用濃度 (0.2 mM, 約 111 $\mu\text{g/ml}$) は *Staphylococcus* および *Pseudomonas* に対する CFS の MIC を凌駕した。

Key words cefazolin sodium, cefsulodin sodium, albino rabbit, eye-cup, electroretinogram, minimum inhibitory concentration

セファロスポリン系抗生剤 (cephalosporins, CEPs 剤) は, ペニシリン系抗生剤とともに β -ラクタム系抗生剤と総称され¹⁾, 細菌の細胞壁の生合成を阻害し殺菌力を発揮するので, 人体細胞には障害が少なく感受性のある細菌に対してのみ選択毒性を有する。CEPs 剤のうち, セファゾリンナトリウム (cefazolin sodium, CEZ) はペニシリン G (penicillin G, PC-G) に比べ抗菌スペクトルが広く, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性桿菌に対しても抗菌力を発揮し²⁾, 眼科領域を含めて臨床面で広く用いられている。またセフスロジンナトリウム (cefsulodin sodium, CFS) は, これまでの CEPs 剤にみられない

抗緑膿菌作用を有する。CFS の *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) に対する抗菌力は前編³⁾で述べたスルベニシリンより強く, 硫酸ゲンタマイシン (gentamicin sulfate, GM) とほぼ同程度であるばかりでなく, CFS は GM 耐性緑膿菌にも抗菌力を示す特徴を有する⁴⁾⁵⁾。以上の理由から, 本編においては CEPs 剤のうち CEZ および CFS を選出し, これらの抗生剤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 波および律動様小波 (oscillatory potentials, OPs) を指標として, また一部の実験では c 波をも考慮して検討した。

第 I 編³⁾では in vitro ERG 観察法の利点について触

Abbreviations: AGs, aminoglycosides; CEPs, cephalosporins; CER, cephaloridine; CEZ, cefazolin sodium; CFS, cefsulodin sodium; ERG, electroretinogram; GM, gentamicin sulfate; MBC, minimum bactericidal concentration; MIC, minimum inhibitory concentration; OPs, oscillatory potentials; PC-G, penicillin G.

れたが、さらに電気生理学的検査法では、1) 細胞膜レベルの反応(電子顕微鏡を用いた検索でもとらえ難いような初期の反応)を検出できることがあること、2) 可逆的な反応を観察できることがあること、3) 定量的分析が可能であること、4) 振幅・潜時などの変化を指標として、薬物の作用を dose-response relationship にしたがって調査できること、5) 臨床応用(手術の適応の決定ならびに予後の判定)が可能であることなどの特質が挙げられる。本編でも、これらの点を考慮して、薬物の in vitro 実験の指標として ERG を用い摘出眼杯網膜におよぼす影響を検討した。

材料および方法

体重 2~3 kg の成熟白色家兎(家兎) 9羽 18眼を用い、絶対暗所で in vitro ERG を記録した。眼杯の作製方法、浸漬液容器、灌流装置および ERG 記録法は前編³⁾と同様であった。本実験においても対照浸漬液として長山第II液⁶⁾を用い、ERG 記録時には温度 $31 \pm 1^\circ\text{C}$ 、pH 8.0~8.2 に維持した⁹⁾。CEPs 剤のうち CEZ [セファメジン® 1g (力価)、藤沢薬品] および CFS [実験用セフスロジンナトリウム 928 μg (力価)/mg、武田薬品] を選び、これらの抗生剤を長山第II液に添加し、抗生剤添加液の灌流開始 15 分後に白色弱刺激光(網膜面照度 1.0×10^{-3} lux, 持続時間 500 msec の矩形波光)による ERG を、その 3 分後に白色強刺激光(網膜面照度 3.3×10^2 lux, 持続時間 200 msec の矩形波光)による ERG を観察した。

網膜側浸漬液容器内浸漬液の pH および浸透圧をそれぞれ pH メーター(堀場製作所, type F-7) および浸透圧計(Knauer 社)にて実測した。

本編では抗生剤濃度は mM で示された。また前編³⁾に準じて各濃度の抗生剤添加による ERG 変化の程度を grade 0~3 に分類した。この程度分類にもとづき、各抗生剤の ERG に対する最小作用濃度について検索した。

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 ± 3 mOsmol であり、CEZ または CFS 灌流中においても本編で用いた濃度では長山第II液灌流中の実測値(上記)内にとどまった。

I. CEZ

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、CEZ 0.1 mM (図 1) および 0.3

mM (図略) では変化なく、1 mM ではその振幅は減弱せず、むしろ軽度増大したが、その頂点潜時は変わらなかった(図 2 A, 2 B)。対照液の灌流にもどすと b 波振幅は元に復した。すなわち、変化は可逆的であった(図 2 A, 2 B)。

