

バンコマイシンおよびオフロキサシンの家兎 in-vivo ERG に対する影響 (図8)

望月 清文・鳥崎 真人・山下 陽子 (金沢大学医学部眼科学教室)
白尾 裕・佐々木次壽

要 約

グリコペプチド系薬剤の塩酸バンコマイシン (VCM) およびフルオロキノロン系抗菌剤のオフロキサシン (OFLX) の硝子体内注入が網膜におよぼす影響を家兎 (白色および有色) を用い, in-vivo 網膜電図 (electroretinogram, ERG) を指標として検討した。VCM 1mg では b 波, c 波および律動様小波はほとんど変化しなかった。VCM 10mg では b 波は注入後 1 週までに消失し, その後観察期間内で回復傾向はほとんど見られなかった。c 波は注入後 1 週までに減弱したが, 4~8 週で回復傾向を示した。OFLX 200 μ g では b 波, c 波および律動様小波は注入後 4 週までほとんど変化しなかった。眼内炎治療に際して網膜に安全でかつ有効な硝子体内注入量として VCM 1mg, OFLX 200 μ g を臨床上推奨する。(日眼会誌 93: 322-328, 1989)

キーワード: バンコマイシン, オフロキサシン, 硝子体内注入, ERG, 家兎

Effects of Vancomycin and Ofloxacin on Rabbit ERG In Vivo

Kiyofumi Mochizuki, Makoto Torisaki, Yohko Yamashita,
Yutaka Shirao and Tsugihisa Sasaki

Department of Ophthalmology, Kanazawa University School of Medicine

Abstract

The retinal toxicity of vancomycin and ofloxacin was studied by electroretinogram (ERG) before and after intravitreal injection in rabbits. Vancomycin is known to be effective on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. A dose of 1mg vancomycin caused no ERG change for at least eight weeks after injection. The feature that ERG became non-recordable during one to four weeks after an intravitreal injection of 10mg vancomycin, with recovery of only the c-wave was conspicuous. A dose of 200 μ g ofloxacin did not cause deterioration of the b-wave, the c-wave or the oscillatory potentials throughout the follow-up period up to eight weeks. Judging from the susceptibility of each ERG component to antimicrobials and taking into account the difference of vitreous volume between rabbits and humans, clinical doses of intravitreal single-shot injection should be less than 1mg for vancomycin and 200 μ g for ofloxacin. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 93: 322-328, 1989)

Key words: Vancomycin, Ofloxacin, Intravitreal injection, Electroretinogram, Rabbit

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 望月 清文
(昭和63年11月8日受付, 平成元年1月31日改訂受理)

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

(Received November 8, 1988 and accepted in revised form January 31, 1989)

I 緒 言

近年種々の抗生剤の硝子体内注入が細菌性眼内炎の治療に用いられ、その奏効例が数多く報告されている^{1)~4)}。反面膨大な抗生剤の種類ゆえに、硝子体内注入に用いる薬剤の選択に関して問題が生じ得る。また不用意な抗生剤の長期間使用や特に第3世代セフェムの乱用に起因する感染症原因菌の変貌は従来用いられてきた種類の薬剤による治療を困難にしている。そこで本報では塩酸バンコマイシン (vancomycin, 以下VCM と略記) およびオフロキサシン (ofloxacin, 以下OFLX と略記) を選択し、その網膜におよぼす影響について家兎 in vivo 網膜電図 (electroretinogram, 以下ERG と略記) を指標として検討した。

II 実験方法

体重2~3kgの白色および有色家兎16羽を用いた。瞳孔は0.5%トロピカマイドと0.5%塩酸フェニレフリンの点眼により十分に散瞳された。30分間の暗順応後、8 luxの赤色光下でウレタン200~400mg/kg/hrの点滴静注により全身麻酔を施し、ERG記録用電極を装着した。ERG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、注射筒の先端にシリコンチューブを接続し家兎用に作製した開眼器にこのチューブの他端を取り付け、この先端に充填した白綿を角膜輪部上においた。不関電極として同様の電極を剃毛した頭頂部皮膚正中線上においた。

