

レボフロキサシン硝子体内注入のウサギ網膜に及ぼす影響

大久保真司¹⁾, 望月 清文¹⁾, 鳥崎 真人¹⁾, 山下 陽子¹⁾小松 雅樹¹⁾, 棚橋 俊郎¹⁾, 緒方 正史¹⁾, 梶村 哲世²⁾¹⁾金沢大学医学部眼科学教室, ²⁾第一製薬株式会社安全性研究所

要 約

レボフロキサシン(levofloxacin, LVFX)硝子体内注入のウサギ網膜に及ぼす影響を電気生理学および組織学的に検討した。白色および有色ウサギ各 23 匹の片眼の硝子体内に LVFX 200, 500, 1,000 または 2,000 μg を注入した。注入前, 注入後 3 時間, 2 日, 1 週, 2 週および 4 週に網膜電図(ERG)および視覚誘発電位(VEP)を記録した。LVFX 200 または 500 μg の硝子体内注入では白色, 有色ウサギともに ERG 各波に変化はみられなかったが, 1,000 または 2,000 μg の硝子体内注入では一過性

に律動様小波振幅の低下がみられた。VEP および組織学的検討では, いずれの注入量においても変化はみられなかった。LVFX 200 または 500 μg の硝子体内注入はウサギ網膜に明らかな影響を与えないことが示された。(日眼会誌 100:592-598, 1996)

キーワード: レボフロキサシン, 硝子体内注入, 網膜電図, 視覚誘発電位, 組織学的検討

Effects of Intravitreal Levofloxacin on the Rabbit Retina

Shinji Ohkubo¹⁾, Kiyofumi Mochizuki¹⁾, Makoto Torisaki¹⁾,
Yohko Yamashita¹⁾, Masaki Komatsu¹⁾, Toshiro Tanahashi¹⁾,
Masafumi Ogata¹⁾ and Tetsuyo Kajimura²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Kanazawa University School of Medicine²⁾Drug Safety Research Laboratory, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.

Abstract

Effects of intravitreal injection of levofloxacin (LVFX) on the electroretinogram (ERG), visual evoked potential (VEP), and retinal histology were studied in 23 albino and 23 pigmented rabbits to establish the non-toxic intravitreal dosage of LVFX. Doses of 200, 500, 1,000 or 2,000 μg of LVFX were injected intravitreally. The ERG and VEP were recorded before injection, and 3 hours, 2 days, 1 week, 2 weeks and 4 weeks after injection. The oscillatory potential transiently deteriorated with 1,000 and 2,000 μg doses of LVFX in albino and pig-

mented rabbits. No ERG changes were observed with 200 and 500 μg doses. No abnormal changes were observed in the VEP or retinal histology with any doses of LVFX. These results indicate that intravitreal injections of 200 and 500 μg of LVFX are nontoxic to the rabbit retina. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:592-598, 1996)

Key words: Levofloxacin, Intravitreal injection, Electroretinogram, Visual evoked potential, Histological examination

I 緒 言

フルオロキノロン剤がメラニン親和性を有し¹⁾, 長期にわたる点眼や内服によりメラニン含有眼組織内に高濃度に移行蓄積することが動物実験で指摘されている^{2)~6)}. 著者らも前報⁷⁾でフルオロキノロン剤の一つであ

るレボフロキサシン(levofloxacin, LVFX)が有色ウサギのメラニン含有眼組織内に高濃度に移行することをオートラジオグラムを用いて示した。フルオロキノロン剤がメラニン含有眼組織内に高濃度に移行することから, その眼毒性が危惧されており, 眼に対するフルオロキノロン剤の安全性の検討が望まれている。

別刷請求先: 920 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学医学部眼科学教室 大久保真司

(平成 7 年 11 月 17 日受付, 平成 8 年 3 月 26 日改訂受理)

Reprint requests to: Shinji Ohkubo, M.D. Department of Ophthalmology, Kanazawa University School of Medicine, 13-1 Takara-machi, Kanazawa-shi, Ishikawa-ken 920, Japan

(Received November 17, 1995 and accepted in revised form March 26, 1996)

著者らはLVFXの白色ウサギ網膜に及ぼす影響を摘出眼杯網膜電図(electroretinogram, ERG)を用いて既に検討し、LVFXが他のフルオロキノロン剤に比し網膜に及ぼす影響が少ない可能性を示唆した⁸⁾。一方、LVFXは経口投与により比較的良好な眼内移行を示すとされるが、硝子体内への移行は十分とはいえず⁷⁾、細菌性眼内炎の治療にはLVFXの硝子体内への直接投与がより効果的と考えられる。そこで、LVFX硝子体内注入の臨床応用を目的として、LVFXの網膜に及ぼす影響を電気生理学および組織学的に検討し、網膜に対する安全性を評価した。

