

## 薬剤の眼内移行—その2—硝子体内移行

玉井 信, 阿部 俊明

東北大学医学部眼科学教室

### 要 約

硝子体切除術に際し、硝子体標本の取り方を工夫し薬剤（抗生物質：フロモキシセフナトリウム FMOX およびセファマンドールナトリウム CMD）の硝子体内移行を調べた。症例は硝子体出血、増殖性糖尿病性網膜症及び増殖性硝子体網膜症の24例である。その結果次のことが明らかになった。1. FMOX はいずれの症例でもほぼ満足すべき硝子体内移行がある。2. 今回調べた FMOX と CMD を比較すると前者の方が眼内移行がよかった。これは抗生物質の種類によって硝子体移行濃度に差があることを示している。3. 硝子体手術を必要とする疾患の種類によって硝子体移行度に差があった。特に、増殖性糖尿病性網膜症と増殖性硝子体網膜症に比し、血液—眼柵がほぼ正常と考えられるターソン症候群で低いことが分かった ( $p < 0.05$ )。しかし一旦硝子体手術を行った後では、柵機能が低下するため今回観察した以上の濃度で移行しているであろうと想像された。（日眼会誌 94：219—223, 1990）

キーワード：眼内移行, 硝子体, フロモキシセフナトリウム, セファマンドールナトリウム, 人眼

## Penetration of Antibiotics into the Vitreous Humor in Man

Makoto Tamai, M.D. and Toshiaki Abe, M.D.

Department of Ophthalmology Tohoku University School of medicine

### Abstract

Using newly invented method for collecting vitreous samples, we examined the permeability of antibiotics across the blood-ocular barrier in human eyes. One of the advantages of the present method is that it yields sufficient amounts of samples. This makes it possible to examine and compare the permeability of multiple drugs with the same sample. We studied two antibiotics, Flomoxef Sodium (FMOX) and Cefamandole Sodium (CMD) with proliferative vitreoretinopathy (8 cases), proliferative diabetica retinopathy (8 cases) and simple vitreous haemorrhage (9 cases: including 3 cases of Terson's syndrome). A considerable amount of FMOX was detected in the vitreous sample and the permeability of FMOX was 50% better than that of CMD. Permeability also differed recording of different ocular diseases. The amount of the drug was lowest in cases with simple vitreous hemorrhage, especially in Terson's syndrome ( $p < 0.05$ ). This is reasonable as the blood-ocular barrier must be less disturbed in this disease than the other two conditions. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 219—223, 1990)

Key words: Penetration, Vitreous humour, Flomoxef sodium, Cefamandole sodium, Human eye

別刷請求先：980 仙台市星陵町1-1 東北大学医学部眼科学教室 玉井 信

(平成元年7月7日受付, 平成元年9月11日改訂受理)

Reprint requests to: Makoto Tamai, M.D. Dept. of Ophthalmol., Tohoku Univ., School of Med. 1-11 Seiryō-machi, Sendai 980, Japan

(Received July 7, 1989 and accepted in revised form September 11, 1989)

## I 緒言

眼球は、血液—網膜柵及び血液—房水柵によって体内循環系から隔てられており、血液中の薬物も選択的に透過したり、時には、非常に透過性のわるい場合もあることが知られている<sup>1)2)</sup>。このことは日常臨床においても使用しようとする薬剤の透過性に関する知識なくしては的確な選択を行うことが出来ない。例えばもし眼内感染症や外傷による全眼球炎に遭遇した場合、どのような薬物、特に抗生物質を優先して使用するかを決定するために大切になると考えられる。もし眼内移行に関する知識があれば硝子体手術と抗生物質による眼内灌流にいつ踏み切るかを決定する目安にもなるであろう。我々は先に黄斑円孔を含む網膜剝離に対し行った硝子体手術と液—ガス交換による眼内ドレナージとガスタンボナーデ法を行う際に、吸引針を黄斑円孔に最初に挿入して得られる網膜下液を利用し、それに含まれる抗生物質の濃度を測定し報告した<sup>3)</sup>。此の方法の問題点は、症例が少ないこと、目的とする硝子体液は、既に灌流液で満たされており実際の濃度を測定できないこと、果して完全に網膜下液のみか、それとも円孔部でそれと接する硝子体空を満たす灌流液が混入しているかを判断することが出来ない点であった。今回、改良した硝子体標本の採取方法により、硝子体液に含まれる抗生物質の濃度を測定した。此の方法によると、安全に硝子体そのものが希釈されることなく採取できる外に比較的採取量が多いことから同時に複数の薬剤を使用して眼内移行を同じ標本で比較することが出来た。これは厳密な意味で複数の薬剤の眼内移行を比較することが可能であることを意味している。

