

Enduracidin のモルモットの聴器におよぼす影響 特に耳介反射の域値変動と酵素組織化学的ならびに病理組織学的所見について

秋吉正豊 佐藤喜一 菅広 敬 庄司 侃

東京医科歯科大学 難聴研究施設病理研究部

I. はじめに

Enduracidin (EDC) は水野、柴田らによつて開発された抗生物質であつて¹⁾、兵庫県西宮市の土壌から分離された *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 の産生物である。化学構造ははまだ明らかにされるにいたつていないが、化学的性状は塩基性の peptide 系の抗生物質に近いといわれている。

EDC の聴器毒性については、臨床的にはもちろん、動物実験においてもまったく明らかにされていない。したがつて、われわれは EDC の聴器毒性の動物実験を行なうにあつて、すでに数種の抗生物質についてわれわれの研究室で行なつてきたと同じ動物実験法^{2,3,4,5)}に従つた。というのは、慣れた実験法によつてできるだけ実験誤差を少なくするためと、今まで行なつてきた種々な抗生物質との比較考察を容易にして、聴器毒性の判定をできるだけ正確にしたいためである。なお、今回の実験ではすでに聴器毒性抗生物質として知られている、Kanamycin (KM) を対照薬剤に用い、EDC による実験結果と比較検討した。

II. 実験材料および方法

Hartley 系の白色モルモット 60 匹 (体重約 350g) を用いた。これらの動物を 3 群に分け、EDC および KM を次のように投与した。

1 群 (25 匹), EDC 20 mg/kg を連日 4 週間筋肉内注射

2 群 (10 匹), EDC 200 mg/kg を 1 回筋肉内注射後 4 週間飼育

3 群 (25 匹), KM 400 mg/kg を連日 4 週間筋肉内注射

EDC のモルモットに対する 1 日の投与量は、臨床的にヒトに投与される 1 日の予定量である EDC 2 mg/kg の 10 倍量、すなわち 20 mg/kg とした。また、大量投与の場合の影響をみるためにヒトの 1 日の投与量の 100 倍を 1 回用い 4 週まで観察した。

各群の動物は実験前と EDC および KM の注射期間中、ならびに最終注射日に、それぞれモルモット用オー

ジオメーターを用いて^{6,7,8)}、週 2 回ずつ耳介反射域値を測定し、聴器障害の推移を検索した。

平衡機能検査は特別に行なわなかつたが、一部の動物については体位の「たち直り」検査を行なつた。

実験終了後に、内耳 Corti 器の有毛細胞におけるコハク酸脱水素酵素 (SDH) の活性をみるために、第 1 群の 5 匹と第 3 群の 10 匹について、Nembutal 麻酔下に、蝸牛を露出し、外リンパ腔内に NACHLAS 法⁹⁾により調製した基質液 (0.1% Nitro blue tetragolium 2 cc+0.2 M コハク酸ソーダ 1 cc+0.2 M 磷酸緩衝液 (pH 7.5) 1 cc) を細長い注射針をつけた注射器で静かに灌流して、そのまま 15 分間放置反応させた。10% 中性ホルマリン液で反応を中止させてから蝸牛をとりはずし、Corti 器の Surface specimens を作り、Corti 器の有毛細胞における SDH 活性を観察した。

一方、第 1 群の 20 匹、第 2 群の 10 匹、第 3 群の 15 匹については、内耳組織における病変を検索するために Nembutal 麻酔下に正中線上で開胸し、左心室より細いガラスカニューレを挿入し、通法に従つて約 30 cm の落差を利用して 37°C のリンゲル液を灌流して血液を洗い流した後に、Wittmaack 固定液で灌流固定した。両側の聴器をとり出し、再固定、脱灰した後にツエロイゲン埋伏とし、内耳の水平断面連続切片を作り、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、病理組織学的に検索した。

III. 実験結果

1. 耳介反射域値の上昇

各動物の聴力障害は一応耳介反射域値の上昇の程度によつて軽度、中等度および高度に分けた。すなわち、われわれの研究室におけるモルモットの耳介反射域値検査^{6,7,8,10)}によれば、正常モルモットにおける耳介反射域値の変動は全周波領域で最初に行なつた耳介反射域値より 5 db の上昇または低下を示した。そこで耳介反射域値の変動が実験開始前に行なつた耳介反射域値より全周波領域で 10 db までの域値上昇を示す場合を軽度域値上昇とみなし、域値上昇が 20 db まで及んだ場合と 4,000 ~ 10,000 cps の高音域において最強の音でも耳介反射の

表 1

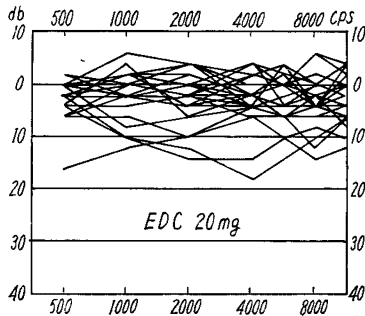


表 2

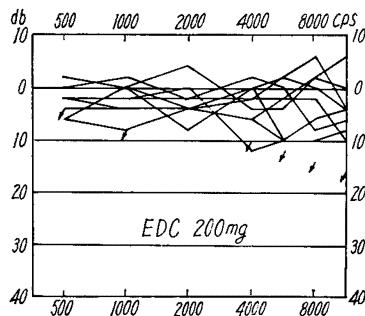
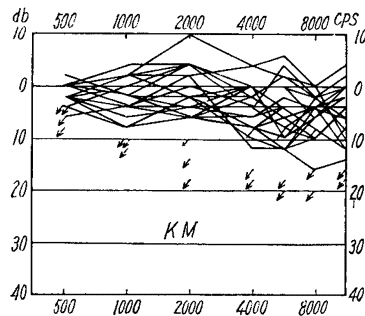


