

## ラットにおける T-1220 (Piperacillin) の聴器毒性と その安全性の評価について

秋 吉 正 豊

東京医科歯科大学難治疾患研究所機能病理学部門

岩 崎 信 一

富山化学工業株式会社総合研究所

(昭和 52 年 7 月 7 日受付)

T-1220 は新たに開発された Aminobenzylpenicillin の誘導体である。他の Penicillin 系薬剤と同様、広範な抗菌作用を有するが、とくに *Ps. aeruginosa*, *Kleb. pneumoniae* および *Proteus* にすぐれた抗菌力を持つといわれている<sup>1)</sup>。

Penicillin 系薬剤によると聴器障害は、臨床的にこれまでほとんど報告されていないので、Penicillin の聴器毒性をとり扱った動物実験も極めて少ないように思われる。今回、我々は Penicillin 系薬剤が、はたして聴器に障害を与えないものなのか否かを明らかにする目的で、T-1220 を被検検体として動物実験を行なった。

これまで聴器毒性を有する薬剤としては、アミノ配糖体抗生物質およびペプチド抗生物質が問題にされている<sup>2,3)</sup>。これらの抗生物質の聴器毒性は、モルモット、ネコ、サル、ラット、マウス、ウサギなどを用いて検討されている。しかしながら、これまでの報告では、モルモットが実験動物として最もしばしば使われており、続いてネコ、サルの順であって、ラット、マウス、ウサギは実験動物としてあまり使われていない。

次に検索方法についてみると、ブライエルの耳介反射試験、条件反射を利用した試験、蝸牛マイクロホン作用 (CM) などの電気生理学的測定、聴覚系末梢部から中枢までの各部位における誘発電位の誘導測定法などが用いられている<sup>4)</sup>。一方、形態学的検索には、内耳の病理組織学的検索<sup>5)</sup>および surface preparation<sup>6,7)</sup> 透過型および走査型電子顕微鏡<sup>8,9)</sup> ならびに組織化学的反応<sup>10,11)</sup> などが用いられている。これらの方法には利点と同時に欠点があるので、それぞれの目的に応じて選択する必要がある。

今回、我々は初めモルモットについて毒性試験を試みたのであるが、Penicillin 系薬剤特有の全身障害が強<sup>12)</sup>、聴器障害の検索に適していないことを知ったので、ラットを用いることにした。これまでのラットについての Kanamycin (KM) の毒性試験の結果では、同じ投与量では聴器障害の発現頻度および拡がりの点では、ラッ

トはモルモットよりも抗生物質による障害を起こしにくいように考えられた<sup>13)</sup>。そこで、今回は対照薬剤として KM 200 mg/kg ならびに 400 mg/kg をそれぞれ 4 週間投与し、それらの動物について 20,000 Hz から 200 Hz までの周波数域での周波数別耳介反射試験を行ない、KM を投与したモルモットにおける場合と同様に耳介反射の消失が起こることを確認した上で、本薬剤をラットに投与し、その場合の耳介反射の消失の周波数の測定ならびに内耳障害を組織学的に検索することにした。第 1 報として、周波数別耳介反射試験の成績をまとめ、それをもとに聴器毒性の評価および安全性について考察したので、報告する。

### I. 実験材料および方法

実験動物として周波数別耳介反射域値正常の 10 週令 Wistar 系ラット (雌、体重約 210 g) 45 匹を用いた。このうち 5 匹は対照群とし、生食水を 10 ml/kg の投与量で尾静脈内に投与した。T-1220 は 500 mg/kg と 1,000 mg/kg の投与量で、それぞれ各 10 匹の尾静脈内に注射した。対照薬として用いた KM は 200 mg/kg および 400 mg/kg をそれぞれ各 10 匹に筋肉内注射した。投与期間は 28 日間 (4 週間) で連日投与した。

ラットの耳介反射測定は 200, 500, 1,000, 2,000, 3,000, 4,000, 6,000, 8,000, 10,000, 12,000, 15,000, 20,000 Hz の各周波数について行ない、それぞれの周波数における耳介反射の域値と消失の周波数の拡がりを投与開始前、投与 1 週目、2 週目、3 週目および最終投与終了後について行なった。なお、耳介反射の測定時には、ラットを固定してラウドスピーカー直下の一定位置に置き、ガラス窓から耳介の動きを観察し、記録した。

