

# Effects of Antibiotics on the In Vitro ERG V. Investigation on the Human 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/2297/7879">http://hdl.handle.net/2297/7879</a>

## In vitro ERG に対する抗生剤の影響

## V. 人眼における検討

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 G (penicillin G, PC-G) ナトリウム, プロカイン PC-G, クロキサシリンナトリウム (cloxacillin sodium, MCIPC), スルペニシリンナトリウム (disodium sulbenicillin, SBPC), セファゾリンナトリウム (cefazolin sodium, CEZ), 硫酸ゲンタマイシン (gentamicin sulfate, GM) およびホスホマイシンナトリウム (fosfomycin sodium, FOM) が人眼網膜におよぼす急性障害を, 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。摘出眼杯 (網膜, 脈絡膜および強膜から成る) を2個の浸漬液容器間に装着した。浸漬液の pH を 8.0~8.2, その温度を  $31 \pm 1^\circ\text{C}$  に維持した。PC-G ナトリウム 1 mM では OPs は選択的に著明に減弱した。プロカイン PC-G 0.85 mM では OPs および c 波は減弱したが, b 波振幅はむしろ増大した。MCIPC 1 mM では b 波および OPs は軽度に減弱した。SBPC 1 mM では a 波, b 波, OPs および c 波は有意に変わらなかった。CEZ 1 mM では OPs は選択的に減弱した。GM 184  $\mu\text{g}/\text{ml}$  では b 波は明らかに減弱し, OPs 頂点潜時は延長したが, a 波および c 波の振幅はやや増大し, a 波および c 波の頂点潜時はわずかに延長した。FOM 1 mM では a 波, b 波, OPs および c 波は有意に変化しなかった。ゆえに, 本編での人眼における成績は先に報告した白色家兎における成績にほぼ対応した。

---

**Key words** human, eye-cup, electroretinogram, antibiotics

---

従来, 細菌性眼内炎の治療には抗生剤による全身療法が実施されてきたが, その視力予後は極めて悪く眼球内容除去術のやむなきに至った症例も多い<sup>1)2)</sup>。また実験成績<sup>3)4)</sup>および臨床報告<sup>5)</sup>をみれば, 全身投与方法(静注, 筋注) および点眼・結膜下注射などの局所投与方法ではほとんどの抗生剤が有効な硝子体内濃度に到着し得ない。これらの事実を鑑み, 近年, 細菌性眼内炎の治療には硝子体内に直接, 抗生剤を注入する方法が注目され, その有効性が示された<sup>6)~8)</sup>。さらに, 硝子体手術と手術時の抗生剤の硝子体内投与との併用療法が抗生剤の硝子体内注入のみよりも効果的であるといわれる<sup>7)~9)</sup>。細菌性眼内炎の治療として, 抗生剤を直接硝子体内に投与する方法が主流となるにつれ, 隣接する網

膜に対して無害な抗生剤濃度の決定が急務とされた<sup>10)~16)</sup>。著者も, 第 I~IV 編<sup>17)~20)</sup>において, 抗生剤の有効かつ無害な硝子体内濃度を決定することを目的に, ペニシリン系<sup>17)</sup> (penicillins, PC 剤), セファロsporin系<sup>18)</sup> (cephalosporins, CEPs 剤), アミノグリコシド系<sup>19)</sup> (aminoglycosides, AGs 剤) および抗真菌剤<sup>20)</sup>のうち, 各系統の代表を選出し, これらの抗生剤が家兎網膜におよぼす急性障害を in vitro 網膜電図 (electroretinogram, ERG) を指標として検討した。一方, AGs 剤のようにメラニン色素に高い親和性を有する<sup>21)</sup>抗生剤においては, とくに慢性実験では被験網膜がメラニン色素を有するか否かによって, 実験成績が異なる可能性があるという。また, 種差に関する考慮

---

Abbreviations: AGs, aminoglycosides; AMPH, amphotericin B; CEPs, cephalosporins; CEZ, cefazolin sodium; CFS, cefsulodin sodium; ERG, electroretinogram; MCIPC, cloxacillin sodium; OPs, oscillatory potentials; PC, penicillins; PC-G, penicillin G; SBPC, disodium sulbenicillin.

さらに臨床応用の観点からみても、人眼 in vitro における抗生剤の眼毒性の研究は非常に大切とみなされるにもかかわらず、抗生剤の眼毒性に関して人眼 in vitro の立場から論じた報告は未だ例をみない。今回、人眼 in vitro 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、7 種の抗生剤が人網膜におよぼす急性障害を検討した。

#### 対象および方法

網膜腫瘍 (限局性) および絶対緑内障のため、摘出のやむなきに至った 2 症例 2 眼の人眼の後極部眼杯を使用した。

対照灌流液として長山第 II 液<sup>22)</sup>を用い、浸漬液容器、灌流装置および灌流条件は第 I 編<sup>17)</sup>と同様であった。

眼杯を挟む各容器の浸漬液中に一对の銀・塩化銀電極 (日本光電、臨床心電図用円盤状電極 NS type) を置き、これらの電極を介して ERG を導出した。a 波、b 波および c 波を直流増幅器 (日本光電、RDU-5) を用いて、網膜面照度  $3.3 \times 10^2$  lux、持続時間 200 msec の矩形波光により絶対暗所で記録した。また同時に OPs を時定数 3 msec の交流増幅器 (日本光電、AB-622M) を用いて記録した。ERG 波形の上向きの振れは強膜側に対する硝子体側の陽性を意味する。

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。

PC 剤としては、ペニシリン G (penicillin G, PC-G) ナトリウム (PC-G ナトリウム® 1000 万単位, Sigma

社)、プロカイン PC-G (水性結晶プロカイン PC-G 明治® 30 万単位, 明治製菓)、クロキサシリンナトリウム (cloxacillin sodium, MCIPC) [メトシリン S® 250 mg (力価), 明治製菓] およびスルベニシリンナトリウム (disodium sulbenicillin, SBPC) [リラシリン® 2 g (力価), 武田薬品] を使用した。

CEPs 剤としては、セファゾリンナトリウム (cefazolin sodium, CEZ) [セファメジン® 1 g (力価), 藤沢薬品] を使用した。

AGs 剤としては、硫酸ゲンタマイシン (gentamicin sulfate, GM) [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), アメリカ・シェーリング社] を用いた。

