

Sisomicin の聴器毒性とその安全性について

秋吉正豊・矢野三郎・中田穂出美
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 機能病理学部門

Sisomicin は米国シェリング社で開発された、新しいアミノ配糖体系抗生物質で、*Micromonospora inyoensis* より産生されたものである¹⁾。本抗生物質は、単一成分からできていて、化学構造上は Gentamicin C1a に極めて類似しているといわれている。

これまで行なわれた動物試験の結果²⁾では、モルモットでは、100 mg/kg/day の投与量を16日間投与した場合に、18日以上経過した動物に、前庭機能障害が認められている。前庭機能障害の程度は、Gentamicin (GM) に比較して Sisomicin の方が弱い。また、蝸牛組織学的検索では、有毛細胞の消失は、Sisomicin 処置群では、GM 処置群におけるよりも、広がり是小範囲である。

リスザルにおいては、Sisomicin および GM をそれぞれ 20 mg/kg/day と 30 mg/kg/day を投与した場合、前庭機能障害が認められている。その程度は Sisomicin と GM と殆ど同じである。

さらにネコにおいては、Sisomicin と GM をそれぞれ 20, 40, 60 mg/kg/day の投与量で70日間投与した場合に、前庭機能障害が認められている。前庭器毒性は、Sisomicin では GM に比べて、やや強い結果が認められている。

このように Sisomicin の内耳に対する障害は、GM に比較して、軽度であるように考えられている。最近、Brummett ら (1977)³⁾は Sisomicin と GM および, Tobramycin (TOB) および Amikacin (AMK) などの聴器毒性をモルモットで検討し、等量投与の場合には、聴器障害の程度は GM による場合と Sisomicin による場合と、非常に近いこと、および TOB による場合と、AMK による場合と非常に近いこと、TOB と AMK の聴器毒性は、GM および Sisomicin よりも弱いことを報告している。

今回われわれは、Sisomicin の聴器毒性を検討し、さらに、聴器に対する安全性を評価する目的で、モルモットについて、GM による聴器障害との比較を行なったので、それらの結果について報告し、さらに聴器に対する安全性について考察したい。

I. 実験材料および方法

体重 350 g 前後の幼若な Hartley 系モルモット70匹

を用いた。投与した抗生物質は、Sisomicin, GM である。投与量並びに、投与に用いた動物数は次の表のようである。

	投与量	投与方法	投与期間	動物数
Sisomicin	25 mg/kg	筋肉内注射	4 週間	10匹
Sisomicin	50 mg/kg	〃	〃	11
Sisomicin	100 mg/kg	〃	〃	10
GM	25 mg/kg	〃	〃	〃
GM	50 mg/kg	〃	〃	〃
GM	100 mg/kg	〃	〃	〃

上記の抗生物質による聴覚障害を測定するために、既にわれわれが用いてきた、モルモット用のオージオメーターを用いて、最高周波数 20 KHz から、最低周波数 200 Hz までの周波数域における、耳介反射を測定した。測定は、注射開始前、注射期間中、および、最終注射後の各時期に、全ての動物について行なった。実験終了後に、それぞれの動物のオージオグラムを作成して、聴覚障害の評価を行なった。

II. 病理組織学的検索

実験終了後、それぞれの動物をネンブタール麻酔下で、正中線上で開胸し、左心室の側壁より、ガラスカニューレを挿入、大動脈起始部で、結紮固定した。約40 cm の落差を利用して、37°C に加温した生理的食塩水を、ガラスカニューレを通じ、血管系に流入させ、右心房に開けた小孔から、血液を流出させ、血液が、殆ど完全に洗い流されたのを認めた後に、Wittmaack の固定液を同じ高さから、ガラスカニューレを通じて、血管系に流入させた。眼球結膜および、口腔粘膜、耳介などが、黄色に着色したのを認めた後に、頭部を切断した。

頭部の頭蓋骨を切除後、大脳を除き、さらに、同じ固定液中に10~14日間固定した。固定終了後、Plank, Rychlo の迅速脱灰液で、脱灰後、通法に従い、水洗、脱水後、セロイジンで包埋した。左右の側頭骨の水平断面連続切片を作成し、5 枚ごとに、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。内耳の障害を検索するために、これらの標本について蝸牛および前庭各部について、組織学的検索を行なった。

Table 1 Pinna reflex loss and histologic changes of inner ear in guinea pigs treated with Sisomicin at 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m.