### II. 実験結果

#### 1. 体重変化

各投与群の平均体重の変化を Fig. 1 に示した。対照群および T-1220 500 mg/kg 投与群における実験初期のわずかな体重減少傾向を除けば、対照群、T-1220 500 mg/kg、1,000 mg/kg および KM 200 mg/kg の各投

Fig. 1 Body weight changes

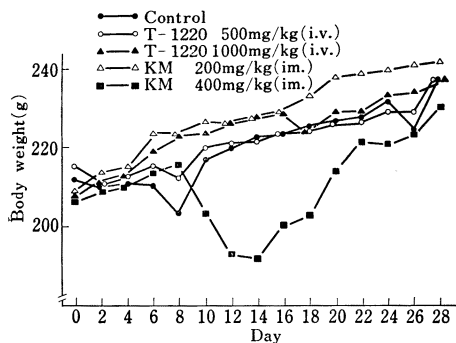
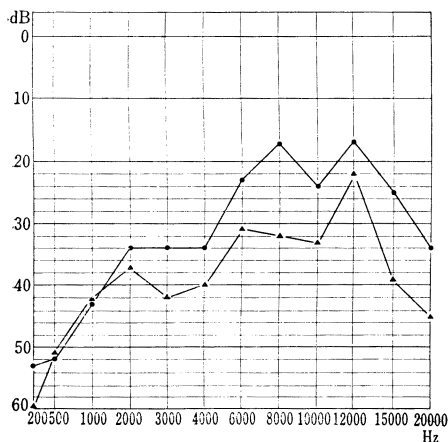


Fig. 2 Pinna reflex audiogram in rats and guinea pigs before administration of antibiotics



—●— Average threshold (dB) in 45 rats  
—▲— Average threshold (dB) in 38 guinea pigs

与群においては、投与期間中はほぼ順調な体重増加傾向を示した。これに対して、KM 400 mg/kg 投与群は投与9日目から体重の減少傾向を示し、12日目には2匹が死亡した (No. 3, No. 6)。しかし、その後、投与16日目頃から、急速に体重は増加し始め、投与終了時には、他の投与群とほぼ同程度の体重にまで回復した。12日目以後は死亡例はみられなかった。

## 2. 周波数別耳介反射試験

### (1) 投与開始前のラットにおける周波数別耳介反射試験

注射開始前のラットについて行なった周波数別耳介反射試験の測定結果によれば、Fig. 2 に示すように、2,000 Hz 以上では耳介反射は 34 dB から 17 dB くらいの域値で陽性の反射を示していた。とくに 8,000 Hz と 12,000 Hz における域値は 17 dB であって、モルモットに比較して域値の低いことがわかる。モルモットのオージオ

グラムと比較すると、オージオグラムの型はだいたい同じようであるが、その差異は、耳介反射を誘発するための域値がモルモットに比べて著しく低いことである。この傾向は低周波数においてはあまり著しくないが、2,000 Hz 以上では、しばしばそのへだたりは 10 dB 以上であって、とくに高音部において著しい差を示す。このようなオージオグラムから耳介反射による域値上昇を測定し得る可能性は、モルモットに比べてラットにおいては大きいように考えられる。

### (2) T-1220 を投与した場合の耳介反射の変動

a) T-1220 500 mg/kg 投与群では、4週目に測定した各動物の耳介反射の域値は、投与前に比較して 10 dB 以上の著しい上昇を示すことがほとんどなかった (Table 1)。Fig. 3 は、投与4週目における10匹の耳介反射域値のオージオグラムを示したもので、各周波数における域値上昇は、15,000 Hz で 14 dB を示した1例以外は 10 dB 以内にとどまっていた。また、耳介反射消失は、投与終了までいずれの周波数においても認められなかった。

b) T-1220 1,000 mg/kg 投与群においては、周波数別耳介反射試験の測定では、4週目における耳介反射の域値は、注射開始前に比し 10 dB 以上の増加を示したものはほとんどなかった (Table 1)。Fig. 4 は注射開始後4週目における10匹の耳介反射域値のオージオグラムを示したものであって、4週間注射後における域値上昇は、15,000 Hz で 12 dB、1,000 Hz で 12 dB を示した2例を除いては 10 dB 以内にとどまっていた。耳介反射消失は注射終了までいずれの周波数においても、また、いずれの動物においても認められなかった。

