

セファゾリンの網膜におよぼす影響

in-vivo ERG および VEP による検討 (図5)

鳥崎 真人・望月 清文 (金沢大学医学部眼科学教室)

Effects on ERG and VEP of Intravitreal Injection
of Cefazolin Sodium

Makoto Torisaki and Kiyofumi Mochizuki

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa University

要 約

セファゾリンナトリウム (CEZ) の硝子体内注入の網膜におよぼす影響を、家兎 in vivo にて ERG (a 波, b 波, c 波および律動様小波) および VEP (早期成分) を指標として注入後 2~3 時間まで検討した。CEZ 0.15 mg/0.1ml 硝子体内注入では、ERG の a 波, b 波, c 波, 律動様小波および VEP の早期成分に明らかな変化はみられなかった。CEZ 0.5, 1.0 および 5.0 mg/0.1ml 硝子体内注入では、ERG の a 波, b 波, c 波および VEP 早期成分は変化せず、ERG の律動様小波のみが減弱した。すなわち CEZ による ERG 変化は律動様小波の選択的減弱を主徴とし、網膜への CEZ の影響をみるには上記の諸波のうちでは律動様小波が最も鋭敏な指標と考えられる。(日眼 92: 1208—1212, 1988)

キーワード: 硝子体内注入法, 網膜電図, 視覚誘発電位, セファゾリン, 律動様小波

Abstract

Effects of an intravitreal injection of cefazolin sodium (CEZ) on the retina were studied in the albino and pigmented rabbits in vivo, using the ERG and the visually evoked potential (VEP) as indicators. The ERG and VEP were recorded before injection and 2-3 hours after the injection. Responses to photostimulation of the eye which was injected with CEZ-containing Opeguard[®] MA (intraocular irrigating solution) were compared with responses to stimulation of the fellow eye which received the vehicle (Opeguard[®] MA) only. An intravitreal injection of 0.15mg/0.1ml CEZ did not alter the a-wave, b-wave, c-wave, oscillatory potential (Fig. 1) of the ERG and the initial positive potential of the VEP. An intravitreal injection of 0.5, 1.0 or 5.0mg/0.1ml CEZ selectively diminished the oscillatory potential (Fig. 4), leaving the a-wave, b-wave, c-wave of the ERG and the initial positive potential of the VEP unchanged (Figs. 2,3 and 5). The oscillatory potential would be the most vulnerable, among the above-mentioned waves, to retinal toxicity induced by intravitreal CEZ. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 92: 1208—1212, 1988)

Key words: Intravitreal injection, Electroretinogram, Visually evoked potential, Cefazolin sodium, Oscillatory potential

別刷請求先: 920 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部眼科学教室 鳥崎 真人 (昭和63年3月16日受付)

Reprint requests to: Makoto Torisaki, M.D. Dept. of Ophthalmol., School of Med., Kanazawa Univ.
13-1 Takara-machi, Kanazawa 920, Japan

(Accepted for publication March 16, 1988)

I 緒 言

感染性眼内炎に対する治療として硝子体手術や抗生剤の眼内直接投与が行われるようになり、その予後は改善されてきた。しかし投与された抗生剤によると思われる網膜障害の報告もあり¹⁾²⁾、投与する抗生剤自体の網膜に対する毒性の有無や程度は重要な問題である。

前報^{3)~6)}で硫酸ゲンタマイシンおよびスルペニシリナトリウムの硝子体内注入の網膜に対する急性および慢性毒性について報告した。本報では、家兎 *in vivo* にてセファゾリンナトリウム（以下 CEZ と略記）の硝子体内注入の網膜におよぼす影響を、注入後 2~3 時間まで ERG および VEP を指標として検討した。ERG 成分については a 波、b 波、c 波および律動様小波（oscillatory potential, OP と略記）を、VEP 成分については早期成分を観察の対象とした。

