

平成27年2月

春木智子 学位論文審査要旨

主 査 長谷川 純 一
副主査 千 酌 浩 樹
同 井 上 幸 次

主論文

Comparison of toxicities of moxifloxacin, cefuroxime, and levofloxacin to corneal endothelial cells in vitro

(モキシフロキサシン、セフロキシム、レボフロキサシンによる角膜内皮細胞障害のin vitroでの比較)

(著者：春木智子、宮崎大、松浦一貴、寺坂祐樹、野口由美子、井上幸次、山上聡)

平成26年 Journal of Cataract & Refractive Surgery 40巻 1872頁～1878頁

参考論文

1. 多指症を合併した重症の先天性角膜ぶどう腫の1例

(著者：春木智子、大谷史江、唐下千寿、佐伯有祐、石倉涼子、井上幸次、堅野比呂子)

平成22年 臨床眼科 64巻 929頁～932頁

2. インターフェロン治療中に発症し前眼部OCTが有用であった原田病の1例

(著者：春木智子、馬場高志、小山あゆみ、山崎厚志、井上幸次)

平成26年 臨床眼科 68巻 831頁～836頁

学 位 論 文 要 旨

Comparison of toxicities of moxifloxacin, cefuroxime, and levofloxacin to corneal endothelial cells in vitro

(モキシフロキサシン、セフロキシム、レボフロキサシンによる角膜内皮細胞障害のin vitroでの比較)

白内障術後の眼内炎発症は、抗菌薬の予防投与により減少させることができることが報告されている。ヨーロッパではセフロキシムの前房内投与が推奨されているが、モキシフロキサシンとセフロキシムを比較する臨床データはない。また、アメリカ白内障屈折矯正手術学会メンバーは角膜内皮障害が抗菌薬前房内投与によっておこるとしているが、どの抗菌薬でどのように調べたのかははっきりしていない。そこで本研究は、in vitroでの抗菌薬の角膜内皮細胞への影響を評価し、手術時眼内炎予防のための抗菌薬選択及び、前房内投与の安全濃度について推察した。

方 法

不死化ヒト角膜内皮細胞 (HCE_n) に種々の濃度のモキシフロキサシン、セフロキシム、レボフロキサシンを加えて培養した。6時間後と24時間後のethidium homodimer-1 (EthD-1)の取り込みを測定し、細胞膜損傷の程度を比較した。また、同時に内因性エステラーゼ活性を測定し、細胞生存率を求めた。さらにIL-6分泌がこれら抗菌薬によりどの程度阻害されるかを、72時間後の上清を用いてELISAで測定した。

結 果

モキシフロキサシン、レボフロキサシン添加後6時間と24時間のHCE_nは、500 μ g/ml以上において濃度依存性に細胞膜損傷が確認された。セフロキシムを添加したHCE_nは、500 μ g/ml以上の濃度において6時間では細胞膜損傷がみられず、24時間でわずかにみられた。また、内因性エステラーゼ活性の測定から得られた細胞生存率より、HCE_n 50%阻害濃度 (IC₅₀) はモキシフロキサシンで487 μ g/ml、レボフロキサシンで578 μ g/ml、セフロキシムで1600 μ g/mlであった。いずれの抗菌薬も最小設定濃度の15.6 μ g/mlでIL-6分泌量はすでに低下しており、濃度依存性にIL-6分泌を阻害していた。

考 察

HCEnでのモキシフロキサシンの毒性は、セフロキシムよりも濃度が低い状態で早期に起こることがわかった。モキシフロキサシンの IC_{50} は $487 \mu\text{g/ml}$ であり、 $500 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度では使用すべきでないと推測された。

セフロキシムの MIC_{90} は有効菌種では $10 \mu\text{g/ml}$ 以下であるが、その濃度を7時間維持するべきとされている。欧州白内障屈折矯正手術学会のガイドラインではセフロキシムの $1000 \mu\text{g/ml}$ の前房内投与を推奨しており、一般的に前房内投与された抗菌薬の半減期は1時間であることと、今回の結果と併せて考えると、これは安全性と有効性を兼ね備えた濃度設定であるといえる。

一方、モキシフロキサシンの推奨投与量は決定されていない。モキシフロキサシンは第4世代キノロンで、セフロキシムより広い抗菌スペクトルを持ち、かつはるかに MIC_{90} が低い。わが国で予後不良の眼内炎の起炎菌として多いMRSAや腸球菌におけるモキシフロキサシンの MIC_{90} は $50 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、ヨーロッパで多いセフェム系感受性のグラム陽性菌を対象としたセフロキシムより、わが国の現状に向いている。さらにフルオロキノロンの殺菌力は濃度依存性であるので、 MIC_{90} 以上の濃度であれば1~2時間で効果が得られる。防腐剤を含まないことや、前房内半減期を考慮すると、前房内投与に関しては、モキシフロキサシンの方がよいと考えられる。

また、第三世代フルオロキノロンとしてレボフロキサシンを評価したが、細胞膜損傷と細胞生存率においてモキシフロキサシンと非常に似た傾向があった。しかし、レボフロキサシンは、モキシフロキサシンよりも4倍高い MIC_{90} であるため、やはり、モキシフロキサシンが推奨される。

IL-6は感染に対して主要なメディエーターであり、微生物感染後にHCEnにおいて誘導される。今回、HCEnから分泌されるIL-6は、すべての抗菌薬において $15.6 \mu\text{g/ml}$ という低濃度で抑制された。しかし、角膜内皮機能の低下はモキシフロキサシンの前房内投与で臨床的には報告されていないことから、この分泌阻害によるHCEnへの影響は可逆的であると考えられる。

結 論

HCEnに対し、モキシフロキサシンはセフロキシムより低濃度で細胞障害を起こした。濃度依存性のモキシフロキサシンは時間依存性のセフロキシムよりも前房内投与に向いており、その抗菌スペクトルより、わが国の眼内炎対策に用いる抗菌薬として適しているが、上記の結果より $500 \mu\text{g/ml}$ 以下での前房内投与を推奨する。また、 $500 \mu\text{g/ml}$ 以下の使用であっても、細胞機能に影響があることも考慮して使用すべきである。