II 実験方法

1. 実験動物、使用薬剤および注入薬剤濃度

体重2~3 kgの白色および有色ウサギ各23匹を用いた。白色および有色ウサギ各20匹に塩酸ケタミン(ケタラール[®])およびキシラジン塩酸塩(セラクター[®])の7:1の混合液0.5~1 ml/kgの筋肉内注射によって全身麻酔を行い、視覚誘発電位(visual evoked potential, VEP)用関電極を次のように埋め込んだ。先端部以外の表面を絶縁した直径0.3 mmのステンレス線2本をより合わせて作製した電極を、ラムダの前方6 mmかつ側方6 mmの頭蓋骨にあけた小孔(左方および右方にそれぞれ1か所)を通して大脳硬膜上に置き、歯科用セメント(松風パイル)で頭蓋骨に固定した。電極の他端側を皮膚面から突出させ、皮膚を縫合した。これを通じてVEP電位を導出した。上記の処置から1か月以上を経過した後に、前記と同様の全身麻酔下でVEP波形が記録されることを確認して実験に使用した。

硝子体内注入前の眼底検査で網膜に異常がみられたウサギおよび、硝子体内注入前のERGおよびVEP検査で左右差が明らかなウサギは用いなかった。

使用したLVFXは研究用原末(第一製薬)であった。LVFXを人工眼内灌流液(オペガードMA[®], 千寿製薬)で溶解して、2, 5, 10および20 mg/mlの濃度のLVFX溶液を作製した。

2. 電気生理学的検討

ERGおよびVEP記録に際して、瞳孔をミドリンP[®]点眼液(参天製薬)により十分に散大した。30分間の暗順応後に前記と同様の全身麻酔を行い、ウサギ用に作製した筒型固定器にウサギを固定した。ERG用電極には銀・塩化銀電極NT-614 U(日本光電)を用いた。この電極を生理食塩水で満たした10 ml注射筒の中に置き、注射筒の先端にシリコンチューブを接続した。シリコンチューブの先端に充填した白綿が角膜輪部に接するように、チューブをウサギ用開眼器に取り付けた。不関電極にも同様の電極を使用し、剃毛した頭頂部皮膚正中線上に置いた。

刺激光はY字型の硝子線維束を用いて両眼同時に送

られた。角膜面から1 cmより照射された角膜面照度5 lux, 持続時間5秒の単発矩形波光(b波およびc波用)あるいは角膜面照度 5×10^3 lux, 持続時間0.5秒, 刺激頻度1/3 Hzの矩形波光(a波, b波および律動様小波(OP)用)によって惹起されたERGを両眼同時に記録した。a波, b波およびOPの観察には、ERG電位を交流増幅器AB-622 M(日本光電)で増幅し、FMデータレコーダーNFR-3515(ソニー)に記録し、応答加算平均装置ATAC-350(日本光電)で10回加算平均した波形を写真撮影した。増幅器の時定数をa波およびb波では2秒, OPでは0.003秒とした。c波の観察にはERG電位を直流増幅器RM-5(日本光電)で増幅し、ペンレコーダーWX 4401(グラフィック)で描出した。

ERG記録終了後にVEPを両眼同時刺激で記録した。VEP記録にはあらかじめ埋め込んでおいたVEP用関電極を用い、不関電極には前頭部皮膚切創上に置いた銀・塩化銀電極NT-614 Uを使用した。なお、左右眼それぞれの刺激によるVEP電位は、対側のVEP用関電極で記録された。VEP電位を交流増幅器AB-622 Mで増幅した。増幅器の時定数を2秒とした。刺激光強度, 持続時間および刺激頻度はそれぞれ 5×10^3 lux(角膜面照度), 1秒および0.2 Hzであった。ERGおよびVEP波形では、上向きの振れは関電極の陽性を意味する。

硝子体内注入は前報⁹⁾と同様であった。すなわち、0.4%オキシプロカイン(ペノキシール[®])による点眼麻酔を行った後、薬剤の硝子体内注入による眼圧上昇を避けるために27ゲージの注射針を用いて約0.1 mlの前房水を吸引除去した。次に、30ゲージの注射針を用いて角膜輪部より後方約2 mmの強膜から硝子体腔のほぼ中央に針の切り口を水晶体側に向けて刺入し、硝子体内にLVFX溶液を緩徐に注入した。LVFX 200, 500, 1,000または2,000 μ g注入には、それぞれ2, 5, 10または20 mg/mlの濃度のLVFX溶液0.1 mlを用いた。他眼にはオペガードMA[®] 0.1 mlのみを同様の手技で注入した。各注入量について、白色および有色ウサギ各5匹ずつ検討した。なお、注入後3時間のVEP記録後に眼底検査を行い、眼底に出血あるいは網膜剝離などの注入による重篤な併発症がないことを確認した。