光刺激法および記録法は前報⁵⁾と同様であり、略記すれば角膜面 5×10^3 lux (a波, b波および律動様小波用) または5 lux (b波およびc波用)、持続時間0.5秒 (a波, b波および律動様小波) または5秒 (b波およびc波) の単発白色刺激によって惹起された両眼のERGは直流増幅 (a波, b波およびc波記録) または時定数3ミリ秒 (律動様小波記録) で交流増幅された後、信号加算機上に表示され写真撮影された。

抗微生物剤硝子体内注入前および注入後3時間~24週にわたってa波, b波, c波および律動様小波を記録した。

使用薬剤はVCM (塩野義製薬) およびOFLX (第一製薬) の研究用原末であった。VCM (1, 2, 5および10mg) はオベガード® MA (千寿製薬) 0.1mlに溶解された。一方OFLXは水に溶けにくい (最高2mg/ml) ため、本報ではオベガード® MA 0.1mlに溶解可

能な最高注入量 (200 μ g) を用いた。

硝子体内注入法は前報⁵⁾と同様である。薬剤の硝子体内注入による眼圧上昇を避けるために、0.1mlの前房水を吸引排除後、一眼の硝子体中に抗微生物剤を溶解したオベガード® MA 0.1ml, 他眼にはオベガード® MA 0.1mlのみを緩徐に注入した。

また、VCM 1mg/0.1ml, 5mg/0.1ml および10mg/0.1ml 硝子体内注入においては、注入後4または21週目に各々1羽で気管切開を施し、塩化ツボクラリン (0.5mg/kg/hr) 筋注により不動化し、視覚誘発電位 (visually evoked potential, 以下VEP と略記) を記録した。VEPの導出方法および記録法は前報⁵⁾と同様であり、略記すれば被験眼と対側の後頭部硬膜上より単極誘導され、VEP用の単発白色刺激光は角膜面 5×10^3 lux, 持続時間0.5秒, 刺激頻度0.5Hzであった。日本光電社製 AB-622M で増幅され、同社製 ATAC-350 で10回加算平均された。増幅器の時定数を2秒とした。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。

VCM 5mg/0.1ml および10mg/0.1ml を硝子体内注入した有色家兎で注入後1週目および2週目に眼底撮影を行なった。

本実験では前報⁵⁾同様に、注入前に検眼鏡的に網膜に異常を認められた家兎および注入前のERG測定にて左右差が明らかな (b波振幅にて $\pm 20\%$ 以上) 家兎を用いなかった。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。そこで個体差によるERGの変動をなるべく少なくするために、前報⁵⁾同様に一眼を対照眼、他眼を被験眼として左右眼で比較検討し、さらに日内変動の影響を可及的に免れるためにERG記録は1日のうち一定時間帯 (午後2~6時) に行った。

III 結 果

1) VCM

VCM 1mg/0.1ml 硝子体内注入 (白色家兎3羽および有色家兎2羽) 眼では、注入後12週目までa波, b波, c波および律動様小波の振幅ならびに頂点潜時にはほとんど変化はみられなかった (図1)。硝子体内注入後4週目に記録したVEP (白色家兎1羽) においても対照眼とVCM注入眼との間で明らかな差は認められなかった (図2)。VCM 2mg/0.1ml 注入眼 (白色家兎2羽および有色家兎1羽) では調べた3羽全例で注入後3時間でb波および律動様小波振幅は軽度に減弱し

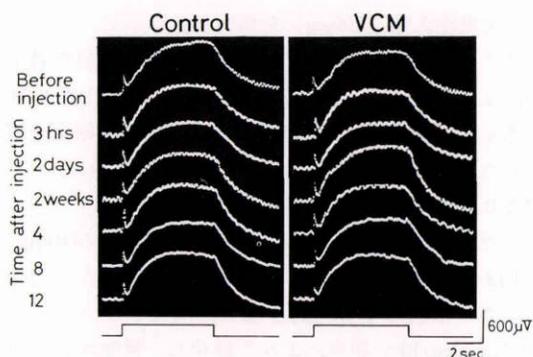


図1 VCM 1mg 硝子体内注入が白色家兎 ERG におよぼす影響。VCM 注入後12週まで b 波および c 波の振幅ならびに頂点潜時にはほとんど変化は見られなかった。本図、図3～5および図8において右はオベガード® MA に溶解した抗微生物剤を注入した眼の ERG を、左はオベガード® MA のみを注入した他眼の ERG を示す。直流増幅、角膜面刺激光強度 5 lux。図1～6および8の最下方の上向きおよび下向きの振れはそれぞれ刺激光の開始と終息を意味する。

