

モルモットにおける Aminodeoxykanamycin の耳毒性 に関する実験的研究

——耳介反射および病理組織学的所見——

秋吉正豊・佐藤喜一

東京医科歯科大学難聴研究施設 病理研究部

I. はじめに

Aminodeoxykanamycin (以下 AKM と略記) は Kanamycin (以下 KM と略記) 生産菌の変異株, すなわち *Streptomyces kanamyceticus* によつて生産された新しい抗生物質である。

AKM の抗菌作用は非常に強く¹⁾, Gram 陽性菌および陰性菌に対しては KM の4倍あるいは2倍の抗菌力をもつといわれている²⁾。いつぼう結核菌を含む種々な細菌に対して広範囲の抗菌活性を有している KM は周知のように, かなり強い耳毒性を副作用としてもっている。したがつて AKM が, すでに広く用いられている KM に比較して, どの程度の耳毒性をもっているかを明かにすることは, AKM の秀れた広範囲の抗菌活性を感染症の治療に役立たせるために, きわめて重要なことであると考えられる。

このような理由から, われわれは, モルモットの聴器に対する AKM の障害を機能的側面ならびに病理組織学的側面から観察して, KM の成績と比較検討したので, その結果を報告する。

II. 実験材料および方法

実験動物

体重約 300 g の Hartley 系白色モルモット 50 匹を用い, 次の2群, すなわち Aminodeoxykanamycin (AKM 群: 30 匹) と Kanamycin (KM 群: 20 匹) とに分けた。さらに, 薬剤の投与量と投与期間とによつて AKM 群を次の3亜群に分け, いつぼう, KM 群は2亜群に分けた。注射方法は, いずれの群においても筋肉内注射とした。

AKM 群

1)	AKM 40 mg/kg/日	28日間	10匹
2)	AKM 80 mg/kg/日	〃	10匹
3)	AKM 200 mg/kg/日	〃	10匹

KM 群

1)	KM 200 mg/kg/日	28日間	10匹
2)	KM 400 mg/kg/日	〃	10匹

実験方法

各薬剤の投与期間における動物の聴力の推移を観察するために, 注射開始前および注射期間中週に1回ずつ検査周波数 500 cps から 10,000 cps の範囲における Preyer の耳介反射域値を測定した。さらに最終の耳介反射域値は最終注射日の翌日に測定し, これらの耳介反射域値をオーゾグラムに記入し比較考察した。

いつぼう, 実験終了後, 各動物をネブタール麻酔下に Wittmaack の液で生体灌流固定し, 両側蝸牛組織を含む側頭骨部を切除し, 同上液で後固定した。数日後側頭骨を Plank の迅速脱灰液で脱灰し, その後通法により脱水後ツエロイジンに包埋した。左右の蝸牛軸を同一面に含む水平断面の連続切片を作成し, ヘマトキシリン, エオジン染色を施こして, 病理組織学的に検索した。

III. 実験動物の聴力の判定について

われわれは実験動物の聴力を測定するひとつの方法として, Preyer 耳介反射測定法に準じて耳介反射域値を測定した。オーゾメーターは, これまでの実験におけると同じものを用いた³⁻⁹⁾。耳介反射域値の検査周波数は, 500, 1,000, 2,000, 4,000, 6,000, 8,000 および 10,000 cps であつた。われわれの検査器で測定できる最大音圧は絶対音圧で 115 db までであつた。これまでの動物実験で300匹以上の無処置モルモットについて測定した結果によれば Preyer 測定法によるモルモットの耳介反射域値の正常変動範囲は各周波数において ± 5 db であつた。われわれは聴力の障害の程度を反射域値の上昇と反射の消失とに分け, さらに反射域値の変動が大体 ± 5 db 以内にある場合を, いちおう正常の聴力とみなすこととし, 域値の上昇が著しかつた場合を域値変動群と取扱うことにした。

いつぼう, 反射が消失したものの中でも 8,000 cps と 10,000 cps の高音域に限つて消失したものと, 全周波数領域で消失したものは区別してみた。

実験成績

1. 耳介反射域値よりみた聴力障害(表1)

a. AKM 投与群(表3, 4, 5)

表1 耳介反射域値の変動

動物群	耳介反射 検査数	反射あり		反射消失	
		正常	域値変 動群	8,000 cps 以上	全周波 数領域
AKM 40 mg/kg/日	10	8	2	0	0
AKM 80 mg/kg/日	10	9	1	0	0
AKM 200 mg/kg/日	10	4	2	4	0
KM 200 mg/kg/日	10	6	2	2	0
KM 400 mg/kg/日	10	6	0	2	2

表2 耳介反射の消失を確認するまでの期間

	動物数	1週	2週	3週	4週
AKM 200 mg/kg/日	4	1	1		2
KM 200 mg/kg/日	2	1	1		
KM 400 mg/kg/日	4		1	2	1