OPs に関しては、CEZ 0.1 mM では振幅および頂点潜時は有意に変化しなかった(図 3)。0.3 mM では OPs 振幅は軽度に低下したが、 $O_1 \sim O_4$ の各頂点潜時は有意に変化しなかった(図 4)。1 mM では OPs 振幅は明らかに低下し、 O_3 および O_4 の頂点潜時は延長した(図 2 C)。上記の OPs の変化は、対照液の再灌流後に軽減した。すなわち、変化は CEZ 1 mM 以下では可逆的であった(図 2 C, 図 3, 図 4)。

a 波に関しては、1 mM 以下では振幅および頂点潜時は変化しなかった(図 1~4)。

また c 波は、CEZ 1 mM では有意に変化しなかった(図 2 D)。

II. CFS

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、CFS 0.1 mM (図 5 A, 5 B) および 0.3 mM (図略) では変化なく、1 mM ではその振幅はわずかに増大傾向を呈し、その頂点潜時は弱刺激光

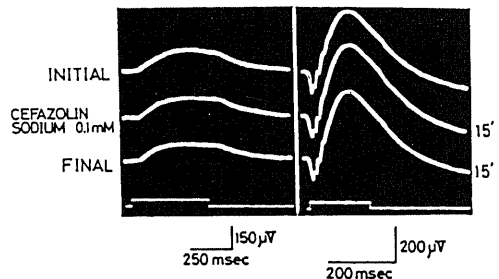


Fig. 1. Effect of cefazolin sodium (CEZ, 0.1mM) on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The a- and b-waves were not deteriorated by 0.1 mM CEZ. Responses in this figure were obtained from the same eye-cup. The uppermost traces show responses during initial perfusion with the control 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 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 1.0×10^{-3} lux in the left figure and 3.3×10^2 lux in the right. Direct-coupled amplification.

下では延長したが、強刺激光下では変わらなかった(図6)。対照液の灌流にもどすとb波は元に戻した。すなわち、変化は可逆的であった(図6)。

OPsに関しては、CFS 0.1 mM では振幅および頂点潜時は有意に変化しなかった(図7)。0.3 mM ではその振幅は軽度低下し、O₃およびO₄の頂点潜時は延長した(図8)。1 mM ではOPs振幅は低下し、O₂以下の頂点潜時は延長した(図9)。上記のOPsの変化は、対照液の再灌流後に軽減し、変化はCFS 1 mM 以下では可

逆的であった(図7~9)。

a波に関しては、CFS 1 mM 以下ではその振幅および頂点潜時は有意に変化しなかった(図5~9)。

またc波は、CFS 0.1 mM では有意に変化しなかった(図5 C)。

考 察

抗生剤(CEZおよびCFS)添加液灌流時の浸漬液容器内 pH および浸透圧が対照灌流液での実測値内にと

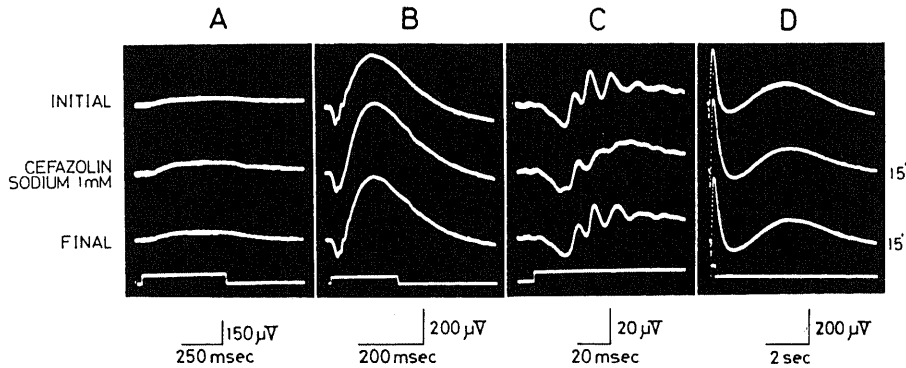


Fig. 2. Effect of cefazolin sodium (CEZ, 1.0 mM) on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The scotopic b- wave (A) and photopic b-wave (B) were slightly enhanced, while the oscillatory potentials were selectively suppressed (C) by 1.0 mM CEZ. The c- wave, which slowly rises after b-wave, was not deteriorated by 1.0 mM CEZ (D). The stimulus intensity was 1.0×10^{-3} lux in A and 3.3×10^2 lux 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.

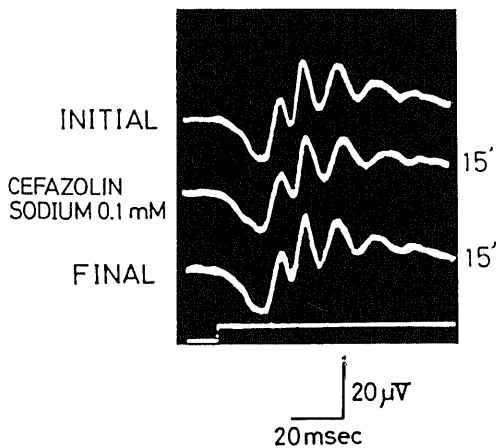


Fig. 3. Effect of cefazolin sodium (CEZ, 0.1 mM) on the oscillatory potentials of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The oscillatory potentials were not deteriorated by 0.1 mM CEZ. The stimulus intensity was 3.3×10^2 lux. The amplifier time constant was 3 msec.