原則として、ERGおよびVEP記録をLVFX硝子体内注入前, 注入後3時間, 2日, 1, 2および4週に行った。

長期的にERGを観察する際、ERG波形は種々の要因の影響を受け得る。そこで、本研究では日内変動の影響をなるべく少なくするために、ERG記録を1日のうち一定時間帯(午後2時~6時)に行い、ERG変化については左右眼で比較検討した。すなわち、硝子体内注入前および注入後の各時点に記録した対照眼の振幅または頂点潜時を100%として、薬剤注入眼の振幅または頂点潜時を百分率($100 \times$ 薬剤注入眼の振幅または頂点潜時/対照眼の振

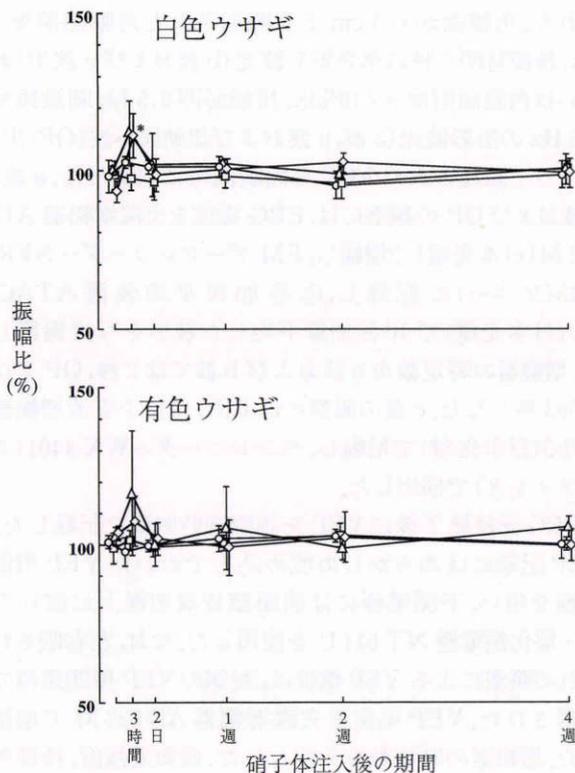


図1 レボフロキサシン硝子体内注入のb波振幅に及ぼす影響。

レボフロキサシン 200 および 500 μg 注入では、白色および有色ウサギともにb波振幅に変化はなかった。白色ウサギにおいて、2,000 μg 注入3時間後にb波振幅の有意な増大がみられた。縦軸には対照眼のb波振幅を100%としてb波の振幅比を百分率(各濃度5眼についての平均値 \pm 標準偏差)で示した。○: 200 μg , □: 500 μg , △: 1,000 μg , ◇: 2,000 μg 。*: 注入前と比べて有意差($p < 0.01$)があることを示す。

幅または頂点潜時)で表示し、その平均値を硝子体内注入前と注入後の各時点で比較検討した。OPについては、 $O_1 \sim O_3$ までの振幅を加算してOP振幅とした。なお、振幅および頂点潜時の硝子体内注入前後の変化を student t-test を用いて検定し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

3. 眼底撮影および蛍光眼底造影

LVFX 2,000 μg 硝子体内注入を行った白色および有色ウサギ各1匹において、注入後4週目のVEP記録後に眼底撮影および蛍光眼底造影を行った。検査に先立ち、瞳孔をミドリンP®の点眼により十分に散大した。蛍光眼底造影に際しては、10%フルオレセイン(フルオレサイト®注射液1号)0.1 mg/kgをウサギ耳静脈から注射した。

4. 組織学的検討

LVFX 200, 500, 1,000 または 2,000 μg 注入後4週目のVEP記録後に、白色および有色ウサギ各20匹を5%ペントバルビタールナトリウム(ネンプタール®)2~3

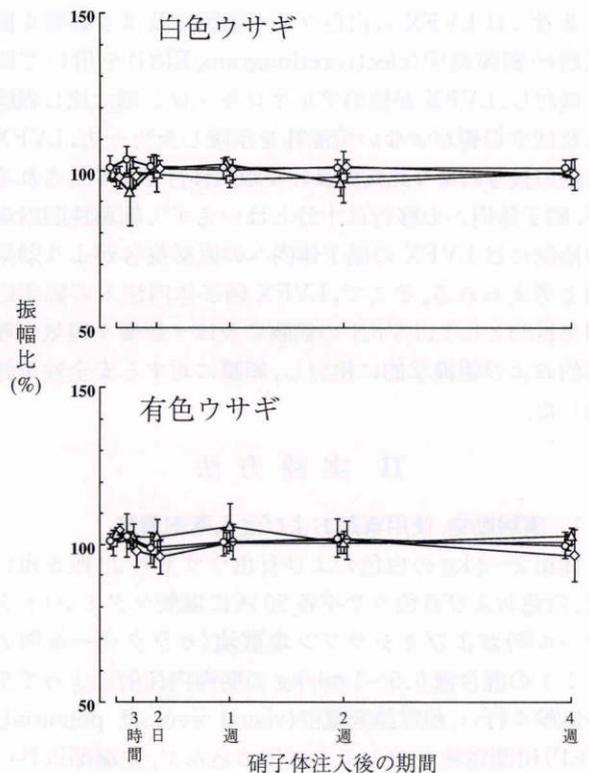


図2 レボフロキサシン硝子体内注入のc波振幅に及ぼす影響。

白色および有色ウサギともに、いずれの注入量においてもc波振幅は明らかな変化はなかった。縦軸には対照眼のc波振幅を100%としてc波の振幅比を百分率(各濃度5眼についての平均値 \pm 標準偏差)で示した。○: 200 μg , □: 500 μg , △: 1,000 μg , ◇: 2,000 μg 。