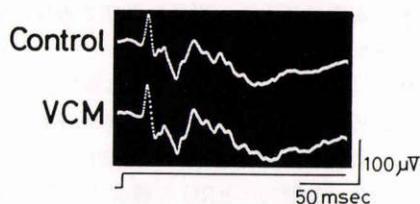


図2 VCM 1mg 硝子体内注入後4週目の白色家兎 VEP。硝子体内注入後4週目の VEP の早期成分において対照眼と VCM 注入眼との間で明らかな差は認められなかった。時定数 2 秒、角膜面刺激光強度 5×10^3 lux。

た (-20~-30%) が、注入後4週までには回復傾向を示した(図略)。c 波は3羽ともに注入後1週でやや減弱 (-25~-35%) 傾向を示し、白色家兎2羽において注入後12週までにはほぼ回復し(図略)、有色家兎1羽では注入後2週までには回復した(図略)。VCM 5mg/0.1ml 注入(白色家兎2羽および有色家兎1羽)では、調べた3羽全例で注入後3時間あるいは1週目に b 波、c 波および律動様小波振幅は減弱した (-50~-60%) (図3)。b 波振幅には注入後12週においても回復傾向はみられなかった(図3)が、c 波振幅は注入後12週までに回復傾向を示した(図3)。この変化(図3)は調べた3羽全例でほとんど同様であった。VCM

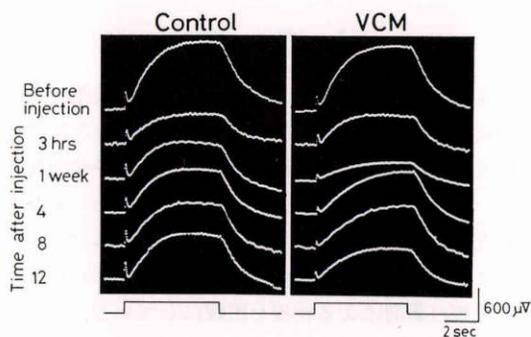


図3 VCM 5mg 硝子体内注入が白色家兎 ERG におよぼす影響。VCM 5mg 注入眼の b 波および c 波振幅は注入後1週目に減弱した。b 波は注入後12週においても回復傾向を認められなかった。しかし c 波は注入後12週までに回復傾向を示した。直流増幅、角膜面刺激光強度 5 lux。

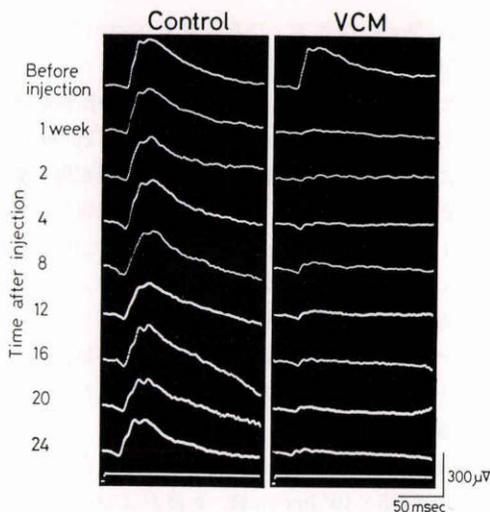


図4 VCM 10mg 硝子体内注入が有色家兎 ERG におよぼす影響。VCM 注入眼では注入後1週までに a 波および b 波はほとんど消失した。注入後24週までに a 波、b 波および律動様小波はわずかながら回復した。直流増幅、角膜面刺激光強度 5×10^3 lux。

5mg/0.1ml 注入後12週目の VEP (有色家兎1羽) では VCM 注入眼刺激では振幅の低下と頂点潜時の延長がみられた(図略)。VCM 10mg/0.1ml 注入(白色家兎1羽および有色家兎1羽)では、検討した2羽とも注入後1週までに ERG はほぼ消失し、b 波は注入後12週までにわずかながら回復した(図4)のに対し、c 波振幅は注入後12週には対照眼とほぼ同程度まで回復した(図5)。硝子体内注入21週目の VEP (白色家兎1羽)