また、他にホスホマイシンナトリウム (fosfomycin sodium, FOM) [ホスミン® 2 g (力価), 明治製菓] を使用した。

抗生剤濃度を浸漬液中の mM で表示した。

#### 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 液灌流中ではそれぞれ 8.0~8.2 および  $300 \pm 3$  mOsmol であり、抗生剤添加液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. PC 剤

##### 1. PC-G ナトリウム (図 1)

本剤 1 mM では、OPs は選択的に著しく減弱したが、a 波、b 波および c 波は減弱しなかった。変化は可逆的であった。

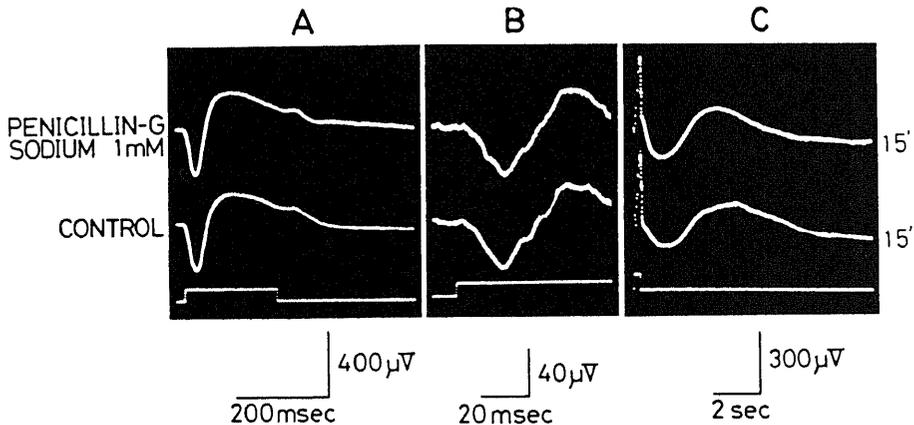


Fig. 1. Effect of penicillin G (PC-G) sodium on the ERG of the in vitro eye-cup of the human. The a-wave, b-wave and c-wave were unchanged by 1.0 mM PC-G sodium. Numerals at the right indicate the time (minutes) after onset of perfusion with a control solution (Nagayama's solution) or 1.0 mM PC-G sodium. The stimulus intensity was  $3.3 \times 10^2$  lux. Direct-coupled amplification was in A and C. The amplifier time constant was 3 msec in B.

2. プロカイン PC-G (図2)

本剤 0.85 mM では、OPs および c 波は減弱したが、b 波はむしろ増大した。a 波は有意には変わらなかった。変化は可逆的であった。

3. MCIPC (図3)

本剤 1 mM では、b 波および OPs は軽度に減弱したが、a 波および c 波は有意に減弱しなかった。変化は可逆的であった。

4. SBPC (図4)

本剤 1 mM では、a 波、b 波、OPs および c 波はいずれも有意に変化しなかった。

II. CEPs 剤-CEZ (図5)

本剤 1 mM では、OPs は選択的に減弱したが、a 波、b 波および c 波は有意に変化しなかった。変化はほぼ可逆的であった。

III. AGs 剤-GM (図6)

本剤 184  $\mu\text{g/ml}$  では、b 波は明らかに減弱し、OPs 頂点潜時がやや延長した。a 波および c 波の振幅はむしろ増大し、それらの頂点潜時が軽度に延長した。変化は可逆的であった。

IV. FOM (図7)

本剤 1 mM では、a 波、b 波、OPs および c 波はいずれも有意に変わらなかった。

考 察

Peyman ら<sup>23)</sup>の horse raddish peroxidase を用いた成績を参照すれば、本編で用いた各抗生剤はいずれも ERG 記録時点(灌流開始 15 分後)では網膜色素上皮の tight junction まで到達しようと推定される。

第 I ~ III<sup>17)-19)</sup>の成績および米村ら<sup>24)25)</sup>の報告に鑑

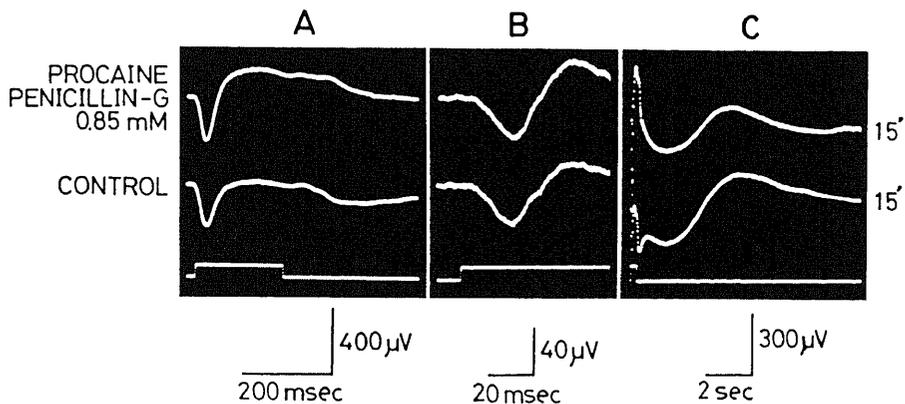


Fig. 2. Effect of procaine penicillin G (PC-G) on the ERG of the in vitro eye-cup of the human. The oscillatory potentials and c-wave were suppressed, and the b-wave was enhanced by 0.85 mM procaine PC-G. Other conditions were the same as in Fig. 1.