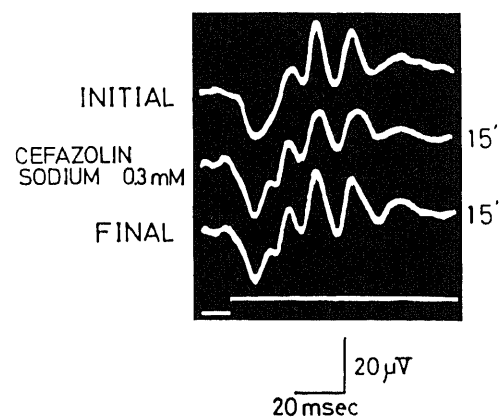


Fig. 4. Effect of cefazolin sodium (CEZ, 0.3 mM) on the oscillatory potentials of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The oscillatory potentials were slightly suppressed by 0.3 mM CEZ. The peak latencies of the oscillatory potentials remained unchanged. Other conditions were the same as in Fig. 3.

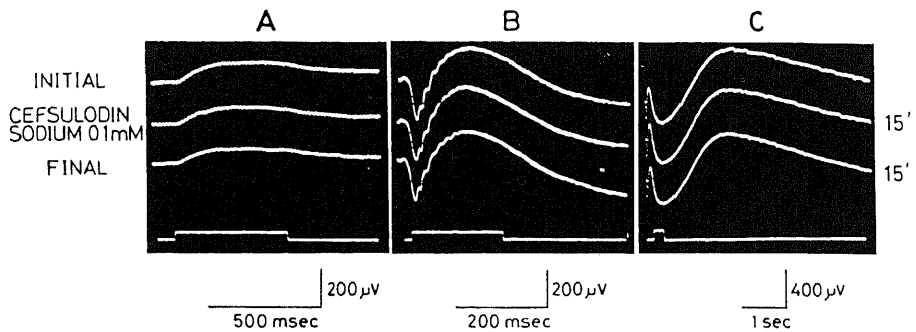


Fig. 5. Effect of cefsulodin sodium (CFS, 0.1 mM) on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The a-, b- and c-waves were not deteriorated by 0.1 mM CFS. The stimulus intensity was 1.0×10^{-3} lux in A and 3.3×10^2 lux in the others (B, C). Direct-coupled amplification.

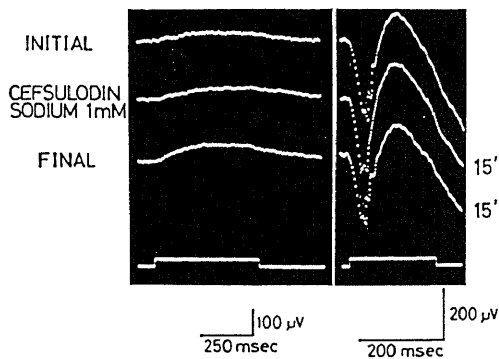


Fig. 6. Effect of cefsulodin sodium (CFS, 1.0 mM) on the ERG of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The b-wave was slightly enhanced by 1.0 mM CFS. Other conditions were the same as in Fig. 1.

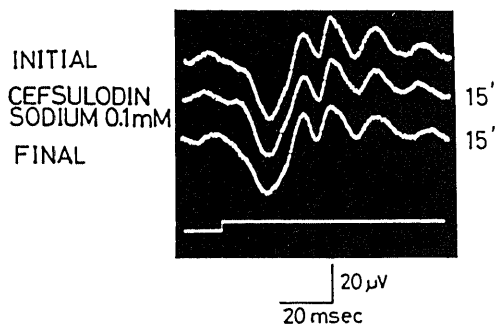


Fig. 7. Effect of cefsulodin sodium (CFS, 0.1 mM) on the oscillatory potentials of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The oscillatory potentials were not deteriorated by 0.1 mM CFS. Other conditions were the same as in Fig. 3.

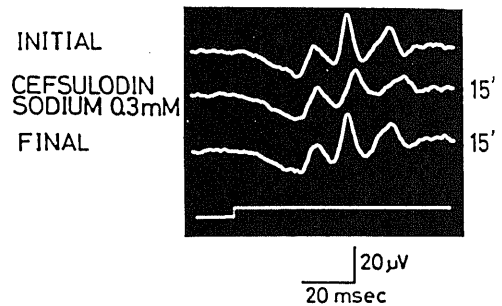


Fig. 8. Effect of cefsulodin sodium (CFS, 0.3 mM) on the oscillatory potentials of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The oscillatory potentials were slightly suppressed by 0.3 mM CFS. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed. Other conditions were the same as in Fig. 3.

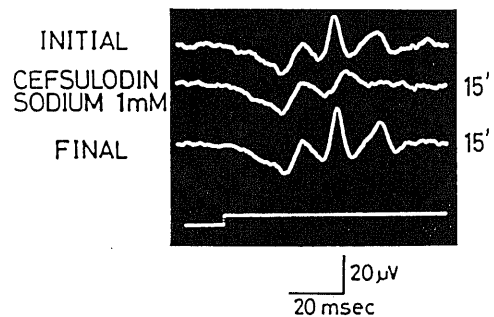


Fig. 9. Effect of cefsulodin sodium (CFS, 1.0 mM) on the oscillatory potentials of the in vitro eye-cup of the albino rabbit. The oscillatory potentials were suppressed by 1.0 mM CFS. The peak latencies of the oscillatory potentials were delayed. Other conditions were the same as in Fig. 3.