II 実験方法

体重 2~3kg の成熟白色家兎 7 羽および有色家兎 6 羽を使用した。局所麻酔（1% リドカイン）下で気管切開を施し、気管カニューレを挿入して人工呼吸（60 回/分）を行い、塩化ツボクラリン（0.5mg/kg/hr）筋肉内注射により無動化した。眼瞼と瞬膜を切除し、0.5% トロピカミドと 0.5% 塩酸フェニレフリンの点眼により十分に散瞳した。VEP 用電極の装着のため頭部の皮膚の一部を局所麻酔下で切除した。

ERG 記録用電極として脳波用針電極（日本光電、NE-223S）を角膜に刺入した。VEP 用電極としてコルチコ電極（ユニークメディカル社、Type UD）を用い、lambda の前方 6mm および側方 6mm（左方および右方にそれぞれ 1 個）の脳硬膜上に置いた。ERG 用および VEP 用の不関電極として銀・塩化銀電極（日本光電、NT-613U）を前頭部皮膚切創上に置いた。ERG 電位および VEP 電位は交流増幅器（日本光電、AB-622 M）で増幅され、応答加算平均装置（同社、ATAC-350）で 10 回加算平均された。増幅器の時定数を 2 秒または 3 ミリ秒とした。

c 波記録用電極として、銀・塩化銀電極（日本光電、NT-614U）を生理的食塩水で満たした 10ml 注射筒の中に置き、注射筒の先端からの白綿を角膜面上に導いた。不関電極にも同様の電極を使用し、前頭部正中線上に置いた。ERG 電位は直流増幅器（日本光電、RM-5）で増幅され、ペンレコーダー（グラフティック社、WX 4401）で描出された。光刺激法は前報³⁾と同様であ

る。刺激光強度、持続時間および刺激頻度は、それぞれ約 5×10^3 lux（角膜面照度）、500 ミリ秒および 1/3 Hz であった。c 波記録時の刺激光の強度は約 5 lux（角膜面照度）で、持続時間は 5 秒であった。

一眼の硝子体中に、CEZ を溶解したオベガード® MA（千寿製薬）0.1ml を、他眼（対照眼）にはオベガード® MA 0.1ml のみを注入した。0.1ml の前房水を排除した後、26 ゲージ注射針を角膜輪部から後方約 3mm の強膜より硝子体内にその切り口を水晶体側に向け刺入し、薬液を緩徐に注入した。薬液注入前に対照波形を記録し、注入後 2~3 時間まで ERG および VEP を記録した。CEZ には藤沢薬品注射用製剤セファメジン®の研究用原末（力価 931 μ g/mg）を使用した。

CEZ の硝子体内注入量（mg/0.1ml）および硝子体内濃度（mg/ml, mM）（約 1.7ml の家兎硝子体中に均等に拡散すると仮定した場合）を表示した。

III 結 果

1) CEZ 0.15mg/0.1ml（約 0.09mg/ml, 約 0.18 mM）

白色家兎 1 羽、有色家兎 2 羽においてほぼ同様の結果を得た。a 波、b 波および OP の振幅および頂点潜時には、対照眼、CEZ 注入眼ともに明らかな変化は見られなかった（Fig. 1）。また c 波振幅および VEP の早期成分にも明らかな変化は見られなかった。

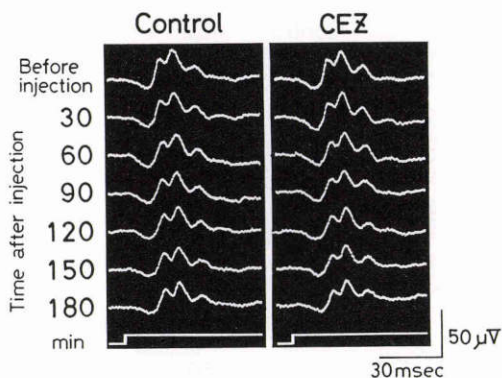


Fig. 1 Effects of an intravitreal injection of cefazolin sodium (0.15mg/0.1ml) on the oscillatory potential of the albino rabbit. The oscillatory potential was not deteriorated. Right column shows responses from the eye injected with antibiotic; left column shows responses from the fellow eye which received vehicle only. Time constant 3 msec. Stimulus intensity 5×10^3 lux at the cornea.