表 3



消失を示した場合とを中等度域値上昇とみなした。高度域値上昇とは全周波領域において最強の音でまったく耳介反射を示すにいたらない場合 (scale out) である。

第1群 (EDC 20mg/kg/day 投与群)

25 匹中 22 匹 (88%) の耳介反射域値の変動は注射終了時まで正常範囲内にあつた。残りの 3 匹 (12%) は軽度の域値上昇を示した。中等度および高度の上昇はみられなかつた (表 1)。

第2群 (EDC 200mg/kg/day 1回投与群)

10 匹中 8 匹 (80%) の耳介反射域値の変動は正常範囲内にあり、1 例 (10%) は高度上昇を、また他の 1 例 (10%) は軽度上昇をきたした (表 2)。

第3群 (KM 400mg/kg/day 投与群)

25 匹中 17 匹 (68%) は正常範囲を示し、3 匹 (12%) は高度上昇、1 匹 (4%) は中等度上昇、4 匹 (16%) は軽度上昇をそれぞれ示していた (表 3)。

なお域値上昇をきたした動物における耳介反射域値の変動の始まる時期は動物により異なつていた。

2. 平衡障害

特別な平衡機能検査は行なわなかつたが、EDC 200 mg/kg の 1 回注射を施こした第 2 群の動物のうち 4 匹 (40%) に、注射後、一過性に平衡異常がみられた。モルモットは通常臀部と四つ足を床につけて上半身をたてているが EDC 200 mg/kg の注射群の一部の動物では注射後 15 分頃から腹位または横仰位をとつて数分間動かなくなつた。強制歩行を強いると眼振は認められなかつたが、あたかも前庭機能障害の場合のように横臥位あるいは背位をとることがあつた。このような姿勢から正常の姿勢に戻るまでの「立ち直り」時間によつて、軽度障害 (3~6 時間) と高度障害に分けてみると、平衡異常を示した 4 匹中 2 匹 (20%) は軽度の平衡障害を、そして残りの 2 匹 (20%) は高度障害を示した。

第 1 群と第 3 群の動物には注射終了までこのような平衡障害を示したものは認められなかつた。

3. 酵素組織化学的变化

第1群 (EDC 20mg/kg/day 4週間筋注)

内耳の組織化学的検索を行なつた 5 匹のうち 4 匹は正常モルモットにおけると同じ程度の強い酵素活性を示していた (図 1A)。すなわち Corti 器における外有毛細胞および内毛細胞は蝸牛の第 1 回転より最上回転にいたるまで、いずれも核以外の細胞質内に多数の紫色の Difformazan 顆粒を有して、これら細胞内の糸粒体における SDH 活性が阻害されていないことを示していた (図 2A)。他の 1 匹の蝸牛においては、第 1 回転の前半部における Corti 器の外有毛細胞は最内列と第 2 列に散在性に Difformazan 顆粒の減少をきたして、SDH 活性が阻害されていることを示していた (図 1B)。これらの外有毛細胞では同時にうすく紫色に染まつた顆粒が細胞質内に認められ (図 2B)、さらに Corti 器の表面では細胞の配列も規則正しく、障害が外有毛細胞内の SDH 活性の軽度の阻害に止まつていたことを示唆していた (図 2C)。この動物の耳介反射域値は正常範囲内にあつた。

第2群 (EDC 200mg/kg 1回筋注)

内耳の検索は行なわなかつた。

第3群 (KM 400mg/kg/day 4週間筋注)

検索を行なつた 10 匹のうち 7 匹には、Corti 器における外有毛細胞および内毛細胞に SDH 活性の阻害は

証明されなかつた。しかしながら耳介反射域値検査で周波全領域にわたつて Scale out をきたした1匹では、Corti 器の外有毛細胞と内有毛細胞は第1回転より最上回転にいたるまで Diformazan 顆粒の消失あるいは染色の著明な減弱を示して(図 1D, E), これら有毛細胞の SDH 活性が高度の障害をうけたことを示唆していた。これらの有毛細胞も細胞の輪郭は認めることができたので高度障害の早期像に相当するものと考えられた。他の2匹の内耳では Corti 器の外有毛細胞は第1回転前半部の最内列において Diformazan 顆粒の染色の軽度の減弱をきたして(図 1C), この部の外有毛細胞の SDH 活性が軽度に障害されていることを示していた。

4. 病理組織学的変化

第1群 (EDC 20 mg/kg/day 4週間筋注)

検索した20匹の40耳の大多数は組織学的にはほとんど正常の内耳組織構造をもつていた(図3)。すなわち蝸牛においては第1回転より最上回転にいたるまで、Corti 器にもラセン神経節にも、血管条にも、ラセン靱帯にも、Reissner 膜にも障害像を認めることができなかった(図4, 5, 6, 7, 8, 10)。ただ数例の動物に両耳性に第1回転前半部に限局して Reissner 膜の軽度の膨隆がみられ、その部における内リンパ腔に軽度の拡張のあつたことを示していた。しかし、内耳の他の組織には病変は認められなかつた。この群の動物では、前庭器に組織学的変化はみられなかつた(図7, 11)。

第2群 (EDC 200 mg/kg 1回筋注)

9匹の動物の左右の内耳には、蝸牛膜迷路組織においても、前庭器組織においても障害像を認めることはできなかった。生前に耳介反射域値の高度の上昇をきたした1匹は生体灌流固定が不充分のため内耳組織の正しい障害像をとらえることができなかった。

