

Aminodeoxykanamycin と Kanamycin の聴器毒性の 比較に関する実験的研究

鈴木安恒・古賀慶次郎・新納義晴 金子進伍 本村美雄 川城信子

慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室

I. はじめに

最近、市販された Aminodeoxykanamycin (AKM) の聴器毒性を Kanamycin (KM) の聴器毒性と比較するためモルモットを用いて動物実験を試みた。この実験結果をそのまま臨床上の聴器毒性とみなすためには次の諸条件を考慮して推定しなければならない。

- 1) 聴器毒性には個体差が著しいので実験動物数はこの程度でよい。
- 2) この実験に用いた投与量は薬用量をはるかにこえたものである。
- 3) 临床上 KM と AKM では投与量と投与方法が異なる。

II. 実験方法

- 1) 実験対象動物
体重 300 g 以上のモルモットで Preyer 反射 (聴性、耳介反射) 陽性 80 匹を用いた。
- 2) 投与方法
KM は 1 g を 10 cc の蒸留水に溶解、AKM は 200 mg を 3 cc の蒸留水に溶解した。投与方法はモルモットの大腿部に聾発現 (この定義づけは後に述べる) まで連日筋肉内注射を行なった。

投与量と動物数は次のようになっている。

イ) 400 mg/kg 注射群

KM 20 匹

AKM 20 匹

ロ) 200 mg/kg 注射群

KM 20 匹

AKM 20 匹

3) 聴力の測定

ここで聴力測定とは P 反射出現に必要な音圧閾値が KM, AKM 注射によつて上昇するのを測定するのを意味する。

聾とは本実験で用いた各周波数の純音の最大音圧に対して P 反射が全く出現しなくなった状態をいう。

イ) 測定装置

実験に用いた音源のブロックダイアグラムは図 1 のと

おりのもので、音圧と波形が実験期間中変動してはならないので、騒音計とコンデンサーマイクで常時チェックした。P 反射出現に必要な音圧閾値は抵抗減衰器を作動してもとめた。音源としてスピーカーを用いた。

ロ) 測定周波数は 500 Hz から 8,000 Hz までとした。各周波数の最大音圧は次のようになっている。

500 Hz	1,000 Hz	2,000 Hz	4,000 Hz	8,000 Hz
104	105	106	97	92 phon

ハ) 測定期間

投与前に 1 回、投与中は毎日または隔日に測定し、聾出現とともに投与を中止し、その後数日間測定を行なった。

ニ) 1 つの音源から同時に 5 匹のモルモットについて測定を行なった。それぞれのモルモットは検査ごとに定位置におかれるように、金網のかごが 5 つの区画に分離されていて、1 つの区画に 1 匹のモルモットを入れて、P 反射を肉眼で観察した。

III. 実験結果

P 反射を出現させるに必要な音圧閾値の上昇は高音より漸次低音に波及する。したがって、最大音圧に対する P 反射の消失は高音より低音に波及する。そこで 8,000 Hz 最大音に対して P 反射が消失する日数と 500 Hz までの全周波数に対して P 反射が消失する (聾になる) までの日数をしらべてみると、次のようになった。

1) 8,000 Hz 最大音圧に対して P 反射が消失するまでの日数と 8,000 Hz に P 反射の消失した動物数を示すと表 1, 2 のようになる (ただし全周波数に対する P 反射が一時に消失した場合には 8,000 Hz に対する P 反射消失としても扱つてある)。

以上の結果を図 2 に示すと、400 mg 投与では 50% の動物が 8,000 Hz の最大音圧に対して P 反射の消失する

図 1

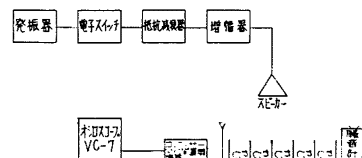


表 1

注射開始後の日数	AKM 400 mg			KM 400 mg		
	動物数	累計	%	動物数	累計	%
3 日	2	2	16			
4 日						
5 日	2	4	32	1	1	51.2
6 日	5	9	72	5	6	31
7 日	3	12	100	2	8	41
8 日				2	10	52
9 日				4	14	72
10 日				4	18	95
11 日				1	19	100
計 12 匹 (死亡 8)			計 19 匹 (死亡 1)			

表 2

注射開始後の日数	AKM 200 mg			KM 200 mg		
	動物数	累計	%	動物数	累計	%
6 日	1	1	7.7			
7 日						
8 日				1	1	8
9 日	2	3	23			
10 日				4	5	4
11 日	4	7	53	2	7	56
12 日	1	8	61	4	11	88
13 日	1	9	69			
14 日	3	12	92	1	12	100
15 日						
16 日	1	13	100			
(死亡 7)			(死亡 8)			

