

ロメフロキサシンのウサギ網膜に及ぼす影響

酒井 宏之, 望月 清文, 鳥崎 真人

金沢大学医学部眼科学教室

要 約

ニューキノロン系抗菌剤ロメフロキサシン (LFLX) のウサギ網膜に及ぼす影響を摘出眼杯網膜電図を指標として検討した。さらに, LFLX の律動様小波に対する作用と γ アミノブチル酸 (GABA) との関連も検討した。100 μ M LFLX では a 波, b 波および律動様小波は変化しなかった。300 μ M LFLX では律動様小波は選択的に減弱した。300 μ M LFLX によって減弱した律動様小波はピククリン 0.2 μ M またはピクロトキシン 0.2 μ M により回復した。GABA 50 μ M により減弱した律動様小波はピククリン 0.2 μ M またはピクロトキシン 0.2 μ M により回復した。GABA 50 μ M, ピククリン 1.0 μ M またはピクロトキシン 1.0 μ M の単独投与では, いずれの場合も律動様小波は減弱傾向を示した。網膜においてもニューキノロン系抗菌剤と GABA との関連性が示唆された。(日眼会誌 97: 812—819, 1993)

キーワード: ロメフロキサシン, GABA, ピクロトキシン, ピククリン, 律動様小波

Effects of Lomefloxacin on the Rabbit Retina

Hiroyuki Sakai, Kiyofumi Mochizuki and Makoto Torisaki

Department of Ophthalmology, Kanazawa University School of Medicine

Abstract

The effects of lomefloxacin on the in-vitro ERG were studied in the rabbit. The ERG was unchanged during perfusion with 100 μ M lomefloxacin. The oscillatory potential was selectively diminished with 300 μ M lomefloxacin. The suppressive effect of 300 μ M lomefloxacin on the oscillatory potential was antagonized by 0.2 μ M bicuculline or 0.2 μ M picrotoxin. Bicuculline (0.2 μ M) or picrotoxin (0.2 μ M) antagonized the suppressive effect of GABA (50 μ M) on the oscillatory potential. Bicuculline (1.0 μ M) alone, picrotoxin (1.0 μ M) alone or GABA (50 μ M) alone did not augment the oscillatory potential. The findings of the present study suggested that lomefloxacin, a new quinolone agent, inhibits GABA receptor binding in the rabbit retina. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 812—819, 1993)

Key words: Lomefloxacin, GABA, Picrotoxin, Bicuculline, Oscillatory potential

I 緒 言

著者らは前報においてニューキノロン系抗菌剤のノルフロキサシン (norfloxacin, NFLX)¹⁾およびオフロキサシン (ofloxacin, OFLX)²⁾の網膜に及ぼす影響に

ついて, ウサギ摘出眼杯網膜電図 (electroretinogram, ERG) を指標として検討し, NFLX 16 μ g/ml および OFLX 108 μ g/ml では律動様小波 (oscillatory potential, OP) が選択的に減弱することを報告した。今回, 著者らは同系抗菌剤で広い抗菌スペクトルと優れた抗

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 望月 清文
(平成 4 年 12 月 16 日受付, 平成 5 年 2 月 16 日改訂受理)

Reprint requests to: Kiyofumi Mochizuki, M.D. Department of Ophthalmology, Kanazawa University School of Medicine, 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920, Japan

(Received December 16, 1992 and accepted in revised form February 16, 1993)

菌力を有するロメフロキサシン (lomefloxacin, LFLX)を選択し、灌流液に添加した際のウサギ網膜に及ぼす影響を摘出眼杯ERGを指標として検討した。また、ニューキノロン系抗菌剤の副作用のひとつである痙攣の発生機序が γ アミノブチル酸 (GABA) と関連していることが指摘されているので³⁾、摘出眼杯ERGに対するLFLXの作用とGABA、ピククリンまたはピクロトキシンとの関連についても検討した。

