

Vistamycin の聴器におよぼす影響について

堀 克孝・河本和友

東北大学耳鼻咽喉科

Vistamycin は三重県津市の土壌から分離された *Streptomyces ribosidificus* によつて産生された水溶性塩基性の新抗生物質で、グラム陽性、陰性菌に対する有効性が認められている。

この抗生物質の特徴として、KM に較べ、抗菌力は同程度または、やや劣るようであるが、毒性が低い抗生物質であるといわれており、臨床的に、現在のところ聴器毒性がみられたとの報告はない。しかし、Vistamycin も KM と同様、塩基性抗生物質であり、聴器毒性が全くないとは考えられず、どの程度の聴器毒性をもつものか知ることは、抗生物質を感染症の治療に用いるに際して、きわめて重要なことと考えられる。

今回われわれは、モルモットを用い Vistamycin の聴器に対する影響を機能的および病理組織学的に観察し、KM の成績と比較検討したので報告する。

実験動物および実験方法

1) 体重 350~400 g のモルモット 60 頭を用い、Vistamycin 400 mg/kg/day 投与群 15 頭、600 mg/kg/day 投与群 15 頭、KM 200 mg/kg/day 投与群 15 頭、400 mg/kg/day 投与群 15 頭の 4 群に分け、35 日間連日筋肉内に注射した。

2) 各薬剤投与による動物の聴力の程度を観察するため、注射開始前および注射開始中 5 日目毎に 500~8000 Hz の周波数音に対する Preyer 反射域値を測定し、audiogram を作製比較検討した。測定装置は図に示しており、無処置動物における各周波数音に対する反射域値は 75~105 phon の間であり、正常変動範囲は ± 10 phon 以内であつた。われわれは Preyer 反射域値の変化を、便宜上、1. P 反射域値のあきらかな上昇 (10 phon 以上)、2. 高周波音に対する P 反射の消失、3. 全周波音に対する P 反射の消失、の 3 群に分類している。

3) 聴力測定後各動物をネブタール麻酔の下に断頭し、側頭骨をとり出し、一部は鍍銀法により、一部は LDH 酵素染色を行ない、主として Corti 器の変化について、Surface preparation method により観察した。

実験成績

(1) 聴力障害 (P 反射域値の変化)

(i) KM 200 mg/kg/day 投与群

投与開始後 10 日目までには 15 頭中 1 頭が死亡したが、その他の動物では、P 反射域値にほとんど変化が認められなかつた。15 日目で、1 頭、20 日目で 2 頭 P 反射が消失し、30 日目では、高周波音に対する P 反射消失 3 頭 (21%)、全周波数音に対する P 反射消失 6 頭 (43%)、35 日目で高周波音に対する P 反射消失 3 頭 (21%)、全周波音に対する P 反射消失 7 頭 (50%)、であつた。

(ii) KM 400 mg/kg/day 投与群

投与開始後 10 日目までに 15 頭中 1 頭が死亡したが、その他の 14 頭の動物のうち、高周波音に対する P 反射消失 1 頭 (7%)、全周波数音に対する P 反射消失 6 頭 (43%)、15 日目で高周波音に対する P 反射消失 2 頭 (14%)、全周波数音に対する P 反射消失 12 頭 (86%)、20 日目で全例全周波数音に対する P 反射が消失した。