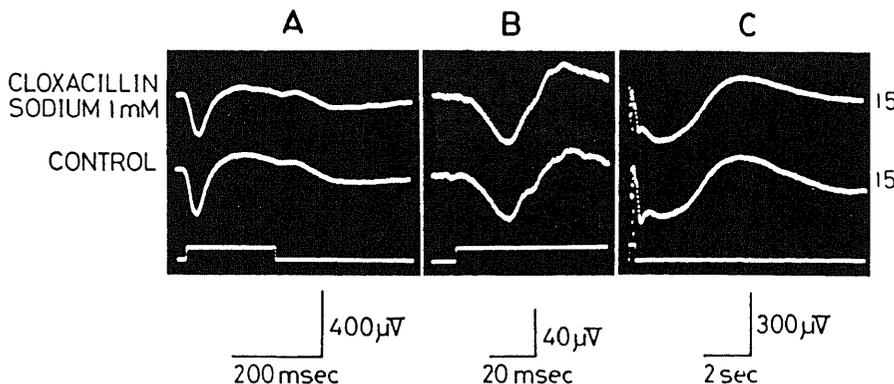


Fig. 3. Effect of cloxacillin sodium (MCIPC) on the ERG of the in vitro eye-cup of the human. The a-wave and c-wave were not deteriorated by 1.0 mM MCIPC. The b-wave and oscillatory potentials were slightly suppressed by 1.0 mM MCIPC. Other conditions were the same as in Fig. 1.

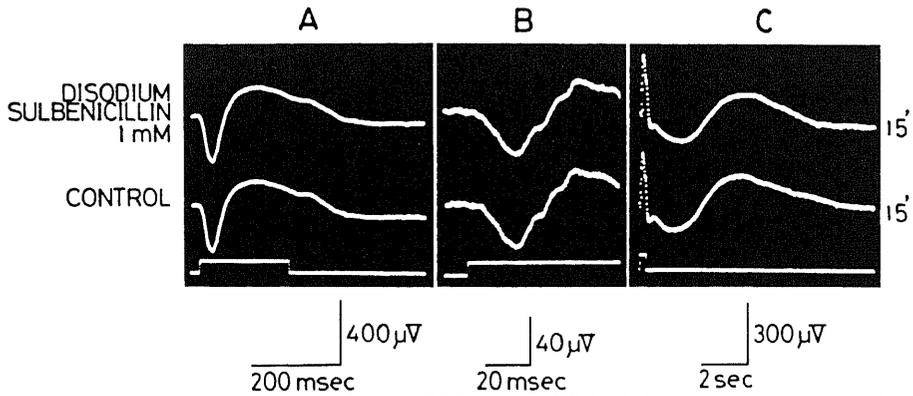


Fig. 4. Effect of disodium sulbencillin (SBPC) on the ERG of the in vitro eye-cup of the human. The a-wave, b-wave, oscillatory potentials and c-wave were not deteriorated by 1.0 mM SBPC. Other conditions were the same as in Fig. 1.

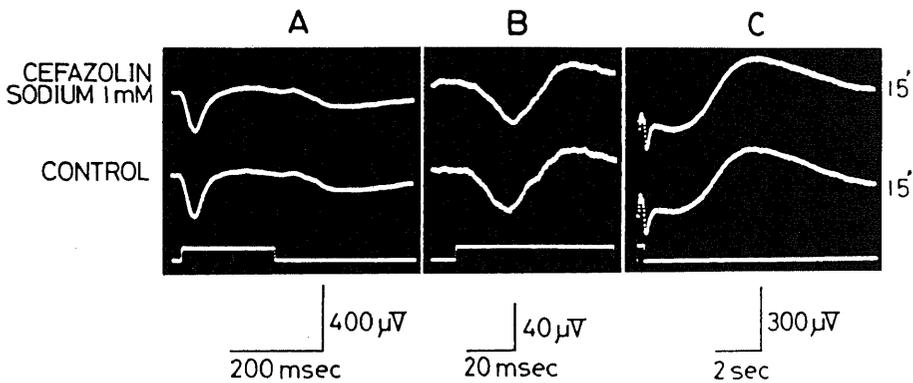


Fig. 5. Effect of cefazolin sodium (CEZ) on the ERG of the in vitro eye-cup of the human. The oscillatory potentials appeared to be selectively suppressed by 1.0 mM CEZ. Other conditions were the same as in Fig. 1.

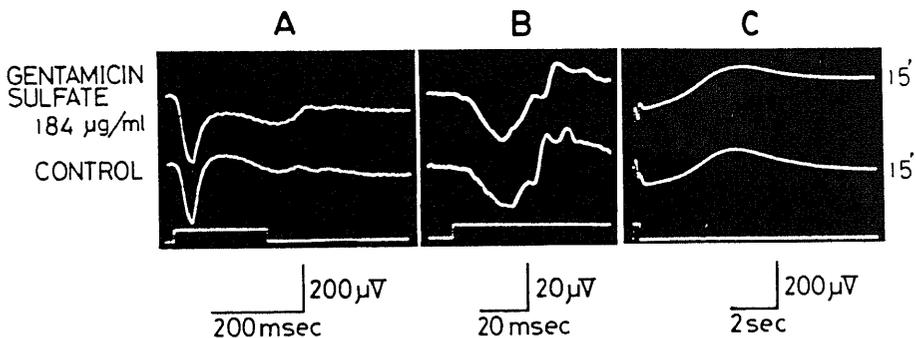


Fig. 6. Effect of gentamicin sulfate (GM) on the ERG of the in vitro eye-cup of the human. The b-wave was suppressed by 184  $\mu\text{g/ml}$  (approximately 0.4 mM) GM. The amplitudes of the a-wave and c-wave were enhanced and their peak latencies were slightly delayed by 184  $\mu\text{g/ml}$  GM. Other conditions were the same as in Fig. 1.

みると、本編での抗生剤添加による ERG 変化は、いずれも pH および浸透圧の影響ではないと解される。

本編の実験条件(温度  $31 \pm 1^\circ\text{C}$ , pH 8.0~8.2, 作用時間 15 分)下では、諸家<sup>26)~32)</sup>の報告から推して、本編で検討した抗生剤ではいずれも理論的には分解による濃度低下はほとんど無視されうるといえる。また第 I~III 編<sup>17)~19)</sup>および米村ら<sup>24)</sup>の報告で述べたように、抗生剤の灌流中の網膜側浸漬液容器内での濃度推移を高速液体クロマトグラフィー法または蛍光法を用いて実測した結果、網膜側浸漬液容器内の抗生剤濃度は ERG 記録時点で原液濃度の 90% を越えていた。本編においても、同一の灌流系および条件を用いたので、第 I~III 編<sup>17)~19)</sup>および米村ら<sup>24)</sup>の実験結果と同様な濃度推移を示すであろうと十分に推定される。ゆえに、この推定が許容されるならば、ERG 記録時点において各抗生剤はほとんど失活しないままで摘出人眼網膜に作用したと推測される。