mlの静脈内注射で屠殺し、直ちに眼球を摘出した。また、1眼の硝子体内にLVFX 2,000 μg 、他眼にオペガードMA® 0.1 mlを注入した白色および有色ウサギ各3匹から、注入3時間後に同様に眼球を摘出した。摘出眼球から前房水を0.1 ml吸引排除し、摘出眼球の硝子体内に3%グルタルアルデヒド-0.1 Mリン酸緩衝液(GA液)(pH 7.2~7.4)0.2 mlを注入した。摘出眼球を3%GA液に1時間浸漬した後に、眼球を上下に水平に二分し、視神経の付着側を光学顕微鏡(光顕)用標本、他側を電子顕微鏡(電顕)用標本とした。光顕用標本ではダビットソン固定液(95%エタノール:ホルマリン:酢酸:蒸留水=3:2:1:2)に約3時間浸漬した後に、エタノール系列で脱水した。次いでパラフィン包埋を行い、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施して観察した。電顕用標本では3%GA液で固定し、2%磷酸緩衝オスミウム酸で二重固定した。次いで、クエトール812で包埋した後に酢酸ウラニウム・クエン酸鉛で染色し、透過型電子顕微鏡H-500(日立)で観察した。なお、光顕用標本では眼球上半部全体を観察した。電顕用標本では後極部付近および鼻側ならびに耳側周辺部網膜のそれぞれについて5 mm \times 5 mmの範囲を観察した。

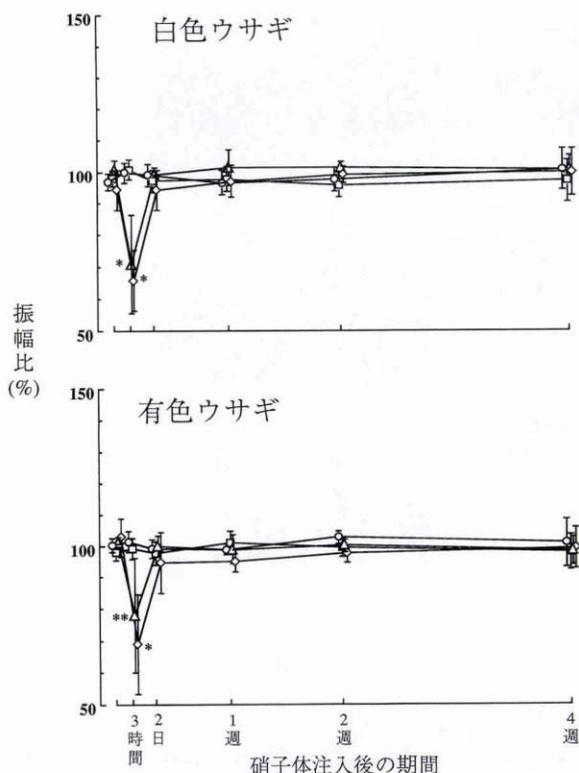


図3 レボフロキサシン硝子体内注入の律動様小波振幅に及ぼす影響。

レボフロキサシン 200 および 500 μg 注入では、白色および有色ウサギともに律動様小波(OP)振幅に変化はなかった。白色および有色ウサギともに、1,000 および 2,000 μg 注入では注入 3 時間後に OP 振幅の有意な低下がみられたが、2 日目には回復した。縦軸には対照眼の OP 振幅を 100% として OP の振幅比を百分率(各濃度 5 眼について平均値 \pm 標準偏差)で示した。○: 200 μg , □: 500 μg , △: 1,000 μg , ◇: 2,000 μg . *: 注入前と比べて有意差 ($p < 0.01$) があることを示す. **: 注入前と比べて有意差 ($p < 0.05$) があることを示す。