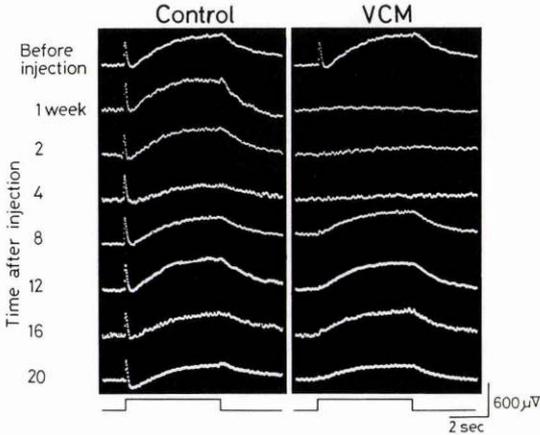


図5 VCM 10mg 硝子体内注入が白色家兎 ERG におよぼす影響. VCM 注入眼では注入後1週までに ERG はほとんど消失した. しかし c 波振幅は注入後12週には対照眼とほぼ同程度まで回復した. 直流増幅. 角膜面刺激光強度5 lux.

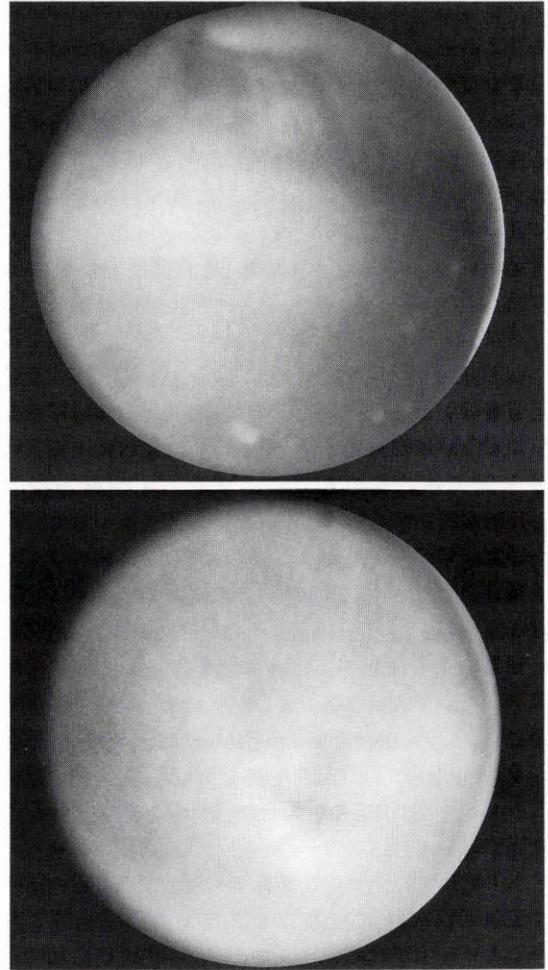


図7上 VCM 5mg 硝子体内注入後1週目の眼底写真. 硝子体混濁を認めた. 下 VCM 10mg 硝子体内注入後2週目の眼底写真. 限局性の網脈絡膜萎縮を認めた.

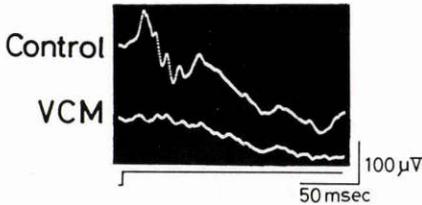


図6 VCM 10mg 硝子体内注入後21週目の白色家兎 VEP. VCM 注入眼では VEP の早期成分はほとんど消失した. 時定数2秒. 角膜面刺激光強度 5×10^8 lux.

は対照眼に比し, VCM 10mg 注入眼ではほとんど消失していた (図6).

VCM 5および10mg 硝子体内注入では, 調べた3羽全例 (有色家兎のみ) において注入後3時間から1週では硝子体中に白色の浸出物が認められたが徐々に吸収され, のちに色素沈着を伴う網脈絡膜萎縮が遺残した (図7).