AKM 投与群のうち、AKM を 40 mg/kg 連日 28 日間投与した 10 匹の動物では、耳介反射が消失した例は 1 例も認められなかつたが、8,000 cps と 10,000 cps の周波数領域で域値の上昇を認めたものは 2 匹 (20%) であつた。また AKM を 80 mg/kg 連日 28 日間投与した 10 匹の動物でも、耳介反射の消失例は認められなかつたが、域値の上昇を認めたものは 1 匹 (10%) であつた。しかしながら AKM を 200 mg/kg 連日 28 日間投与した 10 匹の動物では、2 匹 (20%) に域値の上昇を認め、4 匹 (40%) に耳介反射の消失をみた。この 4 匹では耳介反射消失は、周波数 8,000 cps と 10,000 cps の領域に局限して、他の周波数領域における聴力障害は認められなかつた。

いつぼう、耳介反射の消失を起こすまでに要した期間および投与量を見ると、薬剤投与後 7 日目に 1 匹 (AKM-9: 表 9)、14 日目に 1 匹 (AKM-3)、28 日目に 2 匹 (AKM-4: 表 8、AKM-8) であつた (表 2)。

b. KM 投与群 (表 6, 7)

KM 投与群のうち、KM を 200 mg/kg 毎日 28 日間投与した動物では、耳介反射の域値上昇は 2 匹 (20%) にみられ、また他の 2 匹 (20%) では耳介反射が消失し

た。耳介反射消失は 2 匹とも 8,000 cps と 10,000 cps の周波数領域にみられ、他の周波数領域には起こらなかつた。また 2 匹のうち 1 匹 (-KM-7: 表 11) は 7 日目に、他の 1 匹 (-KM-5: 表 10) は 14 日目に耳介反射の消失をきたした。KM を 400 mg/kg 毎日 28 日間連日投与した 10 匹の動物では、耳介反射の消失が 4 匹 (40%) に認められた。耳介反射消失の範囲は 8,000 cps から 10,000 cps までのものが 2 匹 (20%) であり、全周波数領域に及んだものが 2 匹 (20%) であつた。前者の 2 匹 (+KM-3、+KM-5: 表 13) はいずれも 21 日目に耳介反射をきたした (表 2)。また後者の 2 匹のうち 1 匹 (+KM-4: 表 12) は 14 日目に 4,000 cps 以上の高周波数領域に耳介反射の消失を起こし、その後 21 日目に全周波数領域に及ぶ耳介反射の広範な消失をきたした。

2. 病理組織学的所見

a. AKM 投与群

AKM を 40 mg/kg 毎日 28 日間連日投与した 10 匹の動物の蝸牛組織には、病理組織学的に異常の所見を呈したものは認められなかつた。すなわち左右の蝸牛組織は、いずれも第 1 回転前半部より第 4 回転頂部 (Helicotrema 蝸牛殻孔) まで正常構造の Corti 器を有しており、血管条ラセン神経節細胞および聴神経末梢部にも異常はみられなかつた。Corti 器はいずれの回転においても 1 列の内毛細胞と 3 列の外毛細胞からなつて、これらの細胞の消失あるいは変性はみられず、支持細胞群にも異常は認められなかつた。また前庭器の半規官膨大部稜においても、さらに球形囊、卵形囊の斑においても毛細胞の退行性変化は認めることはできなかつた。注射前より域値が高く注射中も域値の変動が比較的著明だつた動物 (-AKM-8) では、組織学的に中耳炎がみられたが、蝸牛組織の所見は正常に近かつた (図 1)。または注射期間中に域値の上昇を認めた 2 匹 (-AKM-2、-AKM-9) の蝸牛においても異常所見を認めることはできなかつた。

AKM を 80 mg/kg 毎日 28 日間注射した 10 匹の動物の蝸牛で、病理組織学的に異常所見を認めたものはほ

表 3

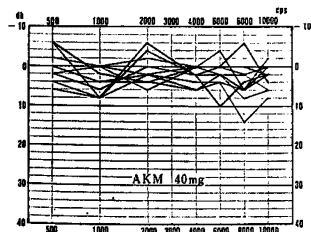


表 4

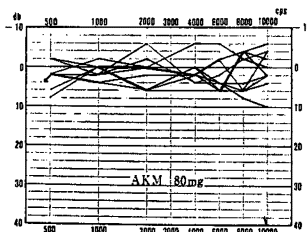
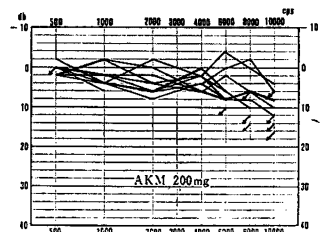


表 5



とどなかつた(図2)。この群の1匹(+AKM-3)は蝸牛回転の發育異常(2回転半)を起こしていたが、Corti器は正常の発達を示していた。いつぼう注射期間中に域値の変動が著しかつた1匹(+AKM-6)でも、内耳に異常所見を認めなかつた。