II 実験方法

実験にはLFLXの研究用原末(塩野義製薬、大阪、分子量351.31)を用いた。

体重2.0~3.5 kgの白色ウサギを使用した。眼杯の作製方法、浸漬液用容器、灌流装置および灌流条件は前報¹⁾²⁾に準じた。略記すれば、24時間以上暗順応を施したウサギから塩酸ケタミン(ケタラル®、50 mg/kg)麻酔下で眼球を摘出し、直ちに2個の浸漬液用容器(容量各100 ml)間に眼杯を固定した。浸漬液(長山第II液⁴⁾)を各容器内に25 ml/minの流速で灌流しながら、各容器内の浸漬液に100%酸素ガスを1.0 l/minの割合で通気し、浸漬液のpHを8.0~8.1⁵⁾に、温度を31±1℃⁵⁾に維持した。刺激光として安定化電源にて点灯したキセノン・アーク灯(Xenon Arc 45, 三双製作所、東京)から得られた白色矩形波光を用いた。網膜面照度 3.5×10^2 lux、持続時間200 msecの刺激光により惹起されたa波、b波およびOPは、眼杯をはさむ2個の浸漬液用容器内に固定された一対の銀・塩化銀電極(臨床心電図用円盤状電極NS-type, 日本光電、東京)によって導出され、交流増幅器(366型ポリグラフ、日本電気三栄、東京)によって増幅された後、信号加算機(シグナルプロセッサ7 TO 7 A, 日本電気三栄)上に表示した。表示されたERG波形をERG解析用プログラム(参天製薬、大阪)を用いてコンピューターに入力し解析に供した。増幅器の時定数をa波およびb波の記録には0.3 sec、OPの記録には3 msecとした。対照灌流液である長山第II液灌流中にERGの安定な対照波形を記録した後、長山第II液中にLFLXを100 μ M (35 μ g/ml)、300 μ M (105 μ g/ml)および500 μ M (176 μ g/ml)の濃度で添加し、LFLX添加液の灌流開始15分後にERGを再び記録した。さらに再度長山第II液のみの灌流にもどして15分後にERGを記録し、ERG変化の可逆性を検討した。各濃度について5眼ずつ検討した。

GABA、ピククリンおよびピクロトキシンにおいて

も同様の灌流実験を行い、ERG変化を観察した。また、LFLXまたはGABAを浸漬液に各々添加灌流し、次にその薬物の他にさらにピククリンまたはピクロトキシンを添加してERGの変化を観察した。使用したGABA(分子量103.1)およびピククリン(bicuculline methochloride, 分子量417.8)はシグマ社(セントルイス、米国)製、ピクロトキシン(分子量602.6)は東京化成工業(東京)製であった。

対照波形のa波、b波およびOPの振幅ならびに頂点潜時のそれぞれの値を100%として、薬物灌流中に記録されたそれぞれの波形の値を百分率で表し、その平均値を検討した。対照波形と薬物灌流中の波形間の平均値の有意差検定にはpaired t-testを用いた。OPについては、O₁はb波の上行脚にあり、その振幅の計測が必ずしも容易でないので計測対象から除外した。したがって、以下ではO₂~O₄をOPとまとめて記す。

III 結果

1. LFLX (図1)

各濃度でそれぞれ白色ウサギ5眼において検討し、ほぼ同様の結果を得た。

LFLX 100 μ Mではa波、b波およびOPの振幅および頂点潜時は変化しなかった。

LFLX 300 μ Mではa波およびb波の振幅は変化しなかったが、OP振幅が選択的に減少した($p < 0.01$)。上記OP振幅の変化は対照液の再灌流後に軽減し、変化はほぼ可逆的であった。a波、b波およびOPの頂点潜時は有意には変化しなかった。

LFLX 500 μ Mではa波の振幅および頂点潜時は有意には変化しなかったが、b波の振幅は有意に低下し($p < 0.05$)、OP振幅は濃度に依存し有意に低下し($p < 0.01$)、OP頂点潜時は有意に延長した($p < 0.05$)。上記a波、b波およびOPの振幅の変化は対照液の再灌流後に軽減し、変化はほぼ可逆的であった。b波頂点潜時に変化はなかった。

2. GABA (図2)

各濃度でそれぞれ白色ウサギ5眼において検討し、ほぼ同様の結果を得た。

GABA 10 μ Mではa波、b波およびOPの振幅および頂点潜時には変化はみられなかった。

GABA 50 μ Mではa波およびb波の振幅に変化はみられなかったが、OP振幅が選択的に減少した($p < 0.01$)。上記OP振幅の変化は対照液の再灌流後に軽減し、変化はほぼ可逆的であった。a波、b波およびOP

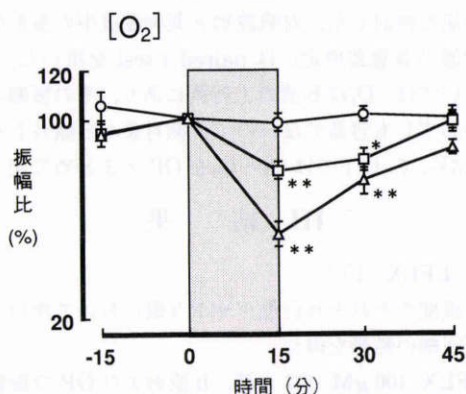
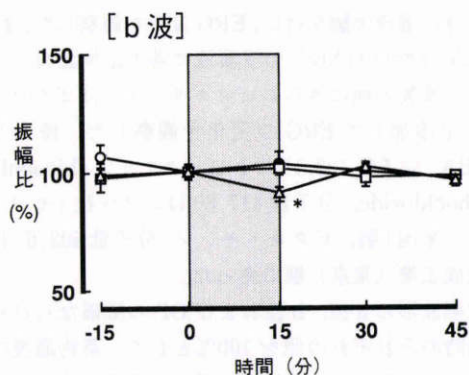