第3群 (KM 400 mg/kg/day 4週間筋注)

検索を行なつた15匹のうち13匹には、左右の内耳の蝸牛膜迷路組織にも前庭器組織にも明らかな障害像を認めることができなかった。

耳介反射域値検査で Scale out をきたした2匹の内耳では、両耳性に蝸牛の第1回転前半より第3回転にわたる範囲の Corti 器の消失、あるいは外有毛細胞の消失または高度の核濃縮などの強い障害像がみられた(図13)。Corti 器におけるこれら障害像は第1回転より第2回転にいたる範囲で、より高度であつて、同時にその部の有毛細胞と直接接していた聴神経末梢線維の消失や血管条の軽度の萎縮を起こしていた(図14, 15, 18, 19)。また第1回転前半より第2回転前半にかけて Reissner 膜の著しい伸展がみられ(図16, 20), この部の内リンパ腔のかなり強い拡張があつたことを示していた。しかし

ながらこれらの動物の前庭器組織には明らかな障害像を認めることはできなかった(図17, 21)。

IV. 考 察

生前に測定した耳介反射域値の測定値より作つたオージオグラムに基づいて EDC 投与群と KM 投与群の動物の耳介反射域値の変動を比較してみると、人体投与量の10倍量、すなわち20 mg/kg の EDC を連日4週間にわたつてモルモットの筋肉内に注射した場合には、25匹中3匹(12%)に軽度域値上昇がみられている。平衡機能には特に著しい障害は認められない。ただし人体投与量の100倍の大量(200 mg/kg)を1回筋注したモルモットでは注射直後に一過性の平衡障害を起こすものがあり(40%), さらに8匹中の1匹ずつに耳介反射域値の軽度および高度の上昇が認められている。

他方、人体投与量の20倍の400 mg/kg の KM を連日4週間モルモットの筋肉内に注射した場合には25匹中5匹(20%)に耳介反射の軽度の域値上昇と3匹(12%)に高度の域値上昇とがそれぞれ起こつている。しかしこれらの動物には著しい平衡障害は現われていない。

モルモットで測定される耳介反射域値をヒトの聴力検査と同じに取扱つてはならないことは多くの研究者によつて指摘されているところである。しかしながら耳介反射域値が高度の上昇をきたす場合には高度の聴力損失が起こつていることはこれまで行なつてきたわれわれの実験結果からも明らかである。今回の実験においても、KM 投与群において耳介反射域値の高度上昇をきたした3匹のモルモットのうち1匹は Corti 器有毛細胞内の糸粒体の呼吸酵素の著しい低下を起こしており、他の2匹は組織学的に Corti 器あるいは、外有毛細胞の消失とともに聴神経末梢線維の消失や血管条の萎縮などを生じていた。したがつて人体投与量の100倍の EDC を1回筋注したモルモットの1匹に認められた耳介反射域値の高度上昇例は、組織学的には検索することができなかったが、Corti 器の有毛細胞にかなり高度の障害があつたものと考えられる。

耳介反射域値の軽度または中等度の上昇例には、それに対応する内耳障害像を、酵素組織化学的にも、また病理組織学的にも、いつも見出せるとはかぎらなかつた。さらにまた酵素組織化学的あるいは病理組織学的に内耳の一部に外有毛細胞、あるいはその他の部位に軽度の変化を認めた場合でも、それに対応する耳介反射域値の上昇を認めるとはかぎらなかつた。

今回認められた耳介反射域値の軽度および中等度の上昇、および Corti 器の一部における外有毛細胞の SDH 活性の散発性軽度低下あるいは蝸牛第1回転前半部にお

ける内リンパ腔の軽度の拡張などの聴力機能に対する正確な意義はまだ明らかではないが、修復可能な、すなわち可逆的な変化とみなすことはできるであろう。

このような見地にたつて、今回行なつた Enduracidin のモルモットの内耳に及ぼす影響を考察してみると、人体投与量の 100 倍の大量投与の場合には 1 回の筋注によつて、たまには (10%) 高度の聴力損失と内耳障害を起こす可能性があるが、人体投与量の 10 倍量では連日 4 週間筋注して高度の聴力損失や不可逆的な内耳障害を起こすことはないと考えられる。

しかしながら、抗生物質による内耳障害の発現には個体差があり、また腎機能や肝機能の障害時には、しばしば内耳障害が起こりうるので、この点についての注意は Enduracidin を用いる場合にも忘れてはならないことであろう。

V. 結 論

Enduracidin の聴力および平衡機能ならびに内耳組織に及ぼす影響を検討する目的で、ヒトの投与量の 10 倍量 (20 mg/kg/day) を 4 週間モルモットに筋注し、一方ではまた 100 倍量 (200 mg/kg) を 1 回筋注し、これら動物の耳介反射域値の変動と 4 週後の内耳組織の酵素組織化学的ならびに病理組織学的検索を行なつた。対照の KM (400 mg/kg/day) 4 週間筋注モルモットについても同様な検索を行ない、比較考察して次のような結論を得た。

1) 人体投与量の 10 倍量を 4 週間連日筋注した場合にはまれに (12%) に軽度の聴力損失あるいは軽度の内耳障害を起こす可能性があるが、これらの変化は修復可能であると考えられる。したがつて腎機能や肝機能に障害がない場合には、高度の聴力損失や内耳障害を起こす危険は、ほとんどないと考えられる。