## II 症例及び実験方法

症例：何れも硝子体手術を必要とする増殖性硝子体網膜症 8 例、増殖性糖尿病性網膜症 8 例、硝子体出血 9 例、(そのうちターソン症候群 3 例を含む)の計 25 例である (Table 1, 2)。

標本採取の方法：Fig. 1 に示すような瓶を作成し、硝子体切除装置の吸引のためのパイプに接続した。初めに灌流液用カニューレを空気灌流装置に接続し、空気のみでみたしてから止めておく。此の状態に灌流液用カニューレ、照明用グラスファイバー、硝子体切除装置を装着する。そこで空気灌流装置を開き眼圧を保ったのち、有形硝子体の破碎を行い、その後硝子体液の吸

**Table 1** Penetration of Flomoxef Sodium into the vitreous humor. The drug was intravenously administered two hours before sampling. (VH: vitreous haemorrhage, TS: Terson's syndrome, PDR: proliferative diabetic retinopathy, PVR: proliferative vitreoretinopathy)

Case	Age/Sex	Diagnosis	Lens	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	
				Vitreous humor	Serum
1.	55/M	VH	+	9.46	13.9
2.	65/F	VH	+	0.61	57.6
3.	69/M	VH	+	4.29	251
4.	73/M	VH	+	1.26	55.6
5.	57/M	VH	+	0.43	14.4
6.	59/M	TS	+	<0.1	54.5
7.	40/M	TS	+	0.16	9.13
8.	59/M	TS	+	0.13	18.4
9.	55/M	PDR	+	1.24	6.05
10.	62/F	PDR	+	1.82	—
11.	47/F	PDR	+	3.89	332
12.	56/F	PDR	+	1.53	144
13.	70/M	PDR	+	6.05	28.8
14.	46/M	PDR	+	2.49	59.6
15.	39/F	PVR	+	0.32	3.52
16.	32/M	PVR	—	3.40	44.4
17.	74/M	PVR	+	1.07	62.6
18.	60/F	PVR	+	2.97	12.5
19.	18/M	PVR	+	0.98	14.7
20.	52/F	PVR	+	2.17	63.6

**Table 2** Penetration of Flomoxef Sodium and Cefamandole Sodium (CMD) into the vitreous humor. These two antibiotics were intravenously administered 1g each and two hours before sampling. (VH: vitreous humor, PDR: proliferative diabetic retinopathy, PVR: proliferative vitreoretinopathy)

Case	Age/Sex	Diagnosis	Lens	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
				FMOX		CMD	
				Vitreous humor	Serum	Vitreous humor	Serum
1.	69/M	VH	+	1.20	14.1	0.38	6.98
2.	49/M	PDR	+	1.79	45.9	1.08	53.8
3.	52/M	PVR	+	3.38	39.2	1.79	50.4
4.	58/M	PDR	+	1.49	9.12	0.68	9.66
5.	42/M	PVR	+	N.D.	6.55	N.D.	3.31

引を行った。此の操作は空気が硝子体空に流入すると詳細が分かりにくくなり、不必要な牽引が網膜にかかることを防ぐこと、前部硝子体と後部硝子体を混合して可能な限り均一な硝子体サンプルをうる目的のために行った。此の装置により 1~2ml の硝子体液は、容易に採取できた。安全な範囲で採取したのち、標本瓶を

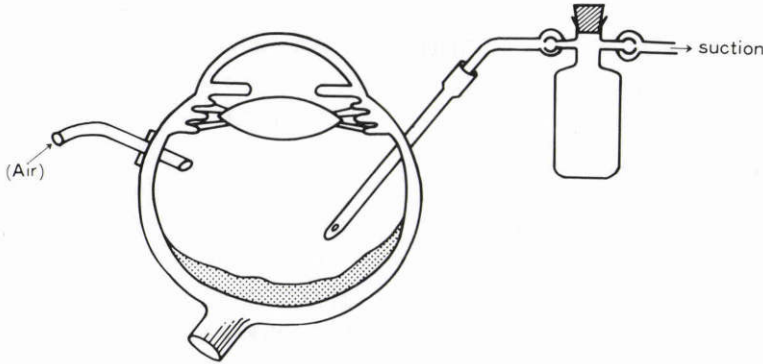
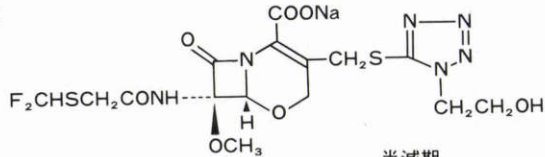


Fig. 1 Sampling method of the vitreous humor.