図1 ロメフロキサシンの白色ウサギ摘出眼杯 ERG b波および律動様小波 (O_2) に及ぼす影響。

ロメフロキサシン $100 \mu\text{M}$ ではb波および O_2 振幅に明らかな変化はなかった。ロメフロキサシン $300 \mu\text{M}$ では O_2 振幅は選択的に減少した。ロメフロキサシン $500 \mu\text{M}$ ではb波および O_2 振幅は減少した。これらの変化は可逆的であった。縦軸には振幅の変化 (平均値 $\pm$ 標準偏差) を百分率で示し、陰をつけた部分はロメフロキサシンを灌流した時間帯を示す。各濃度については5眼ずつ検討した。○: $100 \mu\text{M}$, □: $300 \mu\text{M}$, △: $500 \mu\text{M}$, *: 時間0分と比べて $p < 0.05$ で有意差がみられた, **: 時間0分と比べて $p < 0.01$ で有意差がみられた。

の頂点潜時は有意には変化しなかった。

GABA $250 \mu\text{M}$ ではa波およびb波の振幅は有意には変化しなかったが、OP振幅は濃度に依存し有意に低下した ($p < 0.01$)。上記OP振幅の変化は対照液の再灌流後に軽減し、変化はほぼ可逆的であった。a波、b波およびOPの頂点潜時は有意には変化しなかった。

3. ピククリン (図3)

各濃度でそれぞれ白色ウサギ5眼において検討し、

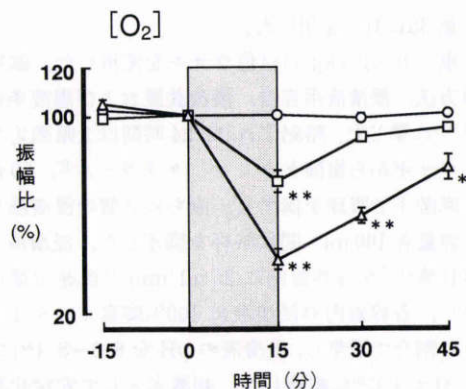
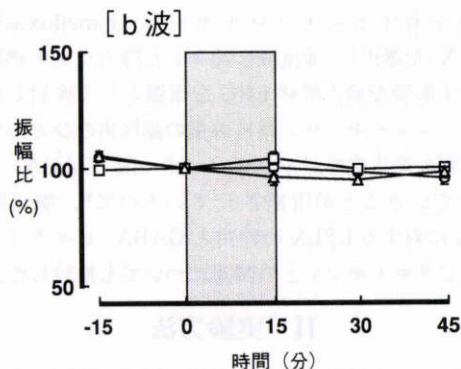


図2 GABAの白色ウサギ摘出眼杯 ERG b波および律動様小波 (O_2) に及ぼす影響。

GABA $10 \mu\text{M}$ ではb波および O_2 振幅に明らかな変化はなかった。GABA $50 \mu\text{M}$ では O_2 振幅は選択的に減少した。GABA $250 \mu\text{M}$ では O_2 振幅は濃度に依存し減少した。これらの変化は可逆的であった。縦軸には振幅の変化 (平均値 $\pm$ 標準偏差) を百分率で示し、陰をつけた部分はGABAを灌流した時間帯を示す。各濃度について5眼ずつ検討した。○: $10 \mu\text{M}$, □: $50 \mu\text{M}$, △: $250 \mu\text{M}$, *: 時間0分と比べて $p < 0.05$ で有意差がみられた, **: 時間0分と比べて $p < 0.01$ で有意差がみられた。

ほぼ同様の結果を得た。

ピククリン $0.04 \mu\text{M}$ および $0.2 \mu\text{M}$ ではa波、b波およびOPの振幅および頂点潜時は変化しなかった。

ピククリン $1.0 \mu\text{M}$ ではa波の振幅は有意には変化しなかった。b波振幅では有意ではなかったが、若干の増大傾向がみられた ($119.6 \pm 18.5\%$; 平均値 $\pm$ 標準偏差)。OP振幅は有意に低下した ($p < 0.01$)。上記OP振幅の変化は対照液の再灌流後に軽減し、変化はほぼ可逆的であった。a波、b波およびOPの頂点潜時は有意には変化しなかった。