### (3) KM 200 mg/kg を投与した場合の耳介反射の変動

KM 200 mg/kg 投与群においては、周波数別耳介反射試験では、注射4週目の耳介反射の域値が 10 dB 以上の上昇を示したものは散発的にみられたにすぎなかった (Table 2)。Fig. 5 は、注射開始後4週目における10匹の耳介反射域値のオージオグラムを示したものである。6,000 Hz と 20,000 Hz でそれぞれ 12 dB を示した2例を除いては、10 dB までの域値上昇を示した。耳介反射消失は注射終了時までいずれの周波数においても、また、いずれの動物においても認められなかった。

### (4) KM 400 mg/kg を投与した場合の耳介反射の変動

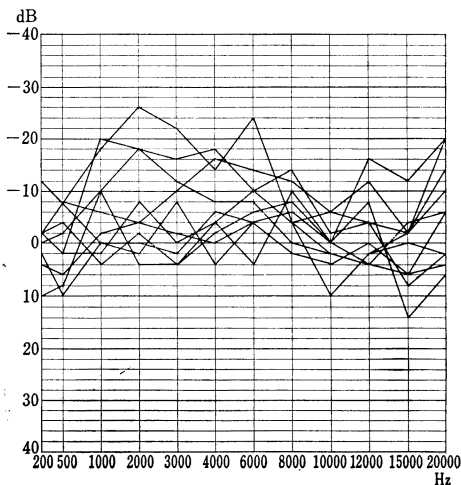
KM 400 mg/kg 投与群においては (Table 3)、投与2週目で10匹中2匹は死亡した (No. 3, No. 6)。残りの動物のうち1匹 (No. 2) は、20,000 Hz、15,000 Hz、12,000 Hz に耳介反射消失をきたし、さらに 10,000 Hz

Table 1 Threshold shift (dB) of pinna reflex in frequency range from 20 kHz to 200 Hz in rats treated intravenously with T-1220 for 4 weeks

Dose	Rat No.	Frequency (Hz)											
		200	500	1,000	2,000	3,000	4,000	6,000	8,000	10,000	12,000	15,000	20,000
500 mg/kg	1	-2	-4	+4	-2	+4	-2	-6	-8	0	-8	+14	+6
	2	+10	+8	-10	+4	+4	-4	-10	-14	-2	-4	+8	+2
	3	+4	+6	-2	-4	-2	0	-4	-6	0	+4	+6	-6
	4	0	-2	-10	-10	-12	-8	-8	0	+2	+2	-2	-20
	5	-12	-8	-18	-26	-22	-14	-24	-4	-6	-12	-2	-14
	6	-2	+2	-20	-18	-16	-18	-10	-4	+10	+2	0	+2
	7	-8	-8	0	0	+2	-6	-4	-4	+2	+4	-4	-6
	8	-2	-8	-6	-4	-10	-16	-14	-12	-6	-4	-2	-10
	9	+2	+10	0	+2	-8	+4	-4	+2	+4	0	+6	+4
	10	-2	+2	+2	-8	0	-4	+4	-10	0	-16	-12	-20
1,000 mg/kg	1	0	0	+2	0	+4	+2	-2	-4	+4	+2	+10	+2
	2	+8	+10	+8	+2	-4	-4	0	+2	+4	+2	+4	+4
	3	-2	-4	0	-14	-2	-2	-4	-4	0	0	+2	+2
	4	+2	-14	+12	+10	+8	+2	+8	+10	+8	0	+6	+4
	5	-2	-2	+10	-2	0	-12	-4	-6	+4	-2	+12	+4
	6	-2	-2	0	+6	+8	+4	+6	+2	+2	-6	+8	-2
	7	-6	0	-14	-16	-2	-16	-18	-16	-2	0	-6	0
	8	-2	0	+2	-2	-8	-10	-18	-12	+6	-12	+4	-2
	9	-2	-4	-6	-16	-12	-20	-18	-4	0	-4	-4	-22
	10	+4	+6	0	-2	+4	-2	+4	0	0	0	+4	+4