2) しかしながら非常に大量 (人体投与量の 100 倍量) を筋注した場合には、まれに高度の聴力損失と内耳障害を起こす可能性が認められた。

3) KM (400 mg/kg/day) を 4 週間筋注したモルモットでは 12% (25 匹中 3 匹) に高度の聴力損失と同時に Corti 器の有毛細胞のコハク酸脱水素酵素の高度の活性低下あるいは第 1 回転より第 3 回転にわたる Corti 器の消失、または破壊などの高度の内耳障害が起こされていた。さらに 20% に軽度の聴力損失あるいは内耳障害の起こる可能性が認められた。

付 図 説 明

図 1 Corti 器の外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) の SDH 活性の組織化学的所見。

A (EDC): EDC 20 mg/kg/day 4 週間筋注モルモット

の Corti 器。外有毛細胞内および内毛細胞内には多量の Difformazan 顆粒が濃染して SDH 活性の高いことを示している。

B (EDC): EDC 20 mg/kg/day 4 週間筋注モルモットの Corti 器。第 1 回転の外有毛細胞の最内列 (1) と第 2 列とには散発性に Difformazan 顆粒の減少および淡染をきたし SDH 活性の軽度の低下を示している。内毛細胞の SDH 活性は高い。

C (KM): KM 400 mg/kg/day 4 週間筋注モルモットの Corti 器。第 1 回転の外有毛細胞の最内列 (1) における SDH 活性の軽度の低下。内毛細胞には SDH 活性の低下はない。

D (KM): KM 400 mg/kg/day 4 週間筋注モルモットの Corti 器。第 1 回転 3/4 における外有毛細胞と内毛細胞の SDH 活性の高度の阻害。

E (KM): D の第 2 回転 1/4 における外有毛細胞と内毛細胞の SDH 活性の高度の阻害。

図 2 Corti 器の外有毛細胞 (OHC) と内毛細胞 (IHC) の SDH 活性の組織化学的所見。EDC 20 mg/kg/day 4 週間筋注モルモット。

A. 外有毛細胞と内毛細胞の核以外の細胞質内には多量の Difformazan 顆粒が濃染して SDH 活性の高いことを示している。

B: 外有毛細胞の最内列と第 2 列における散発性の SDH 活性の低下。内毛細胞には SDH 活性の低下はない。

C 外有毛細胞の外形は正常に近い構造と配列を示している。

図 3 EDC 20 mg/kg/day 4 週間筋注モルモットの蝸牛の 1 部。H.E. 染色。

R. 右側蝸牛の第 2 回転 (2T) と第 3 回転 (3T)。Corti 器 (CO), 聴神経末梢 (NF), ラセン神経節 (SG), 血管条 (SV), Reissner 膜 (RM) などに異常はみられない。

L: 左側蝸牛の第 2 回転と第 3 回転。特に異常はない。

図 4 EDC 20 mg/kg/day 4 週間筋注モルモットの右側蝸牛第 3 回転。Corti 器の外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC), 末梢神経線維, ラセン神経節, 血管条には異常がみられない。

図 5 図 4 と同じ蝸牛第 1 回転。Corti 器の有毛細胞, 末梢神経線維, 血管条に異常はない。

図 6 図 4 と同じ蝸牛第 1 回転。Corti 器 (CO), 神経線維 (NF), ラセン神経節 (SG), 血管条などに異常はない。

図 7 図 4 と同じ内耳の半規管膨大部稜。小帽 (C) は固定のため縮小している (人工産物)。有毛細胞

- (HC)には異常はみられない。神経線維にも萎縮、消失はない。
- 図8 図4と同じ動物の左蝸牛の第3回転。Corti器の外有毛細胞(OHC)と内有毛細胞(IHC)には著変はない。
- 図9 図8と同じ左蝸牛の第1回転。Corti器の外有毛細胞と内有毛細胞には著変はない。
- 図10 図8と同じ左蝸牛の第1回転。Corti器(CO), 神経線維(NF), ラセン神経節(SG), 血管条に異常はない。
- 図11 図9と同じ内耳の半規管膨大部稜。小帽(C)は縮小しているが異常はない。有毛細胞(HC)および神経線維(NF)にも異常はない。
- 図12 EDC 20 mg/kg/day 4週間筋注モルモットの左蝸牛第1回転の内リンパ腔(ELS)の軽度の拡張(矢印)。外有毛細胞(OHC)と内有毛細胞(IHC)は切線の断面に切れているが異常はない。Reissner膜(RM)は軽度に膨隆している。
- 図13 KM 400 mg/kg/day 4週間筋注モルモットの蝸牛の一部。
R: 右側蝸牛, 第2回転(2T)ではCorti器の消失(X), 神経線維(NF)の消失, Reissner膜(RM)の伸展, 内リンパ腔の軽度の拡張(矢印)などがみられる。壊死におちいつた剥離細胞(DE), ラセン神経節(SG)には著変はない。第3回転(3T)ではCorti器(Co)の有毛細胞の消失がみられる。
L: 左側蝸牛, Corti器の消失(X)と神経線維の減少は第2回転(2T)にみられ, 外有毛細胞の部分的消失と変性は第3回転(3T)のCorti器(Co)にみられる。
- 図14 EDC 20 mg/kg/day 4週間筋注モルモットの右側蝸牛の第3回転(R-3T)。Corti器の外有毛細胞(OHC)は消失しているが, 内有毛細胞(IHC)は残っている。Corti器は多少つぶれ細胞間隙の消失をきたしている。内リンパ腔内には剥離細胞(DE)が認められる。
- 図15 図14と同じ蝸牛の第1回転, Corti器(X)は消失し, 内リンパ腔内に剥離細胞(DE)が遊離している。血管条はかなり萎縮を起こしている。
- 図16 図14と同じ蝸牛の第1回転(R-1T)。Corti器(X)は消失し, 神経線維(NF)も減少している。また血管条(SV)も萎縮している。内リンパ腔が著明に拡張(矢印)し, Reissner膜(RM)も伸展されてきた。
- 図17 図14と同じ右側内耳の半規管膨大部稜。小帽内の毛の構造(H)がみられる。有毛細胞および神経線維(NF)には著変はない。
- 図18 図14と同じモルモットの左側蝸牛の第3回転(L-3T)。Corti器の外有毛細胞の最内列と最外列(OHC)は著明な核濃縮をきたし, 細胞間隙の消失を起こしている。しかし神経線維やラセン神経節にはまだ変化は明らかでない。血管条(SV)はやや萎縮を示している。
- 図19 図18と同じ蝸牛の第1回転(L-1T)。Corti器(X)は消失し, その付近に剥離した変性におちいつた細胞(DE)が認められる。神経線維は著しく減少し, 血管条(SV)も萎縮している。内リンパ腔は軽度に拡張(矢印)し, Reissner膜(RM)は少し伸展している。
- 図20 図19の続きの第1回転(L-1T)。Corti器(X)は消失し, 神経線維も軽度の減少を示している。血管条萎縮し, 内リンパ腔は拡張(矢印)し, Reissner膜(RM)は伸展されてきた。
- 図21 図18と同側の内耳の半規管膨大部稜。小帽(C)は著しく縮小し少し転位しているようにみえるが, 著変はない。有毛細胞(HC)には著変はないし, 神経線維(NF)にも減少はない。