AGs 剤のようにメラニン色素に高い親和性を有する<sup>21)</sup>抗生剤では、被験網膜のメラニン色素の有無により実験成績が異なる可能性がある懸念される。他方、PC 剤および CEPs 剤ではメラニン色素との親和性をほとんど無視しようという<sup>21)</sup>。この点を考慮して、本編ではメラニン色素を有する人眼摘出眼杯網膜を用い、*in vitro* ERG を指標として各抗生剤による急性障害を検討し、白色家兎を対象とした第 I~III 編<sup>17)~19)</sup>の実験成績および米村ら<sup>24)25)</sup>の結果と比較・考察する。本編の成績から、PC-G 1 mM 添加では OPs の選択的減弱を認め(図 1)、これは第 I 編<sup>17)</sup>の家兎眼での成績にほぼ対応した。また CEZ 1 mM 添加では、OPs の選択的減弱をみとめ(図 5)、これは第 II 編<sup>18)</sup>の家兎眼での成績にほぼ対応した。また GM 184  $\mu\text{g}/\text{ml}$  添加では、b 波振幅の低下および OPs 頂点潜時の軽度延長をみと

め(図 6)、これは第 III 編<sup>19)</sup>の家兎眼での成績にほぼ対応した。さらに、プロカイン PC-G(図 2)、MCIPC(図 3)、SBPC(図 4)および FOM(図 7)に関してもそれぞれ家兎眼<sup>17)24)25)</sup>での成績にほぼ対応した。以上、本編での成績は、第 I~III 編<sup>17)~19)</sup>の成績および米村ら<sup>24)25)</sup>の成績にほぼ対応するものであり、したがって抗生剤の作用時間が約 20 分程度である *in vitro* の急性実験に関する限りでは被験網膜のメラニン色素の有無は実験成績にはそれ程関与しないと推定される。しかし、慢性実験では被験網膜のメラニン色素の有無は実験成績に関与する<sup>33)</sup>ことを否定できないことを念頭におくべきである。

本報(第 I~V 編)の主たる目的は、抗生剤の眼内投与に際し、網膜に対して無害な抗生剤濃度を検索することにある。先述したように、各抗生剤が *in vitro* ERG に与える影響には人眼と家兎眼との間に対応がみとめられたことから、家兎眼を用いた濃度検索の実験成績が臨床的に応用されても大過はないと考える。そこで、家兎眼を対象とした実験において、ERG に対する最小作用濃度を ERG 変動の程度が 10% 以内にとどまる最高濃度と ERG 振幅が 20% 以上 40% 未満減弱す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。白色家兎眼 81 眼を対象とした第 I~IV 編<sup>17)~20)</sup>の成績(8 種の抗生剤)および米村らの結果(FOM のみ)をもとに、各抗生剤が ERG に与える影響の概要を表 1 に示す。なお、第 I~IV 編において、家兎 *in vitro* ERG の a 波、b 波、c 波および OPs を網膜侵襲評価の指標として扱ったが、ERG に対する最小作用濃度の決定に当たっては上記の諸成分のうち各々の抗生剤に対して最も鋭敏に反応したもの(表 2)を対象として用いた。著者の成績(表 1)から SBPC の ERG に対する最小作用濃度は 2

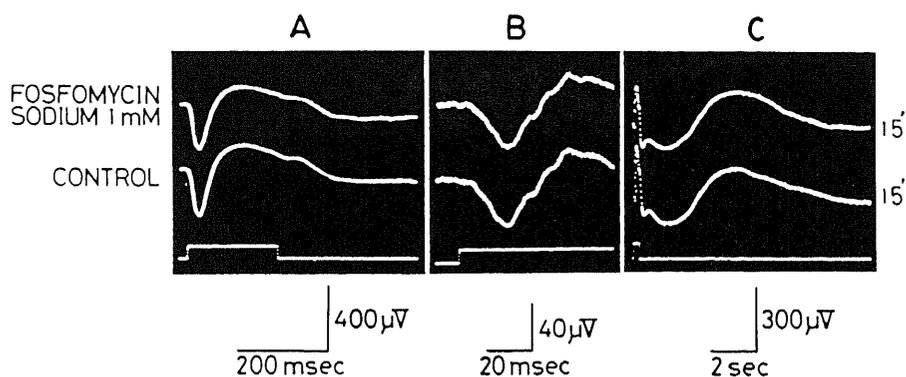


Fig. 7. Effect of fosfomycin sodium (FOM) on the ERG of the *in vitro* eye-cup of the human. The a-wave, b-wave, oscillatory potentials and c-wave were not deteriorated by 1.0 mM FOM. Other conditions were the same as in Fig. 1.

mM(約920  $\mu\text{g/ml}$ )であり、著者が試みた抗生剤のうちでは最も高濃度であるので、SBPCの網膜に与える侵襲はこれらの抗生剤のうちで最も弱いと解される。一方、アンホテリシン B (amphotericin B, AMPH) のERGに対する最小作用濃度は3  $\mu\text{M}$  (約2.8  $\mu\text{g/ml}$ )であり、著者が試みた抗生剤のうちでは最も低濃度であるので、AMPHの網膜に与える侵襲は強く、その眼内投与には慎重を要する。さらに、米村ら<sup>25)</sup>の成績(表1\*印)から、FOMのERGに対する最小作用濃度は7.5 mM(約1400  $\mu\text{g/ml}$ )であり、SBPCのそれを上まわる値であるので、FOMの網膜に与える侵襲は他の多くの抗生剤に比してかなり弱いと解される点

を追記しておく。

近年、細菌性および真菌性眼内炎の治療に当たっては、抗生剤の硝子体内注入または硝子体手術と同時に施行する抗生剤の眼内投与との併用療法が主流をなしてきている。しかし、抗生剤の有効かつ無害な硝子体内濃度に関しては未だ定見がないのが現状である<sup>7)8)</sup>。ゆえに、細菌性および真菌性眼内炎に対する治療ならびに予防に関して、第I~IV編<sup>17)~20)</sup>での成績、米村ら<sup>24)25)</sup>の結果および諸家<sup>34)~39)</sup>の報告を勘案した上で、著者の見解を以下I~IIIの項目にわたって述べる。

