

Vistamycin の耳中毒性に関する基礎的研究

原田好雄

九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

はじめに

1944年 WAKSMAN によるストレプトマイシン, 1955年梅沢によるカナマイシンなどのアミノ配糖体系抗生物質の発見が, 結核の治療に貢献したところは極めて大きく, この点についてはわれわれ耳科医にとつても認めるにやぶさかではない。しかし, いつぼうではこれらの薬物のために聴覚の異常をきたした症例が必ずしも少なくないことも衆知の事実である。

ストレプトマイシン (以下, SM と略) およびカナマイシン (以下, KM と略) による耳中毒症の発症, 病態および治療については多くの報告があるもののこの問題の解決には前途に未だ程遠いものといわざるを得ない。この問題の解決の1つの方法として耳中毒性 (ototoxicity) の少ない薬物の開発があるのはいうまでもないことである。著者は今回耳中毒性を少なくする目的で開発された同じアミノ配糖体系抗生物質ビスタマイシン (以下, VSM と略) を実験的に使用し, その耳中毒性について検討する機会を得たのでその結果をここに報告する。

実験動物および実験方法

実験動物には 300~350 g の中耳炎のない白色モルモットを使用し, ゲージおよび餌料 (日本クレア製 CR-1) に充分慣れた上で実験に供した。

薬物投与前に 1 kHz, 2.2 kHz および 4 kHz の 3 周波数のプライエル耳介反射による聴力測定を行ない反射良好のもののみを対象とした。薬物の投与は VSM 400 mg/kg (初期体重により) を連日交互に左右大腿筋内に注射し 1 週ごとにかならず, およびその間随時にプライエル反射による聴力測定を行ないつつ, 28 日間の投与を行なった。同時に 1 週ごとに体重の測定も施行した。

対照としては全く同じ条件の同数の動物に対して KM 400 mg/kg を全く同様の方法にて投与した。

なお実験群および対照群は各 10 匹とし投与終了後は蝸牛基底回転および第 3 回転の CM (cochlear microphonics, 以下, 基底回転—CM (I) 第 3 回転—CM (III) と略) を 1 側耳にて測定し次いで断頭後蝸牛を摘出, surface preparation 法にてコルチ氏器を取り出し, Osmium 酸または Osmium 酸—ヘマトキシリンにて染色後, 主として

基底回転および第 III 回転の内外有毛細胞核を観察した。

実験結果

実験群 (VSM) および対照群 (KM) 各 10 匹の結果を表 1 に示す。両群ともに薬物投与期間中の斃死はなく体重もほぼ良好に増加を示している。聴覚にかんする調査では VSM 群ではプライエル反射は 1 kHz, 2 kHz および 4 kHz とともに 28 日後においても良好に保持されていた。CM の測定は 10 匹中 8 匹に施行し, 1 匹 (No. 5) に CM (III) の電位の低下を見た。Surface preparation 法による組織学的観察は 10 匹全例に施行したが, CM 測定にて異常を認めた 1 匹 (No. 5) を含めて全例とも内外有毛細胞核の形態は正常と認められた。

いつぼう, 対照の KM 群は 18 日目に 1 匹 (No. 16), 19 日に 1 匹 (No. 11) および 22 日目に 2 匹 (No. 13, No. 14) の 4 匹が 1 kHz, 2 kHz および 4 kHz とともにプライエル反射の消失を見, 23 日目に 1 匹 (No. 12) の 4 kHz のみのプライエル反射が消失した。さらにその後は 25 日目に 1 匹 (No. 18), 29 日目に 1 匹 (No. 19) の 1 kHz, 2 kHz および 4 kHz の反射が消失したが 3 匹 (No. 15, No. 17, No. 20) は 28 日投与後にも反射は良好であつた。

CM の測定は 10 匹中 7 匹に施行したがこのうちプライエル反射異常例は 4 匹で (No. 11, No. 12, No. 16, No. 18) プライエル反射の異常にほぼ一致した CM の所見と考えられる。また surface preparation 法の核欠損の所見もプライエル反射および CM による異常所見と比較的よく一致している。VSM 群および KM 群のなかの典型的な 1 例ずつの CM および組織学的所見を図 1~4 に示す。

考 接

SM および KM による耳中毒の発生頻度は報告により差を認めるが, おおむね 15~30% になんらかの症状が見られるとするものが多い。もちろんこの報告の多くは抗結核の目的で週 2 回 2~4 g を使用した場合のことであり, 確実な報告はないが一般感染症に対して連日使用した場合にはさらに高い出現率を示すであろうことは想像に難くないし, またその中毒症状もとくに KM により強いことは充分予想される¹⁾。

