

flomoxef sodium 術前投与による前房水内濃度

宮本眞理子¹⁾, 渡辺洋一郎²⁾, 水木 信久²⁾¹⁾金沢病院眼科, ²⁾横浜市立大学医学部眼科学教室

要 約

目的: flomoxef sodium (FMOX) 術前点滴の術後眼内炎発症予防における有用性を検討するため前房水移行濃度を測定した。

対象と方法: 白内障手術患者 56 名。手術 0.5~3.5 時間前から FMOX 1 g 20 分点滴静注後、手術開始時に前房水を採取し高速液体クロマトグラフィーで FMOX 濃度を測定した。

結果: 前房水内平均濃度は最高が 1.5 時間前投与で 1.47 ± 0.79 (平均値 \pm 標準偏差) $\mu\text{g/ml}$, 最低が 3.5 時間前投与で 0.79 ± 0.24 $\mu\text{g/ml}$ であり、手術 0.5~3.0 時間前投与において白内障術後眼内炎の代表的起炎菌である *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus*

aureus, *Propionibacterium acnes* の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 90 値を十分越える濃度であった。しかし、*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* の MIC 90 値には達していなかった。

結論: FMOX は白内障手術における術後眼内炎発症予防に有用性が期待できると考えられた。(日眼会誌 111 : 326-330, 2007)

キーワード: 前房水内濃度, flomoxef sodium, 術後眼内炎

Preoperatively Administered Flomoxef Sodium Concentration in Aqueous Humor

Mariko Miyamoto¹⁾, Yoichiro Watanabe²⁾ and Nobuhisa Mizuki²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Kanazawa Hospital²⁾Department of Ophthalmology, Yokohama City University, School of Medicine

Abstract

Purpose: We intravenously administered flomoxef sodium (FMOX) 0.5~3.5 hours before cataract surgery and measured the concentration of the agent in the aqueous humor to investigate its penetration into the aqueous humor and its efficacy in the prevention of postoperative endophthalmitis.

Methods: 56 patients who underwent cataract surgery were enrolled in this study. They received 1 g FMOX via a 20-minute intravenous drip beginning 0.5~3.5 hours before the operation. Aqueous humor was aspirated from the anterior chamber and assayed for FMOX concentration using high-performance liquid chromatography.

Results: The mean intraoperative FMOX concentrations in the patients' aqueous humor were 0.79 ± 0.24 $\mu\text{g/ml}$ (administered 3.5 hours before surgery) ~ 1.47 ± 0.79 $\mu\text{g/ml}$ (administered 1.5 hours before surgery). These concentrations administered

0.5~3.0 hours before surgery sufficiently exceeded the minimum inhibitory concentration (MIC) 90 values against *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* and *Propionibacterium acnes*, but did not achieve the MIC90 values against *Enterococcus faecalis* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusions: The FMOX concentrations in the aqueous humor sampling were adequate to kill bacteria *in vitro*. This drug may be efficacious in the prevention of postoperative endophthalmitis in patients undergoing cataract surgery.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 111 : 326-330, 2007)

Key words: Aqueous humor concentration, Flomoxef sodium, Postoperative endophthalmitis

別刷請求先 : 130-8575 東京都墨田区江東橋 4-23-15 都立墨東病院新生児科 宮本眞理子
(平成 18 年 5 月 24 日受付, 平成 18 年 9 月 26 日改訂受理) E-mail : m4429jp@yahoo.co.jp

Reprint requests to : Mariko Miyamoto, M.D. Department of Neonatology, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital, 4-23-15 Kotobashi, Sumida-ku, Tokyo 130-8575, Japan

(Received May 24, 2006 and accepted in revised form September 26, 2006)