Guinea pig No.	Frequency range of pinna reflex loss (20 K-200 Hz)	Damage of cochlea (basal end to apex)			Damage of vestibulum (cristae, maculae)	
		Range of outer hair cell loss	Loss of spiral ganglion cell	Loss of marginal cell (Str. vas)	Loss of hair cell	Loss of vestibular ganglion cell
3	0	(BE)	0	4	S	0
4	0	0	0	0	S	0
5	0	0	0	4	0	0
6	0	(BE-HL)	0	4	U	0
7	0	(BE)	0	4	0	0
8	0	(BE-HL)	0	4	S	0
9	0	0	0	4	0	0
10	0	0	0	0	0	0

(): unilateral BE : basal end 4 : 4 th turn HL : lower part of hock S : saccule
U : utricle

Ⅲ 結 果

1. 25 mg/kg/day の投与量を4週間、筋肉内投与した場合

a) Sisomicin 投与群

Sisomicin を投与した10匹中、2匹は、実験途中で死亡または中耳炎を起こしたので、残りの8匹について行った所見を述べる。

20 KHz から 200 Hz までの周波数域における周波数別耳介反射試験。

Table 1 に示すように、測定した周波数域においては、耳介反射消失をきたした動物は、1匹も認められなかった。

内耳の組織学的所見。

蝸牛管においては、外有毛細胞の消失 (Fig. 1, 2) は、8匹中、4匹に認められたが、消失の範囲は、1回転下

Fig. 1a Loss of the outer hair cells (arrow) of the spiral organ confined to the basal end (BE) of the unilateral cochlea. The inner hair cells (IHC) were present. Sisomicin 25 mg /kg/day for 4 weeks i. m. 100

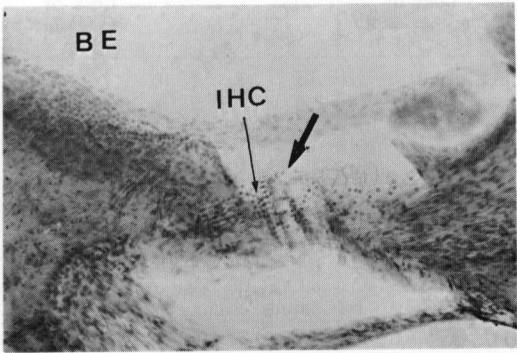


Fig. 1b High magnification of Fig. 1a. The three rows of the outer hair cells were missing (arrow), but the one row of the inner hair cells (IHC) were present. The supporting cells of the spiral organ were present. BE : the basal end of the unilateral cochlea. Sisomicin 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200

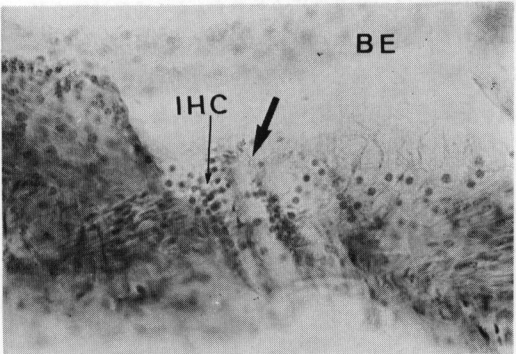


Fig. 2 Normal spiral organ at the basal end consisted of three rows of the outer hair cells (OHC), one row of the inner hair cells (IHC), and supporting cells. BE: the basal end. Sisomicin 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200