2) CEZ 0.5mg/0.1ml (約0.3mg/ml, 約0.6mM)

白色家兎 3羽, 有色家兎 1羽において, a波, b波の振幅および頂点潜時には, 対照眼, CEZ注入眼ともに明らかな変化は認められなかった. しかしOPの振幅は対照眼に比しCEZ注入眼では明らかに低下した. OPの頂点潜時に変化は見られなかった.

3) CEZ 1.0mg/0.1ml (約0.6mg/ml, 約1.2mM)

白色家兎 1羽, 有色家兎 1羽において, a波, b波の振幅および頂点潜時には, 対照眼, CEZ注入眼ともに明らかな変化は見られなかった (Fig. 2). OPの振幅は, 0.5mg/0.1ml注入の場合と同様明らかに低下し

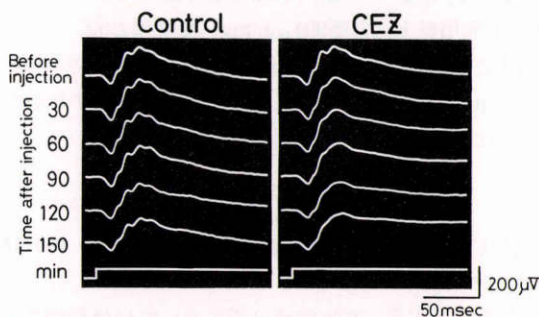


Fig. 2 Effects of an intravitreal injection of cefazolin sodium (1.0mg/0.1ml) on the ERG of the albino rabbit. The a- and b-waves were unchanged. Time constant 2 sec. Stimulus intensity 5×10^3 lux at the cornea.

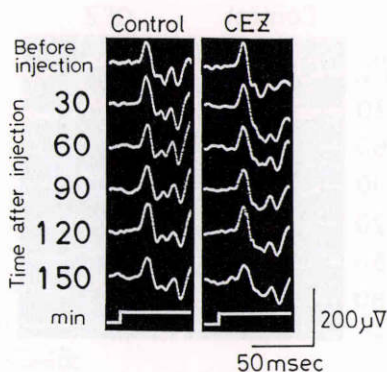


Fig. 3 Effects of an intravitreal injection of cefazolin sodium (1.0mg/0.1ml) on the VEP of the albino rabbit. The VEP was monopolarly recorded through an active electrode placed on the contralateral dura mater (visual area I, 6mm anterior to the lambda and 6mm lateral to the median line). The initial positive potential of the VEP was unchanged. Time constant 2 sec. Stimulus intensity 5×10^3 lux at the cornea.

た. OPの頂点潜時, c波振幅およびVEPの早期成分に変化は見られなかった (Fig. 3).

4) CEZ 5.0mg/0.1ml (約3.0mg/ml, 約6.0mM)

白色家兎 2羽, 有色家兎 2羽において, a波, b波の振幅および頂点潜時に明らかな変化は見られなかった. OPの振幅は, CEZ注入眼では著しく低下し, 頂点潜時は測定不能であった (Fig. 4). c波振幅およびVEPの早期成分に関しては, 対照眼およびCEZ注入

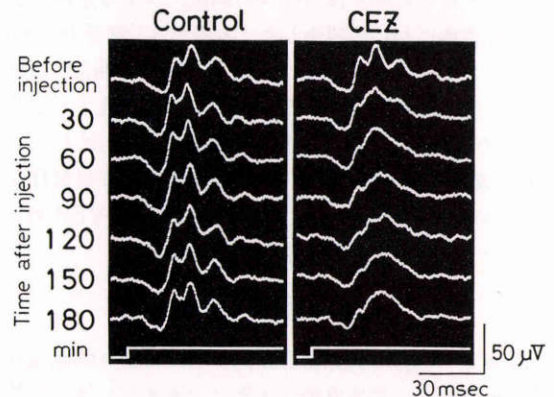


Fig. 4 Effects of an intravitreal injection of cefazolin sodium (5.0mg/0.1ml) on the oscillatory potential of the albino rabbit. The oscillatory potential was markedly suppressed by 5.0mg CEZ. Time constant 3 msec. Stimulus intensity 5×10^3 lux at the cornea.