参考文献

- 1) Enduracidin 東西合同打合せ会議事録。p. 2, 1967
- 2) 秋吉正豊, 他: モルモットにおける Gentamicin と Kanamycin の内耳毒性に関する病理組織学および酵素組織化学的研究。Chemotherapy 15: 501-512, 1967
- 3) 秋吉正豊, 他: モルモットにおける Kanamycin, Dihydrostreptomycin および Capreomycin の内耳障害の組織化学的ならびに病理組織学的研究。日耳鼻, 70 (2増刊): 300-301, 1967
- 4) 秋吉正豊, 他: Aminoglycoside 投与モルモットの聴力像および内耳の病理組織学ならびに組織化学的所見について。Chemotherapy 16: 134-140, 1968
- 5) 佐藤喜一: 抗結核剤による難聴。モダンセラピー 20(3): 1-13, 1967
- 6) 秋吉正豊, 他: 耳介反射によるモルモットの聴力測定についてのわれわれの若干の経験。日耳鼻, 68: 822, 1965
- 7) 秋吉正豊, 他: 複合ストマイ注射モルモット内耳の病理組織学的変化とブライユル反射との関係について。Audiology 7: 103-104, 1964
- 8) 秋吉正豊, 他: 蝸牛内生体灌流法による有毛細胞のコハク酸脱水素酵素活性の組織化学的証明。Audiology 10(2): 48-56, 1967
- 9) NACHLAS, M. et al.: Cited from PEARSE's "Histochemistry". p. 910. Churchill, London, 1960
- 10) 秋吉正豊, 他: 地雷による実験的音響性外傷の病理組織学的研究, 特にオージオグラムの型と組織学的変化との関連について。日耳鼻, 69: 389-390, 1966

FUNCTIONAL, HISTOCHEMICAL AND HISTOPATHOLOGICAL STUDIES ON OTOTOXICITY OF ENDURACIDIN IN GUINEA PIGS

MASATOYO AKIYOSHI, KIICHI SATO, KEI SUGAHIRO & TADASHI SHOJI

Department of Pathology, Institute for the Deaf,
Tokyo Medical and Dental University

The present study was made to evaluate the toxic effect of enduracidin on the internal ear in the guinea pig in comparison with kanamycin.

Material and methods

Sixty guinea pigs of the Hartley strain were divided into 3 groups. Group I; enduracidin was injected into 25 guinea pigs intramuscularly at doses of 20 mg/kg (10 times dose of the dose for an adult patient) daily for 4 weeks. Group II; enduracidin was given to 10 guinea pigs intramuscularly once at doses of 200 mg/kg (100 times dose of the dose for an adult patient) and the guinea pigs were killed 4 weeks later. Group III; kanamycin was injected into 25 guinea pigs intramuscularly at doses of 400 mg/kg (200 times dose of the dose for an adult patient) daily for 4 weeks.

Result

The auditory function was tested before, during and after the injection by pinna reflex threshold test using audiometer. In group I, only 3 guinea pigs showed slight hearing impairment. In group II, only one showed severe hearing impairment and the another 1 slight impairment. In group III, 3 indicated severe hearing impairment, 1 moderate and the another 4 slight hearing impairment. The vestibular function was not tested, but the all guinea pigs of group I and III did not show the remarkable impairment of equilibrium. However, 4 guinea pigs of group II indicated the impairment of equilibrium tentatively immediately after the injection.

Histochemically, the 5 guinea pigs of group I showed normal activity of succinic dehydrogenase in the inner and outer hair cells of the organ of Corti. In group III, one guinea pig showed marked reduction in the succinic dehydrogenase activity in the inner and outer hair cells of the organ of Corti and the another 2 slight reduction in the succinic dehydrogenase activity confined to the first turn of the cochlea. Histopathologically, in group I, only some of the animals showed slight distention of the scala media in the first turn of the cochlea, but the organ of Corti, spiral ganglion, stria vascularis *etc.* were of normal findings. The vestibular organ had normal structure. In group II, almost all of the animals did not show pathologic changes in the cochlea and the vestibulum, except the one guinea pig with severe hearing impairment. In group III, only 2 guinea pigs with severe hearing impairment showed extensive loss and severe damage of the organ of Corti, marked reduction in the number of the peripheral nerve fibers, atrophy of the stria vascularis, conspicuous distention of the scala media in the first turn of the cochlea. There was no injury in the vestibulum.