AKMを200mg/kg毎日28日間注射した10匹の動物のうち、1匹(AKM-3)は標本作成上の不手際で蝸牛を観察することができなかつた。

残りの9匹のうち、5匹の蝸牛は異常所見を示した。すなわち28日目に10,000cpsの耳介反射の消失を認めた動物(AKM-4)では両耳性に第1回転前半から第2回転後半に及ぶ範囲における外有毛細胞の部分的消失を認めた(図3)。また他の1例(AKM-8)は、28日目に8,000cps以上の周波数領域で耳介反射消失をきたしたが両側蝸牛の第1回転前半における外有毛細胞の部分的消失を認めた。21日目に6,000cps以上の周波数領域における耳介反射の消失をきたし、その状態を28日まで続けた動物(AKM-9)では、両側蝸牛の第1回転前半部の外有毛細胞は部分的に消失していた(図4)。また耳介反射域値の変動が著しかつた1例(AKM-5)では、蝸牛に回転数の異常(2回転半)があり、さらに両側蝸牛の第1回転前半部に外有毛細胞の部分的消失がみられた(図5)。注射前から耳介反射の域値が高かつた動物(AKM-2)では、左中耳炎像がみられたが右側蝸牛の

表 6

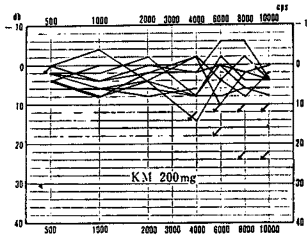
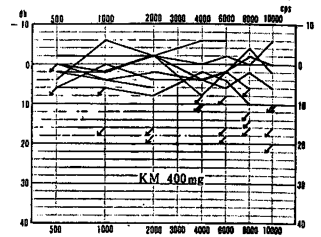


表 7



第1回転前半部に外有毛細胞の部分的消失がみられた(図6)。しかしながら、内有毛細胞の消失は以上のいずれの例にも認められなかつた。さらに蝸牛神経末梢部、ラセン神経節細胞、血管条などにも退行性変化をきたした例は認められなかつた。

b. KM 投与群

KMを200mg/kg毎日28日間注射を行なつた10匹のうち1匹(-KM-7)を除いては、他の9匹の蝸牛はほとんど正常のCorti器を有していた。すなわち7日目にすでに6,000cps以上の周波数領域で耳介反射消失を認め、その後28日目まで同じ状態を継続していた動物(-KM-7)では病理組織学的に高度の左慢性中耳炎とその内耳波及による左蝸牛第1回転のCorti器の外有毛細胞の消失とがみられた。この例の反対耳(右)の蝸牛管は拡張していたが外有毛細胞の消失はみられなかつた(図7)。いつぼう、域値の上昇が著しかつた例(-KM-2)の蝸牛では左第1、第2回転および右第1回転の蝸牛管の拡張像を認めたがCorti器には有毛細胞の消失はな

表8 AKM 4

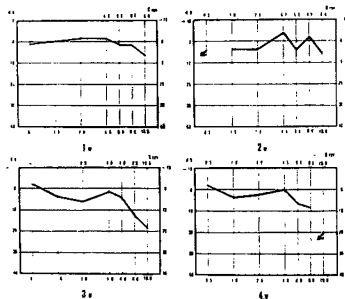


表9 AKM 9

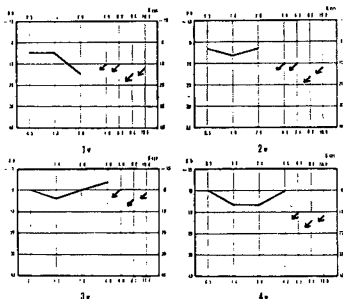


表10 -KM 5

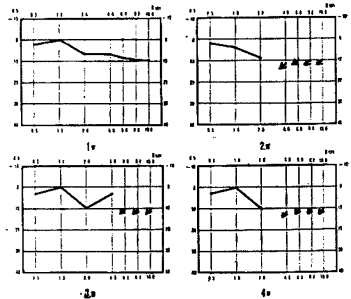


表11 -KM 7

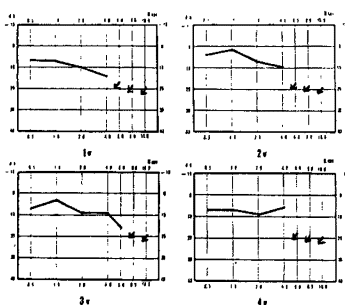


表12 +KM 4

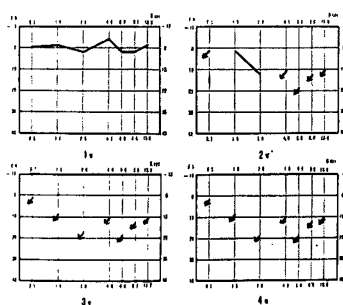


表13 +KM 5

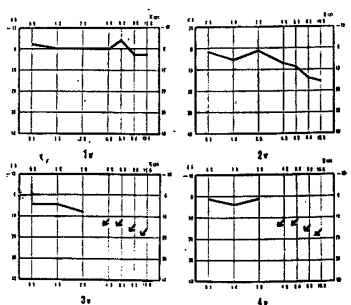


図1 [A] AKM 40 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (-AKM-8) の蝸牛, 第1回転の外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) の消失は認められない。 [B] 同上蝸牛の第2回転, 外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) の消失は認められない。