2) OFLX

OFLX 200 μ g/0.1ml 注入 (白色家兎1羽および有色家兎2羽) 硝子体内注入では, 注入後4週目まで a 波, b 波, c 波および律動様小波の振幅ならびに頂点潜時にはほとんど変化はみられなかった (図8).

IV 考 按

VCM は1956年ボルネオで採取した土壌より分離さ

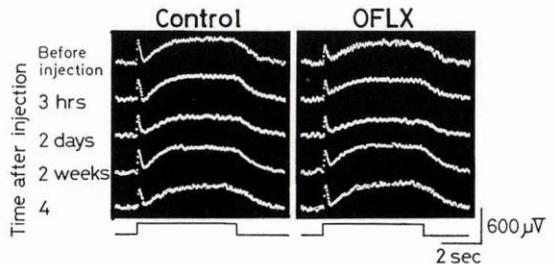


図8 OFLX 200 μ g 硝子体内注入が有色家兎 ERG におよぼす影響. OFLX 注入後4週まで b 波および c 波の振幅ならびに頂点潜時にはほとんど変化は見られなかった. 直流増幅. 角膜面刺激光強度5 lux.

れた *Streptomyces orientalis* より得られ、構造の一部にアミノ糖とポリペプチドを有し、現在臨床に使用されている唯一のグリコペプチド系抗生剤である⁶⁾。VCMは細菌の細胞壁合成阻害、細胞膜の変性、RNAの合成障害などにより殺菌的に作用し⁶⁾、眼科領域で眼内炎の原因菌として中心となる *Staphylococcus aureus* および *Staphylococcus epidermidis* などのグラム陽性の好気性菌、さらに時として問題となる *Clostridium*、*Actinomyces* などのグラム陽性の嫌気性菌に強い抗菌力を示す⁶⁾。

1981年頃から第3世代セフェム系抗生剤が広範に使用された結果、これらセフェム系薬剤に耐性を示ししかもアミノ配糖体薬ならびにマクロライド剤などβ-ラクタム剤以外の多くの抗菌剤にも耐性を示す methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA と略記) の出現が臨床上問題となってきた^{7,8)}。また眼内炎の原因菌として現在のところ *Staphylococcus epidermidis* が40~50%をしめる⁹⁾が、Lambertら¹⁰⁾は眼内レンズ移植術後に生じたメチシリン、セフェム系薬剤およびゲンタマイシンに対して耐性をもつ methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (以下 MRSE と略記) による眼内炎を報告した。加えて MRSA 感染は糖尿病など基礎疾患を有する症例における報告が多い¹¹⁾ という。したがって糖尿病性網膜症に対する硝子体手術および近年の眼内レンズの普及につれ MRSA および MRSE 眼内炎は眼科領域においても重要な疾患となろう。ところが現在特に MRSA に対して低い最小発育阻止濃度 (MIC) を持つ抗菌剤は VCM、リファンピシン (rifampicin, 以下 RFP と略記) およびスルファメトキサゾールトリメトプリム (sulfamethoxazole-trimethoprim, 以下 ST と略記) のみである¹¹⁾。このうち RFP および ST を用いた *Staphylococcus aureus* 感染症の治療実績は乏しく、その臨床上的評価は未だ定まっていない¹¹⁾。一方 VCM は欧米では *Staphylococcus aureus* 感染症の治療剤として実績のある注射剤であり¹¹⁾、また Lambertら¹⁰⁾は MRSE 眼内炎の治療に VCM 1mg 硝子体内注入が奏効したと報告した。ゆえに VCM は MRSA および MRSE 眼内炎に対する治療薬として有効であろう。VCM の全身投与は腎および聴覚器に副作用を示す⁶⁾ うえ、Pryorら¹²⁾によれば白色家兎では VCM の全身投与 (静注)、結膜下注射および点眼によっても硝子体内にはほとんど移行しなかったという。したがって、全身投与により副作用を防ぎかつ MRSA および