I 緒 言

白内障術後眼内炎の発症頻度は 0.05~0.30% と報告されており^{1)~3)}、重篤化すれば失明することのある重大な合併症である。術後眼内炎の代表的起炎菌は、*Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)、*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) などの好気性菌や *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) などの嫌気性菌である^{1)~5)}。この中でも特に *S. epidermidis* と *P. acnes* が術後感染症の代表菌である。その原因としては、外眼部常在菌が術中あるいは術後に房水内に侵入するためと考えられている⁶⁾。術野は抗菌薬の点眼により滅菌はできるが、100% 完全に殺菌することはできない⁷⁾⁸⁾。また、術中に落下細菌⁹⁾¹⁰⁾あるいは手術機器汚染細菌が前房内へ侵入する¹¹⁾こともあるが、これも完全に防ぐことはできない。術中の前房水中の菌汚染は 0~43% と報告されている^{12)~18)}。したがって、白内障手術後の房水中には数% の割合で菌が混入していると考えた方がよいと思われる。

flomoxef sodium (FMOX) は抗菌特性から第 2 世代のセフェム系薬に分類されるオキサセフェム系の抗生物質である (図 1)。FMOX は *P. aeruginosa* などを除き、グラム陽性、グラム陰性の好気性菌および嫌気性菌の一次感染菌に対して強い抗菌力を有している¹⁹⁾。また、7 位側鎖に methoxy 基を有し、セファマイシン系にも属しており、 β -lactamase にも安定であるという特性をもつ優れた抗菌薬であり²⁰⁾家兎眼での房水移行が確認されている²¹⁾。FMOX による術後眼内炎の代表的起炎菌に対する最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 90 値は *S. epidermidis* (MSSE; メチシリン感受性表皮ブドウ球菌)、*S. aureus* (MSSA; メチシリン感受性黄色ブドウ球菌)、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*、*P. acnes* に対してそれぞれ 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、> 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、> 128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ²²⁾²³⁾ と報告されている (表 1)。

当科では術後感染症発症予防薬として FMOX の全身投与と levofloxacin (LVFX) の点眼を使用している。著者らは以前、手術 2 時間前の FMOX 点滴静注後と手術 2 時間前から 30 分ごと 4 回 LVFX 点眼後の前房水内濃度を報告した²⁴⁾。今回、手術 0.5~3.5 時間前の FMOX 点滴静注による術中前房水内濃度を測定し、その有用性を検討したので報告する。

II 対象と方法

2002 年 9 月から 2003 年 8 月までの間に、金沢病院において白内障手術を行った患者のうち、インフォームド・コンセントが得られた 56 名を対象とした。対象は男性 16 名、女性 40 名、年齢は 76.2 \pm 8.1 (平均値 \pm 標準

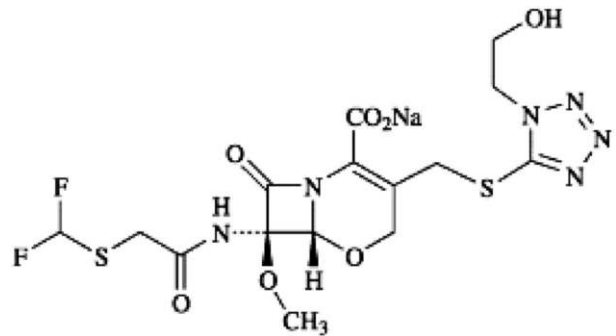


図 1 flomoxef sodium の化学構造。

表 1 flomoxef sodium の MIC 90

グラム陽性菌	$\mu\text{g}/\text{ml}$
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	>128
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	64
<i>Coagulase negative staphylococci</i>	64
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	>128
グラム陰性菌	
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Proteus vulgaris</i>	8
<i>Serratia marcescens</i>	128
その他のグラム陰性菌	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	0.39
<i>Haemophilus influenzae</i>	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>128
嫌気性菌	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	12.5
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.1
<i>Bacteroides fragilis</i>	128

MSSA; メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MRSA; メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSE; メチシリン感受性表皮ブドウ球菌
MRSE; メチシリン耐性表皮ブドウ球菌

偏差) 歳であった。手術 0.5~3.5 時間前に FMOX (フルマリン®) 1 g 20 分点滴静注を行い、手術開始時に 1 mm の角膜切開創を作製し、そこから前房水を約 0.1 ml 採取した。採取した前房水は速やかに凍結保存し、高速液体クロマトグラフィーにて FMOX 濃度を測定した。

III 結 果

表 2 に測定結果を、図 2 に投与時間別の FMOX 前房水内濃度を示した。白内障手術患者 56 名における手術 0.5~3.5 時間前から FMOX 1 g 20 分点滴静注後の術中前房水内濃度および平均値 (mean) と標準偏差 (standa-