どまったので、本編でのCEZおよびCFS添加によるERG変化はpHおよび浸透圧の影響ではないと解される。

各濃度のCEZおよびCFSによる網膜侵襲の有無や程度をERGを指標として評価するに当たっては、予め長山第II液に溶解後のCEZおよびCFSの安定性ならびにERG記録時点での実際の浸漬液容器内での抗生剤濃度が検討されるべきである。まずCEZに関して考察する。Yamanaら⁹⁾によれば、みかけの分解速度定数(Kobs)はCEZではKobs=0.00592と算出される。Ctを溶解後t時間(hr)経た時点での抗生剤濃度、Coをt=0の時点でのそれ(原液濃度)とすれば、 $C_t/C_o = e^{-K_{obs}t}$ の式⁹⁾からCEZでは溶解後30分での抗生剤の残存率は、 $C_{0.5}/C_o = 0.997$ (t=0.5 hr)であり、したがって上記のKobsはほとんど無視されてよく、少なくとも30分までは分解による抗生剤の濃度低下の影響を考慮しなくてもよいことがわかる。他方、これまでに高速液体クロマトグラフィー法を用いてCEPs剤濃度の分析ならびに動態を調査した報告が幾つかある¹⁰⁻¹⁴⁾。市村ら¹⁵⁾が高速液体クロマトグラフィー法を用いて網膜側浸漬液容器内におけるCEZ濃度の推移について検索したところ、ERG記録時点(灌流開始15~18分後)の網膜側浸漬液容器内CEZ濃度は、理論曲線にほぼ近似し、原液濃度の90%を越えていたことが確認された。次に、CFSに関しては、青木ら¹⁶⁾は40°C、pH 8の条件下にて溶解後1時間ではCFSが90%以上残存することを示した。CFSに関してはERG記録時点における浸漬液容器内での抗生剤濃度の推移について実測されていないが、CEZと同様な濃度推移を示すであろうと考えるに難くない。この推定

が許容されるものならば、本編で用いた各濃度のCEZおよびCFS溶液においては灌流中の抗生剤はほとんど失活されずに網膜に作用したと考えてよい。

本編においても前編³⁾と同様に、各濃度の抗生剤がERGに与える変化の程度をgrade 0~3に区分して評価した。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%未満減弱するものに、grade 2はERG振幅が40%以上70%未満減弱するものに、grade 3はERG振幅が70%以上減弱するものに対応する(表1参照)。この程度分類にもとづき、ERGに対する最小作用濃度をgrade 0の段階にある最高濃度とgrade 1の段階にある最低濃度との中間値と定め、抗生剤を安全に投与できるであろう限界値と考えた。このERGに対する最小作用濃度を指標として、CEZおよびCFSが網膜におよぼす侵襲について比較・検討する。本実験においても、家兎のin vitro ERG(a波、b波、OPsおよびc波)を指標としてCEZおよびCFSが網膜に与える障害を検討したが、とくにb波およびOPsがこれらの抗生剤に対して高い感受性を示した。本編で用いたCEZおよびCFS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(ともに増大)を呈した。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CEPs剤による変化の有無や程度を示す。まずCEZ添加によるERG変化(図1~4)から、PC-G³⁹⁾と同様に、CEZによってOPsはb波に比べ変化を受けやすい。換言すれば、CEZ添加による網膜侵襲はPC-Gのそれと同様に、OPsの選択的減弱を主徴とする。また、OPsの起源が網膜のpostsynapticなstructureであることを考慮に入れ

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

Antibiotic	Concentration (mM)		0.1	0.3	1.0
	ERG				
Cefazolin sodium	b-wave	Amplitude	→	→	↑
		Peak latency	N	N	N
	OPs	Amplitude	→	↓	↓↓
		Peak latency	N	N	D
Cefsulodin sodium	b-wave	Amplitude	→	→	↑
		Peak latency	N	N	N
	OPs	Amplitude	→	↓	↓↓
		Peak latency	N	D	D

→, 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 increased to 120-139% of the control level; N, peak latency was within the normal limit; D, peak latency was delayed.