MRSE に対する眼内の有効濃度を得るためには VCM の硝子体内注入が適切な投与方法であると考えられる。

本報では、VCM 1mg/0.1ml は硝子体内注入後8週まで、a波、b波、c波および律動様小波を変化させず (図1)、VEPの早期成分をもほとんど変化させないことが判明した (図2)。次にこの濃度が眼内炎の起原因菌に対して有効に抗菌力を発揮するかを検討する。Geraciら¹³⁾によると、VCMのMICは例えば *Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus pneumoniae* および *Bacillus cereus* ではそれぞれ1.56~3.12、1.56~3.12、0.29および2.2 μg/mlである。ERGおよびVEPを変化させないVCM量1mg/0.1ml硝子体内注入 (図1、2)は約1.7mlの家兎硝子体内に均等に拡散すると仮定すれば硝子体内濃度約0.6mg/mlに相当するから、この濃度 (0.6mg/ml) と上述のMICとの比は *Staphylococcus aureus* では192~385、*Staphylococcus epidermidis* では192~385、*Streptococcus pneumoniae* では2,070および *Bacillus cereus* では273に達する。したがってVCM 1mg硝子体内注入は *Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus pneumoniae* および *Bacillus cereus* 眼内炎の治療や予防に選択すべき抗生剤のひとつであろう。さらにVCMのMRSAに対するMIC₉₀ (1μg/ml¹⁴⁾)と上記のVCM濃度 (0.6mg/ml) との比は600に達する。したがってVCM 1mg硝子体内注入は十分にMICを凌駕し、MRSA眼内炎に有効な薬剤であると考えられる。

VCM 50mg (力価)/ml溶液のpHは2.5~4.5である¹⁵⁾という。したがってVCM 5~10mg硝子体内注入された時のERG変化がこのpHによる可能性も無視出来ないが、生体眼は大きなイオン緩衝能力を有する¹⁶⁾ので長期的ERG変化に対するpHの影響は少ないと考えられる。ERGの変化に対する浸透圧の影響も考慮する必要がある。柴田¹⁷⁾によると、20mOsmol以上の浸透圧の上昇はERGのb波振幅に影響をおよぼすという。しかしVCMの分子量は1,484.5であり、VCM 10mg硝子体内注入による浸透圧上昇はVCMが完全に解離し、均一に拡散したと仮定してもたかだか8mOsmolの上昇にすぎず、本報のERG変化の主因が浸透圧上昇とは考えがたい。

本報でVCM 1mg硝子体内注入はERGおよびVEPを変化させないことが判明した (図1、2)。一方ではVCM 10mg硝子体内注入後1~4週でERGは

ほとんど消失したが、c波のみが注入後12週までに回復傾向を示した(図4, 5)。このようなERG変化を惹起させた薬剤の報告は著者らの知る限り今までにない。このようにb波がほぼ消失しc波が残存する状態に対する仮説としては、VCMによっても視細胞はある程度機能を維持し得たので光刺激による網膜下腔の $[K^+]_o$ 減少は残存し、VCMによって比較的障害されなかったと考えられる網膜色素上皮(RPE)がそれに応答してc波のRPE成分を発生し得たが、網膜内層のneuronやgliaはVCMによって障害されたためb波を発生し得なかったという説明も可能である。

Smithら¹⁸⁾はVCMを白色家兎の硝子体内に注入しその慢性的影響を検眼鏡、光顕および電顕の所見を指標として検討したところ、VCM 5mg硝子体内注入では網膜に何ら異常は認められなかったと報告した。しかし本報所見、例えばVCM 5mg硝子体内注入後1週まではb波が減弱した(図3)ことを考慮すると、上記投与量は網膜に十分に影響を与え得る注入量ではないかと憂慮される。Pflugfelderら¹⁹⁾は有色家兎を用い、光顕、電顕およびERG(b波)を指標としてVCM硝子体内注入後2週まで観察したところ、VCM 2mg硝子体内注入では光顕、電顕およびERGに異常は認められなかったと報告した。しかし本報の成績に照合すれば、彼らの投与量¹⁹⁾は網膜に影響を与え得る注入量ではないかと危惧される(結果本文参照)。Homerら²⁰⁾は検眼鏡、光顕およびERG(b波)の所見を指標としてVCMを白色家兎の硝子体内に注入し、注入後2週までその毒性を検討し、VCM 1mgは安全な硝子体内注入量であり、白色家兎における実験的MRSA眼内炎に対しVCM 1mgを硝子体内注入したところ10眼中9眼で眼内炎が検眼鏡的に治癒したと報告した。一方Smithら¹⁸⁾は白色家兎硝子体内へのMRSE注入による実験的眼内炎に対しMRSE注入6時間後にVCM 1mgを硝子体内注入したところ検眼鏡的に著明な治療効果が認められ、注入後2週の光顕的観察でもほとんど異常が認められなかったと報告した。上記2報告¹⁸⁾²⁰⁾と本報での結果を鑑み、臨床上VCM 1mg硝子体内注入により網膜にほとんど影響をあたえずMRSAおよびMRSE眼内炎は治療可能であると推定される。