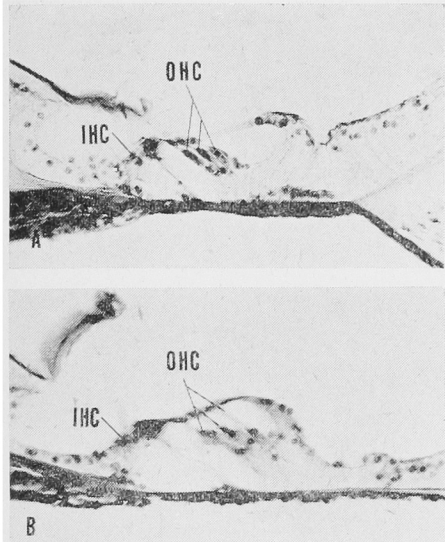
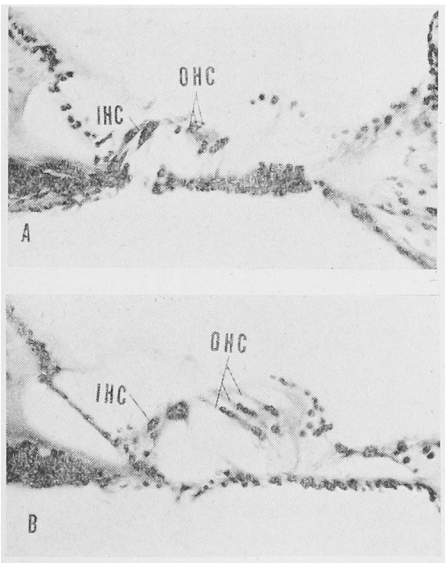


図2 [A] AKM 80 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (+AKM-9) の蝸牛, 第1回転の外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) の消失は認められない。 [B] 同上蝸牛の第2回転, 外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) にも消失はみられない。



かつた (図8)。同じく域値上昇の著しかつた動物 (-KM-9) では, 右第1回転から第4回転の後半部のライ

図3 [A] AKM 200 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (AKM-4) の蝸牛, 第1回転の最外列の外有毛細胞は消失 (矢印) しているが, 他の2列の外有毛細胞 (OHC) は消失していない。内毛細胞 (IHC) も消失していない。 [B] 同上蝸牛の第2回転, 外有毛細胞は消失 (矢印) しているが, 内毛細胞 (IHC) は消失していない。

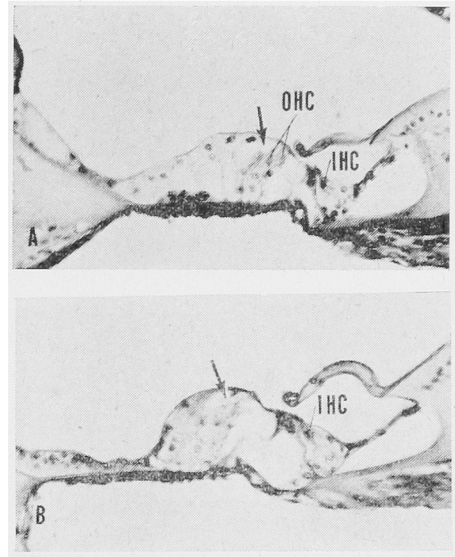
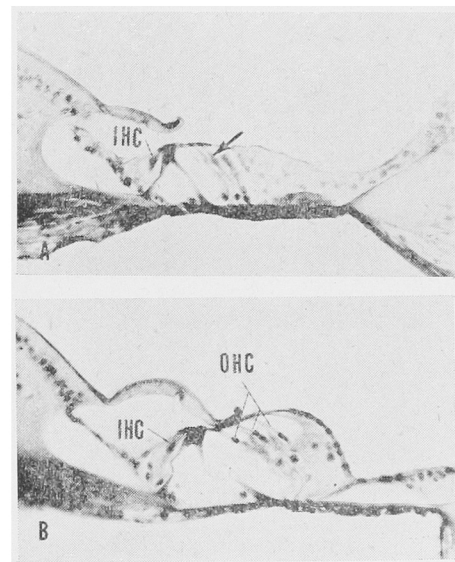


図4 [A] AKM 200 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (AKM-9) の蝸牛, 第1回転の外有毛細胞は消失 (矢印) しているが, 内毛細胞 (IHC) は消失していない。 [B] 同上蝸牛の第2回転, 外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) は消失していない。