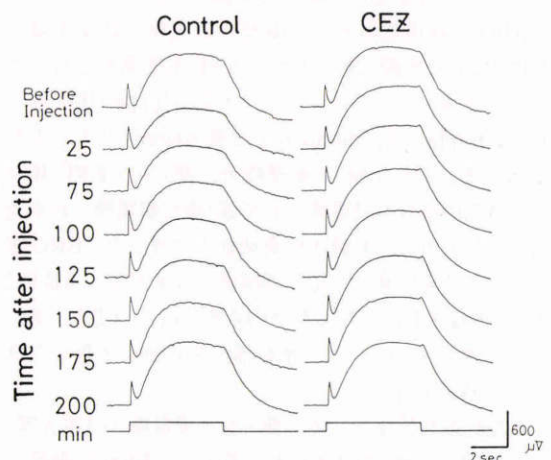


Fig. 5 Effects of an intravitreal injection of cefazolin sodium (5.0mg/0.1ml) on the ERG of the pigmented rabbit. The b- and c-waves of the ERG were not deteriorated. Direct-coupled amplification. Stimulus intensity 5 lux at the cornea.

眼ともに、明らかな変化は見られなかった (Fig. 5).

IV 考 按

感染性眼内炎の治療に際して、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で十分な硝子体内濃度が得られないので⁷⁻⁹⁾、硝子体内への抗生剤直接投与が必要となる。しかし眼内炎治療に際して投与された抗生剤によると思われる網膜障害の報告が最近散見されるようになり¹²⁾、これまで推奨されてきた抗生剤眼内投与量¹⁰⁻¹²⁾についての再評価が重要となってきた。

本報では、セフェム系抗生剤のうち眼科領域を含め臨床面で広く用いられているセファゾリンナトリウム(商品名セファメジン®)の網膜におよぼす影響を家兎 in vivo ERG および VEP を指標として検討した。その結果 CEZ 0.15mg/0.1ml (約0.09mg/ml, 約0.18 mM)硝子体内注入は、注入後2~3時間まで ERG(a 波, b 波, c 波および OP)および VEP を変化させないことが判明した。上田¹³⁾によると、CEZ の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) ($\mu\text{g/ml}$) は例えば *Staphylococcus aureus*, *Penicillin-G* resistant *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* ではそれぞれ 0.39, ≤ 1.0 , 0.2~1.56, 0.39 および > 100 であり、従って本報での ERG (a 波, b 波, c 波および OP) および VEP を変化させない CEZ の硝子体内濃度 (約90 $\mu\text{g/ml}$, Fig. 1) の、上記の MIC に対する比は、*Staphylococcus aureus* では230, *Penicillin-G* resistant *Staphylococcus aureus* では ≥ 90 , *Staphylococcus epidermidis* では58~450, *Streptococcus pneumoniae* では230および *Pseudomonas aeruginosa* では < 1 となる。すなわち CEZ 0.15mg/0.1ml 硝子体内注入では、眼内炎の起病菌として重要視される *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対しては有効と考えられるが、時として問題となる緑膿菌感染に対してはほとんど無効であるといえる。この理由から緑膿菌感染が疑われる場合や起病菌が判明しない眼内炎初期にはアミノグリコシド系抗生剤との併用が望ましいと思われる。

CEZ 硝子体内注入に関連した研究として、Fisher ら¹⁰⁾は有色家兎の硝子体内に注入した CEZ の網膜毒性、有効性および眼内クリアランスについて報告した。