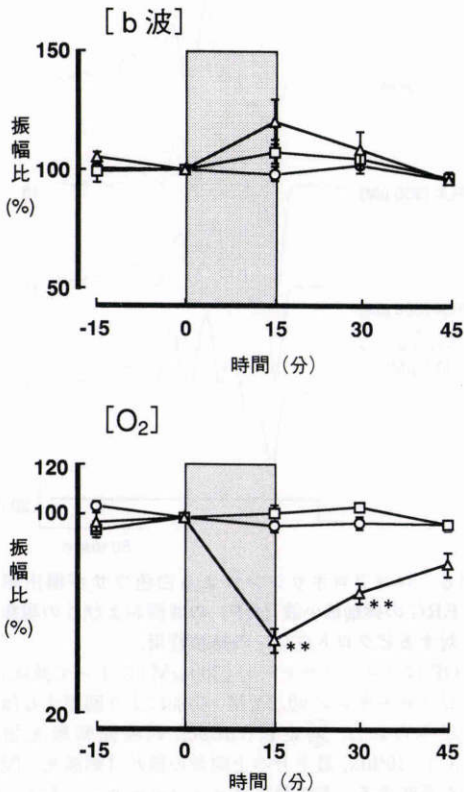


図3 ビククリンの白色ウサギ摘出眼杯 ERG b 波および律動様小波 (O_2) に及ぼす影響。

ビククリン $0.04 \mu\text{M}$ および $0.2 \mu\text{M}$ では b 波および O_2 振幅に明らかな変化はなかった。ビククリン $1.0 \mu\text{M}$ では b 波振幅は若干の増大傾向を示し、 O_2 振幅は減少した。これらの変化は可逆的であった。縦軸には振幅の変化 (平均値 ± 標準偏差) を百分率で示し、陰をつけた部分はビククリンを灌流した時間帯を示す。各濃度について 5 眼ずつ検討した。○: $0.04 \mu\text{M}$, □: $0.2 \mu\text{M}$, △: $1.0 \mu\text{M}$, **: 時間 0 分と比べて $p < 0.01$ で有意差がみられた。

4. ピクロトキシン (図 4)

各濃度でそれぞれ白色ウサギ 5 眼において検討し、ほぼ同様の結果を得た。

ピクロトキシン $0.04 \mu\text{M}$ および $0.2 \mu\text{M}$ では a 波、b 波および OP の振幅および頂点潜時は変化しなかった。

ピクロトキシン $1.0 \mu\text{M}$ では a 波の振幅は有意には変化しなかった。b 波振幅は有意に増大し ($p < 0.05$)、OP 振幅は有意に低下した ($p < 0.01$)。上記の b 波および OP の振幅の変化は対照液の再灌流後に軽減し、変化はほぼ可逆的であった。a 波、b 波および OP の頂点

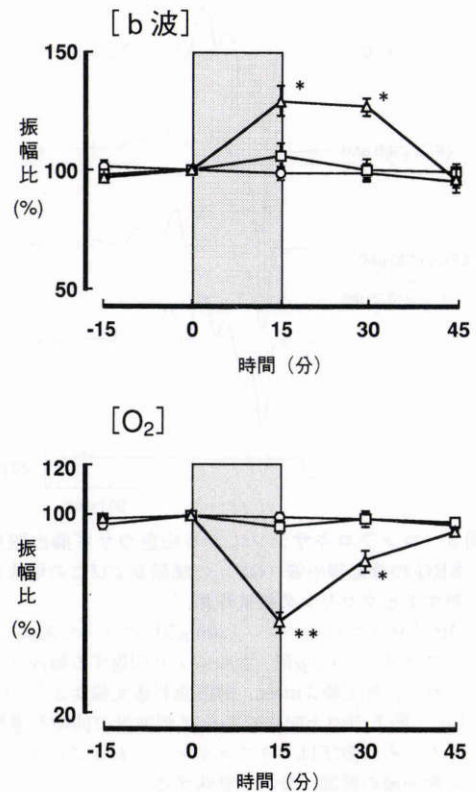


図4 ピクロトキシンの白色ウサギ摘出眼杯 ERG b 波および律動様小波 (O_2) に及ぼす影響。

ピクロトキシン $0.04 \mu\text{M}$ および $0.2 \mu\text{M}$ では b 波および O_2 振幅に明らかな変化はなかった。ピクロトキシン $1.0 \mu\text{M}$ では b 波振幅は増大し、 O_2 振幅は減少した。これらの変化は可逆的であった。縦軸には振幅の変化 (平均値 ± 標準偏差) を百分率で示し、陰をつけた部分はピクロトキシンを灌流した時間帯を示す。各濃度について 5 眼ずつ検討した。○: $0.04 \mu\text{M}$, □: $0.2 \mu\text{M}$, △: $1.0 \mu\text{M}$, *: 時間 0 分と比べて $p < 0.05$ で有意差がみられた, **: 時間 0 分と比べて $p < 0.01$ で有意差がみられた。

潜時は有意には変化しなかった。

5. LFLX とビククリン (図 5)

白色ウサギ 5 眼において検討し、ほぼ同様の結果を得た。

LFLX $300 \mu\text{M}$ を添加すると 15 分後には OP 振幅が低下した。次いで LFLX $300 \mu\text{M}$ に加えて、さらにビククリン $0.2 \mu\text{M}$ を添加すると添加後 15 分で OP 振幅が回復した。