### I. 抗生剤濃度の決定

Table 1. Effects of nine kinds of Antibiotics on the in vitro ERG

Antibiotic	C <sub>1</sub> mM	C <sub>2</sub> mM	C <sub>3</sub> mM ( $\mu\text{g/ml}$ )
Penicillin-G sodium (PC-G)	0.1	0.3	0.2 (71)
Cloxacillin sodium (MCIPC)	0.03	0.05	0.04 (19)
Disodium sulbenicillin (SBPC)	1.0	3.0	2.0 (920)
Cefazolin sodium (CEZ)	0.1	0.3	0.2 (95)
Cefsulodin sodium (CFS)	0.1	0.3	0.2 (111)
Kanamycin monosulfate (KM)	0.1	0.4	0.25 (150)
Gentamicin sulfate (GM)	0.05	0.1	0.075 (35)
Fosfomycin sodium* (FOM)	6.0	9.0	7.5 (1400)
Amphotericin B (AMPH)	0.001	0.005	0.003 (2.8)

(with 81 eyes of albino rabbits)

C<sub>1</sub> indicates the maximum concentration which did not induce discernible changes in the ERG; C<sub>2</sub> indicates the minimum concentration needed to change the ERG; C<sub>3</sub> is tentatively defined here as mean of C<sub>1</sub> and C<sub>2</sub>; Data of FOM(\*) was taken from Yonemuras'.

Table 2. ERG components vulnerable to antibiotics

Antibiotic	Vulnerable components of ERG
PC-G	OP <sub>s</sub>
MCIPC	b-wave & OP <sub>s</sub>
SBPC	b-wave & OP <sub>s</sub>
CEZ	OP <sub>s</sub>
CFS	OP <sub>s</sub>
KM	b-wave & OP <sub>s</sub>
GM	mainly b-wave
FOM	b-wave & OP <sub>s</sub>
AMPH	a-, b-, c-waves & OP <sub>s</sub>

細菌性および真菌性眼内炎の治療としては、抗生剤による毒性の発現がないことも大切ではあるが、抗生剤の殺菌作用による眼内状態の改善も肝要である。硝子体手術によって、原因菌および菌が産生した毒素は部分的に取り除かれる。ゆえに、硝子体手術によって硝子体感染巣が可及的に除去された場合には、毒性発現の恐れのあるような過量の抗生剤使用は慎むべきである。

細菌性眼内炎の予防法としては、副作用としての毒性の発現がないように特に注意すべきである。第一に、人体細胞に対して毒性が低いと解される抗生剤（細胞壁合成阻害剤）の選択が好ましいといえる。またその中でも広域スペクトルを有するもの（例えばSBPC, FOMなど）を選択すべきである。その上で、治療効果（最小発育阻止濃度を凌駕する）を有し、しかも毒性を発現しない濃度を使用すべきである。一方、過敏症の既往から、PC剤やCEPs剤が使用できないために、AGs剤（蛋白合成阻害剤）を使用する際には、治療効果を呈し、しかも毒性を発現しない濃度の中でも比較的低濃度を使用する必要がある。

表1から硝子体手術時の眼内灌流液に添加すべき抗生剤濃度について勘案するに、治療用に、PC-G 0.2 mM, MCIPC 0.04 mM, SBPC 2 mM, CEZ 0.2 mM, セフスロジンナトリウム（cef sulodin sodium, CFS）0.2 mM, 硫酸カナマイシン（Kanamycin monosulfate）0.25 mM, GM 35  $\mu$ g/ml, AMPH 3  $\mu$ M および FOM 7.5 mM を使用することを推奨する。

ただし、眼内炎の重篤度や硝子体手術時の切除硝子体量などに依存して、抗生剤濃度のある程度の増加は許容されよう。また表1をみるに、眼内炎の予防の目的にはSBPC 1 mM, FOM 6 mM およびGM 23  $\mu$ g/ml は十分に許容されよう。

臨床応用に当たっての適切な抗生剤濃度は本報で示した急性実験の成績ばかりでなく、慢性実験の結果をも合わせ考えて決定する方がよいと思われる。とりわけ、AGs剤では、蛋白合成阻害剤としての特性、安定性<sup>21)</sup>、メラニン色素に高い親和性を有するため蓄積作用が憂慮される<sup>21)</sup>ことなどの諸点から、慢性期の毒性の有無も重要な視点となりうる。またAMPHに関しても、その有毒性から、慢性期の毒性評価が待望される。しかし、PC剤およびCEPs剤では、細胞壁合成阻害剤としての特性、それらの安定性<sup>26)~30)</sup>、メラニン色素には殆ど親和性が認められないため蓄積作用を無視してよい<sup>21)</sup>ことなどの諸点から、急性期の成績が毒性評価の指標として第一義的な意味をおびるといえる。なお、慢性実験に対する配慮については各編<sup>17)~20)</sup>の考察で言及してある。

## II. 抗生剤の眼内クリアランス

抗生剤の眼内クリアランス（例えば抗生剤濃度の硝子体内半減期）を把握することは、投与された抗生剤の眼内動態を知る手掛かりとなるばかりでなく、抗生剤が眼内に再注入されるべき時期を決める指針を与える。猿の実験<sup>36)</sup>では、硝子体内注入された抗生剤の硝子体内濃度の半減期はカルペニシリンで10時間、CEZで7時間およびGMで33時間であったという。抗生剤の眼内クリアランスは無水晶体眼<sup>37)</sup>、感染眼<sup>37)38)</sup>において促進される。また硝子体手術を施行した眼<sup>39)</sup>でも抗生剤クリアランスは促進される。GMは溶解後の安定性が非常に良く<sup>31)</sup>長期間失活されないままである点、メラニン色素に高い親和性を有するため蓄積作用が危惧される<sup>21)</sup>点および第III編<sup>19)</sup>の成績からERGを指標とする限りでは網膜侵襲が比較的強い薬剤であるとみなされる点を勘案すると、GMの反復眼内投与に際しては上記<sup>36)~39)</sup>の基礎研究も合わせ考えて必要かつ十分な投与間隔をおいた上で注意深く経過観察するべきである。またAMPHはその代謝過程が不明確であり、しかもその硝子体内半減期が約9~12日間と長期におよぶ点<sup>40)</sup>、人体細胞の細胞膜構造にも変化をおよぼしう点<sup>20)</sup>および第IV編<sup>20)</sup>の成績からERGを指標としても網膜におよぼす侵襲が第I~IV編<sup>17)~20)</sup>において著者が検討した抗生剤のうち最も強い点を考慮に入れるとAMPHの反復眼内投与は原則的に避けられるべきである。