スネル膜が一部が凹化している像がみられた (図9)。

図5 AKM 200 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (A KM-5) の蝸牛, 第2列の外有毛細胞は消失 (矢印) しているが, 他の外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) は消失していない。

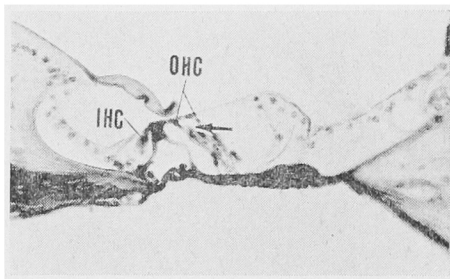


図6 AKM 200 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (A KM-2) の蝸牛, 外有毛細胞は消失 (矢印) しているが, 内毛細胞 (IHC) は消失していない。

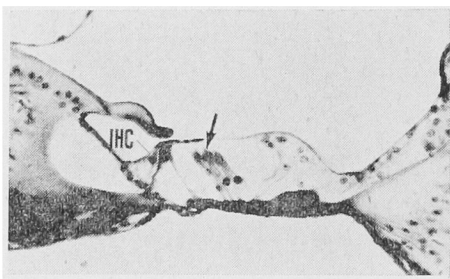


図7 [A] KM 200 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (-KM-7) の蝸牛, 第1回転の蝸牛管 (DC) は軽度拡張し, Reissner 膜 (RM) は軽度変形 (矢印) している。しかし Corti 器 (OC) には異常がみられない。[B] 同上部の Corti 器の拡大像, 外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) の消失はみられない。

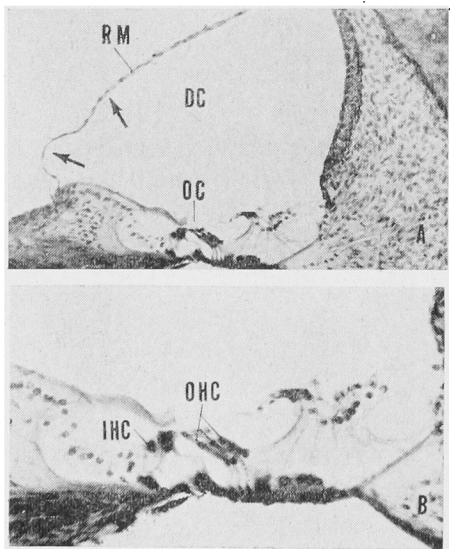


図8 [A] KM 200 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (-KM-2) の蝸牛, 第1回転の蝸牛管 (DC) には軽度の拡張があり, Reissner 膜 (RM) が膨隆している。[B] 同上蝸牛の Corti 器の拡大像, 外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) の消失はみられない。

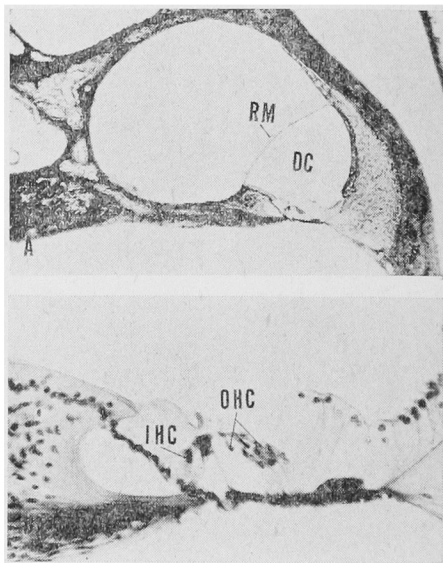
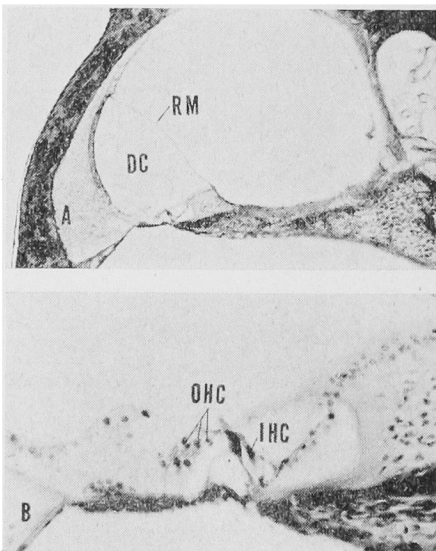
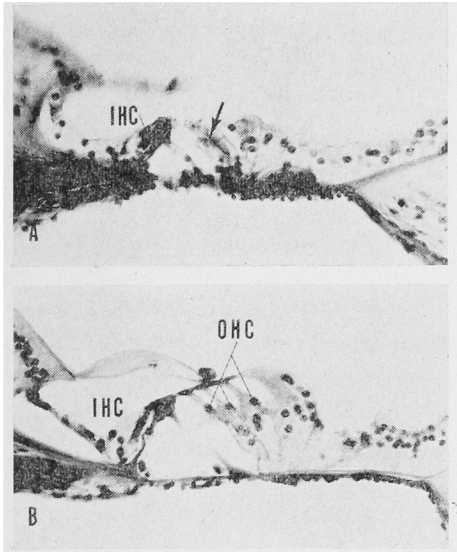