ただし実際の治療に際しては注入された抗微生物剤濃度が硝子体内でMICを何時間凌駕するかも考慮する必要がある。Smithら¹⁸⁾によると白色家兎の硝子体内にVCM 1mg注入した際の半減期は38.5時間で

あったという。Homerら²⁰⁾は白色家兎でVCM 1mgの硝子体内注入72時間後でも硝子体内濃度は $130\mu\text{g}/\text{ml}$ で、十分に抗菌力を発揮する濃度であったと報告し、Pflugfelderら¹⁹⁾は有色家兎を使用し有水晶体眼および硝子体切除術も施行された無水晶体眼のそれぞれの硝子体内にVCM 2mgを注入したところ、注入後72時間では硝子体内濃度は有水晶体眼では $100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、硝子体切除術も施行された無水晶体眼では $3.6\mu\text{g}/\text{ml}$ であったと報告した。VCMのMRSAに対する MIC_{90} は $1\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹⁴⁾であるから上記報告に基づけば家兎の有水晶体眼にVCM 1~2mg硝子体内注入するとVCMの硝子体内濃度はMRSAのMICを注入後72時間までは十分に凌駕するといえる。ただし硝子体手術、水晶体摘出術などが行われた後では、複数回のVCM注入が必要である可能性がある。

OFLXは広い抗菌域とすぐれた抗菌力を有する。OFLXの作用機序は細菌のDNA合成に関与するDNA gyrase活性阻害であり、これにより細菌のDNA合成を特異的に阻害する²¹⁾という。今回硝子体内注入にOFLXの37°Cのオベガード®MAに対する最大溶解量約 $200\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ を用いたところ注入後4週においてa波、b波、c波および律動様小波にはほとんど変化は認められなかった(図8)。OFLX $200\mu\text{g}/0.1\text{ml}$ の硝子体内注入によって急性期(3時間後)にもERG変化が認められなかった理由のひとつとして、OFLX溶液のpHが6.0~7.0²²⁾で硝子体のpHと比較的近かったことも考えられる。OFLX $200\mu\text{g}$ 硝子体内注入は家兎硝子体(約1.7ml)内に均等に拡散するとすれば約 $120\mu\text{g}/\text{ml}$ の硝子体内濃度に相当する。OFLXの MIC_{80} はStaphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Propionibacterium acnesおよびBacillus speciesではそれぞれ0.39, 0.39, 1.56, 1.56および $0.2\mu\text{g}/\text{ml}$ である²³⁾。したがってERG(a波、b波、c波および律動様小波)を変化させないOFLXの最高濃度($120\mu\text{g}/\text{ml}$)と上述の MIC_{80} との比はStaphylococcus aureusでは307, Staphylococcus epidermidisでは307, Pseudomonas aeruginosaでは77, Propionibacterium acnesでは77およびBacillus speciesでは600に達する。すなわちOFLX $200\mu\text{g}$ 硝子体内注入はStaphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, Propionibacterium acnesおよびBacillus species眼内炎の治療や予防に選択可能な抗微生物剤のひとつであろう。ただし実際には点

眼液の形でしか商品化されていないので、眼内炎治療という観点から注射剤の早期の出現が望まれる。フルオロキノロン剤の副作用のひとつとして痙攣発作があり、その発現機序はGABAのreceptorに対する競合的結合障害である²³⁾という。GABAを網膜に作用させると律動様小波が消失または遅延する²⁴⁾ことは知られているが、OFLX 200 μ gでは注入後4週までERGは律動様小波を含めて変化しなかった(図8)から、このOFLX注入量はERGで見る限り網膜に対する神経毒性をほとんど持たないと推定される。しかし大桃²⁵⁾は1ml中にOFLX 3mgを含有する点眼液を利用し家兎硝子体内に注入したところERGで律動様小波の減弱を認めたと報告したから、OFLXは高濃度では網膜内のGABA receptorに何らかの障害を与えるのかもしれない。