表1 実験成績

No.	使用薬剤	使用 日数	体 重 前/後 g	プ ラ イ エ ル 反 射 1, 2, 4 kHz	CM (I), (III)	surface preparation
1	VSM 400 mg/kg	28日	330/430	29日以後も反射は良好 に保持	CM (I), CM (III) 共に良好	各回転共内外有毛細胞 核は正常
2	〃	〃	350/400	〃	〃	〃
3	〃	〃	350/420	〃	〃	〃
4	〃	〃	340/400	〃	〃	〃
5	〃	〃	300/380	〃	CM (III) のみ電位 低下あり	CM の異常に平行した 所見 (-)
6	〃	〃	350/420	〃	CM (I), CM (III) 共に良好	各回転共内外有毛細胞 核は正常
7	〃	〃	330/400	〃	測定器具の故障のため 測定せず	〃
8	〃	〃	360/450	〃	〃	〃
9	〃	〃	310/400	〃	CM (I), CM (III) 共に良好	〃
10	〃	〃	320/400	〃	〃	〃
11	KM 400 mg/kg	28	310/390	19日目に全周波数 scale out	CM (I), CM (III) 共電位低下著明	各回転共核欠損 (外有 毛細胞) 著明
12	〃	〃	330/390	23日目に 4 kHz のみ scale out	CM (III) は良好 CM (I) 低下	〃
13	〃	〃	340/450	22日目に全周波数 scale out	測定器具の故障のため 測定せず	〃
14	〃	〃	310/400	同 上	〃	〃
15	〃	〃	320/400	29日以後も反射は良好 に保持	CM (I), CM (III) 共に良好	各回転共内外有毛細胞 核はほぼ正常
16	〃	〃	350/440	18日目に全周波数 scale out	CM (I), CM (III) 共に低下	染色ミスのため不明
17	〃	〃	320/400	29日以後も反射は良好 に保持	CM (III) のみ低下	各回転共内外有毛細胞 核は正常
18	〃	〃	310/400	25日目に全周波数 scale out	CM (I), CM (III) 共に低下	各回転共核欠損 (外有 毛細胞) 著明
19	〃	〃	360/440	29日目に全周波 scale out	測定中動物死亡	基底回転に核欠損著明 上方回転は軽度
20	〃	〃	330/390	29日以後も反射は良好 に保持	CM (I), CM (III) 共に正常	各回転共内外有毛細胞 核はほぼ正常

図1 KM投与動物の蝸牛第1回転

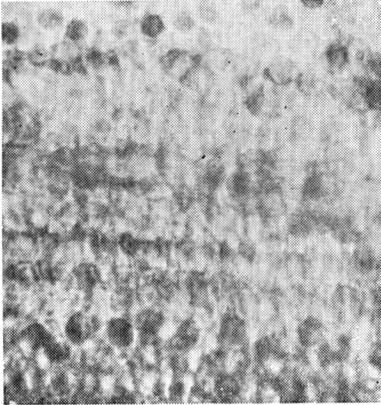


図2 VSM投与動物の蝸牛第1回転

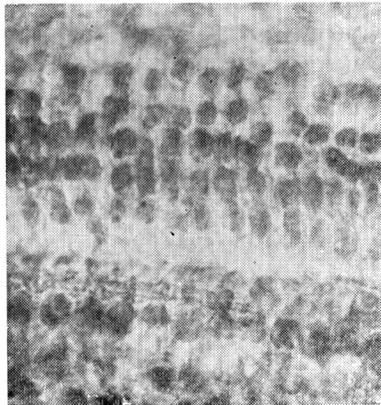


図3 KM投与動物のCM

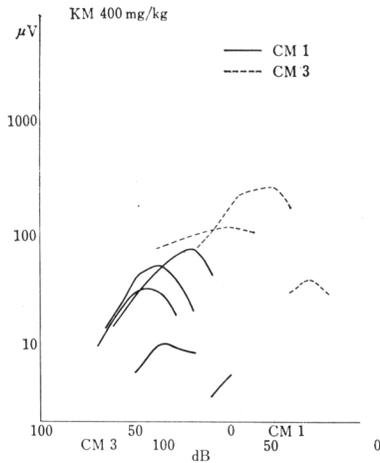
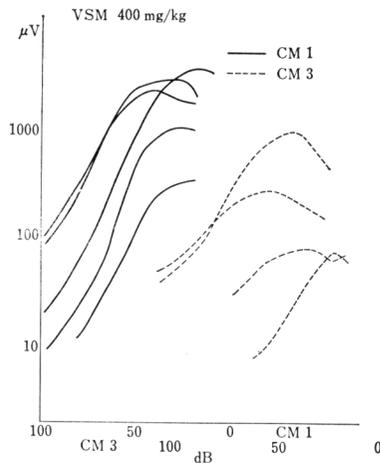