Conclusion

The present study indicated that the ototoxicity of enduracidin is much less severe than that of kanamycin. Enduracidin caused neither severe hearing as well as equilibrium impairment nor morphological damage of the organ of Corti and the vestibular organ in the guinea pigs received 20 mg/kg of enduracidin (10 times dose of the dose for an adult patient) intramuscularly daily for 4 weeks. However, slight hearing impairment and mild distention of the scala media in the first turn of the cochlea suggest that mild reversible change of hearing and the internal ear would occur less frequently.

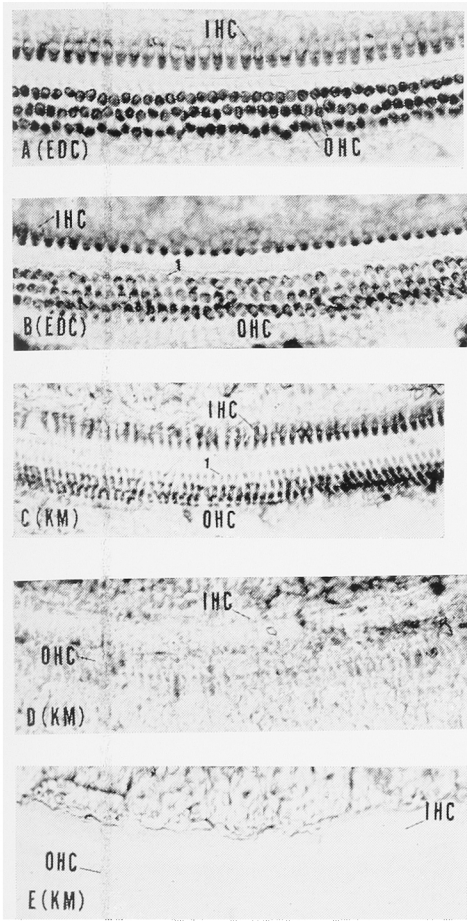


图 1

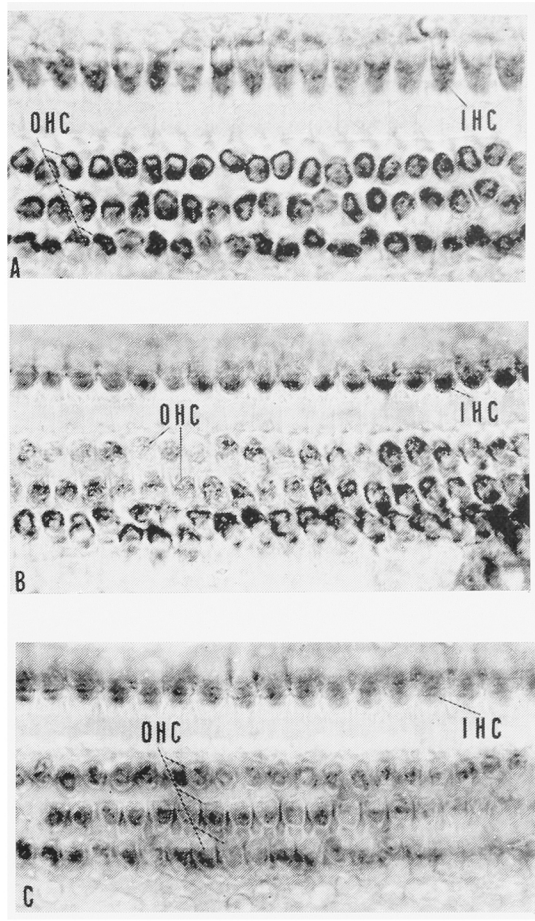


图 2

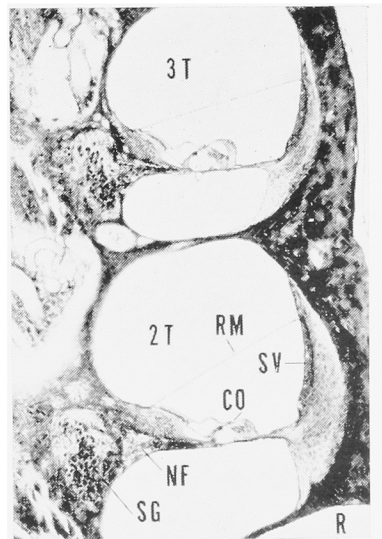
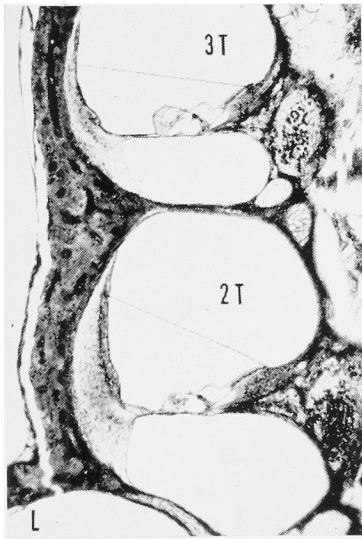