上記観察中において、a 波および b 波の振幅に変化はなかった。

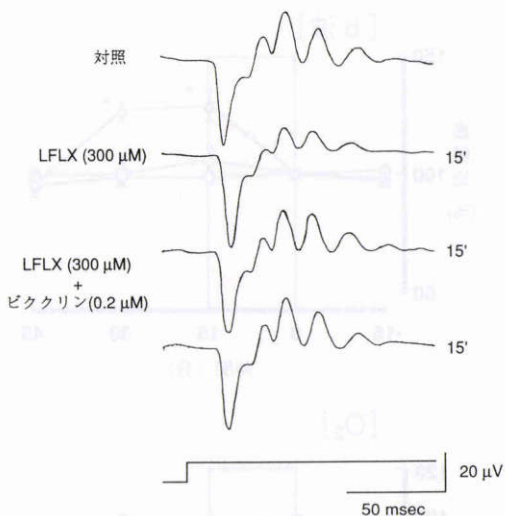


図5 ロメフロキサシンによる白色ウサギ摘出眼杯 ERGの律動様小波(OP)の減弱およびこの現象に対するピククリンの拮抗作用。

OPはロメフロキサシン($300\mu\text{M}$)によって減弱し、ピククリン($0.2\mu\text{M}$)添加により回復する傾向がみられた。時定数3 msec、網膜面刺激光強度 $3.5\times 10^2\text{ lux}$ 。最下方の上向きの振れは刺激光の開始を意味する。右の数字はロメフロキサシンおよびピククリン添加後の時間(分)を意味する。

6. LFLX とピクロトキシシン (図6)

白色ウサギ5眼において検討し、ほぼ同様の結果を得た。

LFLX $300\mu\text{M}$ を添加すると15分後にはOP振幅が低下した。次いでLFLX $300\mu\text{M}$ に加えて、さらにピクロトキシシン $0.2\mu\text{M}$ を添加すると添加後15分でOP振幅が回復した。

上記観察中において、a波およびb波の振幅に変化はなかった。

7. GABA とピククリン (図7)

白色ウサギ5眼において検討し、ほぼ同様の結果を得た。

GABA $50\mu\text{M}$ を添加すると15分後にはOP振幅が低下した。次いでGABA $50\mu\text{M}$ に加えて、さらにピククリン $0.2\mu\text{M}$ を添加すると添加後15分でOP振幅が回復した。

上記観察中において、a波およびb波の振幅に変化はなかった。

8. GABA とピクロトキシシン (図8)

白色ウサギ5眼において検討し、ほぼ同様の結果を

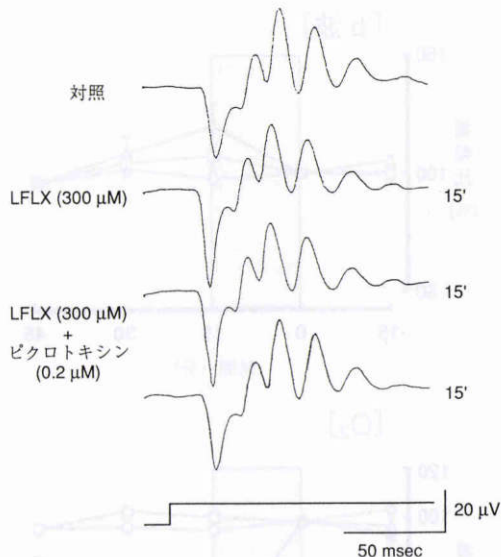


図6 ロメフロキサシンによる白色ウサギ摘出眼杯 ERGの律動様小波(OP)の減弱およびこの現象に対するピクロトキシシンの拮抗作用。

OPはロメフロキサシン($300\mu\text{M}$)によって減弱し、ピクロトキシシン($0.2\mu\text{M}$)添加により回復する傾向がみられた。時定数3 msec、網膜面刺激光強度 $3.5\times 10^2\text{ lux}$ 。最下方の上向きの振れは刺激光の開始を意味する。右の数字はロメフロキサシンおよびピクロトキシシン添加後の時間(分)を意味する。

得た。

GABA $50\mu\text{M}$ を添加すると15分後にはOP振幅が低下した。その後GABA $50\mu\text{M}$ に加えて、さらにピクロトキシシン $0.2\mu\text{M}$ を添加すると15分後でOP振幅が回復した。

上記観察中において、a波およびb波の振幅に変化はなかった。

IV 考 按

他のニューキノロン系抗菌剤に比べ、LFLXでは点眼あるいは経口投与による眼内移行が良好とされている⁶⁾⁷⁾が、細菌性眼内炎の主な起因菌である *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* および *Propionibacterium acnes* などに対する最小発育阻止濃度(それぞれ3.13, 1.56, 12.5 および $3.13\mu\text{g/ml}$)⁸⁾⁹⁾を考慮すると、硝子体内へのLFLXの移行は十分とはいえず、眼内での抗菌力を十分に期待出来ない。ゆえに眼内へのLFLXの直接投与がより効果的と考えられるので、本報は眼内