日数は AKM では5日と6日の間にあり、KM では8日である。しかるに 200 mg 投与群では、8,000 Hz の最大音圧に対してP反射の消失する日数は AKM では11日、KM でもほぼ11日(図3)である。

2) 全周波数の最大音圧に対してP反射の消失する日数をしらべると、表3,4のようになる。

以上の結果から 400 mg/kg 投与群ではモルモットの50%が聾になる日数は KM で12日、AKM で6日である(図4)。いつぼう 200 mg/kg 投与群では KM で13.7日、AKM で12日である(図5)。

IV 実験の小括

以上の結果から 400 mg 投与では KM より AKM のほうが、8,000 Hz の最大音圧に対するP反射の消失は早期に現れ、しかも聴器障害の進行の速度も早く聾とな

図 2

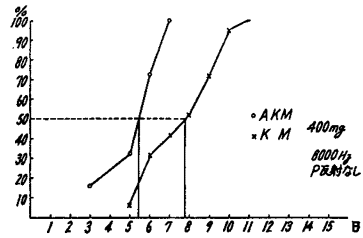


図 3

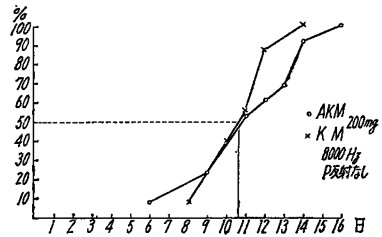


表 3

注射開始後の日数	KM 400 mg/kg			AKM 400 mg/kg		
	動物数	累計	%	動物数	累計	%
1 日						
2 日						
3 日				1	1	10
4 日						
5 日				1	2	20
6 日				2	4	40
7 日				3	7	70
8 日				2	9	90
9 日						
10 日	2	2	16.6	1	10	100
11 日	2	4	33			
12 日						
13 日	3	7	58			
14 日						
15 日	2	9	79			
16 日						
17 日	1	10	83			
18 日						
19 日						
20 日						
21 日						
22 日	2	12	100			
23 日						
(死亡 8)			(死亡 10)			

表 4

注射開始後の日数	KM 200 mg/kg			AKM 200 mg/kg		
	動物数	累計	%	動物数	累計	%
8 日				1	1	7.7
9 日				0		
10 日	1	1	11	0		
11 日	0			2	3	23
12 日	1	2	22	5	8	60
13 日	0			0		
14 日	3	5	44	2	10	77
15 日	2	7	77	0		
16 日	1	8	88	3	13	
17 日	1	9	100			
(死亡 11)			聾にならないもの 14 (死亡 6)			100

図 4

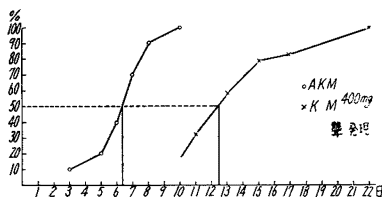
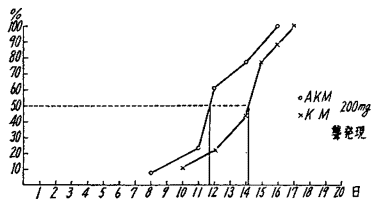


図 5



るまでに要する日数は KM より速やかである。しかし 200mg の投与では、8,000 Hz の最大音圧に対する P 反射の消失についても聾の発現についても AKM でも KM でもほとんど差のないことが明らかとなった。

V. 考案および結語

動物実験で聴器毒性をしらべるためには、P 反射を各周波ごとにしらべるという複雑な手続きを要するために、できるだけ少ない動物数で、できるだけ早期に聴器に障害がおこる条件下で実験を行なうことになる。本実験でも 1 グループ 20 匹という動物数を用いたに過ぎない。しかも早期に聴器障害をおこすために、人体に臨床的に使用する量の 10 ないし 20 倍を使用している。したがって、本実験は KM と AKM の毒性についての比

較という点でしか意味がない。

聴器毒性を KM と AKM について比較するという点に限定して論ずるとしても、人体の 10 ないし 20 倍の投与量を用いるときは、聴器以外の臓器に障害がおこり、それが聴器毒性を強めるということも考えられるので、純粋に聴器の毒性をしらべているかどうか疑わしい点もある。

また、臨床的にも聴器毒性には個体差が著しいことが明らかとなつているので、正確なデータを得るためにはかなり多くの動物数を必要とするであろう。しかしその数については今後の検討をまたねばならない。