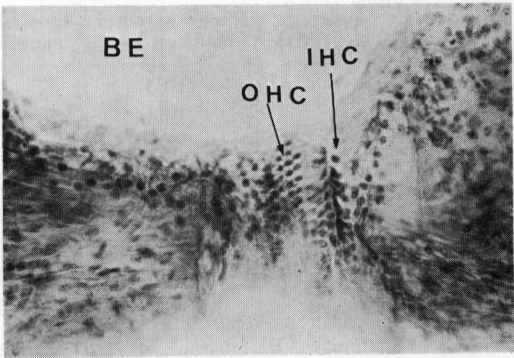
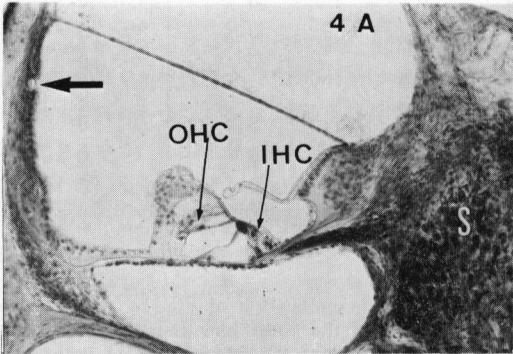


Fig. 3 Scattered missing of the marginal cells of the stria vascularis (arrow) in the one fourth of the 4th turn of the cochlea (4A). The spiral organ consisted of three rows of the outer hair cells (OHC), one row of the inner hair cell (IHC) and supporting cells. There was no reduction in number of the ganglion cells in the spiral ganglion(s). Sisomicin 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100



端、或いは、1回転下端部から、やや上方の hook の下部に至る小範囲に局限していた。また、これらの外有毛細胞の消失は、片耳性にみられた。

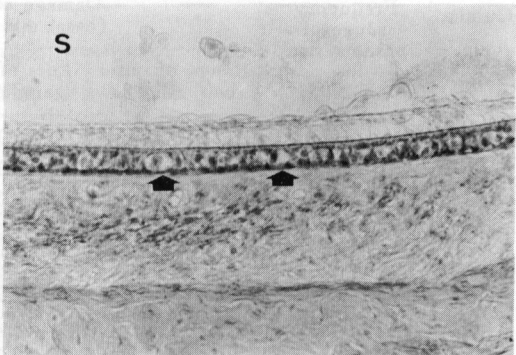
ラセン神経節には、変化はみられなかった。血管系では、辺縁細胞の散発的消失 (Fig. 3) が4回転を中心に、6匹に認められた。

前庭器においては、有毛細胞の散発的消失が8匹中の4匹の球形のう斑および卵形のう斑に認められた (Fig. 4) しかしながら、前庭神経節には、障害はみられなかった。

b) GM 投与群

GM を投与した10匹中、1匹は、実験途中で死亡し、

Fig. 4 Scattered missing of the hair cells (arrow) of the macula sacculi. Sisomicin 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200



他の1匹は、組織学的検索で、両側性の中耳炎を認めたので、実験群から除いた。8匹の動物について行なった所見は次のようである。

20 KHz から 200 Hz までの周波数域における周波数別耳介反射試験。

Table 2 に示すように、測定した周波数域においては、いずれの動物のいずれの周波数においても、耳介反射の消失は認められなかった。

内耳の組織学的所見。

蝸牛管においては、外有毛細胞の消失は、1回転の下端部に局限して片耳性に、7匹に認められた。外有毛細胞の広範な消失をきたしたものはなかった。

ラセン神経節では、1匹の片側に4回転以上のラセン神経節に、神経細胞の散発的消失が認められた (Fig. 5) 他、著変はなかった。

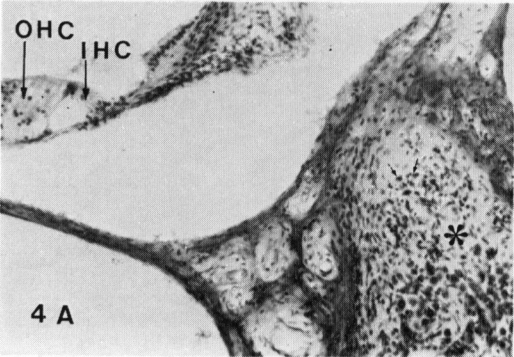
血管条では、4回転、或いは3回転以上に辺縁細胞の散発的消失 (Fig. 6) が3匹にみられた。

Table 2 Pinna reflex loss and histologic changes of inner ear in guinea pigs treated with Gentamicin at 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m.