(iii) Vistamycin 400 mg/kg/day 投与群

(iv) Vistamycin 600 mg/kg/day 投与群

両群とも、投与開始後 10 日目までに 15 頭中 1 頭が死亡したが、その他の動物では、35 日間投与しても P 反射に変化が認められなかつた。

(2) 病理組織学的変化

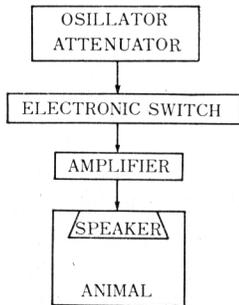
(i) KM 200 mg/kg/day 投与群

35 日間連日投与し、高周波音に対する P 反射の消失した動物の Corti 器の変化を観察した。下方回転では、鍍銀法で、外有毛細胞が 3 列とも消失しており、内有毛細胞は、ところどころ消失しているのが観察された。LDH 酵素染色では、残存せる内有毛細胞は、ほぼ正常の酵素活性を示した。中央回転では、鍍銀法で、外有毛細胞内側第 1 列の細胞の消失がみられ、第 2、第 3 列では、ところどころに細胞の膨化、消失がみられた。内有毛細胞は、ほぼ正常の構造を示していた。LDH 酵素染色では、第 2、第 3 列の残存せる外有毛細胞の染色性の低下が認められたが、内有毛細胞は、ほぼ正常の酵素活性が認められた。上方回転では、鍍銀法で、外有毛細胞 3 列とも存在しているのが認められたが、酵素活性は低下していた。内有毛細胞は、ほぼ正常の構造、酵素活性を示した

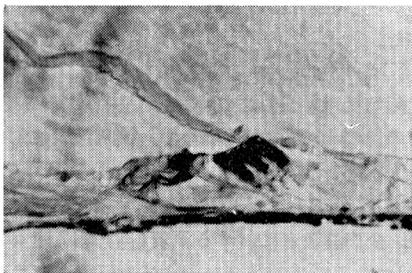
(ii) KM 400 mg/kg/day 投与群

35 日間連日投与し、全周波数音に対する P 反射の消失した動物の Corti 器の変化を観察した。鍍銀染色で、全回転の外有毛細胞および、内有毛細胞が消失しており、

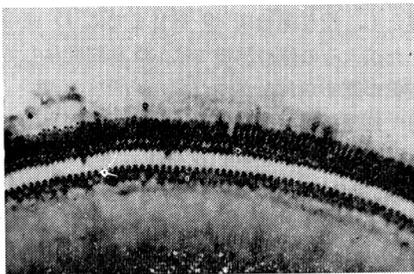
1 プライエル反射閾値測定装置



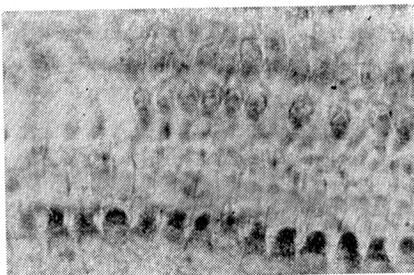
1 正常コルチ器 (LDH 染色)



3 正常コルチ器 (LDH 染色)
Surface preparation method による.

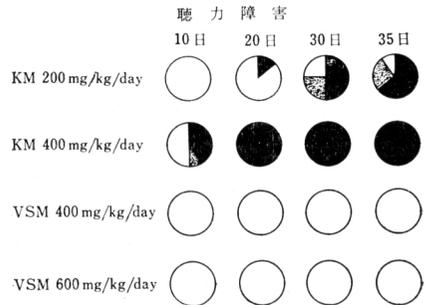


5 KM 200 mg/kg/day 35 日間投与動物のコルチ器 (LDH 染色) —中央回転—
第1列の外有毛細胞は大部分消失し、第2、第3列の外有毛細胞はところどころ消失している。
第2、第3列の残存せる外有毛細胞には、酵素活性の低下が認められる。

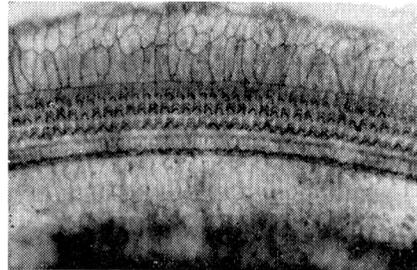


2 薬物の投与日数と P 反射の変化

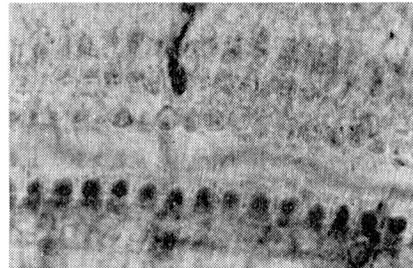
- P 反射変化なし
- ◐ 高周波数音に対する P 反射の消失
- 全周波数音に対する P 反射の消失



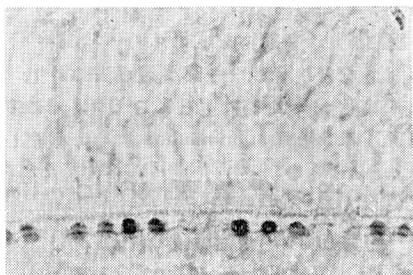
2 正常コルチ器 (鍍銀染色)
Surface preparation method による.