図9 [A] KM 200 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (-KM-9) の蝸牛, 第1回転の蝸牛管 (DC) は軽度拡張し, Reissner 膜 (RM) は軽度膨隆している。[B] 同上部の Corti 器の拡大像, 外有毛細胞 (OHC) および内毛細胞 (IHC) の消失は認められない。



KM を 400 mg/kg 毎日 28 日間注射した 10 匹の動物のうち, 5 匹に病理組織学的に異常所見を認めた。す

図10 [A] KM 400 mg/kg/日 28 日間筋注モルモット (+KM-6) の蝸牛、第1回転の外有毛細胞は消失(矢印)しているが、内毛細胞(IHC)の消失は認められない。[B] 同上蝸牛の第2回転、外有毛細胞(OHC)および内毛細胞(IHC)の消失は認められない。



なわち 21 日目に 8,000 cps 以上の周波数領域で反射消失をきたし、28 日目に全周波数領域の反射消失を起こした例(+KM-3)では、左蝸牛第1回転前半の外有毛細胞は完全に消失し、Corti 器は扁平化していた。また第1回転後半部、第2回転後半部と右蝸牛第1回転前後半部の外有毛細胞は部分的に消失していた。また 14 日目に 4,000 cps 以上の周波数領域で耳介反射の消失をきたし、21 日目には全周波数領域に反射の消失を起こし、そのまま 28 日目まで回復しなかつた動物(+KM-4)では、両側蝸牛の第1回転前半部の外有毛細胞は完全に消失し、その部の Corti 器は扁平化をきたした。この例では、さらに第1回転後半部から第2回転および第3回転にいたる範囲に、部分的な外有毛細胞の消失を起こしていた。21 日目に 4,000 cps 以上の周波数領域で反射の消失を起こした例(+KM-5)では、両側蝸牛の第1回転前半部の外有毛細胞の消失を部分的に認めた。21 日目に 8,000 cps 以上の周波数領域で耳介反射の消失を認めた動物(+KM-6)では、蝸牛第1回転前半部の外有毛細胞は部分的に消失していた(図10)。さらに耳介反射域値の変動が非常に著しかった例(+KM-1)の蝸牛の左第2回転後半部と右第2回転では外有毛細胞の部分的な消失が認められた。いつぼう、域値変動の著しかった動物(+KM-2)では、組織学的には内耳に異常所見はみられなかつた。なお今回の検索例では Corti 器以外の

組織、すなわち、血管条、ラセン靭帯、聴神経末梢部、ラセン神経節細胞などには明らかな退行性変化を認めることはできなかつた。

考 案

Aminodeoxykanamycin の内耳障害については、すでいくつかの動物実験および臨床治療実験の報告がみられる。まず動物実験についてみると、粟田口らは、AKM 100 mg/kg を毎日 12 日間腹腔内注射したモルモット(30 匹)のうちで、生存した動物(16 匹)の蝸牛 Corti 器の外有毛細胞について電顕的観察を行ない外有毛細胞の蓋板下部に電子密度の高い酸性フォスファターゼ陽性の顆粒(lysosome)を認め、これらの顆粒の出現を AKM による外有毛細胞の傷害に帰せしめている¹⁰⁾。同じく粟田口らは、AKM の 50 mg/kg と 100 mg/kg とを毎日注射したモルモットの蝸牛 Corti 器の RNA 代謝を組織化学的に検索して、Corti 器に組織学的変化が起こる以前に RNA 代謝に障害が起こることを報告している¹¹⁾。また古賀らは Preyer 耳介反射と蝸牛電気反応(CM)の変動の側面から、KM と AKM とをそれぞれ 400 mg/kg ずつ毎日注射したモルモットに起こる聴覚機能障害を比較して、50% の聾発現率が、KM 注射群では 12 日間投与(4,800 mg)で起こっているのに対し、AKM 注射群では 6 日間投与(2,400 mg)で発現することを認めている¹²⁾。さらに水越らは AKM と Gentamicin との内耳障害をそれぞれ KM による内耳障害と比較して、AKM が KM と同様な内耳障害を起こすことを報告している¹³⁾。次に臨床治療実験の成績についてみると、三辺は 34 例の耳鼻科疾患症例に対し AKM を次のように投与し 94% に治療効果を認めている。すなわち 1 日量として AKM を、幼児には 20~30 mg を、成人に対しては 100~200 mg を 5~7 日間使用した。この場合に、総量 1,500 mg を投与した症例でも難聴の発現は認められなかつたと述べている¹⁴⁾。