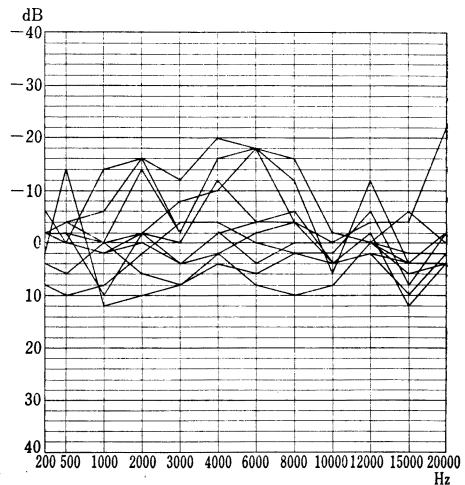
+ : increased threshold  
 - : decreased threshold

Fig.3 Threshold shift (dB) of pinna reflex in frequency range from 20 kHz to 200 Hz in rats treated intravenously with T-1220 at 500 mg/kg for 4 weeks



および 8,000 Hz において 40 dB の域値上昇を示していた。残りの 7 匹においては、耳介反射消失および著しい域値上昇はほとんど認められなかった。投与 3 週目にお

Fig.4 Threshold shift (dB) of pinna reflex in frequency range from 20 kHz to 200 Hz in rats treated intravenously with T-1220 at 1,000 mg/kg for 4 weeks



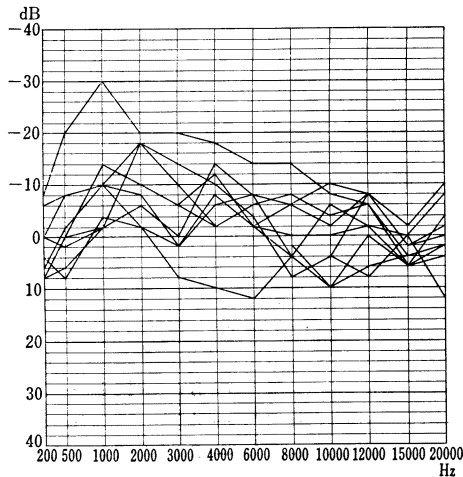
いては、2 週目において耳介反射消失をきたした 1 匹 (No.2) では、耳介反射消失はさらに低周波数域へ拡大し、20,000 Hz から 1,000 Hz までの広範な周波数に及

Table 2 Threshold shift (dB) of pinna reflex in frequency range from 20 kHz to 200 Hz in rats treated intramuscularly with KM at 200 mg/kg for 4 weeks

Rat No.	Frequency (Hz)											
	200	500	1,000	2,000	3,000	4,000	6,000	8,000	10,000	12,000	15,000	20,000
1	-6	-8	-10	-8	+2	-6	-8	-6	-2	-8	+2	-2
2	-8	-20	-30	-20	-20	-18	-14	-14	-8	-6	+4	+2
3	+2	+2	-2	-6	0	-14	-8	+4	+4	-8	+2	0
4	0	-8	-10	-18	-10	-2	-2	-6	-10	-8	-2	-10
5	0	0	-2	-6	-6	-12	-2	+4	-6	-2	0	-8
6	+6	-2	-10	-2	+8	+10	+12	+4	+10	+6	+4	+4
7	+8	0	-14	-10	-6	-2	-6	-8	-4	-6	+6	+4
8	0	+2	-2	-18	-14	-10	-4	+8	+4	+8	0	+12
9	+8	+6	-2	-2	+2	+2	+2	+2	+10	0	+6	+2
10	+4	+8	-4	-2	+2	-8	-2	0	0	-2	+6	-4

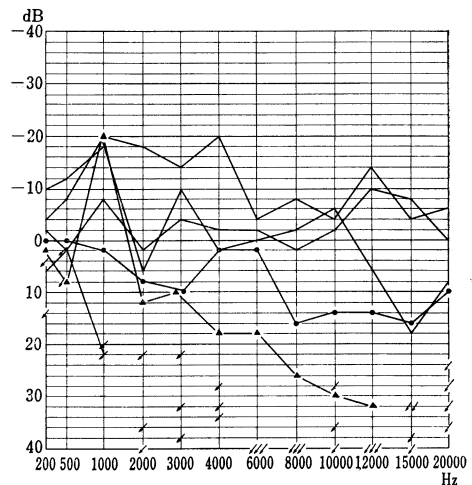
+ : increased threshold  
 - : decreased threshold