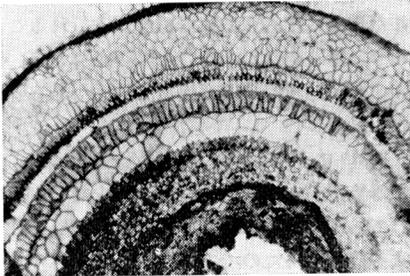
4 KM 200 mg/kg/day 35 日間投与動物のコルチ器 (LDH 染色) —上方回転—
(高周波音に対する P 反射消失動物)
外有毛細胞は3列とも大部分存在しているが酵素活性の低下が認められる。内毛細胞はほぼ正常の形態、酵・素活性が認められる。



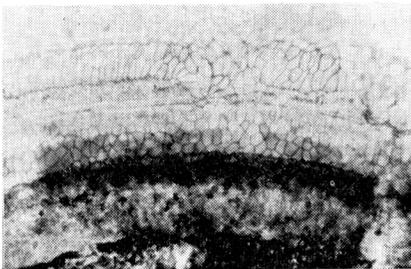
6 KM 200 mg/kg/day 35 日間投与動物のコルチ器 (LDH 染色) —下方回転—
外有毛細胞は3列とも消失し、内毛細胞もところどころ消失している。



- 7 KM 400 mg/kg/day 35 日間投与動物のコレチ器（鍍銀染色）—上方回転—
内外有毛細胞は全く消失しており、毛細胞の欠損部位は支持細胞が増大することによりおぎなっている。



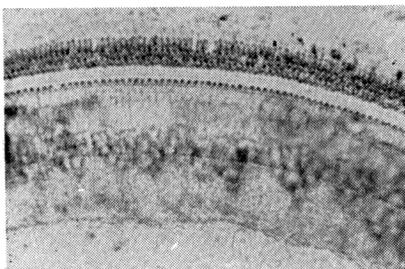
- 9 KM 400 mg/kg/day 35 日間投与動物のコレチ器（鍍銀染色）—下方回転—
下方回転では上方回転より強い変化が起きており、ヘンゼン細胞が内外有毛細胞が存在していた部位まで伸びてきている像が認められる。



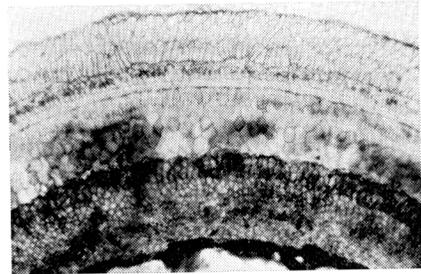
- 11 VSM 400 mg/kg/day 35 日間投与動物のコレチ器（鍍銀染色）—中央回転—
内外有毛細胞に全く変化が認められず、正常のコレチ器の構造を示している。



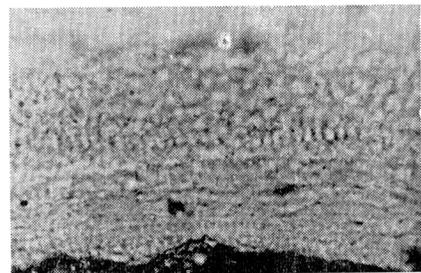
- 13 VSM 600 mg/kg/day 35 日間投与動物のコレチ器（LDH 染色）—下方回転—
下方回転のいわゆる Hook の部分でも内外有毛細胞ともに全く変化が認められなかつた。



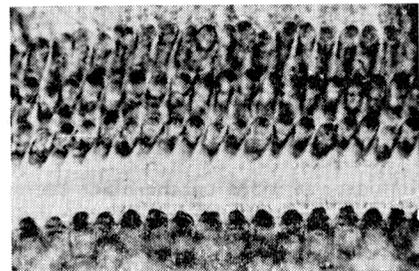
- 8 KM 400 mg/kg/day 35 日間投与動物のコレチ器（鍍銀染色）—中央回転—