ば^{17)~21)}, CEZ は主に網膜内層の神経要素に作用することが示唆される。しかし, PC-G 添加による ERG 変化³⁹⁾と CEZ 添加によるそれとでは若干の相違が認められる。すなわち, PC-G 1 mM 添加では OPs 振幅は著しく低下したが, その頂点潜時は有意に変わらなかったのに対して, CEZ 1 mM 添加では OPs 振幅は PC-G 添加によるものほど著明に低下しなかったが, その頂点潜時は延長した。ゆえに, PC-G と CEZ はともに網膜内層の神経要素に作用するといえるが, 振幅および潜時を指標として観察すると両薬剤間では OPs 変化のパターンが異なり, したがって個々の抗生剤の特性にもとづく何らかの作用機序の相違が存在するのではないかと推定される。また糖尿病性網膜症においては, すでに網膜症による OPs の選択的な異常を認めるので¹⁷⁾, CEZ が眼内投与される場合, CEZ による網膜障害の判定には慎重をきすべきである。また CEZ 1 mM 添加では c 波が変化しなかったから, この濃度では網膜色素上皮には著しい障害がおよんでいないであろうと解される。

一方, CFS 添加による ERG 変化 (図 5~9) から, CFS による網膜侵襲は PC-G および CEZ のそれらと同様に, OPs の選択的減弱を特徴とし, CFS もまた主に網膜内層の神経要素に影響することが示唆される。CFS 1 mM 添加では OPs 振幅は PC-G 添加によるものほど著明には低下しなかったが, その頂点潜時は延長したから, CFS 添加による ERG 変化は, PC-G 添加のそれ³⁹⁾よりむしろ CEZ 添加による ERG 変化に近いように見える。また CFS 0.1 mM 添加では, c 波が変化しなかったから, この濃度では網膜色素上皮に変化はないか, あったとしてもごく軽微であると解される。

以上から, CEZ および CFS による網膜侵襲は, PC-G のそれと同様に OPs の選択的減弱を主に惹起した他に, 同時に OPs 頂点潜時の延長を招いた。また a 波, b 波, OPs および c 波を指標とする限りでは, CEZ および CFS の ERG に対する最小作用濃度は 0.2 mM であり, PC-G のそれ³⁹⁾ (約 0.2 mM) とほぼ同程度である。一般的に, CEZ は毒性の低い薬物と考えられているが, 腎不全患者に CEZ 常用量を使用するとペニシリン系抗生剤および他の CEPs 剤と同様, けいれん発作・意識障害などの中枢神経障害を発現する危険性があることが知られている²²⁾²³⁾。また動物実験においても, CEZ 投与による神経学的検索を行った報告が幾つかある^{24)~26)}。上記の中枢神経系統への毒性ばかりでなく, さらに本編で示したように, CEZ および CFS による主な作用は OPs の選択的減弱を引き起こすことから, CEZ および CFS は網膜においても濃度によって

は選択的に神経要素への障害がいなめないことが判明した。

CEZ に関連した毒性に関する研究として, Fisher ら²⁷⁾は有色家兎の硝子体内に注入された CEZ の網膜毒性, 効能およびクリアランスについて報告した。網膜毒性の評価は, 検眼鏡の所見, b 波を用いた電気生理学的所見および病理組織学的所見 (光顕) によってなされたが, CEZ 2.25 mg/0.1 ml (家兎硝子体容量を 1.4 ml とし, CEZ が硝子体内に均等に拡散したとすれば, 硝子体内 CEZ 濃度約 3.1 mM) 注入眼 6 眼において, いずれも上記 3 者の検査法を指標とする限りでは何ら異常が認められなかったという²⁷⁾。b 波に関して述べれば, 本編での成績と Fisher ら²⁷⁾の値 (約 3 mM) とは大略同程度である。しかし, 本編ではさらに環境変化に非常に敏感に反応する OPs をも一指標としており, しかも本編で示したように CEZ は選択的に OPs を減弱させる特徴を有するため, 本編での CEZ の ERG (OPs) に対する最小作用濃度 (0.2 mM) と Fisher ら²⁷⁾の b 波に対する値 (約 3 mM) とは一桁程度相違すると推定される。また Honda ら²⁸⁾は白色家兎の *in vitro* ERG の a 波および b 波を指標としてセファロsporin C 誘導体²⁹⁾であるセファロリジン (cephaloridine, CER) の神経学的毒性を評価したところ, CER 10^{-3} ~ 10^{-4} g/ml (約 2.4 mM~0.24 mM) によって a 波および b 波は増大したと述べ, したがってこれまでに臨床応用に際して適切とみなされてきた CER 濃度は ERG に何ら影響を与えず, 網膜毒性の観点から安全であると指摘した。本編での CEZ 1 mM による b 波振幅の増大傾向 (図 2 A, 2 B) は, Honda ら²⁸⁾の CER による a 波および b 波振幅の増大にほぼ対応するように見えるが, 本編ではさらに環境変化に敏感な OPs をも一指標としたので, 本編での CEZ の ERG に対する最小作用濃度 (0.2 mM) は, Honda ら²⁸⁾の a 波および b 波を指標とした安全値より低い値をとるという結論に達した。ゆえに, CEZ による網膜侵襲の評価法としては, 電気生理学的立場からすると b 波ばかりでなく, OPs をも指標とした方がより軽度な変化まで評価できることが示唆される。他方, CEZ に関する臨床面での報告として, Ellis³⁰⁾は Forster ら³¹⁾などの資料をもとに細菌性眼内炎の治療に CER もしくは CEZ 0.25 mg/0.1 ml (人眼硝子体内濃度は CER で 0.15 mM, CEZ で 0.13 mM に相当する) と GM 0.1 mg/0.1 ml とを併用した硝子体内注入法を推奨している。上記の CEZ 0.25 mg/0.1 ml 硝子体内注入量³⁰⁾は, 本編で示した電気生理学的検索上安全とみなされる濃度 (CEZ の家兎 ERG に対する最小作用濃度 0.2 mM) と同程度であるがゆえに, 臨床上安全な