以上のような問題点を考慮する必要はあるが、今回は得られたデータから聴器毒性を検討することにした。

400 mg/kg 投与では AKM は KM より聴器毒性は強いようである。しかし 200 mg/kg 投与では AKM と KM の毒性にはほとんど差を認めない。

400 mg/kg 投与での毒性の差がどの程度確実であるか推定してみると、1964 年のわれわれの実験結果では DHSM の 400 mg/kg 40 日間投与では難聴は全く発現していないが、KM では 20 日投与の間にほとんどの動物が発現している。この両群の差は今回の実験で、AKM と KM 投与により 50% のモルモットが聾となる日数が、AKM で 6 日、KM で 12 日という状態にくらべてはるかに大であることが判る。さらに今回の実

図 6-1 KM モルモットの難聴発現状態

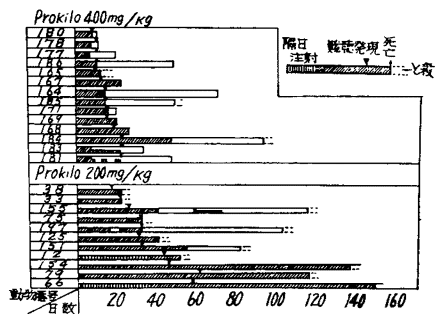
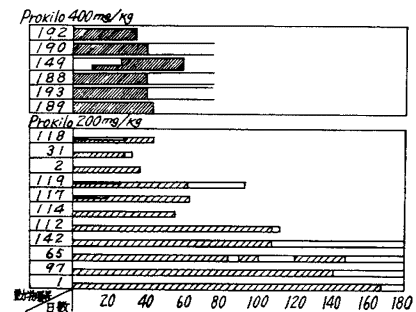


図 6-2 SM モルモットの難聴発現状態



験で AKM, KM, 200 mg/kg 投与では難発現の状態に両者にほとんど差がないが, 1964 年のわれわれの実験では (図 6), DHSM と KM の 200 mg 投与による難聴発現状態の差は著しいものがある。したがって, KM と AKM の毒性の差は KM と DHSM の差よりはるかに小であり, もし臨床的に KM の毒性が DHSM の毒性より 2~4 倍であるとするならば, AKM の毒性は KM に比し 2~4 倍よりはるかに小なることが判る。

AKM と KM の毒性の差が投与量が少なくなればなるほど小となることが事実であるとすれば, 臨床的薬用量のように実験的投与量の 1/10~1/20 となれば AKM が KM より毒性が大であるとはいえなくなる。

臨床的に KM は抗結核剤として長期大量使用するに對して AKM は抗結核剤でなく一般的な細菌感染症に使用するものであるから, 臨床的には KM よりはるかに短期間しか使用せず, また薬用量も KM が 1 日 1 g

使用するに對し, AKM は 1 日 200 mg 使用するのが普通の使用法であるから, 臨床的には聴器毒性は KM に比しはるかに小となるであろう。

しかし聴器毒性には著しい個体差があり, 少量使用で高度の聴器障害をおこす例もある。ことに腎障害の合併の場合や特異体質の場合は少量で高度難聴になることは, DHSM でも KM でも臨床的には周知の事実である。このような副作用をさげつつ抗生物質を巧みに使用することは臨床家の役割りであろう。

参 考 文 献

- 1) 神崎 仁: 難聴の指標としてのプライエル反射に関する実験的研究。日本耳鼻咽喉科学会会報 69 卷 5 号 10 頁
- 2) 鈴木安恒, 他. ストレプトマイシン, カナマイシン難聴の統計的觀察。Audiology Vol. 8, No. 1, 1965

EXPERIMENTAL STUDY ON THE COMPARISON OF HEARING TOXICITY BETWEEN AMINODEOXYKANAMYCIN AND KANAMYCIN

YASUNOBU SUZUKI, KEIJIRO KOGA, YOSHIHARU NIINO, SHINGO KANEKO,
YOSHIO MOTOMURA & NOBUKO KAWASHIRO
Department of Otorhinolaryngology, Keio University, School of Medicine

For the purpose of the comparison of hearing toxicity between a new antibiotic aminodeoxykanamycin (AKM) and kanamycin (KM), the experiments have been carried out using guinea pigs, and the results were obtained as follows.

When the comparison was made between two drugs on hearing toxicity by means of Preyer's auricle reflex, AKM group exhibited a hearing damage earlier than KM group following the daily intramuscular injection of 400 mg/kg, the damage progressed more rapidly in AKM group than in KM group, whereas little difference was observed between both drugs following the administration of 200 mg/kg.

If AKM was used clinically, its auditory toxicity could be estimated less than that of KM, because the clinical dose is only 1/10~1/20 of the present experimental one and clinical dose of AKM is a half of KM.