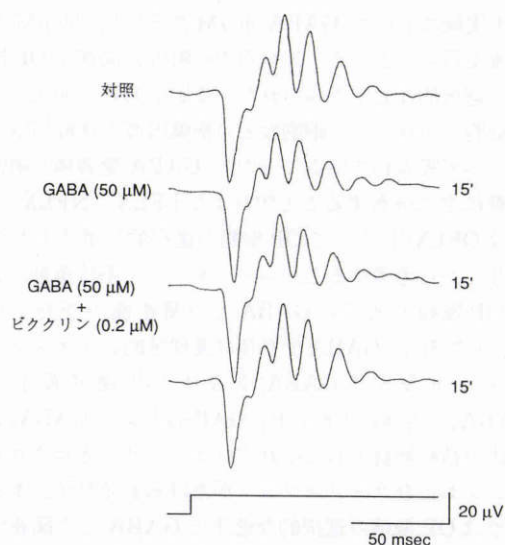


図7 GABAによる白色ウサギ摘出眼杯ERGの律動様小波(OP)の減弱およびこの現象に対するピククリンの拮抗作用。

OPはGABA (50 μ M) によって減弱し、ピククリン (0.2 μ M) 添加により回復する傾向がみられた。時定数 3 msec, 網膜面刺激光強度 3.5×10^2 lux. 最下方の上向きの振れは刺激光の開始を意味する。右の数字はGABA およびピククリン添加後の時間(分)を意味する。

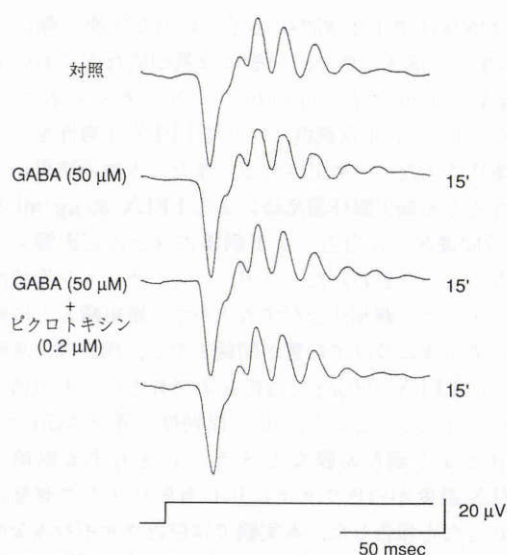


図8 GABAによる白色ウサギ摘出眼杯ERGの律動様小波(OP)の減弱およびこの現象に対するピクロトキシシンの拮抗作用。

OPはGABA (50 μ M) によって減弱し、ピクロトキシシン (0.2 μ M) 添加により回復する傾向がみられた。時定数 3 msec, 網膜面刺激光強度 3.5×10^2 lux. 最下方の上向きの振れは刺激光の開始を意味する。右の数字はGABA およびピクロトキシシン添加後の時間(分)を意味する。

灌流液にLFLXを添加した際の白色ウサギ摘出眼杯網膜に及ぼす影響を電気生理学的に検討した。

100 μ M (35 μ g/ml) の濃度のLFLXはウサギ摘出眼杯ERGに影響を及ぼさなかった(図1)。田村ら¹⁰⁾はLFLX前房内注入によるLFLXのウサギ網膜に対する毒性をERGを指標として検討し、LFLX 100 μ gの毎日1回14日間連続投与群(最終投与後14日目までERGを記録)およびLFLX 1,000 μ gの1回投与群(投与後28日目までERGを記録)ともにERGに対する影響はみられず、頻回点眼により相当量のLFLXが房水内に移行しても網膜に障害を与える恐れがないと推定した。また、鳥崎ら¹¹⁾はOpeguard® MAに溶解したLFLX(研究用原末)硝子体内注入の網膜に及ぼす影響をERG(a波, b波, c波およびOP)を指標として有色および白色ウサギで検討し、LFLX 200 μ g注入では注入後8日目までERGはほとんど変化しなかったと報告した。上記報告¹¹⁾において、硝子体内注入されたLFLXがウサギ硝子体内(約1.7 ml)に均等に拡散すると仮定すると、硝子体内濃度は120 μ g/mlとなる。これはLFLX 300 μ M (105 μ g/ml)でOP振幅が

低下した本報の結果と異なる。その理由のひとつとして眼内灌流液に薬剤を添加し摘出眼杯を灌流した場合には、硝子体内注入法と比較して薬剤がより直接的に網膜に作用するためと考えられる。

本実験では臨床において硝子体切除術に一般に使用されるOpeguard® MAまたはBSS plus®(参天製薬)とは異なる長山第II液を灌流液として用いており、灌流液の組成、灌流液温度、pHおよび浸透圧などの灌流条件ならびに血流や眼圧が存在しないといった実験条件が*in vivo*の環境と異なる。よって、摘出眼杯灌流法の結果を単純にヒト硝子体切除術時の薬剤投与濃度に応用できないので、摘出眼杯灌流法の結果を参考にしてより臨床的および生理的条件に近い*in vivo*の環境下においてLFLXを含有した眼内灌流液を用い硝子体切除術を施行し、網膜への影響を検討する必要がある。