**FMOX**

化学構造式：



分子量 518.45

半減期

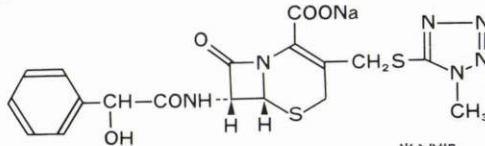
投与量：1 g (49分)

2 g (40分)

(1 時間点滴静注)

**CMD**

化学構造式：



分子量 484.48

半減期

投与量：1 g (26分)

2 g (22分)

(1 時間点滴静注)

Fig. 2 Chemical properties of Flomoxef Sodium (FMOX) and Cefamandole Sodium (CMD).

外し、もど通りに吸引用のカニューレを装着し、先ず空気を排除してから硝子体切除を行った。採取した硝子体液は、同時に採取した血液から分離した血清とともに $-20^{\circ}\text{C}$ に保存した。

使用薬剤及び測定方法：使用抗生物質は、フロモキシセフナトリウム (FMOX：フルマリン®) 2g で手術開始前 1 時間 30 分前から 30 分で点滴静注し、硝子体液の採取は、出来るだけ点滴開始後 2 時から 2 時間 30 分までとした (Table 1)。標本は E. Coli 7,437 株を試験菌とする生物学的検査法の agar well 法により測定した。また薬剤によって眼内移行に差があるか否かを検討するため FMOX 1g とセファマンドールナトリウ

ム (CMD：ケフドール®) 1g を連続して 30 分以内に投与し同様の時間間隔で、硝子体標本と血清を採取した。2 種類の抗生物質を比較する場合には、その濃度は HPLC 法により測定した (Table 2)。何れの測定も塩野義製薬製造部微生物部門の協力によった。

**III 結 果**

FMOX 単独投与した場合の血清中濃度は  $65.6 \pm 85.0 \mu\text{g/ml}$ 、硝子体中濃度は  $2.22 \pm 2.28 \mu\text{g/ml}$  であった。これを症例別にみても、硝子体出血  $2.06 \pm 3.09 \mu\text{g/ml}$ 、増殖性糖尿病性網膜症  $2.84 \pm 1.68 \mu\text{g/ml}$ 、増殖性硝子体網膜症  $1.82 \pm 1.12 \mu\text{g/ml}$  であった。

FMOX と CMD を各々1g ずつ併用したときの血清及び硝子体中濃度は、Table 2 に示すごとく FMOX が、 $23.0 \pm 16.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.57 \pm 1.09 \mu\text{g/ml}$ 、CMD が、 $24.8 \pm 22.4 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.786 \pm 0.615 \mu\text{g/ml}$  であった。

#### IV 考 按

薬剤、特に抗生物質の選択は、眼内組織が脳と同じ様に、柵機構によって保護されていることから、もし眼内に炎症が及んだ場合、または眼内に操作を加えるときの感染予防を考えるときのような様な薬剤を選ぶのが特に大切である。その選択を誤り、移行率の低い抗生剤を使用していると、たとえ血清濃度が充分であっても眼内局所には無効であろう。過去に於て、薬物の眼内移行の研究は、主として兎を用いて行われてきた。しかし動物の種間には差が認められており<sup>4)</sup>、また各種疾患のモデルを動物で見つけることは不可能である。ヒトに於ける研究が進まない原因は、その標本が安全にかつ充分量採取できないことも大きく影響していると思われる。そのため、ヒトに於ける硝子体空への移行は殆ど調べられていない。Rubinstein らは Gentamicin の硝子体内移行を報告しているが、その方法は、灌流せずかつ硝子体を切断しないで採取する危険な方法であり、従って採取による低眼圧の影響も考えられ、しかも硝子体中への此の薬剤の移行を証明することは出来なかった<sup>5)</sup>。そのためヒトに於ける薬物の眼内移行は一般的には白内障手術時に採取が容易な前房水を用いて調べられている。先に我々が報告した、黄斑円孔に由来する網膜剝離の場合、硝子体切除後に黄斑円孔を利用して液-ガス交換をおこなう時に網膜下液を採取する方法は、かなりの技術が必要である外に、網膜剝離が存在しない場合の硝子体内濃度を反映していないこと、逆に硝子体切除をしているときに、網膜下液が灌流液で薄められる可能性があった。