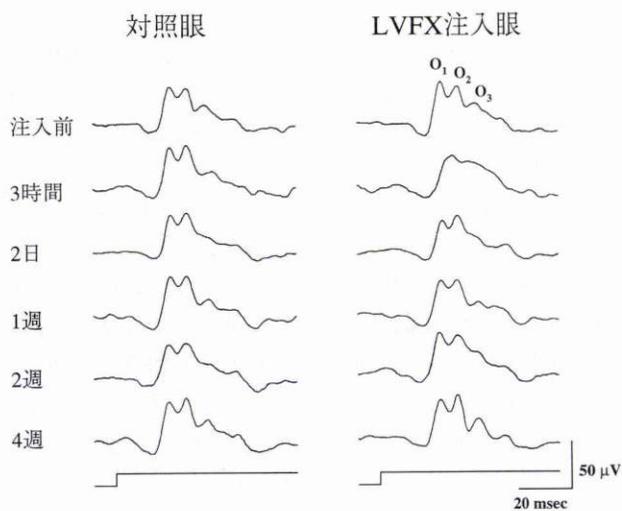


図4 有色ウサギへのレボフロキサシン 2,000 μg 硝子体内注入における律動様小波の変化。

注入 3 時間後に律動様小波振幅の低下がみられたが、2 日目には回復した。増幅器の時定数 0.003 秒。刺激光強度 $5 \times 10^3 \text{lux}$ (角膜面)。LVFX: レボフロキサシン

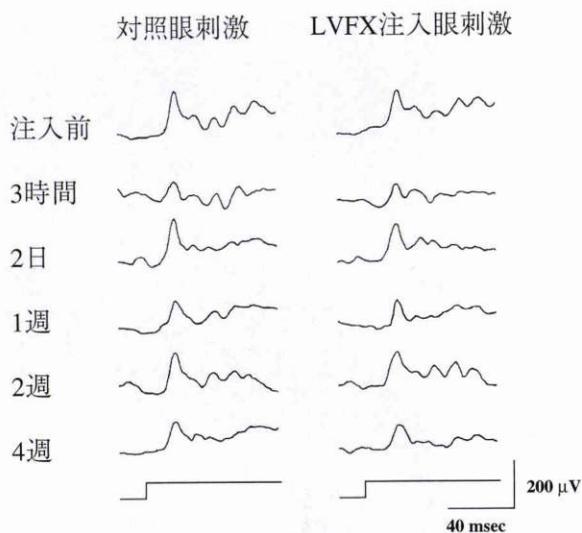


図5 有色ウサギへのレボフロキサシン 2,000 μg 硝子体内注入における視覚誘発電位の変化。

いずれの測定時点においても、対照眼刺激とレボフロキサシン注入眼刺激との間で視覚誘発電位(VEP)早期成分の頂点潜時に明らかな差はなかった。増幅器の時定数 2 秒。刺激光強度 $5 \times 10^3 \text{lux}$ (角膜面)。対照眼(左眼)およびレボフロキサシン注入眼(右眼)刺激による VEP は、それぞれ頭蓋で正中より右側および左側においた電極から導出された。LVFX: レボフロキサシン

III 結果

1. 電気生理学的検討

a 波振幅および頂点潜時には、白色および有色ウサギともにいずれの注入量においても明らかな変化はなかった。

白色および有色ウサギともに、200 および 500 μg 注入では b 波振幅に変化はみられなかった(図 1)。白色ウサギにおいては、1,000 μg 、有色ウサギにおいては、1,000 および 2,000 μg 注入で、注入 3 時間後に b 波振幅の増大傾向がみられたが、統計学的に有意差はなかった。白色ウサギにおいて、2,000 μg 注入 3 時間後に b 波振幅の有意な増大がみられた。これら 1,000 および 2,000 μg 注入における b 波振幅の変化は注入 2 日後までに回復した(図 1)。b 波頂点潜時にはいずれの注入量においても明らかな変化はみられなかった。

c 波振幅には、白色および有色ウサギともにいずれの注入量においても明らかな変化はなかった(図 2)。OP 振幅および O_2 潜時には、白色および有色ウサギともに 200 および 500 μg 注入では変化はみられなかった(図 3)。白色および有色ウサギともに、1,000 および 2,000 μg 注入では、注入 3 時間後に有意な OP 振幅の低下ならびに O_2 潜時の延長傾向がみられたが、2 日目までには回復した(図 3, 4)。