ものであろうと推定される。また大石³²⁾は細菌性眼内炎の治療に当たっては2種類の抗生剤の併用投与が必要となり、いずれも局所投与が主体であると述べ、その処方例としてCEZ 2 mg/0.1 ml (人眼硝子体内濃度約1 mM) およびパニマイシン 0.3 mg/0.1 ml の硝子体内注入を挙げている。第I編³⁾でも考察したようにCunha-Vazら³³⁾および森田³⁴⁾の所論を考慮すれば、大石が推奨するCEZの硝子体内注入量(2 mg/0.1 ml, 約1 mM)はある程度許容される値ではないかと推定される。本実験ではCEZ作用時間が20分程度であることを考えると、長期間にわたり経過観察する臨床応用に当たっての適切なCEZ濃度を決定するためには、今後CEZの眼内動態およびクリアランスを考慮した上でin vivoでの実験結果をも合わせて考えて結論を下す方が危険でないと思われる(第V編³⁵⁾で触れる)。

次に考慮すべきことは、本編で与えられたCEZおよびCFSの最小作用濃度(それぞれ0.2 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である。そこで若干の菌株に対するCEZおよびCFSの最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)($\mu\text{g/ml}$)を文献的に挙げ、CEZおよびCFSのERGに対する最小作用濃度(各々0.2 mM)とを以下に比較・検討した。上田²⁾によると、CEZのMIC($\mu\text{g/ml}$)は例えば*Staphylococcus aureus* (*Staph. aureus*), PC-G resistant *Staph. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (*Staph. epidermidis*), *Streptococcus pneumoniae* (*Str. pneumoniae*) および*Ps. aeruginosa*ではそれぞれ0.39, ≤ 1.0 , 0.2~1.56, 0.39 および >100 である。これらの値にもとづくと、CEZのERGに対する最小作用濃度(0.2 mM, 約95 $\mu\text{g/ml}$)

(表1)と上記のMICとの比は、*Staph. aureus*, PC-G resistant *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Str. pneumoniae* および*Ps. aeruginosa*ではそれぞれ244倍, ≥ 95 倍, 61~475倍, 244倍および < 1 倍となる。すなわちCEZ 0.2 mMは、*Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*などに対しては安全にしかも有効に抗菌力を発揮しうるが、*Ps. aeruginosa*に対しては効果が期待できない。したがって、とくに緑膿菌感染が疑われる場合にはアミノグリコシド系抗生剤(amino-glycosides, AGs剤)などの併用が必要となろう。次に、CFSのMIC($\mu\text{g/ml}$)は、五島⁴⁾によると、例えば*Staph. aureus* 209P, *Staph. epidermidis* ATCC 12228 および*Ps. aeruginosa* IFO 3445に対してそれぞれ3.12, 0.78 および1.56である。これらの値を採用すると、CFSの家兎ERGに対する最小作用濃度(0.2 mM, 約111 $\mu\text{g/ml}$) (表1)と上記のMICとの比は、*Staph. aureus* 209P, *Staph. epidermidis* ATCC

12228 および*Ps. aeruginosa* IFO 3445ではそれぞれ36倍, 142倍および71倍となる。また近藤³⁶⁾は*Ps. aeruginosa*に対するCFSおよびGMなどのMICならびに最小殺菌濃度(minimum bactericidal concentration, MBC)について報告し、CFSのMIC₈₀(*Ps. aeruginosa*菌株の80%の発育を阻止する最小薬剤濃度)およびMBC₈₀(その80%の殺菌をなす最小薬剤濃度)がともに6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、GMのMIC₈₀およびMBC₈₀(ともに12.5 $\mu\text{g/ml}$)より低い値であったという。近藤³⁶⁾の報告に従えば、CFSのERGに対する最小作用濃度(0.2 mM, 約111 $\mu\text{g/ml}$)は*Ps. aeruginosa*に対するMIC₈₀およびMBC₈₀(ともに6.25 $\mu\text{g/ml}$)を十分に凌駕する(約18倍)といえる。ゆえに緑膿菌感染にはCFS 0.2 mMが安全にしかも有効に殺菌力を発揮しうると推定する。

CEZはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して比較的広範囲にわたる抗菌スペクトルを有するが、時として眼科的に問題となる重篤な緑膿菌感染に対してはほとんど無効であるといえる。また原因菌が判明しない感染症に対しても、より広域なスペクトルに対して有効に抗菌力を発揮しうるように、抗生剤を使用するのが望ましい。ゆえに、このような場合にはCEZとAGs剤などとの併用療法が推奨されている^{37)~40)}。また投与方法の面からみれば、眼内炎などの治療に際して、全身投与方法(静注法, 筋注法)および点眼・結膜下注射などの局所投与方法では、CEZを含めてほとんどの抗生剤が十分な硝子体内濃度に到達しえない事情のため^{41)~43)}、硝子体切除術と手術時の硝子体腔内抗生剤灌流の併用療法が最近注目されている^{44)~46)}。他方、三国⁴⁷⁾はCEZの眼科的応用に関する基礎的および臨床的検討を行い、CEZ 50 mg/kg筋注1時間後における白色家兎眼組織中濃度を測定し、CEZ筋注によっても外眼部、中間透光体を除く眼球内部の組織(とくに炎症眼)に極めて高濃度の薬物が移行しうると述べた。さらに臨床的にもCEZ筋注法は全眼球炎3例のうち、*Staph. aureus*を起炎菌とする1例に対して著効を示し、穿孔性外傷5例すべてに有効であり、また眼手術後の感染予防に用いた10例中9例に有効であったと報告された⁴⁷⁾。ゆえに、上記の報告⁴⁷⁾を看取した上で、仮に硝子体手術時の眼内灌流液に添加して用いる場合には、著者の成績にもとづけば、硝子体内濃度がCEZで0.2 mMを越えないように注意すべきである。さらに眼内感染症が確定している場合には抗生剤の眼内濃度を高める目的で、局所投与を主体とした上で、三国⁴⁷⁾の報告のように全身投与方法を併用するのが望ましい。

Grahamら⁴⁸⁾のCERを用いた実験成績から推し

て、CEZ, CFS などの CEPs 剤の硝子体内投与に伴う眼内組織毒性は水晶体ではなく、網膜においてまず第一に認められると推想される。本編で示したように CEZ の ERG に対する最小作用濃度は 0.2 mM (約 95 $\mu\text{g/ml}$) であり、この濃度は *Staphylococcus*, *Streptococcus* などに対する MIC を凌駕する。また CFS の ERG に対する最小作用濃度は 0.2 mM (約 111 $\mu\text{g/ml}$) であり、この濃度は *Staphylococcus* および *Pseudomonas* に対する MIC を凌駕する。くわえて CEZ および CFS は殺菌的に作用し、局所投与も可能である。したがって、CEZ および CFS は感染予防や感染治療の目的に硝子体手術における眼内灌流液に加えるべき抗生剤であるとみなしてよい。しかし、抗菌スペクトルの観点からすると、AGs 剤などとの併用が望ましい。

結 論

CEPs 剤のうち、CEZ および CFS 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与える侵襲を検討した。

1) CEZ 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 波および c 波は変化せず、b 波はむしろやや増大傾向を呈した。また CEZ 1 mM では OPs の振幅が低下したばかりでなく、その頂点潜時が延長した。上記の変化は可逆的であった。OPs に対する CEZ の最小作用濃度は 0.2 mM であった。

2) CFS 添加の場合、0.1 mM では b 波、OPs および c 波は変化せず、0.3 mM では OPs は減弱した。1 mM では a 波は変化せず、b 波はむしろ若干の増大傾向を呈したが、OPs の振幅は低下し、その頂点潜時は延長した。上記の変化は可逆的であった。OPs に対する CFS の最小作用濃度は 0.2 mM であった。

3) CEZ および CFS は感染予防や感染治療の目的に硝子体手術における眼内灌流液に加えられるべき抗生剤であるとみなされる。しかし、抗菌スペクトルの観点からすると、AGs 剤などとの併用が望ましい。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師米村大蔵教授に深甚の謝意を捧げます。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本院薬剤部、市村藤雄教授、出口芳春技官、古瀬 裕技官に深謝します。また本研究にご協力下さいました当教室岡山欣彦学士、鳥崎真人学士に感謝致します。浸漬液容器作製にご協力下さいました本学工作係水野清澄技官に感謝致します。

文 献

- 1) 嶋田基五郎: β -ラクタム系抗生物質の体内動態. 23-43 頁, β -ラクタム系抗生物質の化学療法(清水喜八郎, 嶋田基五郎編), メディカル・ジャーナル社, 東京, 1982.
- 2) 上田 泰: セファゾリン, 第2版, 6-25 頁, 診療新社, 大阪, 1981.
- 3) 大野木淳二: In vitro ERG に対する抗生剤の影響. I. 家兎眼におけるペニシリン系抗生剤の検討, 十全医会誌, 95, 468-480 (1986).
- 4) 五島瑛智子・小川正俊・辻 明良・金子康子・桑原章吾: 抗緑膿菌作用を主とする cephalosporin 剤 cefsulodin (SCE-129) の細菌学的評価. Chemotherapy, 27, 1-11 (1979).
- 5) 中富昌夫・那須 勝・林 敏明・重野芳輝・朝長昭光・堀内信宏・泉川欣一・広田正毅・森 信興・斎藤 厚・原 耕平・餅田親子・猿渡勝彦・伊折文秋・林 愛: Cefsulodin (SCE-129) に関する基礎的、臨床的研究. Chemotherapy, 27, 210-228 (1979).
- 6) 長山理三郎: 摘出家兎網膜 ERG の実験的研究. 第 I 報摘出家兎網膜からの ERG の誘導. 日眼, 73, 1900-1908 (1969).
- 7) 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).
- 8) Yamana, T. & Tsuji, A.: Comparative stability of cephalosporins in aqueous solutions. Kinetics and mechanisms of degradation. J. Pharm. Sci., 65, 1563-1574 (1976).
- 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) Wold, J. S.: Rapid analysis of cefazolin in serum by high performance liquid chromatography. Antimicrob. Agents Chemother., 11, 105-109 (1977).
- 11) Brisson, A. M., Fourtillan, J. B., Barthes, D., Courtois, Ph. & Becq-Giraudon, B.: Comparaison des profils pharmacocinetiques de la cefazoline et de la cefoxitine chez l'homme. Etude realisee par chromatographie liquide haute performance. Therapie, 35, 209-220 (1980).
- 12) 福田正道・佐々木一之・富井隆夫: 高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法によるセファロsporin系抗生剤の眼内移行濃度測定. 眼紀, 34, 1239-1243 (1983).
- 13) 石田俊郎・山田祐司・尾崎真由美・開 繁義・中