本報の結果より、臨床的細菌性眼内炎の治療に有効でかつ網膜に対する毒性を回避できる硝子体内注入量はVCMでは1mgおよびOFLXでは200 μ gであると考えられる。なお本邦ではVCMは経口剤としてしか許可がとれておらずその使用は主治医の責任において行うことになる。

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いたします。

文 献

- 1) Forster RK, Abbott R, Gelender H: Management of infectious endophthalmitis. *Ophthalmology* 87: 313—319, 1980.
- 2) Ormerod LD, Paton BG, Haaf J, et al: Anaerobic bacterial endophthalmitis. *Ophthalmology* 94: 799—808, 1987.
- 3) Schemmer GB, Driebe WT Jr: Posttraumatic *Bacillus cereus* endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* 105: 342—344, 1987.
- 4) Davis RM, Rowsey JJ, Jensen HG: An anterior limbal approach to vitrectomy for the surgical management of infectious endophthalmitis. *Ophthalmic Surg* 18: 683—686, 1987.
- 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) Fekety R: Vancomycin, in Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, 232—235, 1985.
- 7) Riedel KG, Rudin SR, McMahon MS, et al: Histopathologic study of changes occurring in

- eyes with intraocular lens implantation: Autopsy eyes, enucleated eyes and corneal buttons. *Acta Ophthalmol* 63: 11—33, 1985.
- 8) 小川正俊, 金子康子: MRSAの分離状況, 薬剤感受性, 生物学的性状, 臨床と微生物 15: 146—150, 1988.
- 9) Puliafito CA, Baker AS, Haaf J, et al: Infectious endophthalmitis. Review of 36 cases. *Ophthalmology* 89: 921—929, 1982.
- 10) Lambert SR, Stern WH: Methicillin- and gentamicin-resistant *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis after intraocular surgery. *Am J Ophthalmol* 99: 725—726, 1985.
- 11) 菅野治重: MRSAに対する抗菌剤の併用効果. *臨床と微生物* 15: 168—173, 1988.
- 12) Pryor JG, Apt L, Leopold IH: Intraocular penetration of vancomycin. *Arch Ophthalmol* 67: 608—611, 1962.
- 13) Geraci JE, Hermans PE: Vancomycin. *Mayo Clin Proc* 58: 88—91, 1983.
- 14) 菅野治重, 寺尾 清: Methicillin耐性 *Staphylococcus aureus*とその流行. *千葉医学雑誌* 59: 1—6, 1983.
- 15) 塩酸バンコマイシン散, 塩野義製薬社内資料.
- 16) 本田孔士: 硝子体外科のバイオロジー. 硝子体の諸問題 (II). *日眼* 85: 1910—1949, 1981.
- 17) 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.
- 18) Smith MA, Sorenson JA, Lowy FD, et al: Treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis with intravitreal vancomycin. *Ophthalmology* 93: 1328—1335, 1986.
- 19) Pflugfelder SC, Hernández E, Fliesler SJ, et al: Intravitreal vancomycin. Retinal toxicity, clearance, and interaction with gentamicin. *Arch Ophthalmol* 105: 831—837, 1987.
- 20) Homer P, Peyman GA, Koziol J, et al: Intravitreal injectin of vancomycin in experimental staphylococcal endophthalmitis. *Acta Ophthalmol* 53: 311—320, 1975.
- 21) 重野芳輝: キノロン系薬. *総合臨床* 37: 2235—2241, 1988.
- 22) タリビット®点眼液, 参天製薬社内資料.
- 23) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 馨他: フルオロキノロン剤. 診断と治療 76: 1358—1364, 1988.
- 24) 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.
- 25) 大桃明子: セミナー, Intravitreal Drug Therapy: Clinical Considerations and Current Research. 追加発言. 第92回日本眼科学会総会, 京都, 1988年3月25日.