Fig. 5 Threshold shift (dB) of pinna reflex in frequency range from 20 kHz to 200 Hz in rats treated intramuscularly with KM at 200 mg/kg for 4 weeks



んでいた。また、他の2匹 (No. 1, No. 5) では、20,000 Hz から 2,000 Hz および 1,000 Hz に至る広範な周波数域の耳介反射消失を起こしており、このうちの1匹 (No. 5) は、同時に 200 Hz の耳介反射消失を伴っていた。他の5匹のうち1匹 (No. 7) は、20,000 Hz において 16 dB の域値上昇を示していた。残りの4匹においては、著しい域値上昇と耳介反射消失はみられなかった。投与4週目においては、3週目に 20,000 Hz から 2,000 Hz までの耳介反射消失をきたした1匹 (No. 1) では、耳介反射消失の拡大は起こらなかったが、20,000 Hz から 1,000 Hz まで耳介反射消失を示した1匹 (No. 2) と 20,000 Hz から 1,000 Hz および 200 Hz の耳介反射消

Fig. 6 Threshold shift (dB) of pinna reflex and frequency localization of pinna reflex loss (arrow) in frequency range from 20 kHz to 200 Hz in rats treated intramuscularly with KM at 400 mg/kg for 4 weeks



失をきたした1匹 (No. 5) では、耳介反射消失はさらに 200 Hz まで拡大をきたした。また、3週目に 20,000 Hz で 16 dB の域値上昇を示したラット (No. 7) では、20,000 Hz から 15,000 Hz に至る耳介反射消失を起こしておき、さらに、12,000 Hz では 32 dB の域値上昇をきたし、10,000 Hz においては 30 dB、8,000 Hz では 26 dB、6,000 Hz では 18 dB、4,000 Hz では 18 dB の域値上昇を示していた。その他の4匹のうち2匹においては (No. 4, No. 10)、高音部、すなわち 20,000 Hz から 15,000 Hz にかけて 10 dB 以上の域値上昇がみられた。Fig. 6

Table 3 Threshold shift (dB) of pinna reflex and frequency localization of pinna reflex loss in frequency range from 20 kHz to 200 Hz in rats treated intramuscularly with KM at 400 mg/kg

Time	Rat No.	Frequency (Hz)											
		200	500	1,000	2,000	3,000	4,000	6,000	8,000	10,000	12,000	15,000	20,000
2nd week	1	-14	-10	0	+6	+14	+6	+8	+6	+6	+2	+8	+12
	2	+8	+4	+2	+4	-4	0	+12	+40	+40	↓	↓	↓
	3*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-16	-12	-32	-22	-12	-10	-8	-6	-2	-6	0	-10
	5	-2	-16	-6	+2	-2	-2	-6	-8	-6	-6	0	+4
	6*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	-4	+2	-28	-16	-12	-10	-14	-8	-4	-2	-4	-8
	8	+4	+18	0	+2	-4	-10	-4	0	0	-6	-2	-4
	9	-2	-4	+2	+2	+6	-2	+2	0	0	0	-4	0
	10	-14	-8	-16	+6	-18	-2	-4	+2	+2	+4	+8	+2
3rd week	1	+6	+2	+26	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	2	+10	+8	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	3*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-10	-12	-20	-16	-12	-22	-16	-2	-8	-10	-8	-8
	5	↓	0	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	6*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	+2	+4	-20	-4	+6	+4	+10	+14	+14	+12	+8	+16
	8	-6	-2	-18	-10	-14	0	-4	+8	+4	-4	-6	0
	9	0	-10	-16	-18	-6	-4	0	0	-6	-10	-6	-6
	10	-8	-6	-16	+4	-8	-10	-8	-2	-6	-6	-2	-6
4th week	1	+6	+2	+22	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	2	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	3*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	0	0	+2	+8	+10	+2	+2	+16	+14	+14	+16	+10
	5	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	6*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	+2	+8	-20	+12	+10	+18	+18	+26	+30	+32	↓	↓
	8	-2	+2	-8	+2	-4	-2	-2	+2	-2	-10	-8	0
	9	-4	-8	-20	-18	-14	-20	-4	-8	-4	-14	-4	-6
	10	-10	-12	-18	+6	-10	+2	0	-2	-6	+6	+18	+8