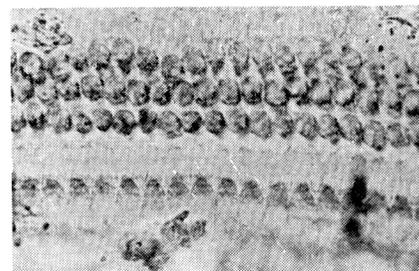
- 10 KM 400 mg/kg/day 35 日間投与動物のコレチ器（LDH 染色）—下方回転—
内外有毛細胞は全く消失しており、酵素活性も全く認められない。



- 12 VSM 400 mg/kg/day 35 日間投与動物のコレチ器（LDH 染色）—中央回転—
酵素染色でも全く活性の低下が認められない。



- 14 VSM 600 mg/kg/day 35 日間投与動物のコレチ器（LDH 染色）
—下方回転—
—強拡大—



毛細胞の消失部位を支持細胞で補充している像がみられ、下方回転では、とくにヘンゼン細胞が内毛細胞の部位まで延びてきている像がみられた。

(b) Vistamycin 400 mg/kg/day 投与群

(c) Vistamycin 600 mg/kg/day 投与群

Vistamycin 400 mg/kg/day 投与群, 600 mg/kg/day 投与群ともに 35 日間投与しても、形態学的に、内外有毛細胞にまったく変化が認められず、酵素活性にも変化が認められなかつた。

考 按

KM に聴器毒性があることは、臨床的にも実験的にも良く知られている。われわれの今回の実験でも、モルモットに 200 mg/kg/day, 30 日間投与で約 50%, 400 mg/kg/day 20 日間投与で全例, P 反射が消失し, Corti 器にも著しい変化が認められた。KM は広範囲のスペクトルを有し、耐性も少ないすぐれた抗生物質であるが、残念なことに聴器毒性があるため、臨床的に一般感染症に使用するにあたり、とくに耳鼻科医は、ちゆうちよせざるを得ない現状である。

最近 KM より抗菌力が強く、聴器毒性が少ないアミノ配糖体抗生物質として aminodeoxy kanamycin (以下, AKM) が開発され、臨床的にも使用されている。現在

のところ、臨床的に投与量が KM の 1/2 以下と少ないせいか、聴器毒性についての報告は、わずか数例にすぎない。しかし動物実験でモルモットに AKM 200 mg/kg/day 28 日間投与した場合、KM 400 mg/kg/day 28 日間投与した場合に相当する聴器毒性がみられることが知られており、聴器毒性があることは否定できず、投与量が、増加すれば、聴器障害が起る危険性があるのではないかと思われる。

今回、KM にくらべ抗菌力は同程度または、やや弱い、聴器毒性が、KM, AKM より少ない塩基性抗生物質として、Vistamycin が開発され、聴器毒性について検討する機会を得たのであるが、われわれの動物実験の成績では、モルモットに 400 mg/kg/day および 600 mg/kg/day 35 日間投与しても、P 反射に変化がみられず、組織学的にもまったく変化が認められなかつた。Vistamycin は KM にくらべ、抗菌力がやや劣るとの報告もあり、もつと大量に使用した場合とか、腎機能障害があるときにも、まったく聴器障害がおこらないのかなど、2, 3 の問題があり、また動物実験の結果からただちに人間に対して、あてはめることはできないが、少なくとも、kanamycin, aminodeoxy kanamycin にくらべ、聴器毒性の少ない抗生物質であると考えられる。

INFLUENCE OF VISTAMYCIN (VSM) ON THE INNER EAR OF GUINEA PIG

KATSUTAKA HORI and KAZUTOMO KAWAMOTO

Department of Otorhinolaryngology, Tohoku University School of Medicine

Influence of VSM on the inner ear was studied functionally and pathohistologically using guinea pigs after intramuscular injection, and the results were compared with those of KM.

No functional changes were noted with regard to the pinna reflex by Preyers test, and no abnormalities of the inner and outer hair cells of Corti organ were observed with regard to the structure and the activity of LDH-ase in both 35-day animals which were given 400 mg and 600 mg/kg/day of VSM.

On the other hand, the loss of pinna reflex and the pathohistological abnormalities were detected in the comparative groups administered 200 mg and 400 mg/kg/day of KM.

From the above findings, VSM appeared to be less ototoxic than KM.