VEP 早期成分の頂点潜時には、白色および有色ウサギ

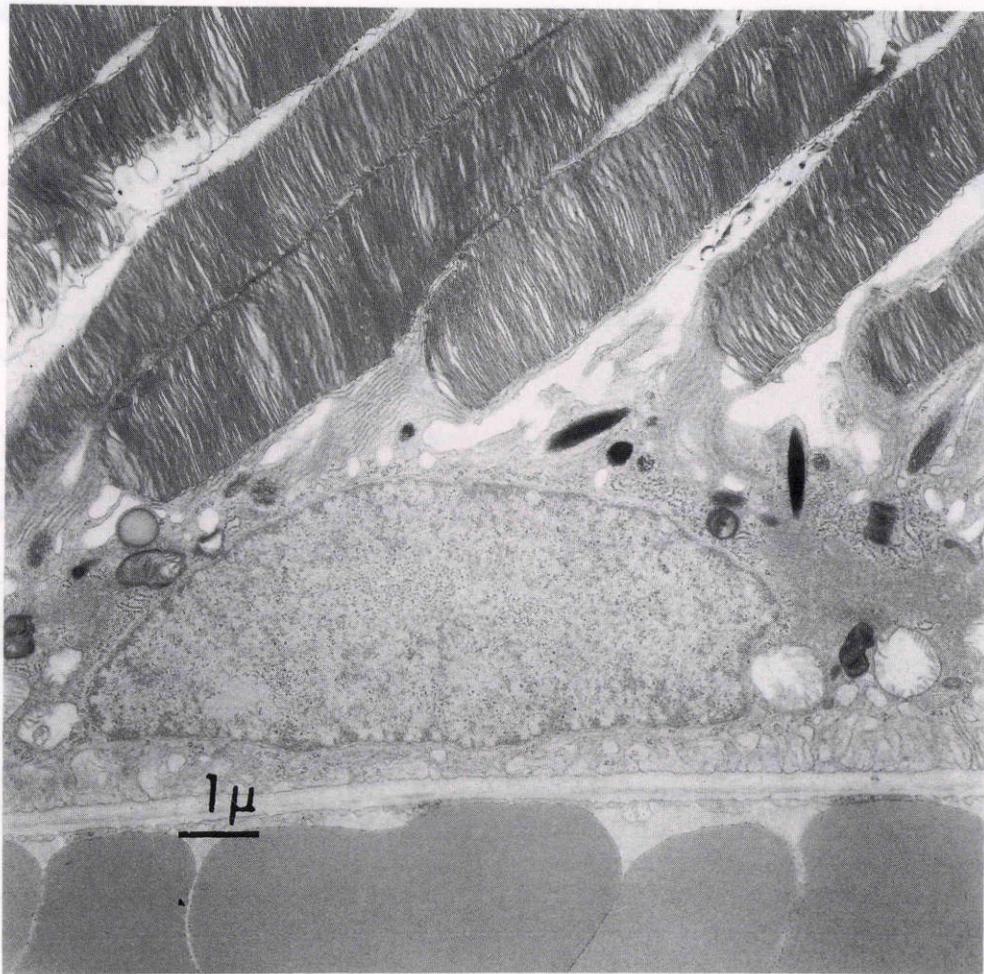


図6 レボフロキサシン 2,000 μg 硝子体内注入 4 週間後の有色ウサギ網膜の電子顕微鏡写真。
視細胞外節, 網膜色素上皮および Bruch 膜に明らかな変化はみられない。

ともにいずれの注入量においても対照眼刺激と LVFX 注入眼刺激の間に有意差はみられなかった(図5)。

2. 眼底撮影および蛍光眼底造影検査

検査を行った白色および有色ウサギともに異常所見はみられなかった。

3. 組織学的検討

光顕的および電顕的検討のいずれにおいても, LVFX 注入 3 時間後および 4 週間後で白色および有色ウサギともにいずれの注入量においても網膜に明らかな変化はなかった(図6)。

IV 考 按

フルオロキノロン剤がメラニン親和性を有し, メラニン含有眼組織内に高濃度に移行することを福田ら¹⁾が報告して以来, フルオロキノロン剤の眼毒性が危惧されている¹⁰⁾。これまでに種々のフルオロキノロン剤の網膜に及ぼす影響が検討されている^{8)11)~18)}。例えば, ウサギの摘出眼杯 ERG による検討では^{8)11)~13)}, ノルフロキサシン (norfloxacin, NFLX) 50 μM , オフロキサシン (ofloxacin, OFLX) 300 μM , ロメフロキサシン (lomefloxacin,

LFLX) 300 μM および LVFX 500 μM で OP 振幅が選択的に低下し, 各薬物の濃度を上げると b 波振幅の変化(振幅の増大あるいは低下)がみられるという。また, ウサギ眼での硝子体内注入法による検討において, NFLX (点眼剤) 300 μg , NFLX (研究用原末) 50 または 500 μg および LFLX 500 μg 注入により OP 振幅の低下ならびに b 波振幅の変化が一過性にみられている^{14)~16)}。さらに, Marchese ら¹⁷⁾は有色ウサギでシプロフロキサシン (ciprofloxacin, CPFX) の毒性を検討し, CPFX 1,000 μg 硝子体内注入で b 波振幅の低下が生じ, 500 および 1,000 μg 注入では網膜に光顕的異常がみられたと報告している。Stevens ら¹⁸⁾も有色ウサギで CPFX の毒性を検討し, 250 μg 以上の注入では b 波振幅の低下および網膜に電顕的異常がみられ, 1,000 μg 注入では光顕においても異常がみられたという。Marchese ら¹⁷⁾や Stevens ら¹⁸⁾は OP については検討していないが, これまでの報告^{8)11)~18)}からみると, フルオロキノロン剤が網膜に及ぼす影響の中では OP 振幅の低下が最も特徴的な変化であり, かつ最も鋭敏な指標となり得ると思われる。