+ : increased threshold

- : decreased threshold

↓ : pinna reflex loss

\* : rats died on the 12th day

は KM 400 mg/kg を 4 週間投与した 8 匹の動物の耳介反射域値のオーゾグラムであって、耳介反射消失のみられた動物は 20,000 Hz から 200 Hz までのもの 2 匹、20,000 Hz から 2,000 Hz までのもの 1 匹、20,000 Hz から 15,000 Hz までのもの 1 匹であった。最後の 20,000 Hz から 15,000 Hz までの耳介反射消失をきたした 1 匹では、12,000 Hz から 4,000 Hz まで 32 dB から 18 dB までの域値上昇を示していた。また、他の 1 匹では

15,000 Hz から 8,000 Hz までの高音域で 16~14 dB の域値上昇を示し、さらに他の 1 匹では、15,000 Hz で 18 dB の上昇をきたしていた。残りの 2 匹では、耳介反射域値の上昇は 10 dB 以内にとどまっていた。

### III. 考 案

1. 検体投与前のラットにおける周波数別耳介反射試験成績

最高 20,000 Hz から最低 200 Hz までの周波数域に

おいて行なった耳介反射測定のアージオグラムでは、Fig. 2 に示したように、ラットでは 500 Hz と 1,000 Hz を除いては、モルモットにおけるよりも低い音圧で耳介反射を起こすことがわかった。この事実は、ラットの聴覚がモルモットよりも敏感であることを示すとともに、高音部における聴覚障害を起こし易いアミノ配糖体抗生物質による 2,000 Hz 以上の周波数における域値上昇をモルモットよりもよく測定しうる可能性を示している。

#### 2. ラットでのアミノ配糖体抗生物質による聴覚障害

KM についてみると、ラットの KM による聴覚障害は、200 mg/kg の投与量では、耳介反射の消失および高音部における著しい域値上昇はほとんど認められなかった。しかし、モルモットにおいては同用量、同一期間の投与では、測定した周波数全域の耳介反射消失が43%にみられ、20,000 Hz から 8,000 Hz の高音部に限局した消失は 30% にみられている<sup>14)</sup>。すなわち、耳介反射消失の頻度と周波数の拡がりからみて、KM による聴覚障害は、ラットにおいてはモルモットにおけるよりも、かなり起こりにくいことがわかる。

また、KM 400 mg/kg 4 週間投与の場合についてみると、20,000 Hz から 200 Hz までの広範な周波数における耳介反射消失が 2 匹にみられ、20,000 Hz から 2,000 Hz までの耳介反射消失は 1 匹、さらに、20,000 Hz と 15,000 Hz の耳介反射消失が 1 匹にみられている。モルモットにおいては、同じ量の 4 週間投与において生存した全例が検査周波数全域にわたる耳介反射消失をきたしたので、KM 400 mg/kg 4 週間投与においても聴覚障害の程度は、ラットではモルモットに比較して、かなり軽いことがわかる。

これらの結果から、抗生物質による聴覚障害には、種差があってラットにおいてはモルモットにおけるよりも、起こりにくいことが考えられる。

#### 3. T-1220 による聴覚障害

今回行なった 500 mg/kg と 1,000 mg/kg の 4 週間静脈内投与では、周波数別耳介反射試験により、いずれの周波数においても耳介反射消失は認められなかった。また、500 mg/kg 投与においては、散発性に 10 dB から 14 dB までの域値上昇がみられた。一方、1,000 mg/kg 4 週間静脈内投与の場合においては、10 dB から 12 dB までの域値上昇が、散発的に認められた。これらの域値上昇が聴覚系末梢のラセン器の障害と関係あるものであるか否かについては、組織学的検索によってさらに検討することにした。今回の結果では、耳介反射の消失はみられず、また、域値上昇の程度も著しくなかったので著しい聴覚障害は惹起されていないように考えられる。