表 2 flomoxef sodium 前房水濃度測定結果

患者番号	性別	年齢(歳)	濃度($\mu\text{g/ml}$)	投与時間(時)
1	男	62	0.60	0.5
2	女	60	0.53	0.5
3	男	84	1.83	0.5
4	女	87	1.01	0.5
5	女	74	1.09	0.5
6	女	84	1.42	0.5
7	男	72	1.13	0.5
8	女	70	0.84	1.0
9	男	71	0.60	1.0
10	男	83	1.08	1.0
11	女	81	1.53	1.0
12	女	91	0.53	1.0
13	女	61	0.75	1.0
14	女	67	1.41	1.0
15	女	79	2.81	1.0
16	女	86	2.77	1.0
17	女	67	0.67	1.5
18	男	79	0.88	1.5
19	女	81	1.54	1.5
20	女	66	2.76	1.5
21	女	85	2.32	1.5
22	男	83	0.89	1.5
23	男	75	1.21	1.5
24	女	67	0.65	2.0
25	女	80	1.79	2.0
26	女	76	1.02	2.0
27	女	80	0.88	2.0
28	女	70	0.68	2.0
29	女	76	1.35	2.0
30	男	73	0.92	2.0
31	女	75	2.02	2.0
32	女	83	2.06	2.0
33	女	75	2.38	2.0
34	女	85	0.82	2.0
35	女	73	1.56	2.5
36	男	86	2.41	2.5
37	女	78	0.71	2.5
38	女	89	0.52	2.5
39	女	78	1.12	2.5
40	女	81	1.06	2.5
41	男	73	1.63	2.5
42	女	66	1.83	3.0
43	男	84	1.94	3.0
44	男	59	0.63	3.0
45	男	78	0.75	3.0
46	女	74	1.47	3.0
47	女	85	0.93	3.0
48	女	79	0.80	3.0
49	女	77	1.48	3.0
50	女	78	1.26	3.0
51	女	80	1.11	3.5
52	男	53	1.05	3.5
53	女	80	0.58	3.5
54	男	80	0.59	3.5
55	女	70	0.64	3.5
56	女	79	0.79	3.5

平均値±標準偏差 76.2±8.1 1.29±0.61

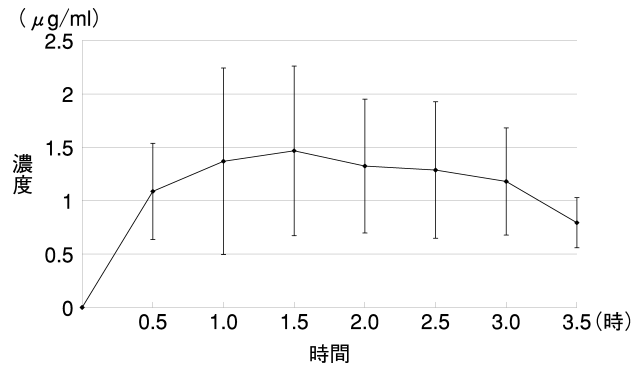


図 2 投与時間別 flomoxef sodium 前房水内濃度。

rd deviation, SD) は, 0.5 時間前投与 ($n=7$) で $0.53\sim 1.42 \mu\text{g/ml}$, $\text{mean}\pm\text{SD}: 1.09\pm 0.45 \mu\text{g/ml}$, 1.0 時間前投与 ($n=9$) で $0.60\sim 2.81 \mu\text{g/ml}$, $\text{mean}\pm\text{SD}: 1.37\pm 0.87 \mu\text{g/ml}$, 1.5 時間前投与 ($n=7$) で $0.67\sim 2.76 \mu\text{g/ml}$, $\text{mean}\pm\text{SD}: 1.47\pm 0.79 \mu\text{g/ml}$, 2.0 時間前投与 ($n=11$) で $0.65\sim 2.38 \mu\text{g/ml}$, $\text{mean}\pm\text{SD}: 1.32\pm 0.63 \mu\text{g/ml}$, 2.5 時間前投与 ($n=7$) で $0.52\sim 2.41 \mu\text{g/ml}$, $\text{mean}\pm\text{SD}: 1.29\pm 0.64 \mu\text{g/ml}$, 3.0 時間前投与 ($n=9$) で $0.63\sim 1.94 \mu\text{g/ml}$, $\text{mean}\pm\text{SD}: 1.18\pm 0.50 \mu\text{g/ml}$, 3.5 時間前投与 ($n=6$) で $0.58\sim 1.11 \mu\text{g/ml}$, $\text{mean}\pm\text{SD}: 0.79\pm 0.24 \mu\text{g/ml}$ であった。平均値の最高が 1.5 時間前投与で、最低が 3.5 時間前投与であった。いずれの投与時間においても測定値には個人差が大きかった。全患者における $\text{mean}\pm\text{SD}$ は $1.29\pm 0.61 \mu\text{g/ml}$ であった。なお、56 名すべてにおいて副作用はなかった。