本研究において, 1,000 および 2,000 μg 硝子体内注入

では、注入3時間後にOP振幅の有意な低下とO₂潜時の延長傾向がみられた。これらの変化を示したウサギから注入後4週目に摘出した眼球の光顕および電顕による組織学的検討では、白色および有色ウサギともに対照眼と比較してLVFX注入眼に明らかな変化はなかった。また、LVFX 1,000および2,000 μg硝子体内注入3時間後にERG変化がみられたので、LVFX 2,000 μg硝子体内注入3時間後の時点での組織学的検討も行ったが、白色および有色ウサギともに光顕および電顕では対照眼と比較してLVFX注入眼に明らかな変化はなかった。したがって、電気生理学的には異常がみられても形態学的には異常は生じていないことが明らかになった。OPの発生には双極細胞およびアマクリン細胞などの網膜内層の神経細胞の関与が示唆されている¹⁹⁾²⁰⁾ので、本研究結果と併わせて考えると、過量のLVFX硝子体内注入は網膜内層に可逆性の機能低下を生じさせる可能性があると思われた。

フルオロキノロン剤がメラニン含有眼組織内に高濃度に移行する¹¹⁻¹¹⁰⁾ことから、メラニン含有眼組織、特に網膜色素上皮への影響が危惧されているが、今回の実験では網膜色素上皮の機能を反映するとされるc波の観察および網膜色素上皮の組織学的検討において、白色および有色ウサギともにいずれの注入量においても明らかな変化はみられなかった。三井ら⁹⁾はビーグル犬への14日間連続経口投与によりNFLXが高濃度にメラニン含有眼組織に蓄積滞留することを報告し、その中でクロロキンやクロロプロマジンなどのメラニン親和性薬物を長期間大量に投与するとメラニンに蓄積され、メラニンの増生に次いでメラニン細胞の崩壊が起こり、メラニン含有眼組織の機能障害を発生させるので、フルオロキノロン剤も長期大量投与には注意を払う必要があると警告している。NFLX 500 μg反復注入を行った白色および有色ウサギのいずれにおいても、光顕および電顕的に網膜色素上皮細胞の肥大および局所的な網膜構造の破壊を特徴とする網膜病変がみられた¹⁵⁾。本研究では、c波および組織学的検討において網膜色素上皮に異常がみられなかったが、LVFXの反復注入ではメラニン含有眼組織の障害が起こる可能性もあり得ると思われる。したがって、LVFXの反復硝子体内注入あるいは全身への長期大量投与など、メラニン含有眼組織への高度の負荷を生じる条件下での網膜毒性についても検討する必要がある。

本研究により、LVFX 200および500 μg硝子体内注入は電気生理学的にも組織学的にも、白色および有色ウサギの網膜に影響を及ぼさないことが明らかになった。500 μgのLVFXがウサギ硝子体(容積約1.7 ml)内に均等に拡散すると仮定すると、その硝子体内濃度は約290 μg/mlとなる。Tanakaら²¹⁾によれば、*Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible)、*Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant)、*Staphylococcus epidermidis*、

Pseudomonas aeruginosa および *Klebsiella pneumoniae* に対するLVFXのMIC₉₀は、それぞれ0.78, 0.39, 0.78, 1.56および0.10 μg/mlであり、LVFX 500 μg硝子体内注入により細菌性眼内炎の主要な起因菌のMIC₉₀を十分に凌駕する硝子体内濃度が得られると考えられる。また、渡辺ら²²⁾によれば、*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)に対するLVFX, OFLX, NFLXおよびトスフロキサシンのMICは、それぞれ0.39, 0.78, 6.25および1.56 μg/mlであり、LVFXは他のフルオロキノロン剤と比較して*P. acnes*に強い抗菌力を示すという。したがって、眼内レンズ移植術後の晩期合併症として注目されている*P. acnes*眼内炎^{23)~26)}の治療にもLVFX硝子体内注入が有用となる可能性はあると思われた。しかし、黄斑を有するサルおよびヒトと、黄斑を有しないウサギとでは眼毒性が異なる可能性があり²⁷⁾、今後、サルなどを用いた安全性の検討も必要と思われる。また、LVFX硝子体内注入の臨床応用に際しては注入後の硝子体内濃度の推移が重要であり、今後、メラニン親和性を考慮した詳細な眼内動態の検討が必要と考えられる。