Guinea pig No.	Frequency range of pinna reflex loss (20 K-200 Hz)	Damage of cochlea (basal end to apex)			Damage of vestibulum (cristae, maculae)	
		Range of outer hair cell loss	Loss of spiral ganglion cell	Loss of marginal cell (Str. vas)	Loss of hair cell	Loss of vestibular ganglion cell
21	0	(BE)	0	0	0	0
22	0	(BE)	(4)	(4-3)	0	0
23	0	0	0	4	S	0
24	0	(BE)	0	0	0	0
25	0	BE	0	4	0	0
26	0	(BE)	0	0	0	0
27	0	(BE)	0	0	S	0
29	0	(BE)	0	0	0	0

() : unilateral BE : basal end S : saccule 4 : 4th turn

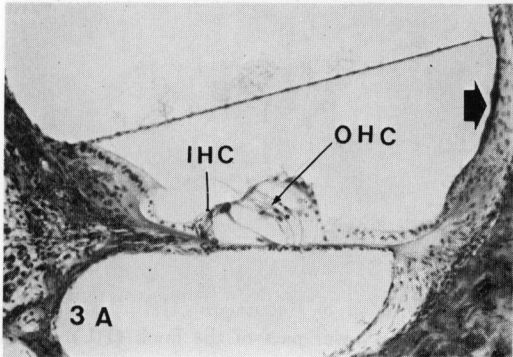
Fig. 5 Atrophy (arrow) and missing of the ganglion cells confined to the spiral ganglion in the 4th (star) and apical turn of the cochlea. The local spiral organ consisted of three rows of the outer hair cells (OHC), one row of the inner hair cell (IHC) and supporting cells. 4A: one fourth of the 4th turn. GM 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100



前庭器では、2匹の球形のう斑に、軽度の有毛細胞の消失がみられた他は、著変がなかった。前庭神経節には、神経細胞の消失がみられなかった。

2. 50 mg/kg/day の投与量を4週間、筋肉内投与した場合
a) Sisomicin 投与群
Sisomicin を投与した11匹について、検索を行なった。
20 KHz から 200 Hz までの周波数域における周波数

Fig. 6 Rather extensive missing of the marginal cells of the stria vascularis (arrow) in one fourth of the 3rd turn (3A) of the unilateral cochlea. The spiral organ consisted of three rows of the outer hair cells (OHC), one row of the inner hair cell (IHC) and supporting cells. GM 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100



別耳介反射試験。
Table 3 に示すように、測定した周波数域においては、検索した周波数においては、最高周波数の 20 KHz で、耳介反射消失をきたしたものが3匹あった。その他の動物には、耳介反射消失がみられなかった。
内耳の組織学的所見。
蝸牛管においては、外有毛細胞の消失は、1匹を除いた残りの全ての動物にみられた。消失範囲は、1回転下端に限局しているもの (Fig. 7, 8), 3匹, 1回転下端

Table 3 Pinna reflex loss and histologic changes of inner ear in guinea pigs treated with Sisomicin at 50 mg/kg/day for 4 weeks i. m.

Guinea pig No.	Frequency range of pinna reflex loss (20 K-200 Hz)	Damage of cochlea (basal end to apex)			Damage of vestibulum (cristae, maculae)	
		Range of outer hair cell loss	Loss of spiral ganglion cell	Loss of marginal cell (Str. vas)	Loss of hair cell	Loss of vestibular ganglion cell
12	0	BE-(HL)	(4 P)	4	0	0
13	0	BE	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0
15	0	BE	0	0	0	0
16	0	BE-HL	0	4	S	0
17	0	BE-HL	0	4	S	0
18	20 K	BE-HL	0	4	S	0
19	0	BE-HL	0	4, 3	S	0
20	0	(BE-HL)	0	4, 3	S	0
21	20 K	BE	0	4	S	0
22	20 K	BE-HL (1 A)	0	4	S	0