この中で彼ら¹⁰⁾は、検眼鏡所見、ERG(b 波)および病理組織学的所見(光頭)を指標とする限り、CEZ 2.25 mg/0.1ml 硝子体内注入は網膜に全く障害を与えず、眼内感染の治療に有用と述べている。ところで、光頭と ERG (b 波)を指標とした Fisher ら¹⁰⁾の推奨する硝子体内注入量2.25mg/0.1ml は、本報の ERG および VEP に変化をおよぼさない注入量0.15mg/0.1ml の15倍に達する。本報において CEZ を硝子体内注入した場合、b 波に変化がおこる投与量より少ない投与量で OP に変化をきたすことが判明した。また、Fisher ら¹⁰⁾は b 波に変化の見られた濃度においても光頭的には何ら異常が見られなかったという。したがって CEZ の網膜への影響をみる場合、OP が今回検討した応答のうちでもっとも鋭敏な指標であり次いで b 波、光頭の順と考えられ、このことが Fisher ら¹⁰⁾と我々の結果に違いを生じた原因と思われる。

本報において CEZ 硝子体内注入は OP を選択的に減弱させることが示された。OP の選択的減弱(主として振幅減弱)をきたすものとして、pentobarbital sodium(Nembutal®), 直流通電(角膜側陰性), GABA あるいは glycine 投与などがあげられている¹⁴⁾。OP が主にアマクリン細胞などを含む postsynaptic な神経回路網に関係する¹⁴⁾ことおよび網膜内層に GABA や glycine が高濃度に分布する¹⁵⁾ことを考えあわせ、望月ら¹⁶⁾は CEZ による OP の選択的減弱の機序について、GABA や glycine による OP の変化と比較検討した。すなわち家兎眼で CEZ 1mg 硝子体内注入により OP を減弱させた後、glycine の拮抗物質である strychnine (10 μM) を注入しても OP の回復は見られなかったが、続けて GABA の拮抗物質である picrotoxin (3 μM) を注入したところ20~30分で OP に回復傾向が見られたという。川口ら¹⁷⁾は家兎 in vitro にて、picrotoxin 単独投与 (0.3~10.0 μM) では OP が減弱することを報告しており、以上のことから CEZ による OP の選択的減弱が GABA 類似の作用機序による可能性が示唆される。また大野木¹⁸⁾によれば、家兎 in vitro においてペニシリン G (以下 PC-G と略記) ナトリウム、PC-G カリウムおよびセフスロジンナトリウム(以下 CFS と略記)は OP を選択的に減弱させるが、スルベニシリンナトリウム(以下 SBPC と略記)およびクロキサシリンナトリウム(以下 MCIPC と略記)は OP の選択的減弱を来さないという。したがって CEZ と PC-G, CFS の構造上の類似点についても考慮が必要であろう。

臨床的には、Ellis¹⁹⁾はForster²⁰⁾などの報告をもとに細菌性眼内炎の治療にセファロリジン(以下CERと略記)もしくはCEZ 0.25mg/0.1mlとゲンタマイシン(以下GMと略記)0.1mg/0.1mlとを併用した硝子体内注入法を推奨している。人眼硝子体容積を4.0mlと仮定し、硝子体中に均等に拡散すると仮定すると、CEZ 0.25mg/0.1ml注入による硝子体内濃度は約0.13mMとなる。家兎と人の種差の影響を無視すれば、この濃度は本報所見に基づく人眼のERGおよびVEPに変化を与えないであろうと推測される。またKatz²¹⁾は緑内障濾過手術後の細菌性眼内炎症例に、CEZ 0.25mg/0.1mlとGM 0.1mg/0.1mlを併用した硝子体内注入を行い消炎に成功している。

一方Driebe²²⁾はFisher¹⁰⁾の報告をもとに、1980年以降は細菌性眼内炎の治療にはCEZ 2.25mg/0.1mlとGM 0.1mg/0.1mlを併用した硝子体内注入を奨めているが、本報所見からこの投与量は網膜に何らかの影響を与えうる危険な量ではないかと危惧される。

細菌性眼内炎の治療に安全でしかも十分に効果を発揮しうる硝子体内注入量を決定するためには、薬物のクリアランスなども考慮した長期的な観察¹⁰⁾および組織学的検討が必要であり、目下我々はこの検討を進めている。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲頂きました米村大蔵名誉教授ならびに河崎一夫教授に深謝致します。また、実験器具、固定装置などの作製にご協力下さった本学工作係水野清澄技官に感謝します。