われわれの実験では、耳介反射域値の上昇は AKM 40 mg/kg を毎日 28 日間注射(1,120 mg)した動物群に 2 匹、AKM 80 mg/kg を毎日 28 日間注射(2,240 mg)した動物群では 1 匹にみられたが、耳介反射の消失は、これらの動物に認められなかつた。しかしながら AKM 200 mg/kg を毎日 28 日間注射(5,600 mg)した動物群では、耳介反射域値の上昇は 2 匹にみられ、また 8,000 cps 以上の高い周波数領域での反射消失は 4 匹に認められた。この群では耳介反射の消失が全周波数領域に及んだ動物は皆無であつた(表 1)。病理組織学的検索では AKM 40 mg/kg と 80 mg/kg との 28 日間連続注射群には Corti 器に変化を認めたものはなかつた。これ

に対して AKM 200 mg/kg 28 日間注射群では、いわゆる高音感受部位といわれている第1回転の Corti 器の外有毛細胞の消失が4匹にみられた。このうち1匹は第2回転まで外有毛細胞の傷害が広がっていた。

以上のわれわれの結果は正常のモルモットにおいては、AKM の投与量の増加と内耳の Corti 器の外有毛細胞の障害とが、ある程度まで平行的関係をたどることを示すものである。

いつぼう KM 200 mg/kg を毎日 28 日間注射 (5,600 mg) した動物では、2匹に耳介反射域値の上昇がみられ、他の2匹に 8,000 cps 以上の高い周波数領域に局限した耳介反射の消失を認めた(表1)。後者のうち1匹は左耳に自然感染慢性中耳炎と、その進展による蝸牛の第1回転における鼓室階の線維性閉鎖を起し、右耳の蝸牛では蝸牛管の拡張像がみられた。また他の1匹も、内耳に特に異常所見を認めることができなかった。これに対し KM 400 mg/kg を毎日 28 日間注射 (11,200 mg) した群では耳介反射の消失は 8,000 cps 以上に局限したものが2匹に、また全周波数領域におよんだものが2匹に認められた。また後の2匹は病理組織学的にも蝸牛の外有毛細胞の消失あるいは Corti 器の崩壊、または扁平化を起こしていた。

次に 200 mg/kg の投与量を 28 日間筋肉注射した場合の AKM と KM とのモルモットの内耳に及ぼす障害を比較検討してみると、耳介反射の上では、8,000 cps 以上の高い周波数領域での耳介反射の消失は、AKM 投与群では4匹、KM 投与群では2匹に認められ、AKM のほうが KM より強かった。すなわち、200 mg/kg を 28 日間投与 (5,600 mg) したモルモットでは、聴器に対する障害は AKM のほうが KM より強いように考えられる。しかしながら前述したように 40 mg/kg あるいは 80 mg/kg の投与量の場合には 28 日間注射したモルモットに著しい聴覚障害を認めることができなかった。なお今回もとくに前庭機能検査は行なわなかったが組織学的に観察した前庭器に、とくに退行性変化を認めなかったので前庭器に対しては比較的影響が少ないと思われる。

最後に内耳障害と腎障害との関係を、1日の投与量 200 mg/kg、28 日間連続筋注した場合の AKM 群と KM 群のモルモットの病理組織学的所見について考察してみたい。AKM 群のうちで、Preyer の耳介反射検査で、8,000 cps 以上あるいは 6,000 cps 以上の高音域における耳介反射の消失を起こした4匹は、病理組織学的に内耳の Corti 器の外有毛細胞の消失と比較的著しい間質性腎炎を起こしており、しばしば少量の硝子円柱を Henle 係蹄にいれていた。いつぼう KM 群のうち、Preyer の

検査で、8,000 cps の耳介反射消失を起こした2匹は、病理組織学的には内耳の Corti 器に明らかな外有毛細胞の消失を起こしておらず、また間質性腎炎も軽度であつた。以上の結果からみて、これら抗生物質の注射動物に起こる内耳障害の強さと腎障害の強さとの間には、ある程度の関係があるように考えられるが、この点についてはさらに研究を続けたい。

総 括

Aminodeoxykanamycin (AKM) の耳毒性を検討して、さらに Kanamycin (KM) の耳毒性と比較するために、これら抗生物質の1日の投与量をかえて、モルモットに 28 日間の投与実験を行ない、次の点を明かにした。

1. AKM のモルモットに対する耳毒性は、40 mg/kg 28 日間筋肉内注射 (1,120 mg) の場合と、80 mg/kg 28 日間筋肉内注射 (2,240 mg) の場合とでは、病理組織学的に認められなかった。しかしながら、200 mg/kg 28 日間筋肉内注射 (5,600 mg) の場合には、約 40% (10 匹中) に内耳 Corti 器の外有毛細胞の消失を伴う、高度の聴力障害が認められた。AKM による前庭障害は病理組織学的にはみられなかった。