图 3

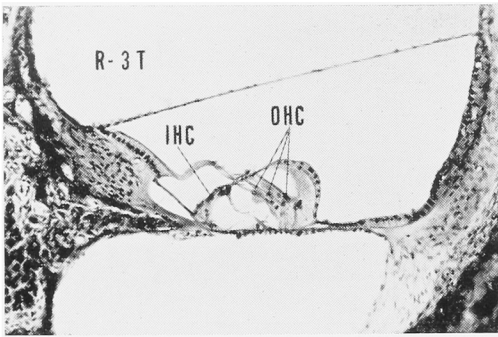


图 4

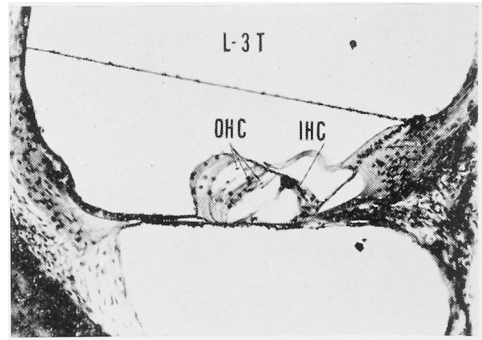


图 8

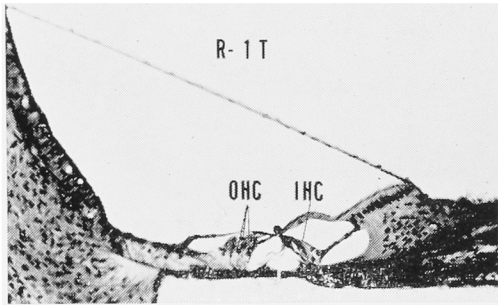


图 5

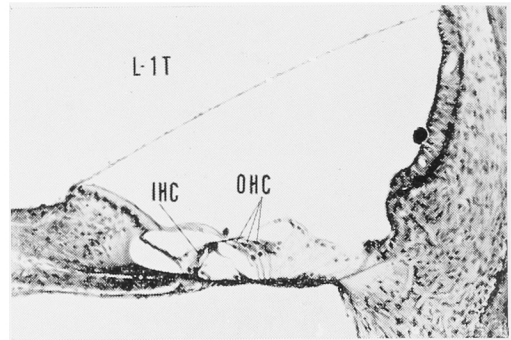


图 9

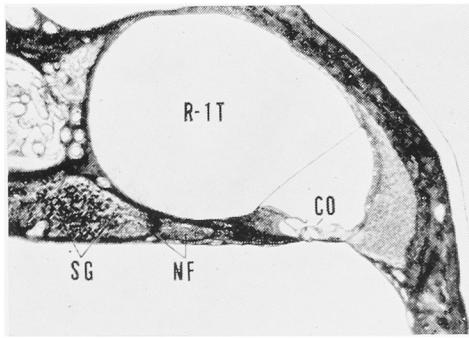


图 6

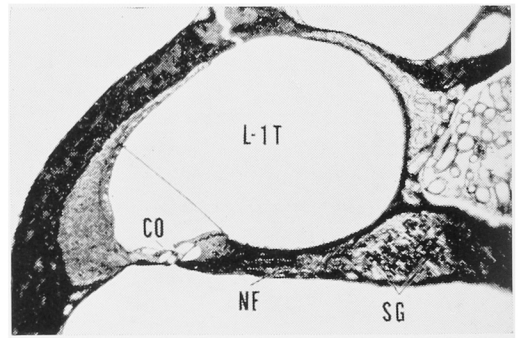


图 10

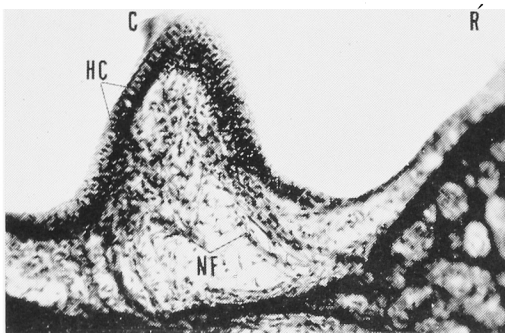


图 7

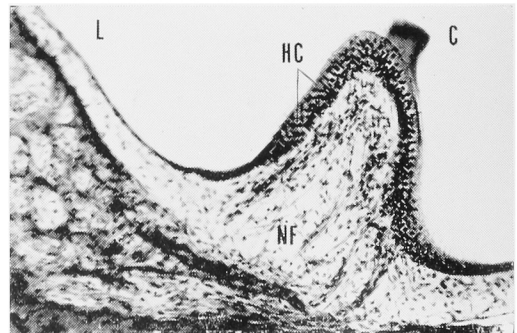


图 11

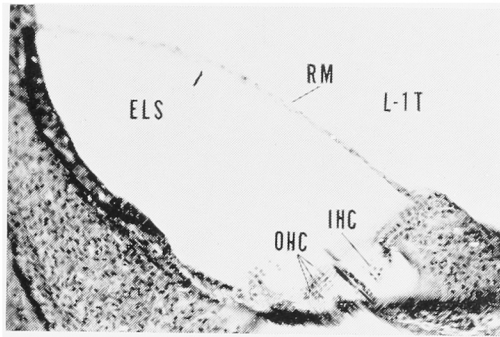


图12