文 献

- 1) Conway BP, Campochiaro PA: Macular infarction after endophthalmitis treated with vitrectomy and intravitreal gentamicin. Arch Ophthalmol 104: 367-371, 1986.
- 2) McDonald HR, Schatz H, Allen AW, et al: Retinal toxicity secondary to intraocular gentamicin injection. Ophthalmology 93: 871-877, 1986.
- 3) 米村大蔵, 河崎一夫, 望月清文他: 網膜におよぼす硫酸ゲンタマイシンの影響, 家兎 in vivo ERGによる検討. 日眼 89: 1039-1045, 1985.
- 4) 望月清文, 鳥崎真人, 河崎一夫他: 網膜におよぼす抗生物質の影響, In vivo ERGによる検討, 硫酸ゲンタマイシン. 日眼 90: 1173-1178, 1986.
- 5) 河崎一夫, 望月清文, 米村大蔵他: 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.
- 6) 望月清文, 鳥崎真人, 河崎一夫他: 網膜におよぼす

抗生物質の影響, In vivo ERGによる検討, スルベニシリンナトリウム(Lilacillin[®]). 日眼 90: 1211-1216, 1986.

- 7) Abel R, Boyle GL, Furman M, et al: Intraocular penetration of cefazolin sodium in rabbits. Am J Ophthalmol 78: 779-787, 1974.
- 8) Barza M, Kane A, Baum JL: Intraocular levels of cefamandole compared with cefazolin after subconjunctival injection in rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 18: 250-255, 1979.
- 9) Rubinstein E, Goldfarb J, Keren G, et al: The penetration of gentamicin into the vitreous humor in man. Invest Ophthalmol Vis Sci 24: 637-639, 1983.
- 10) Fisher JP, Civiletto SE, Forster RK: Toxicity, efficacy, and clearance of intravitreally injected cefazolin. Arch Ophthalmol 100: 650-652, 1982.
- 11) Bennett TO, Peyman GA: Toxicity of intravitreal aminoglycosides in primates. Canad J Ophthalmol 9: 475-478, 1974.
- 12) Peyman GA, Paque JT, Meisels HI, et al: Postoperative endophthalmitis, A comparison of methods for treatment and prophylaxis with gentamicin. Ophthalmic Surg 6: 45-55, 1975.
- 13) 上田 泰: セファゾリン. 第2版, 大阪, 診療新社, 6-25, 1981.
- 14) 米村大蔵, 河崎一夫: 臨床網膜電図学. 東京, 医学書院, 1985.
- 15) 前川杏二: 視覚を司るトランスミッター. 日本臨床 36: 103-111, 1978.
- 16) 望月清文, 鳥崎真人, 山下陽子他: Cefazolin sodiumの慢性網膜毒性, In-vivo ERGによる検討. 第7回日本眼薬理学会, 東京, 1987年8月2日.
- 17) 川口博治, 米村大蔵, 河崎一夫他: 神経化学伝達物質による律動様小波の選択的減弱と拮抗物質による回復. 日眼 84: 135-141, 1980.
- 18) 大野木淳二: In vitro ERGに対する抗生剤の影響 I, II. 十全医会誌 95: 468-490, 1986.
- 19) Ellis PP: Therapy of intraocular infections: Ocular Therapeutics and Pharmacology 6th ed. edited by Ellis PP, ST Louis, CV Mosby, 162-172, 1981.
- 20) Forster RK, Abbott RL, Gelender H: Management of infectious endophthalmitis. Ophthalmology 87: 313-319, 1980.
- 21) Katz LJ, Cantor LB, Spaeth GL: Complications of surgery in glaucoma. Early and late bacterial endophthalmitis following glaucoma filtering surgery. Ophthalmology 92: 959-963, 1985.
- 22) Driebe WT, Mandelbaum S, Forster RK, et al: Pseudophakic endophthalmitis, Diagnosis and management. Ophthalmology 93: 442-448, 1986.