図4 VSM投与動物のCM



著者ら耳科的な立場から述べれば、結核に対してはSM, KMはそれにとって代る薬物がまだ少ない現在、十分な監視を行ない得るものであればある程度の使用はやむを得ないとしても、一般感染症に対しては少なくとも推奨し得る薬物ではない。とくにこのことは臨床統計からはKMにより強いといえる²⁾。このことは動物実験においても同様の傾向を示すものである¹⁾。

しかしこれらSM, KMが一般感染症に多用されることはその抗菌スペクトルの広さにあるものであろう。

アミノ配糖体系抗生物質による中毒の予防には現在のところ、①薬物の使用の停止、②予防ないしは治療薬の開発、③中毒性のない薬物の開発が、やや消極的な方法として④対象疾患の早期発見、早期治療による薬物総使用量の減量、にしか方法はないといえる。このうち①および②の方法の採用の可能性については臨床的には今の

ところきわめて悲観的であるといわざるを得ないことも衆目の一致するところであろう。また減量の問題についてもKMの場合1日の使用量のそれが必ずしも中毒の減少に結びつくものではないことを示唆する報告³⁾もあり、まだ未解決といわざるを得ない。

VSMの開発は動物実験の上からは明らかに③の目的に適った薬物であるとの結果を得た。対照群(KM 400 mg/kg)は10匹中7匹に中毒症状の発生を明らかに認めた(表1参照)のに対して、実験群(VSM 400 mg/kg)ではCMにおいてわずかに1匹の異常を疑わせる例が出たに過ぎず、しかもこの場合もプライエル耳介反射およびsurface preparation法では異常を認められず、なお疑いとして残されているに過ぎない。しかしこの異常は後に述べるような他の問題と合わせてなお未解決の事項として残しておくことが妥当であろう。

VSM の問題として残されている点の第1はこの薬物がすでに抗酸性菌に対する抗菌力を失っている点である。SM, KM による中毒性難聴の患者を統計的に調査すると、抗結核使用対抗一般感染症使用の患者比はほぼ5:1であり、数の上からは圧倒的に抗結核使用の場合に多い²⁾。この点からいえば、たとえ臨床的にVSMが耳中毒性を示さないとしても、まだ数の上からは6分の1の解決を見たに過ぎない。

第2の点は抗菌力についての問題と使用量との関係である。動物実験の場合モルモットではたとえKMであっても本実験の半量(200 mg/kg)の28日程度の投与では耳中毒の症状はほとんど出現しない。一般的にVSMの抗菌力はKMよりやや弱いのではないかということが述べられており、もしVSMが臨床的にはKMの倍量を常に必要とするものであればさらに800 mg/kgもしくはそれ以上の投与を行なつた基礎実験を行なう必要がある。

第3の問題点は1例に見られた(No.5)CM(III)の電位の低下である。一般にSM, KMによる耳中毒は高音部が先行し次いで次第に低音部に及ぶことが臨床的に知られている⁴⁾⁵⁾⁶⁾、また実験的にも高音に反応する蝸牛下方回転の病変が先行し⁷⁾⁸⁾⁹⁾、しかもその程度も上方回転に比しはるかに高度であるとされている。このことからCM(III)のみに異常を見出し、しかもCM(I)が正常に保たれていたという所見は一見信憑性に乏しいようにみえるが、臨床的にはむしろ低音の障害が先行した難聴の報告も存在する¹⁰⁾ことから、このような所見を完全に否定し去ることはできないのである。

第4の問題点は本薬物の聴覚中枢路に対する作用である。先にも一部述べたようにSM, KMによる難聴は感音性末梢性蝸牛性の病変が主であり、たとえ中枢性に異常を見出した場合にもその多くは蝸牛に続発した病変であるとする説が強い¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし一部、特に初期のSMの中毒性に関する報告には中枢を重視する報告もある¹⁶⁾。本論文の実験は感音系末梢(蝸牛)の中毒性のみを検討したものであり中枢系については論外であることから、この点についてもなお若干検討の余地は残されている。