LFLXなどのニューキノロン系抗菌剤は、細菌のDNA合成に関与するDNA gyraseを特異的に阻害することにより抗菌力を発揮するという¹²⁾。しかし、網膜

では増殖性硝子体網膜症などの特別な状態を除いてDNA代謝活性は低く、一般には視細胞などにおいてRNA代謝が活発に行われていると考えられている¹³⁾。よって、正常網膜に対してLFLXが毒性を示す可能性は少ないと推定される。また、本報の結果から少なくとも摘出眼杯灌流法によるLFLX 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の15分間灌流では白色ウサギ網膜にほとんど影響を与えないものと思われた。一方、ニューキノロン系抗菌剤はメラニン親和性を有する¹⁴⁾ので、眼組織とくに網膜色素上皮に及ぼす影響が問題となる。例えば、鳥崎ら¹⁵⁾はLFLX 200 μg を白色および有色ウサギの硝子体内に注入したところ、注入12時間以降では虹彩・毛様体および網脈絡膜などメラニンを有する組織でLFLX濃度が白色ウサギに比し有色ウサギで有意に高かったと報告した。本実験では白色ウサギのみを使用しており、また摘出眼杯ではERG c波の観察は比較的困難であるので、ニューキノロン系抗菌剤のメラニン親和性を考慮すると、有色ウサギを用いて*in vivo*の環境下でLFLXを眼内に投与し、ERGおよび組織学的検討を加えることが今後の課題のひとつと思われる。

筆者らは前報¹²⁾において、LFLXと同系抗菌剤であるLFLXおよびOFLXの網膜に及ぼす影響について白色ウサギ摘出眼杯ERGを指標として検討し、ERG変化の発現濃度において違いはあるが、今回検討したLFLXと同様にNFLXおよびOFLXにおいてもOP振幅が選択的に低下することを見出した。ところで、*in vivo*の系においてニューキノロン系抗菌剤の硝子体内投与を行い、OP振幅の低下を指摘した報告は著者らが知る限り三篇ある。大桃¹⁶⁾によると、NFLX 300 μg の白色ウサギ硝子体内注入では注入後3時間でb波およびOP振幅は低下したが、注入後3日目には回復したという。東出ら¹⁷⁾はNFLX 500 μg を有色ウサギの硝子体内に注入したところ、注入後3時間でOP振幅は低下したが、注入後1週までには回復したと報告した。鳥崎ら¹¹⁾は有色および白色ウサギにおいて、LFLX 500 μg の硝子体内注入では注入後3時間でOP振幅の低下がみられた場合もあったと報告した。一方では、OFLX (300 μg まで)¹⁶⁾の*in vivo*硝子体内注入ではOP振幅の低下は指摘されていない。ゆえに、摘出眼杯灌流法と*in vivo*の系とでは薬剤の作用機序が異なる可能性もあり、またニューキノロン系抗菌剤の中でも薬剤によって作用機序の異なることも考えられる。

本実験において、GABA 50 μM あるいは250 μM の灌流を行ったところ、川口ら¹⁸⁾の報告と同様なOP振幅の選択的な低下がみられた(図2)。OPの発生に双極細胞、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こと¹⁹⁾²⁰⁾、GABA受容体が網膜内層に主に分布すること²¹⁾およびLFLX、NFLX¹⁾またはOFLX²⁾によってOP振幅が選択的に低下したことなどから考慮すると、ニューキノロン系抗菌剤によるOP振幅の低下にGABAとの関連性が予想される。ところで、GABA受容体は薬理的にイオンチャンネル共役型のGABA_A受容体と代謝共役型のGABA_B受容体に大別され、GABA_AおよびGABA_B受容体の拮抗物質としてそれぞれビククリンとピクロトキシンおよびファクロフェンがあげられる²²⁾²³⁾。本実験ではOP振幅の選択的な低下とGABAとの関連性を鑑み、GABA_A受容体に選択的に拮抗作用を有するビククリンおよびピクロトキシンをそれぞれ単独に灌流した際のERG変化およびLFLXあるいはGABAの灌流中にさらにビククリンまたはピクロトキシンを添加した際のERG、特にOPに及ぼす影響について検討した。その結果、ビククリン0.2 μM 単独ではa波、b波およびOPに変化はみられなかったが、ビククリン1.0 μM ではb波振幅の若干の増大傾向とOP振幅の低下がみられた(図3)。ピクロトキシン0.2 μM 単独ではa波、b波およびOPに変化はみられなかったが、ピクロトキシン1.0 μM ではb波振幅の増大傾向とOP振幅の低下がみられた(図4)。また、LFLXあるいはGABAによるOP振幅の低下現象はビククリンまたはピクロトキシンにより拮抗された(図5~8)。ゆえに、ウサギ網膜内においてGABAを神経伝達物質とする神経刺激の伝達にLFLXが影響を及ぼす可能性があると言えよう。さらに、ファクロフェンとLFLXとの関連性を明らかにするとともに、他のニューキノロン系抗菌剤においてもOPを指標として同様にGABA、ビククリン、ピクロトキシンあるいはファクロフェンとの関連性を検討することが必要であろう。また山本ら²⁴⁾によると、LFLXと抗炎症薬の併用により誘発された痙攣がGABA_A受容体に特異的な親和性を有するムシモールで前処置すると用量依存性に抑制されたが、ビククリン非感受性GABA作動薬のパクロフェン前処置では抗痙攣効果は認められなかったという。よって本実験において、摘出眼杯でのLFLX灌流によるOP振幅の選択的な低下の発現がGABA神経系に密接に関連していることが示唆され