## III. 抗生剤の投与方法と選択

細菌性および真菌性眼内炎の治療に当たって、投与すべき抗生剤の硝子体内濃度の決定（I）およびその眼内動態の把握（II）が重要な骨子となることを指摘したが、さらに抗生剤の投与方法および抗生剤の選択に関しても十分に留意すべきである。抗生剤の投与方法としては、抗生剤の硝子体内注入または硝子体手術と同時に施行する抗生剤の眼内投与との併用療法を主体とし、全身療法および他の局所療法（点眼・結膜下注射など）を併用すべきである。抗生剤の選択としては、抗生剤の抗菌スペクトルをわきまえた上で、また細菌性眼内炎において頻度の高い原因菌を考慮した上で、広域スペクトルを有する殺菌性の抗生剤（例えばSBPC, GMなど）を第一選択とすべきである。さらに、抗菌スペクトルの拡大および抗菌力の増大を目的に、併用療法（例えばSBPC & GM, CEZ & GM, MCIPC & GMなど）も推奨されよう。とくにPC-G耐性ブドウ球菌感染が疑われる場合にはMCIPCなどの選択を欠くべきではない。以上、細菌性および真菌性眼内炎に対する治療ならびに予防に関して著者の見解を提示した。

細菌性眼内炎の治療に当たっては、硝子体手術およびこれと同時に抗生剤の硝子体内投与との併用が強力な治療手段である<sup>34)41)</sup>。細菌性眼内炎に対する硝子体手術施行の術前検査として、眼内構築をある程度把握しておく目的で、超音波検査法<sup>42)</sup>を含めた画像診断が役立つ。さらに、硝子体手術を行うか否かを決定すべき術前検査として、網膜機能を反映する他覚的検査法である ERG が特に有用である<sup>42)~44)</sup>。従来の網膜電気生理学的基礎研究<sup>45)46)</sup>により、a 波、b 波、OPs および c 波はそれぞれ主に視細胞、Müller 細胞、postsynaptic な神経細胞および網膜色素上皮の機能を反映することが判明している。上記の ERG の諸成分を指標とすることにより、術前には眼内炎が網膜各層におよぼしている侵襲の様相に関する情報を得ることができる。くわえて術後には眼内投与された抗生剤による網膜毒性の有無や程度の追跡が可能であるばかりでなく、術後における網膜機能の改善の様相および薬効をうかがうこともできる。ゆえに、ERG は临床上、手術の適否、予後の判定などに非常に有用な検査法であるといえる。さらに、第 I~IV 編<sup>17)~20)</sup>の成績および米村ら<sup>25)</sup>の FOM に関する報告に鑑みるに、抗生剤の種類によって網膜侵襲の様相が異なることがと判明した(表 2)。表 2 から、網膜毒性評価の指標として、PC-G、CEZ および CFS では OPs が、また GM では b 波が特に有用であることがわかる。したがって、各抗生剤による網膜侵襲のパターンを知ることによって記録条件(時定数、掃引速度など)の設定が予め可能となり、より詳細でかつ適切な評価がなされうと考える。他方、病理組織検査は眼内炎による病態および抗生剤による網膜毒性の情報を得る上で有益であることは言うまでもない。ただし、特に網膜に関する biopsy などの実施は臨床的に一般検査としては戒むべきことであり、また同一症例において抗生剤の眼内投与前後での比較検討が不可能であるので追跡調査にそぐわないといえる。

最近、当教室でも細菌性眼内炎の治療および予防として、硝子体手術およびこれと同時に抗生剤の硝子体内灌流との併用療法を検討し、上記の併用療法が奏効した症例を幾つか経験した<sup>47)</sup>。それらの症例では第 I~IV 編<sup>17)~20)</sup>の成績および米村ら<sup>25)</sup>の結果(表 1)を考慮した上で、細菌性眼内炎の治療に MCIPC 0.08 mM、または SBPC 2 mM を用いた。また眼内異物除去術の感染予防の目的に GM 23  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を使用した。いずれの症例においても良好な予後を得た。このことは、本編で示した抗生剤の最小作用濃度(表 1)が臨床的に有効かつ無害であったことを物語るものである。すなわち、このことは抗生剤の眼内投与に関する

本報での基礎的実験にもとづく結論の妥当性の臨床的証左とみなせるものである。しかしながら、抗生剤の硝子体内濃度を高める目的で術後においても抗生剤の全身投与法を併用することが一般的に推奨されることはいうまでもない。

諸家<sup>10)~12)48)</sup>の報告から推して、抗生剤の硝子体内投与に伴う眼内組織毒性は水晶体よりも先に網膜において認められると思惟される。ゆえに、抗生剤の硝子体内投与に当たってはまずその網膜毒性に関する評価が最優先されるべきであって、単なる水晶体だけの観察に終始してはならないといえる。一方、細菌性眼内炎の治療として、抗生剤の直接的な眼内投与が主流となるにつれ、隣接する網膜に対して無害な抗生剤濃度の決定が重要とみなされるようになった。これまでに電気生理学的検査法を毒性評価の指標として扱った報告<sup>10)~16)48)</sup>もあるが、本報(第 I~V 編)のごとく人および動物 in vitro ERG の a 波、b 波、OPs および c 波といった諸々の ERG components を一堂に合せしめ指標として取り扱い層別に調査した研究は他に類をみない<sup>45)49)~52)</sup>。また、すでに抗生剤の眼内毒性に関する動物実験<sup>10)~16)48)</sup>が行われてきたが、本報(第 I~V 編)は人および動物網膜 in vitro 実験をもって初めて抗生剤の眼内での安全濃度を正確に検索した研究であり、このような研究は調査の限りでは他にみあたらない。臨床応用に際しては抗生剤の眼内での適切な濃度を決定するには十分に慎重であらねばならない。眼内投与された抗生剤が網膜におよぼす侵襲は、急性相および慢性相に大別して検討されるべきであろうが、とりわけ本報(第 I~V 編)の成績は in vitro ERG を指標として急性相における抗生剤の眼内での適切な濃度について解析したものである。以上、本報(第 I~V 編)において 9 種の抗生剤の硝子体内投与における許容濃度が提示された(表 1)。この知見は臨床的にも細菌性および真菌性眼内炎の治療ならびに予防の目的で、抗生剤を硝子体内に投与する際に必要かつ有用な資料を与える。