#### 4. T-1220 の聴器に対する安全性について

T-1220 の臨床推定使用量は成人 1 日 2,000 mg ないし 4,000 mg と考えられる<sup>1)</sup>。これは、40 mg/kg ないし 80 mg/kg に相当する。一方、今回の 4 週間の投与実験では、40 mg/kg と 80 mg/kg の約 12 倍の 500 mg/kg と 1,000 mg/kg の投与量が用いられた。

すでに述べたように、今回のラットでの実験において KM を投与したラットでは、耳介反射消失および域値上昇が認められたのに対し、T-1220 の投与では、いずれの周波数においても耳介反射の消失および著しい域値上昇はほとんど認められなかった。KM は臨床的に 1 日量 1,000 mg あるいは 2,000 mg が投与されているので、20 mg/kg と 40 mg/kg の投与量に相当する。今回の実験では 20 mg/kg の 10 倍、すなわち 200 mg/kg では耳介反射消失はみられなかったが、40 mg/kg の 10 倍量、すなわち 400 mg/kg の投与量においては、上に述べたように 37% に広範な周波数域での高度の聴覚障害を起こしている。

これらの結果から、T-1220 の臨床投与量では聴器に対する安全性が高いと考えられる。

#### IV. 総 括

新しく開発された Aminobenzylpenicillin の誘導体、T-1220 の聴覚障害をラットを用いて検索し、次のような結論を得た。

(1) 周波数別耳介反射試験では、ラットの聴覚はモルモットよりも敏感である。

(2) KM 200 mg/kg 4 週間筋肉内投与では、耳介反射消失は認められなかった。しかし、10 dB 以上の域値上昇が散発的にみられた。

(3) KM 400 mg/kg 4 週間筋肉内投与では、20,000 Hz から 3,000 Hz 以下まで耳介反射消失の拡大したものが 8 匹中 3 匹にみられ、20,000 Hz から 15,000 Hz までの耳介反射消失をきたしたものが 1 匹、その他に、高音部における 10 dB 以上の域値上昇が 2 匹にみられた。これら KM による聴覚障害は、ラットにおいてもモルモットと同様に 20,000 Hz からより低い周波数へ拡大する傾向を示した。

(4) T-1220 500 mg/kg および 1,000 mg/kg を静脈内に 4 週間投与した場合では、耳介反射消失はいずれの周波数においても、またいずれの動物においても認められなかった。10 dB 以上の域値上昇は散発性に認められたが、16 dB 以上のものはなかった。

(5) T-1220 の臨床投与量、すなわち 2,000 mg/day および 4,000 mg/day では、聴器に対する安全性は高いように考えられる。

謝 辞

稿を終るにあたり、実験中始終御協力を頂いた東京医

科歯科大学難治疾患研究所機能病理学部門 田島たよ子,  
今沢孝喜, 林吉枝の各氏に心から感謝の意を表します。

### 文 献

- 1) 第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1220 抄録集, 1976
- 2) 秋吉正豊: 抗生物質の内耳障害について。ファルマシア 5(7): 499~503, 1969
- 3) 秋吉正豊: 抗生物質による聴器障害の病理—動物の内耳の病理組織像を中心に。Medicina 10(7): 881~888, 1973
- 4) TANIGUCHI, I.; K. MURATA & S. MINAMI: Acoustic far-field response in the kanamycin treated guinea pig. J. Audit. Res. 16: 24~33, 1976
- 5) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 庄司 侃, 菅広 敬: 耳毒性抗生物質によるコルチ器有毛細胞の障害の拡がりかた。Audiology Japan 14(5): 530~541, 1971
- 6) HAWKINS, J.E., Jr. & H. ENGSTRÖM: Effect of kanamycin on cochlear cyto-architecture. Acta Oto-laryng. (Stockh.) Suppl. 188: 100~107, 1963
- 7) ENGSTRÖM, H. & A. KOHONEN: Cochlear damage from ototoxic antibiotics. Acta Oto-laryng. (Stockh.) 59: 171~178, 1965
- 8) WERSÄLL, J. & J.E. HAWKINS, Jr.: The vestibular sensory epithelia in the cat labyrinth and their reactions in chronic streptomycin intoxication. Acta Oto-laryng. (Stockh.) 54: 1~22, 1962
- 9) HAWKINS, J.E., Jr.: Drug Ototoxicity from Handbook of Sensory Physiology. Vol. V/3, Auditory System edited by KEIDEL, W.D. and NEFF, W.D. p.707~748, Springer, Berlin, 1976
- 10) 秋吉正豊, 佐藤喜一: モルモットに於ける Gentamicin と Kanamycin の内耳毒性に関する病理組織学のおよび酵素組織化学的研究。Chemotherapy 15(4): 501~512, 1967
- 11) 秋吉正豊, 矢野三郎, 中田穂出美, 佐藤喜一, 庄司 侃: Nitro blue tetrazolium の超生体置元反応を利用した前庭器病変の研究。内耳生化学 7: 98~100, 1976
- 12) FORMAL, S.; G. D. ABRAMS, H. SCHNEIDER & R. LAUNDY: Penicillin in germ-free guinea pigs. Nature 198: 712, 1963
- 13) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 庄司 侃, 中田穂出美, 田島たよ子: 聴器毒性抗生物質による動物の聴器障害の再現性に影響を与える因子について。昭和49年度厚生省特別研究「医薬品の視聴覚神経系に及ぼす影響に関する研究」報告書: 179~182, 1975
- 14) AKIYOSHI, M.: Evaluation of ototoxicity and safety of aminoglycoside antibiotics in the guinea pig. Advances in Clinical Pharmacology 投稿中