- 村泰久：高速液体クロマトグラフィーによる涙液内抗生剤移行濃度の測定。眼紀，35，157-163 (1984).
- 14) 開 繁義・山田祐司・石田俊郎・中村泰久：高速液体クロマトグラフィーによる房水成分の分析（第I報）。眼紀，35，393-398 (1984).
- 15) 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).
- 16) 青木 勇・小西瑛子・桑山素明：Cefsulodin sodium の物性および安定性。医薬品研究，9，1022-1030 (1978).
- 17) Yonemura, D. & Kawasaki, K.: Electro-physiological study on activities of neural and non-neural retinal elements in man with reference to its clinical application. Jpn. J. Ophthalmol., 22, 195-213 (1978).
- 18) Wachtmeister, L. & Dowling, J. E.: The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 17, 1176-1188 (1978).
- 19) 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).
- 20) 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).
- 21) Wachtmeister, L.: Further studies of the chemical sensitivity of the oscillatory potentials of the electroretinogram (ERG). III. Some amino acids and ethanol. Acta. Ophthalmol., 59, 609-619 (1981).
- 22) 上田 泰：セファゾリン，第2版，91-93頁，診療新社，大阪，1981.
- 23) Bechtel, T. P., Slaughter, R. L. & Moore, T. D.: Seizures associated with high cerebrospinal fluid concentrations of cefazolin. Am. J. Hosp. Pharm., 37, 271-273 (1980).
- 24) 高田育郎・高山 宏・安藤英征・宮崎雄二：抗生物質 cefazolin の髄腔内投与に関する実験的研究と臨床的検討。治療，57，1032-1038 (1975).
- 25) 高田育郎・安藤英征・高山 宏・宮崎雄二：Cephalosporin C 系新抗生剤 cefazolin の髄腔内投与に関する基礎的研究。基礎と臨床，8，1416-1421 (1974).
- 26) Nist CO, G. Musolino, R., Naccari, F. & Perri, R. Di.: Experimental epilepsy in chicks and rats after intravenous benzylpenicillin and cefazolin. Boll. Soc. Ital. Biol. Sxer., 54, 600-605 (1980).
- 27) Fisher, J. P., Civiletto, S. E. & Forster, R. K.: Toxicity, efficacy and clearance of intravitreally injected cefazolin. Arch. Ophthalmol., 100, 650-652 (1982).
- 28) Honda, Y. & Nagata, M.: A neurological side effect of cephaloridine; Enhancement of the electroretinogram. Ophthalmic Res., 7, 395-400 (1975).
- 29) Mandell, G. L. & Sande, M. A.: Antimicrobial agents, Penicillins and Cephalosporins. p. 1126-1161, In Gilman, A. G., Goodman, L. S. & Gilman, A. (eds.), The Pharmacological Basis of Therapeutics 6th. ed., Macmillan Publishing Co., New York, 1980.
- 30) Ellis, P. P.: Therapy of intraocular infections. p.162-172, In Ellis, P. P. (eds.), Ocular Therapeutics and Pharmacology 6th, ed., Mosby, ST. Louis, 1981.
- 31) Forster, R. K., Abbott, R. L. & Gelender, H.: Management of infectious endophthalmitis. Ophthalmology, 87,313-319 (1980).
- 32) 大石正夫：眼科抗生物質療法。あたらしい眼科，2，43-50 (1985).
- 33) 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).
- 34) 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).
- 35) 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).
- 36) 近藤正輝：Pseudomonas aeruginosa に対する cefsulodin, cefoperazone, piperacillin および gentamicin の最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MBC) について。基礎と臨床，16, 4170-4172 (1982).
- 37) Watanakunakorn, C. & Glotzbecker, C.: Effects of antibiotic combinations on Staphylococcus aureus. Clin. Res., 22, 647A (1974).
- 38) Schassan, H. H.: Der in vitro-Synergismus zwischen β -Laktum-Antibiotika und Aminoglykosid-Antibiotika bei Pseudomonas, Proteus und Klebsiella. Zbl. Bakteriologie. Parasitenkunde. Infektionskrankheiten. Hygiene. 1. Abt. Orig. A 235, 329-337 (1976).