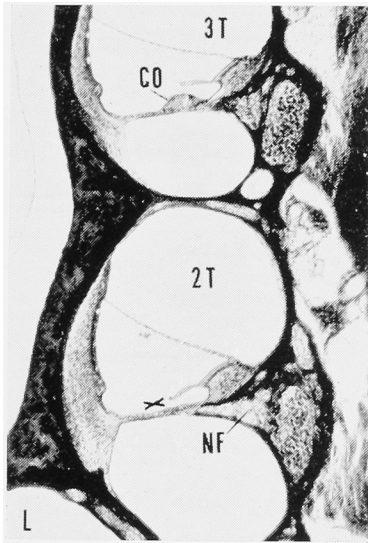


图13左

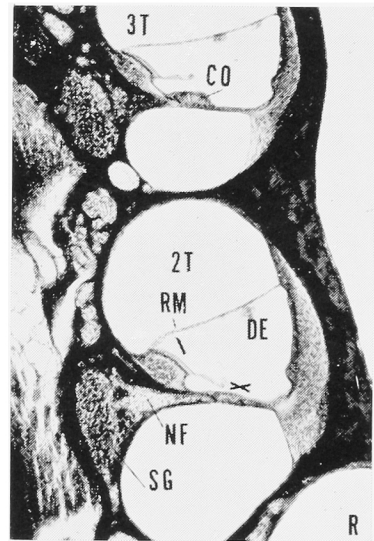


图13右

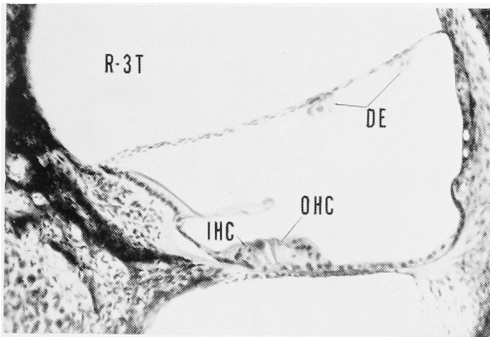


图14

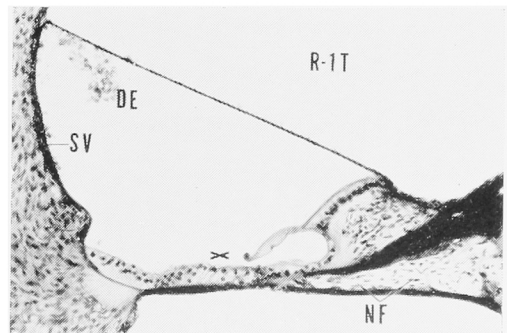
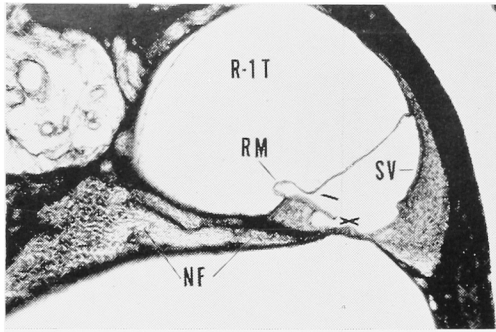
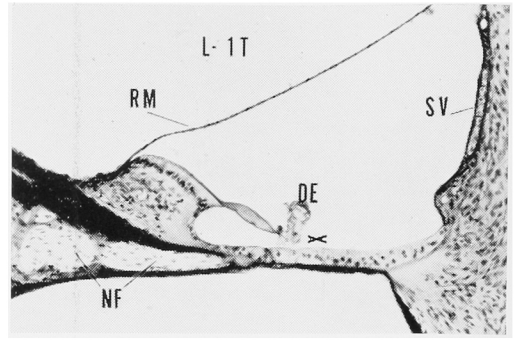


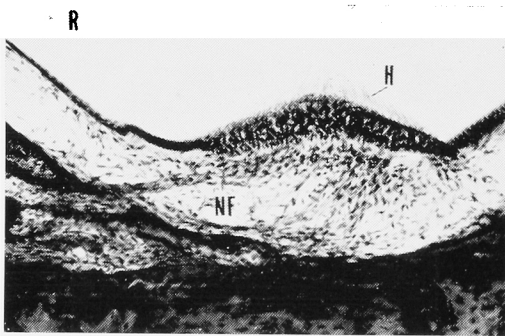
图15



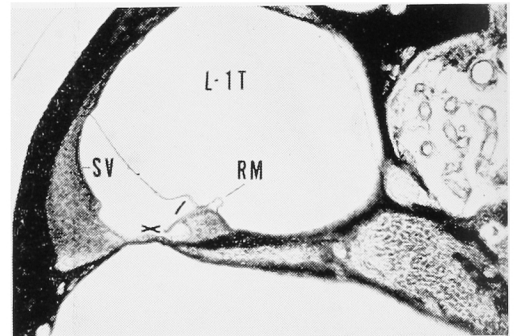
☒16



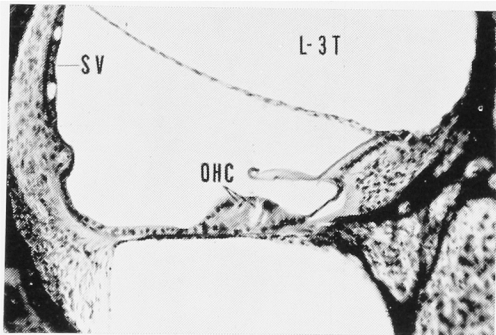
☒19



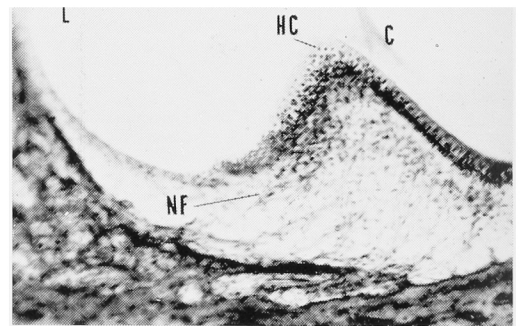
☒17



☒20



☒18



☒21