## EVALUATION OF OTOTOXICITY AND SAFETY OF T-1220 (PIPERACILLIN) TO AUDITORY SYSTEM IN RATS

MASATOYO AKIYOSHI

Department of Pathology, Medical Research Institute,  
Tokyo Medical and Dental University

SHIN-ICHI IWASAKI

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

T-1220 is a newly developed semisynthetic compound of aminobenzylpenicillin and has a broad spectrum of antibacterial activity.

The present animal test was carried out to evaluate ototoxicity and safety of T-1220 to auditory system in 45 rats of Wistar strain. T-1220 was given to 20 rats at doses of 500 mg/kg and 1,000 mg/kg i. v. daily for 4 weeks. As control test, kanamycin (KM) and physiological saline were administered for 4 weeks. KM was given to 20 rats at doses of 200 mg/kg and 400 mg/kg i. m. daily for 4 weeks and physiological saline was injected to 5 rats i. v. daily for 4 weeks. Differential frequency pinna reflex test in wide range from 20,000 Hz to 200 Hz was performed before and during the administration weekly to measure frequency range of increased threshold and loss of pinna reflex in the rats.

The following results were obtained.

- 1) The differential frequency pinna reflex test revealed that pinna reflex in non-treated animals was more sensitive in 200, 2,000, 3,000, 4,000, 6,000, 8,000, 10,000, 12,000, 15,000 and 20,000 Hz in the rats than in Hartley guinea pigs.
- 2) In 10 rats receiving KM at 200 mg/kg/day i. m. for 4 weeks, there was no animal with pinna reflex loss at any frequencies tested. Increase in threshold of pinna reflex was almost within 10 dB.

3) In 8 rats given KM at dose of 400 mg/kg/day i. m. for 4 weeks (2 rats were died at 2 nd week), 2 showed extensive loss of pinna reflex extending from 20,000 Hz to 200 Hz, and another one indicated loss of pinna reflex in range from 20,000 Hz to 2,000 Hz. Loss of pinna reflex limited to 20,000 Hz to 15,000 Hz occurred in another one rat. Another one showed increase in threshold (14 to 16 dB) in 15,000, 12,000, 10,000 and 8,000 Hz. 18 dB increase in threshold at 15,000 Hz was seen in one animal. In the remaining 2, increase in threshold was less than 10 dB.

4) In 10 rats treated with T-1220 at dose of 500 mg/kg i. v. daily for 4 weeks, there was no animal with loss of pinna reflex. Increase in threshold almost always remained within 10 dB.

5) In 10 rats given T-1220 at dose of 1,000 mg/kg i. v. daily for 4 weeks, there was no animal with loss of pinna reflex. Increase of threshold almost always remained within 10 dB.

6) The present study suggests that administration of T-1220 at doses of 2,000 mg/day and 4,000 mg/day, respectively, may be enough safe in man to auditory system.