稿を終えるに当たり、ご校閲を賜りました河崎一夫教授に深謝致します。

文 献

- 1) 福田正道, 佐々木一之: 化学療法剤の眼内移行動態におけるメラニンの関与. 日眼会誌 92: 1839-1843, 1988.
- 2) 三井幸彦, 三田四郎: オフロキサシン点眼液の有色動物における眼内動態—とくに眼の安全性について—. あたらしい眼科 10: 83-86, 1993.
- 3) 福田正道, 佐々木一之: フルオロキノロン系抗菌剤ノフロキサシンの有色家兎眼への移行動態. あたらしい眼科 10: 431-434, 1993.
- 4) 伊吹 肇, 池井辰夫, 谷岡秀敏, 高階秀男: レボフロキサシンの有色動物における眼内動態. あたらしい眼科 10: 2071-2074, 1993.
- 5) 三井幸彦, 大久保秀夫, 小室正勝: Norfloxacinの有色動物における眼内動態. Chemotherapy 42: 413-419, 1994.
- 6) 寺井 正, 池尻芳文, 松本隆弘, 渡辺則子, 吹上知穂, 小河貴裕: 有色動物におけるLomefloxacinの眼内動態. あたらしい眼科 10: 2067-2070, 1993.
- 7) 望月清文, 大久保真司, 鳥崎真人, 山下陽子, 棚橋俊郎, 神 義容, 他: ウサギにおけるレボフロキサシン単回経口投与後の眼内移行. 日眼会誌 98: 1085-1090, 1994.
- 8) 望月清文, 酒井宏之, 棚橋俊郎, 鳥崎真人, 山下陽子, 大久保真司: レボフロキサシンおよびその光学異性体(DR-3354)の白色ウサギ網膜に及ぼす影響. あたらしい眼科 11: 1775-1778, 1994.
- 9) 河崎一夫, 望月清文, 米村大蔵, 大野木淳二, 岡山欣彦: 網膜に及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. 日眼会誌 89: 1334-1339, 1985.
- 10) 三井幸彦: フルオロキノロン剤の問題点. あたらしい眼科 9: 215-223, 1992.

- 11) 酒井宏之, 小松雅樹, 鳥崎真人, 望月清文, 岡山欣彦, 北野貢市, 他: ニューキノロン系抗菌剤ノルフロキサシンの家兎網膜に及ぼす影響. あたらしい眼科 8: 929—932, 1991.
- 12) 酒井宏之, 望月清文, 鳥崎真人, 山下陽子, 小松雅樹, 棚橋俊郎, 他: オフロキサシンのウサギ網膜に及ぼす影響. 眼紀 43: 1226—1231, 1992.
- 13) 酒井宏之, 望月清文, 鳥崎真人: ロメフロキサシンのウサギ網膜に及ぼす影響. 日眼会誌 97: 812—819, 1993.
- 14) 大桃明子: Norfloxacin, Ofloxacin の硝子体内注入に関する基礎的検討—第II報. 網膜毒性—. あたらしい眼科 8: 651—654, 1991.
- 15) Mochizuki K, Higashide T, Torisaki M, Yamashita Y, Komatsu M, Tanahashi T, et al: Effects of norfloxacin on the retina in rabbits. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 223: 173—180, 1995.
- 16) 鳥崎真人, 望月清文, 山下陽子, 小松雅樹, 棚橋俊郎, 河崎一夫: Lomefloxacin 硝子体内注入の家兎網膜に及ぼす影響. あたらしい眼科 7: 1239—1241, 1990.
- 17) Marchese AL, Slana VS, Holmes EW, Jay WM: Toxicity and pharmacokinetics of ciprofloxacin. J Ocular Pharmacol 9: 69—76, 1993.
- 18) Stevens SX, Fouraker BD, Jensen HG: Intraocular safety of ciprofloxacin. Arch Ophthalmol 109: 1737—1743, 1991.
- 19) Wachtmeister L, Dowling JE: The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 1176—1188, 1978.
- 20) Heyen H, Wachtmeister L, van Norden D: Origin of the oscillatory potentials in the primate retina. Vision Res 25: 1365—1373, 1985.
- 21) Tanaka M, Otuki M, Une T, Nishino T: *In-vitro* and *in-vivo* activity of DR-3355, an optically active isomer of ofloxacin. J Antimicrob Chemother 26: 659—666, 1990.
- 22) 渡辺邦友, 加藤直樹, 武藤吉徳, 板東香里, 上野一恵: Levofloxacin (DR-3355)の嫌気性菌に対する抗菌活性. Chemotherapy 40 (S-3): 57—63, 1992.
- 23) Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW, Demartini DR, Murphy BF, Reinhart WJ, et al: Chronic *Propionibacterium* endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. Am J Ophthalmol 102: 733—739, 1986.
- 24) Jaffe GJ, Whitcher JP, Biswell R, Irvine AR: *Propionibacterium acnes* endophthalmitis seven months after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. Ophthalmic Surg 17: 791—793, 1986.
- 25) Roussel TJ, Culbertson WW, Jaffe NS: Chronic postoperative endophthalmitis associated with *Propionibacterium acnes*. Arch Ophthalmol 105: 1199—1201, 1987.
- 26) 栗田正幸, 田中香純, 秦野 寛: 白内障術後 *Propionibacterium acnes* 眼内炎の1例. あたらしい眼科 12: 649—651, 1995.
- 27) Campochiaro PA, Green WR: Toxicity of intravitreal ceftazidime in primate retina. Arch Ophthalmol 110: 1625—1629, 1992.