## 結 論

PC-G ナトリウム、プロカイン PC-G、MCIPC、SBPC、CEZ、GM および FOM に関して、in vitro ERG の a 波、b 波、OPs および c 波を指標としてこれらの抗生剤が摘出人眼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 ナトリウム 1 mM では、OPs は選択的に著しく減弱したが、a 波、b 波および c 波は減弱しなかった。

2) プロカイン PC-G 0.85 mM では OPs および c

波は減弱したが、b波振幅はむしろ増大した。

3) MCIPC 1 mM では、b波およびOPsは減弱したが、a波およびc波は減弱しなかった。

4) SBPC 1 mM では、a波、b波、OPsおよびc波はいずれも有意に変化しなかった。

5) CEZ 1 mM では、OPsは選択的に減弱したようにみえたが、a波、b波およびc波は有意に変化しなかった。

6) GM 184  $\mu\text{g/ml}$  では、b波は明らかに減弱し、OPs頂点潜時は軽度延長したが、a波およびc波の振幅はむしろ増大し、a波およびc波の頂点潜時は軽度延長した。

7) FOM 1 mM では、a波、b波、OPsおよびc波はいずれも有意に変わらなかった。

8) 本編での人眼における成績は、先に報告した家兎眼における成績にほぼ対応する。

## 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表します。また御教示、御援助を賜りました本学中央検査部松原藤継教授、本学附属病院薬剤部市村藤雄教授、当教室河崎一夫助教授ならびに田辺譲二講師に深謝します。また浸漬液容器の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いたします。

## 文 献

- 1) Allen, H. F. & Mangiaracine, A. B.: Bacterial endophthalmitis after cataract extraction. A study of 22 infections in 20000 operations. Arch. Ophthalmol., 72, 454-462 (1964).
- 2) 三國政吉・大石正夫・高橋薫子: 全眼球炎の化学療法について。臨眼, 65, 1073-1082 (1971).
- 3) Barza, M., Kane, A. & Baum, J.L.: Intraocular levels of cefamandole compared with cefazolin after subconjunctival injection in rabbits. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 18, 250-255 (1979).
- 4) Furgiuele, F. P.: Ocular penetration and tolerance of gentamicin. Am. J. Ophthalmol., 64, 421-426 (1967).
- 5) Rubinstein, E., Goldfarb, J., Karen, G., Blumenthal, M. & Treister, G.: The penetration of gentamicin into the vitreous humor in man. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 24, 637-639 (1983).
- 6) Leopold, I. H.: Intravitreal penetration of penicillin therapy of infections of the vitreous. Arch. Ophthalmol., 33, 211-216 (1945).
- 7) Forster, R. K., Abbott, R. L. & Gelender, H.: Management of infectious endophthalmitis. Ophth-

almology, 87, 313-319 (1980).

- 8) Peyman, G. A., Carroll, C. P. & Raichand, M.: Prevention and management of traumatic endophthalmitis. Ophthalmology, 87, 320-324 (1980).
- 9) 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).
- 10) 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).
- 11) 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).
- 12) Graham, R. O., Peyman, G. A. & Fishman, G.: Intravitreal injection of cephaloridine in the treatment of endophthalmitis. Arch. Ophthalmol., 93, 56-61 (1975).
- 13) Zachary, I. G. & Forster, R. K.: Experimental intravitreal gentamicin. Am. J. Ophthalmol., 82, 604-611 (1976).
- 14) Huang, K., Peyman, G. A. & McGetrick, J. J.: Vitrectomy in experimental endophthalmitis. Part I- Fungal infection. Ophthalmic Surg., 10, 84-86 (1979).
- 15) McGetrick, J. J. & Peyman, G. A.: Vitrectomy in experimental endophthalmitis. Part- II Bacterial endophthalmitis. Ophthalmic Surg., 10, 87-92 (1979).
- 16) Fisher, J. P., Civiletto, S. E. & Forster, R. K.: Toxicity, efficacy, and clearance of intravitreally injected cefazolin. Arch. Ophthalmol., 100, 650-652 (1982).
- 17) 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).
- 18) 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).
- 19) 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).
- 20) 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).