() : unilateral BE : basal end HL : lower part of hook 1 A : 1/4 of 1st turn
4 P : 1/4 of 4th turn S : saccule

Fig. 7 Loss of three rows of the outer hair cells (arrow) in the spiral organ confined to the basal end (BE) of the bilateral cochleas. One row of the inner hair cells (IHC) and supporting cells were present. Sisomicin 50 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200

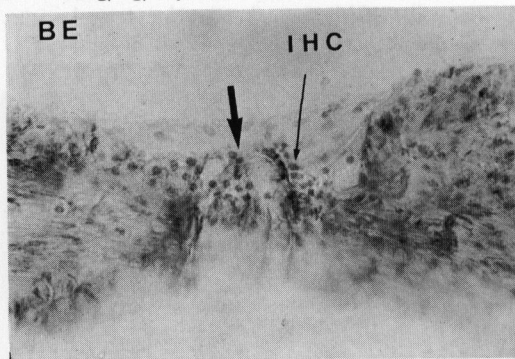
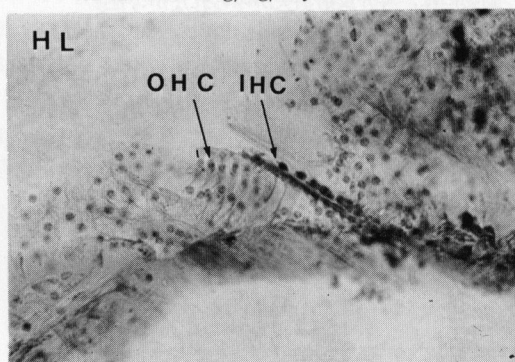


Fig. 8 In the lower part of the hook (HL) of the first turn of the same cochlea as in Fig. 7, the spiral organ consisted of three rows of the outer hair cells (OHC), one row of the inner hair cells (IHC) and supporting cells. The lower part of the hook is located about 200-300 microns far upper from the basal end. Sisomicin 50 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200



よりやゝ上方の hook 下部まで拡大を示したものの6匹, hook 下端部よりさらに上方の1回転1/4まで片耳性に外有毛細胞の消失をきたしたものは, 1匹 (No. 22) であった (Fig. 9, 10)。

ラセン神経節には, いずれの動物でも, 神経細胞の消失はなかった。

血管条では, 4回転以上に辺縁細胞の散発的消失が5匹にみられた。残りの2匹では, 辺縁細胞の散発的消失が, 4回転から3回転までみられた。

前庭器においては, 球形のう斑の有毛細胞の散発性消失 (Fig. 11) が, 7例に認められた。しかしながら前庭神経節には, 神経細胞の消失は, いずれの動物にもみられなかった。

Fig. 9 Loss of the outer hair cells (arrow) of the spiral organ in the lower part of the hook of the first turn of the cochlea. In this cochlea the loss of the outer hair cells started at the basal end. One row of the inner hair cells (IHC) was present. Sisomicin 50 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200

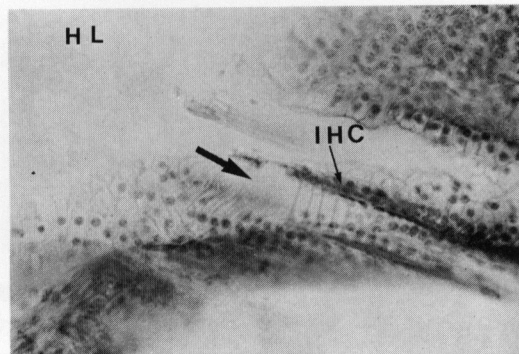


Fig. 10 Loss of the outer hair cells (arrow) of the spiral organ in one fourth of the first turn of the cochlea. In this cochlea the loss of the outer hair cells started at the basal end. One row of the inner hair cells (IHC) was present. Sisomicin 50 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100