しかし感音系の最も末梢である蝸牛有毛細胞に対してVSMは明らかにKMに比してはるかに弱い毒性しかないことは明らかであり、とくに400 mg/kg程度の投与ではモルモットに対してはほとんど認めるべき耳中毒性を示さない。この点はなお前記のような問題点を残すとしても補つて余りあるものであろう。このことから一般感染症に対しては治療薬としてはきわめて優れたも

のであり、耳中毒性の観点からは早晚SM, KMにとつて代るべき薬物であろうと考える。

結 語

アミノ配糖体系抗生物質 Vistamycin による耳中毒性の基礎的実験を行ない、次のような結論を得た。

① 400 mg/kg 連日28日間の投与ではモルモットの聴器に対しては、プライエル反射、CMの測定およびsurface preparationを指標とした場合ほとんど認むべき毒性を示さない。

② 同様のKMによる実験では70%に明らかに耳中毒性を示す所見を得た。

③ VSMは使用量と抗菌力、その他若干の問題点は残るとしてもコルチ氏器に対する毒性は極めて少ない。

稿を終るに臨み、CM測定に御協力いただいた韓国留学生 金永明博士に心から御礼申し上げます。

引 用 文 献

- 1) 小田雅養：コハク酸々化系よりみられたストレプトマイシンの内耳侵襲機序の相異。耳鼻臨床 56; 460—465, 1963.
- 2) 原田好雄：中毒難聴の統計的観察。オージオロジー 13; 241—242, 1970.
- 3) STUPP, H. et al.: Kanamycin dosage and levels in ear and other organs. Arch. Otolaryng. 86; 515—521, 1967.
- 4) 立木 考：ストレプトマイシンに因る聴器障害に就いて。日耳鼻 58; 1222—1236, 1955.
- 5) 志井田守他：ストレプトマイシンによる聴力障害について。耳喉 25; 837—842, 1953.
- 6) 立木孝他：カナマイシンによる聴覚障害の臨床的研究。日耳鼻 71; 261—272, 1968.
- 7) 小出靖他：カナマイシン感受性の諸問題。耳鼻臨床 60; 95—109, 1967.
- 8) 半藤恰子：コルチ氏器のカナマイシンに対する受傷性に関する研究。耳鼻臨床 57; 428—435, 1964.
- 9) 柿崎一郎：Kanamycinの蝸牛組織に及ぼす影響に関する実験的研究。日耳鼻 71; 68—83, 1968.
- 10) 川口きぬ：ストレプトマイシンによる聴器障害についての臨床的研究。耳鼻臨床 49; 553—603, 1956.
- 11) BECK, C. et al.: Experimentelle und feingewebliche Untersuchung über die Ototoxizität von Kanamycin. Arch. Ohren u. s. w. Heilk. 179; 579—610, 1962.
- 12) NAKAMURA, F.: Electrophysiological and cytochemical study on ototoxicity of dihydrostreptomycin. Ann. Otolaryng. 66; 1080—1112, 1957.
- 13) FLOBERG, L.E. et al.: Otolological aspect of streptomycin therapy. Acta Otolaryng., suppl., 75; 5—

- 11, 1947
- 14) 兵 行典：聴覚中枢路呼吸系に対する Dihydrostreptomycin の障碍に関する研究. 日耳鼻 62; 480—505, 1959
- 15) 久水 元：ストレプトマイシンの聴器に及ぼす影響についての実験的研究. 耳鼻臨床 48;573—599, 1955.
- 16) GLORING, A. *et al.*: The effect of dihydrostreptomycin hydrochloride and sulfate on the auditory mechanism. Ann. Otolaryng. 60; 327—335, 1951.

OTOTOXICITY OF VISTAMYCIN IN THE COCHLEA OF GUINEA PIGS

YOSHIO HARADA

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

The author examined the ototoxicity of Vistamycin, a new antibiotic, in the cochlea of guinea pigs, and concluded that the ototoxicity of this agent is scarcely or not existent.

After the consecutive intramuscular administration of 4 weeks at the dose of 400 mg/kg, no evidence of ototoxicity was proved in the cochlea of guinea pigs by the audiological, electrophysiological and histological examinations.

On the contrary, in the cases of kanamycin administration, 70 per cent of animals showed distinctly the ototoxicity on all the audiological (disappearance of PREYER's reflex), electrophysiological (decrease of cochlear microphonics) and histological (defects of nucleus in outer hair cells) examinations.