##### 1. 硝子体標本採取方法について

今回我々が採取した方法は、安全に硝子体を集めることが出来ることが分かった。灌流用カニューレを最初から液-ガス交換時と同じ状態にセットし、硝子体カッターとライトガイドを挿入したのち、空気注入孔を開いた。特に硝子体内に増殖膜が存在する場合でも、最初に切断し、かつどの程度の深さまで安全であるかを確認しておく、硝子体液を吸引するにもなって空気が入り、詳細が観察しにくくも液面が低下して空気を吸引するまで問題なく採取することが出来た。

##### 2. 血清および硝子体濃度のバラつきについて

使用薬剤の投与方法は、手術場に搬送される前、1時間30分より開始し、30分かけて点滴し、点滴開始後2時間で標本(硝子体液と血液)を採取するように心がけた。しかし、臨床では、いろいろな条件から、以上の手順が予定どおり行かないことも有り、また点滴の早さも厳密には一定に出来ない等のことから、かなりのバラつきが出てしまった。さらに、今回のように硝子体手術を必要とするような重症眼内疾患で、その病気の程度がそれぞれバラバラの場合、どのような機序で薬剤が血液-眼柵を通り硝子体空へ移行しているかは、症例毎に異なっていると思われる。そのため全体をまとめて検討することは困難で従って移行率(%) (硝子体濃度/血清中濃度 $\times 100$ )を検討することは無意味と考えた。しかし Table 1 より興味深いことは、ターソン症候群による硝子体出血は、3例ともに単純なもので増殖性硝子体網膜症がみられなかった。そのため、これらの症例は40~50歳台の正常眼における硝子体内移行をかなりの程度反映しているものと思われ他の二つの症例群に比べ移行率が低かった ( $p < 0.05$ )。それ以外の症例においては、その平均的な移行濃度を見ると、FMOX が有効でない *Pseudomonas aeruginosa* や *Enterococcus faecalis* を除き眼科感染症に多く出現する各種起炎菌の MIC をほぼ凌駕していることが示された<sup>6)</sup>。

##### 3. FMOX と CMD の移行度の違いについて

今回、FMOX と CMD を同じ量ほぼ同時に投与し、標本を一緒に採取して両者の濃度を測定し、各々の眼内移行を比較した。その結果、FMOX は CMD に比べ50%も眼内移行がよいことが分かった (Table 2)。両者の構造を比較すると、Fig. 2 に示すごとく、基本骨格における S と O の違いの外に、側鎖がかなり異なっている。分子量にそれほど差がないことから、現在のところ、その移行濃度の差がなにに由来するのか不明である。しかし、CMD における MIC の分布をみると<sup>7)</sup>、FMOX<sup>6)</sup> とほぼ同等の濃度を必要とすることを考えると眼内移行のよい FMOX がより優先的に選択されるべきであることを示している。我々の研究によると、硝子体手術後の硝子体空を満たす眼内液の組成の経時変化から考えて、眼内手術後は、かなり血液-眼柵の機能が低下し、血清成分が自由に硝子体空に流入すると考えられる<sup>8)</sup>。特に此の現象は術後2週間の間に激しい。そのため眼内炎や眼内手術後の感染予防には、どんな種類の抗生物質を使用しても血液-眼柵を

ある程度は通過するものと考えられるが、その濃度には差があることを今回の結果は示している。

#### 文 献

- 1) **Langham M**: Factors affecting the penetration of antibiotics into the aqueous humor. *Br J Ophthalmol* 35: 614—620, 1951.
- 2) **大石正夫**: 抗製剤の眼内移行—理論と実際—。眼科 31: 49—55, 1989.
- 3) **玉井 信**: 薬剤の眼内移行—標本採取の一方法—。眼臨 81: 143—145, 1987.
- 4) **Maurice DM**: Inhection of drugs into vitreous body. In *Symposium on Ocular Therapy*. Vol 9, Leopold, IH, Burns RP, ed, New York, Wiley, 59—72, 1976.
- 5) **Rubinstein F, Goldfarb J, Kerem G, et al**: The penetration of gentamicin into the vitreous humor in man. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 24: 637—649, 1983.
- 6) *Chemotherapy* 35(S-1): 1—128, 1987.
- 7) *Chemotherapy* 27(S-5): 29—111, 1979.
- 8) **Tsuchiya M, Tamai M**: Biochemical characteristics of intraocular fluid after vitreous surgery in the rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci Suppl* 97, 1988.