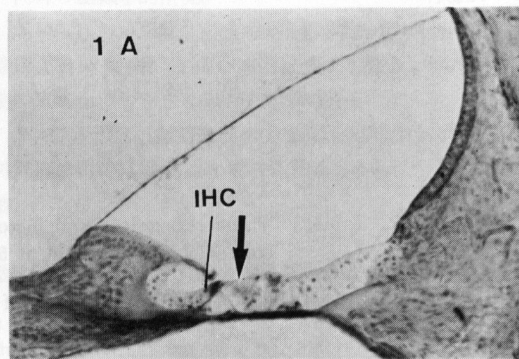


Fig. 11 Scattered loss of the hair cells (arrows) of the macula sacculi (S). Sisomicin 50 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200

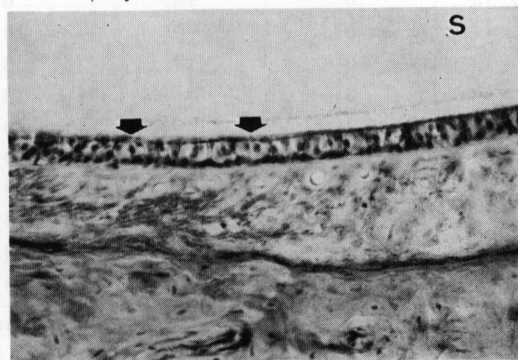


Table 4 Pinna reflex loss and histologic changes of inner ear in guinea pigs treated with Gentamicin at 50 mg/kg/day for 4 weeks i. m.

Guinea pig No.	Frequency range of pinna reflex loss (20 K-200 Hz)	Damage of cochlea (basal end to apex)			Damage of vestibulum (cristae, maculae)	
		Range of outer hair cell loss	Loss of spiral ganglion cell	Loss of marginal cell (Str. vas)	Loss of hair cell	Loss of vestibular ganglion cell
GM 11	(20 KHz-14 dB)	BE-HL	0	0	0	0
12	(15 KHz-14 dB)	BE-HL	0	0	0	0
13	0	BE	0	0	S	0
14	20 KHz (+)	BE-3 P (L) BE-HU (R)	0	4	P, S	0
15	20 KHz (+)	BE-HL	0	(4)	P, S	0
16	0	(BE-HL)	0	0	0	0
17	0	BE	0	0	U	0
18	0	(BE-HL)	0	0	0	0
19	0	(BE)	0	0	S	0
20	0	BE	0	0	S	0

(): unilateral BE: basal end HL: lower part of hook HU: upper part of hook
3 P: $\frac{1}{4}$ of 3rd turn P: crista ampullaris posterior

b) GM 投与群

GM を投与した動物は、途中で死亡したものはなかった。

20 KHz から 200 Hz までの周波数域における周波数別耳介反射試験。

Table 4 に示すように、測定した周波数域においては、最高周波数の 20 KHz に限局したものが 2 匹にみられ、残りの 8 匹には、耳介反射消失はみられなかった。しかしながら、そのうちの 1 匹 (GM 11) は、20 KHz と 15 KHz で、それぞれ 14 dB の域値上昇を示していた。

蝸牛管においては、1 回転下端部に限局した外有毛細胞

の消失は、4 匹にみられ、その中の 1 匹 (GM 19) では、片耳性に、外有毛細胞の消失を認めた。1 回転下端から、やや上方の hook 下部までの外有毛細胞の消失は、残りの 5 匹にみられたが、うち 2 匹 (GM 16, 19) は、片耳性であった。20 KHz の耳介反射消失をきたした 1 匹 (GM 14) では、外有毛細胞の消失は、一側では、1 回転下端から hook の上部までであったが、反対側では、1 回転下端から、3 回転 $\frac{3}{4}$ に亘る広範な外有毛細胞の消失をきたしていた。

ラセン神経節には、神経細胞の消失をきたしたものはなかった。

血管条では、2 匹に、4 回転以上の辺縁細胞の散発性

Table 5 Pinna reflex loss and histologic changes of inner ear in guinea pigs treated with Sisomicin at 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m.