IV 考 按

近年、術野の消毒、手術室、手術器具の滅菌が徹底されてきているが、術後眼内炎の発症を完全に抑えることは困難である。術前消毒により外眼部常在菌を完全に除去することは難しく、また、術中に落下細菌あるいは手術機器汚染細菌が前房内へ侵入することもある。過去の報告では、術中の前房水中の菌汚染は $0\sim 43\%$ とされている^{12)~18)}。したがって、前房内移行のよい抗菌剤を予め術前から投与しておくことは、意味のあることと思われる。

今回、術前 0.5~3.5 時間での全身投与による FMOX の前房内濃度は $1.29\pm 0.61 \mu\text{g/ml}$ であり、高濃度に前房内に移行することが示唆された。今回測定された FMOX の前房内濃度は *S. aureus* (MSSA), *P. acnes*, *S. epidermidis* (MSSE) の MIC 90 値を十分超える濃度であった。しかしながら、*P. aeruginosa* および *E. faecalis* の MIC 90 値には達しなかった。全身投与や点眼で *P. aeruginosa* の MIC 90 値を超える薬剤はこれまで報告されていない。また今回、手術 0.5~3.0 時間前投与の FMOX の前房内濃度は各検査時間ともに平均値で

1.0 µg/ml を超えており、長時間にわたり高い前房内濃度が維持されていることが示唆された。今回の測定は同一患者の前房水濃度の時間経過を追ったのではなく、異なる患者で投与時間を変えて測定したものであり、また個体により体重差や吸収などに個人差があるため一概には言えないが、FMOX の術前全身投与は、前房内で代表的眼内炎起炎菌を十分死滅させる濃度に長時間にわたり十分達している可能性が高いと考えられる。今回の測定では手術開始時に前房水を採取しており、術中に抗生剤は前房から速やかに washout されるが、血中に高濃度に維持された FMOX は毛細血管やリンパ管から持続的に前房内へ供給されるため、その後も FMOX は前房内で長時間にわたり高濃度に維持されることが考えられる。また、我々のクリティカルパスでは、術後(帰室後)4 時間にも FMOX を全身投与しているため、術前・中・後、長時間にわたり FMOX 前房内濃度は高く保たれていると考えられる。

今回報告した症例に加えて、FMOX の投与を開始してから 2005 年 3 月現在までに 706 例の白内障手術を実施したが、眼内炎は 1 例も発症しなかった。しかし、本研究は FMOX 投与群と非投与群に分けて prospective な randomized study をしているわけではなく、また眼内炎の発症頻度(0.05~0.30%^{1)~3)})から考えてみても、FMOX の眼内炎予防に対する有効性に対しては何も結論的なことを言及することはできない。今回の結果からいえることは、FMOX の点滴静注投与は前房内移行性に優れており、前房内にて代表的眼内炎起炎菌である *S. aureus* (MSSA), *P. acnes*, *S. epidermidis* (MSSE) を *in vitro* で十分殺菌できる濃度に達していたということのみである。FMOX 点滴静注は眼内炎の発症予防に効果が期待はできるが、それを証明するためには今後さらに症例数を増やして検討していく必要がある。