るが、上記山本ら²⁴⁾の報告を鑑み、ムシモールやパクロフェンなどで前処置した際のERG(特にOP)変化の検討を行い、LFLX および他のニューキノロン系抗菌剤とGABA_B受容体との関係を今後明らかにする必要があると考えられる。

稿を終るにあたり、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) 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—In vitro ERGによる検討—. あたらしい眼科 8: 929—932, 1991.
- 2) 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およぼす影響. 眼紀 43: 1226—1231, 1992.
- 3) 堀 誠治, 嶋田甚五郎, 宮原 正, 栗岡 晋, 松田 誠: キノロン系化学療法剤の痙攣発現機序に関する研究. 神経化学 26: 178—180, 1987.
- 4) 柴田二郎: 家兎摘出眼 ERG に対する浸透圧の影響. 日眼会誌 78: 844—857, 1974.
- 5) 川口博治, 米村大蔵, 河崎一夫, 柴田二郎, 白倉弘子, 田辺譲二, 他: 家兎 in-vitro ERG におよぼす浸漬液 pH の影響. 日眼会誌 83: 454—462, 1979.
- 6) 大石正夫, 大桃明子, 坂上富士男, 田沢 博, 宮尾益也, 栗山 裕, 他: NY-198 (Lomefloxacin) 点眼液の眼内動態に関する研究. 日眼会誌 92: 1825—1832, 1988.
- 7) 福田正道, 周 静聖, 佐々木一之: ピリドンカルボン酸系抗菌剤 (NY-198) の眼組織内移行動態の検討. 眼紀 40: 72—76, 1989.
- 8) Hirose T, Okezaki E, Kato H, Ito Y, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo activity of NY-198, a new difluorinated quinolone. Antimicrob Agents Chemother 31: 854—859, 1987.
- 9) 加藤直樹, 宮内正幸, 渡辺邦友, 上野一恵: 嫌気性菌に対する NY-198 の抗菌力. Chemotherapy 36(S-2): 75—86, 1988.
- 10) 田村 修, 阿部真知子: Lomefloxacin (NY-198) の網膜に対する毒性の Electroretinogram による検討. 眼臨 83: 2517—2521, 1989.
- 11) 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.
- 12) 重野芳輝: キノロン系薬. 総合臨床 37: 235—241, 1983.
- 13) Korenbrot JI, Fernald RD: Circadian rhythm and light regulate opsin mRNA in rod photoreceptors. Nature 337: 454—457, 1989.
- 14) 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.
- 15) 鳥崎真人, 望月清文, 山下陽子, 小松雅樹, 棚橋俊郎, 河崎一夫, 他: ロメフロキサシン硝子体内注入後の眼内動態. あたらしい眼科 8: 937—940, 1991.
- 16) 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.
- 17) 東出朋巳, 望月清文, 鳥崎真人, 山下陽子, 小松雅樹, 棚橋俊郎, 他: ノルフロキサシンの有色家兎網膜におよぼす影響. あたらしい眼科 10: 261—266, 1993.
- 18) 川口博治, 米村大蔵, 河崎一夫, 柳田 隆: 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. 日眼会誌 84: 135—141, 1980.
- 19) Wachtmeister L, Dowling JE: The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 1176—1188, 1978.
- 20) Heynen H, Wachtmeister L, van Norren D: Origin of the oscillatory potentials in the primate retina. Vision Res 25: 1365—1373, 1985.
- 21) Lima L, Matus P, Drujan B: Spatial distribution of glutamate, taurine and GABA in teleosts and mammals retina: In vivo and in vitro study. Int J Devel Neuroscience 7: 295—300, 1989.
- 22) 栗山欣彌: 神経伝達機構. 神経伝達受容体の薬理. —GABA/ベンゾジアゼピン受容体を中心として—. ブレインサイエンス 2: 409—428, 1991.
- 23) 吉田和之, 上野脩幸, 斉藤英郎, 玉井嗣彦: ラット網膜電図に及ぼす GABA 拮抗薬の影響. 日眼会誌 96: 340—345, 1992.
- 24) 山本研一, 森川宏二, 永田 治, 橋本繁輝, 山田健久, 久保信治, 他: 新キノロン系合成抗菌剤と非ステロイド系炎症薬の併用により誘発される痙攣発作—NY-198 の中枢作用を中心—. Chemotherapy 36(S-2): 300—324, 1988.