2. AKM と KM とのモルモットに対する耳毒性を 200 mg/kg 28 日間筋肉内注射 (5,600 mg) の場合と比較すると、内耳の Corti 器の外有毛細胞の消失は、AKM 群では約 40% であるのに対して、KM 群では1例もみられなかった。この場合の AKM による聴力障害の程度ならびに頻度と内耳の病理組織学的障害とは KM 400 mg/kg 28 日間筋肉内注射 (11,200 mg) の場合に近いように考えられる。

3. AKM による内耳障害と腎障害との関係について述べた。

(謝辞：本研究に御協力して頂いた庄司侃先生、菅広敬先生ならびに嘉山菊枝嬢に、心から感謝致します。)

参 考 文 献

- 1) 三橋 進：抗菌力。Kanendomycin シンポジウム講演集 (明治製菓)：p. 5~9, 1968
- 2) 梅沢浜夫：基礎および構造。Kanendomycin シンポジウム講演集 (明治製菓)：p. 1~5, 1968
- 3) 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プライエル反射との関係について。Audiology 7: 103~104, 1964
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 秋吉正豊, 他: Aminosalicylic acid 投与モルモットの聴力像および内耳の病理組織学的ならびに組織化学的所見について。Chemotherapy **16**: 134~140, 1968
- 8) 秋吉正豊, 他: 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。Chemotherapy **16**: 511~520, 1968
- 9) 秋吉正豊, 他: Tuberactinomycin のモルモット聴器に及ぼす影響。Chemotherapy 投稿中, 1969
- 10) 栗田口省吾, 他: モルモット外有毛細胞における酸性フォスファターゼの活性について電子顕微鏡的観察。Audiology **11**(3): 199~200, 1968
- 11) 栗田口省吾, 他: カネンドマイシンのモルモット蝸牛に対する影響。Audiology **11**(3): 201~202, 1968
- 12) 古賀慶次郎, 他: 第1回カネンドマイシン検討会要約集(明治製菓), p. 104~107, 1968
- 13) 水越治, 他: カネンドマイシンおよびゲンタマイシンの内毒への毒性について。第18回日本内耳生化学研究会講演抄録集: p. 15, 1969
- 14) 三辺武右衛門, 他: カネンドマイシンの耳鼻科臨床使用。Kanendomycin シンポジウム講演集(明治製菓): p. 45~47, 1968

EXPERIMENTAL STUDY ON THE OTOTOXICITY OF AMINODEOXYKANAMYCIN IN GUINEA PIGS. PINNA REFLEX AND HISTOPATHOLOGIC FINDINGS

MASATOYO AKIYOSHI & KIICHI SATO

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

The present study has been performed to reevaluate the ototoxicity of aminodeoxykanamycin (AKM) and to compare its ototoxicity with that of kanamycin (KM).

Material and method:

Fifty male albino guinea pigs (300 g body weight at the start of the experiment) of the Hartley strain were divided into 5 groups. AKM was given to the guinea pigs intramuscularly for 28 days in the following different dose: 40 mg/kg, 80 mg/kg and 200 mg/kg. On the other hand, KM was administered intramuscularly to the guinea pigs for 28 days at the 2 different dose: 200 mg/kg and 400 mg/kg, respectively. The each group consisted of 10 guinea pigs. The pinna reflex test of the experimental animals was carried out with the audiometer for the guinea pig before, during and after the injection of the antibiotics. After the intravital perfusion of the Wittmaack's fixative through the aorta of the animals the bilateral ears were removed, fixed, decalcified and embedded in celloidin. The horizontal serial sections of the ears were stained with hematoxylin-eosin and examined histopathologically.

Results:

1. No evidence of ototoxicity was noted histopathologically in the guinea pigs received intramuscularly AKM 40 mg/kg body weight for 28 days (1,120 mg of total dose) and AKM 80 mg/kg for 28 days (2,240 mg of total dose), respectively.
2. Ototoxicity was found in 40% of the 10 guinea pigs received intramuscularly AKM 200 mg/kg for 28 days (5,600 mg of total dose). These animals with ototoxicity showed the loss of pinna reflex in the region over 8,000 cps and histopathologically the disappearance of the outer hair cells of the organ of Corti in the lower turn of the cochlea. The damage of the vestibular organ was not observed.
3. The incidence in the loss of the outer hair cells of the organ of Corti was 40% in the guinea pigs (10) received intramuscularly AKM 200 mg/kg body weight for 28 days.
4. Histopathologically, the ototoxicity of the guinea pig group received intramuscularly AKM 200 mg/kg body weight for 28 days seems to be similar to that of the group received intramuscularly KM 400 mg/kg for 28 days.
5. The guinea pigs (AKM 200 mg/kg for 28 days) with severe ototoxicity showed histopathologically relatively pronounced interstitial nephritis.