文 献

- 1) Aaberg TM, Jr, Flynn HW Jr, Schiffman J, Newton J : Nosocomial acute-onset postoperative endophthalmitis survey. A 10-year review of incidence and outcomes. *Ophthalmology* 105 : 1004—1010, 1998.
- 2) Somani S, Grinbaum A, Slomovic AR : Postoperative endophthalmitis : incidence, predisposing surgery, clinical course and outcome. *Can J Ophthalmol* 32 : 303—310, 1997.
- 3) Bohigian GM : A study of the incidence of culture-positive endophthalmitis after cataract surgery in an ambulatory care center. *Ophthalmic Surg Lasers* 30 : 295—298, 1999.
- 4) Weber DJ, Hoffman KL, Thoft RA, Baker AS : Endophthalmitis following intraocular lens implantation : Report of 30 cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 8 : 12—20, 1986.
- 5) Meisler DM, Mandelbaum S : Propionibacterium-associated endophthalmitis after extracapsular cataract extraction. *Ophthalmology* 96 : 54—61, 1989.
- 6) Speaker MG, Milch FA, Shah MK, Eisner W, Kreiswirth BN : Role of external bacterial flora in the pathogenesis of acute postoperative endophthalmitis. *Ophthalmology* 98 : 639—649, 1991.
- 7) 大橋裕一, 秦野 寛, 張野正誉, 細谷比左志, 日下俊次, 檀上眞次, 他 : ガチフロキサシン点眼液の眼科周術期の無菌化療法. *あたらしい眼科* 22 : 267—271, 2005.
- 8) 臼井正彦 : レボフロキサシン点眼液の手術前無菌法試験. *あたらしい眼科* 14 : 953—956, 1997.
- 9) 安間哲史, 安野雅恵, 宮川典子, 平井陽子, 安間正子 : 手術室清浄度と術中手術野の汚染度について. *眼科手術* 10 : 417—422, 1997.
- 10) 湯口琢磨, 山田 真, 海谷忠良 : IOL 挿入術と眼内炎. *眼科手術* 12 : 85—90, 1999.
- 11) 木村 亘 : 連続発症症例からの教訓. *眼科手術* 11 : 151—154, 1998.
- 12) Leong JK, Shah R, McCluskey PJ, Benn RA, Taylor RF : Bacterial contamination of the anterior chamber during phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 28 : 826—833, 2002.
- 13) John T, Sims M, Hoffmann C : Intraocular bacterial contamination during sutureless, small incision, single-port phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 26 : 1786—1791, 2000.
- 14) Oguz H, Satici A, Guzey M, Aslan G, Tasci S : Microbiologic analysis of aqueous humor in phacoemulsification. *Jpn J Ophthalmol* 43 : 162—165, 1999.
- 15) Mistlberger A, Ruckhofer J, Raithel E, Müller M, Alzner E, Egger SF, et al : Anterior chamber contamination during cataract surgery with intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 23 : 1064—1069, 1997.
- 16) Ariyasu RG, Nakamura T, Trousdale MD, Smith RE : Intraoperative bacterial contamination of the aqueous humor. *Ophthalmic Surg* 24 : 367—374, 1993.
- 17) Ta CN, Egbert PR, Singh K, Blumenkranz MS, Kasper HM : The challenge of determining aqueous contamination rate in anterior segment intraocular surgery. *Am J Ophthalmol* 137 : 662—667, 2004.
- 18) Dickey JB, Thompson KD, Jay WM : Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 112 : 278—282, 1991.
- 19) 池 康嘉, 和田光一 : フロモキシセフ. *Jpn J Antibiot* 48 : 23—30, 1995.
- 20) 新納憲司 : セフェム系一注射 : 小児に使用する場合の注意点. *小児科診療* 63 : 1752—1758, 2000.
- 21) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 田沢 博 :

- Flomoxefの細菌学的並びに眼内移行に関する検討. *Jpn J Antibiot XLII* : 1194—1198, 1989.
- 22) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 伊東紘一, 渋谷泰寛, 渡邊直樹, 他: Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2002 年臨床分離株の感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot 57* : 70—104, 2004.
- 23) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス. *日本化学療法学会雑誌 51* : 179—208, 2003.
- 24) **Mizuki N, Watanabe Y, Miyamoto M, Iijima Y, Takiyama N, Ito Y, et al** : Flomoxef sodium and levofloxacin concentrations in aqueous humor. *Ocul Immunol Inflamm 13* : 229—234, 2005.