Guinea pig No.	Frequency range of pinna reflex loss (20 K-200 Hz)	Damage of cochlea (basal end to apex)			Damage of vestibulum (cristae, maculae)	
		Range of outer hair cell loss	Loss of spiral ganglion cell	Loss of marginal cell (Str. vas)	Loss of hair cell	Loss of vestibular ganglion cell
1	20 K-500	BE-4 P	0	4-1	U+, S+, C+	0
2	20 K-15 K	-HU	0	4	U+, S+, C+	0
5	20 K-15 K	BE-1 P	0	4	U+, S+	0
6	20 K	BE-HL(1 A)	0	4-1	U+, S+	0
7	20 K-500	BE-4 P	0	4-1	U+, S+, C+	0
8	20 K-500	BE-4 P	0	4-1	U+, S+, C+	0
9	20 K-500	BE-AP	0	4-1	U+, S+, C+	0
10	20 K-10 K	BE-1 A	0	4	S+	0

BE: basal end HL: lower part of hook HU: upper part of hook 1 A: $\frac{1}{4}$ 1 P: $\frac{3}{4}$
4 P: $\frac{3}{4}$ of 4th turn +: slight ++: moderate C: cristae ampullares

消失がみられた。

前庭器では、6 匹において、有毛細胞の散発性消失が、半規管膨大部稜、卵形のう斑、および球形のう斑の一部、或いは全部に認められた。前庭神経節では、神経細胞の消失は、いずれの動物にも認められなかった。

3. 100 mg/kg/day の投与量を 4 週間、筋肉内投与した場合

a) Sisomicin 投与群

Sisomicin を投与した10匹中、途中で死亡した2匹を除いた8匹について、検索を行なった。

20 KHz から 200 Hz までの周波数域における周波数別耳介反射試験。

Table 5 に示すように、測定した周波数域においては、全ての動物が、耳介反射の消失をきたしていた。消

失の広がり、20 KHz から、10 KHz までの高周波数域に限局したものが、4 例 (No. 2, 5, 6) にみられた。残りの 4 例は、20 KHz から、3 KHz 以下の低い周波数域に及ぶ、広範な耳介反射消失をきたしていた。

内耳の組織学的所見。

蝸牛管においては、全例が、外有毛細胞の消失を示していた。外有毛細胞の消失の広がり、耳介反射消失の広がり、に比較的对応していた。すなわち、耳介反射消失が、10 KHz 以上の高周波域にとどまっていた3匹 (No. 2, 5, 6) のうち2匹は、外有毛細胞の消失は1回転下端から、1回転の1/4までの狭い範囲にとどまっていた (Fig. 12, 13)。残りの1匹 (No. 5) では外有毛細胞の

Fig. 14 Complete loss of the outer and inner hair cells of the spiral organ (arrow) at the basal end (BE) of the left cochlea. Some of the supporting cells were present. Sisomicin 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100. Fig. 14, 15, 16, 17 are the photomicrographs from the left and right cochleas in the same animal.

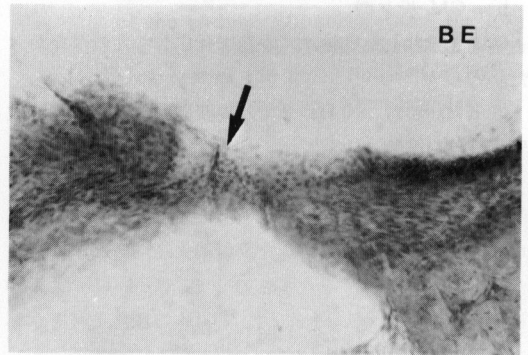


Fig. 15 Loss of the nuclei of the outer and inner hair cells of the spiral organ (SO) in the one fourth of the fourth turn (4A) of the same cochlea as in Fig. 14. The loss of the hair cells extended from the basal end. The supporting cells were present in the spiral organ. Atrophy of the spiral ganglion was not prominent. Sisomicin 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100