- 21) Barza, M., Baum, J. & Kane, A.: Inhibition of antibiotic activity in vitro by synthetic melanin. *Antimicrobial Agents Chemother.*, **10**, 569-570 (1976).
- 22) 長山理三郎: 摘出家兔網膜 ERG の実験的研究. 第 I 報 摘出家兔網膜からの ERG の誘導. *日眼*, **73**, 1900-1908 (1969).
- 23) Peyman, G. A., Spitznas, M. & Straatma, B. R.: Peroxidase diffusion in the normal and photo-coagulated retina. *Invest. Ophthalmol.*, **10**, 181-189 (1971).
- 24) 米村大蔵・河崎一夫・大野木淳二・市村藤雄・出口芳春・古瀬 裕: 白色家兔 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).
- 25) 米村大蔵・河崎一夫・大野木淳二・岡山欣彦: 薬物が網膜に及ぼす影響. その 3 ホスミシン. *眼臨*, **78**, 911 (1984).
- 26) Yamana, T., Tsuji, A. & Mizukami, Y.: Kinetic approach to the development in  $\beta$ -lactam antibiotics. I. Comparative stability of semisynthetic penicillins and 6-aminopenicillanic acid in aqueous solution. *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 1186-1197 (1974).
- 27) Yamana, T. & Tsuji, A.: Comparative stability of cephalosporins in aqueous solution. Kinetics and mechanisms of degradation. *J. Pharm. Sci.*, **65**, 1563-1574 (1976).
- 28) 山名月中: 薬剤の安定性からペニシリンアレルギー反応までのみち. *月刊薬事*, **18**, 1023-1030 (1976).
- 29) Bundgaard, H. & Ilver, K.: Kinetics of degradation of cloxacillin sodium in aqueous solution. *Dansk. Tidsskr. Farm.*, **44**, 365-380 (1970).
- 30) Bundgaard, H. & Larsen, C.: Kinetics and mechanism of reaction of benzylpenicillin and ampicillin with carbohydrates and polyhydric alcohols in aqueous solution. *Arch. Pharm. Chem. Sci.*, **6**, 184-200 (1978).
- 31) 西村治雄: 硫酸ゲンタマイシンの各種 pH における各種温度条件. 私信.
- 32) 大石正夫・西塚憲次・本山まり子・小川 武: Fosfomycin-Na の眼局所応用に関する基礎的研究. *日眼*, **81**, 1744-1750 (1957).
- 33) Wong, I. G.: Experimental bacterial endophthalmitis. p137-142, In Tabbara, K. F. & Cello, R. M. (eds.), *Animal Models of Ocular Diseases*, Springfield, Illinois, U.S.A., 1982.
- 34) Machemer, R. & Aaberg, T. M.: *Vitrectomy* (2nd. ed.), Grune & Stratton, New York, 1979.
- 35) 大石正夫: 眼科抗生物質療法. *あたらしい眼科*, **2**, 43-50 (1985).
- 36) Barza, M., Kane, A. & Baum, J.: Pharmacokinetics of intravitreal carbenicillin, cefazolin and gentamicin in rhesus monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **24**, 1602-1606 (1983).
- 37) Cobo, L. M. & Forster, R. K.: The clearance of intravitreal gentamicin. *Am. J. Ophthalmol.*, **92**, 59-62 (1981).
- 38) Kane, A., Barza, M. & Baum, J.: Intravitreal injection of gentamicin in rabbits. Effect of inflammation and pigmentation on half-life and ocular distribution. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **20**, 593-597 (1981).
- 39) 輪島良平・鳥崎真人・米村大蔵・河崎一夫・望月清文: ゲンタマイシンの眼内クリアランス (その 1). *眼臨*, **80**, 133 (1986).
- 40) Tremblay, C., Barza, M., Szoka, F., Lahav, M. & Baum, J.: Reduced toxicity of liposome-associated amphotericin B injected intravitreally in rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **26**, 711-718 (1985).
- 41) Cottingham, A. J. & Forster, R. K.: Vitrectomy in endophthalmitis. Results of study using vitrectomy, intraocular antibiotics, or a combination of both. *Arch. Ophthalmol.*, **94**, 2078-2081 (1976).
- 42) Michels, R. G. & Ryan, S. J. Jr.: Results and complications of 100 consecutive cases of pars plana vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol.*, **80**, 24-29 (1975).
- 43) 清水公也・箕田健生: ERG, 超音波検査による硝子体手術の予後判定について. *臨眼*, **35**, 41-45 (1981).
- 44) Gouras, P., Mackay, C. J., Ivert, L., Mittl, R. N., Neuwirth, J. & Eggers, H.: Computer-assisted spectral electroretinography in vitrectomy patients. *Ophthalmology*, **92**, 83-90 (1985).
- 45) 米村大蔵: 人眼網膜電図の研究. *日眼*, **81**, 1632-1665 (1982).
- 46) 冨田恒男: ERG の細胞起源. *日本生理誌*, **44**, 241-246 (1982).
- 47) 米村大蔵・河崎一夫・大野木淳二・望月清文・岡山欣彦: 眼内灌流液添加用の抗生剤の選定. 基礎および臨床的研究. *眼臨*, **78**, 1430 (1984).
- 48) Axelrod, A. J., Peyman, G. A. & Apple, D.

- J.: Toxicity of intravitreal injection amphotericin B. *Am. J. Ophthalmol.*, **76**, 578-583 (1973).
- 49) Yonemura, D.: Study of the human electroretinogram. New approaches to ophthalmic electrodiagnosis. Proc. 16th Symp. Internat. Soc. Clin. Electrophysiol. Vision, *Jpn. J. Ophthalmol. Suppl.*, 1-13 (1979).
- 50) 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).
- 51) 米村大蔵: 電気生理学的手法による網膜層別機能検査. とくに網膜色素上皮の薬物誘発応答について. *眼紀*, **36**, 672-681 (1985).
- 52) 米村大蔵・河崎一夫: 臨床網膜電図学, 第1版, 50-125頁, 医学書院, 東京, 1985.

### Effects of Antibiotics on the In Vitro ERG (V) Investigation on the Human Eye-Cup

Junji Ohnogi, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **95**, 513—523 (1986)

#### Abstract

This study describes the effects of penicillin G (PC-G) sodium, procaine PC-G, cloxacillin sodium (MCIPC), disodium sulbenicillin (SBPC), cefazolin sodium (CEZ), gentamicin sulfate (GM) and fosfomicin sodium (FOM) on the electroretinogram (ERG) of the human in vitro eye-cup. The posterior half of the eye-cup, consisting of the retina, choroid and sclera, was mounted between two chambers (the vitreal and scleral chambers). The bathing solution, in which the antibiotics were dissolved, was maintained at  $31 \pm 1^\circ\text{C}$  and pH 8.0~8.2. The a-wave, b-wave, oscillatory potentials (OPs) and c-wave were studied. The OPs were selectively and greatly suppressed by 1.0 mM PC-G sodium. While the b-wave was enhanced, the OPs and c-wave were suppressed by 0.85 mM procaine PC-G. The b-wave and OPs were slightly suppressed by 1.0 mM MCIPC. The a-wave, b-wave, OPs and c-wave were not deteriorated by 1.0 mM SBPC. The OPs appeared to be selectively suppressed by 1.0 mM CEZ. The b-wave was suppressed and the latencies of the OPs were delayed by  $184 \mu\text{g/ml}$  (approximately 0.4 mM) GM. The amplitudes of the a-wave and c-wave were slightly enhanced and their peak latencies were slightly delayed by  $184 \mu\text{g/ml}$  GM. The a-wave, b-wave, OPs and c-wave were not deteriorated by 1.0 mM FOM. The results of the present study on the human retina were comparable to those on the albino rabbit retina previously described.