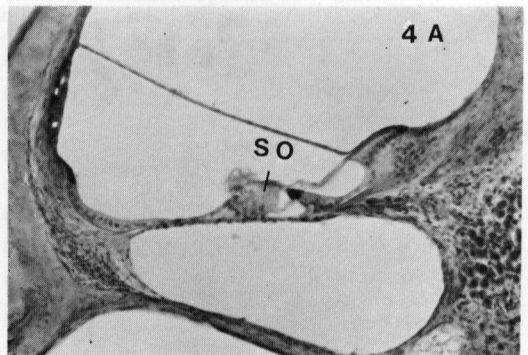


Fig. 12 Loss of the outer hair cells (arrow) of the spiral organ at the basal end (BE) of the cochlea. One row of the inner hair cells (IHC) and supporting cells were present. Sisomicin 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100

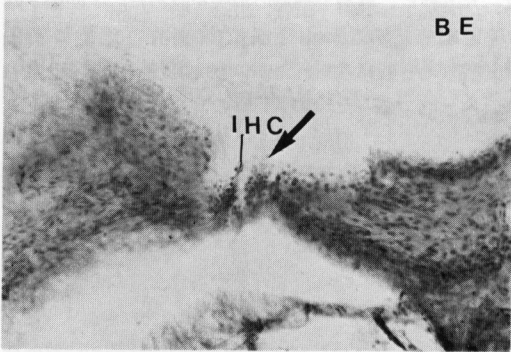
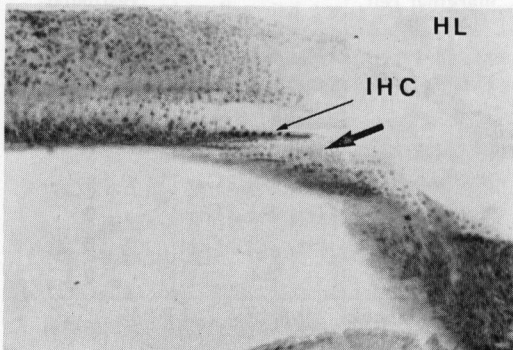


Fig. 13 Loss of the outer hair cells (arrow) of the spiral organ in the lower part of the hook (HL) of the first turn of the same cochlea as in Fig. 12. The loss of the outer hair cells extended from the basal end. One row of the inner hair cells (IHC) and supporting cells were present. Sisomicin 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100



消失は、1回転下端から、1回転3/4まで拡大していた。他の4匹(No. 1, 7, 8, 9)では、耳介反射消失は、広範であったが、外有毛細胞の消失も、1回転下端から、4回転以上に及んでいた(Fig. 14, 15, 16, 17)。

ラセン神経節にはいずれの動物でも神経細胞の消失はみられなかった。

血管条では、辺縁細胞の散発性消失が、全例にみられたが、消失の範囲は、外有毛細胞の消失範囲に、大体、対応する広がりを示していた。

前庭器においては、有毛細胞の消失が、全例にみられた。有毛細胞の消失の程度は、軽度散発性(+)から、中等度(++)(Fig. 18, 19, 20)までであって、消失部位は、半規管膨大部稜および、卵形のう斑、並びに、球形

のう斑の全部、或いは一部に亘っていた。有毛細胞の消失の程度と広がりには、外有毛細胞の消失の広がり、ある程度、対応を示していた。前庭神経節においては、いずれの動物にも、神経細胞の消失はみられなかった。

Fig. 18 Moderately extensive loss of the hair cells (arrow) of the macula sacculi. On the left side the macula was rather normal. Sisomicin 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200

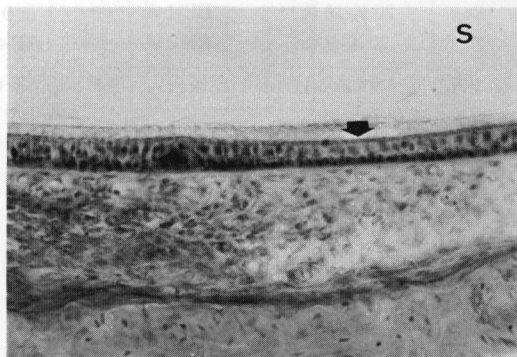


Fig. 19 Moderately extensive loss of the hair cells (arrows) of the crista ampullaris of the lateral semicircular canal. Sisomicin 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200

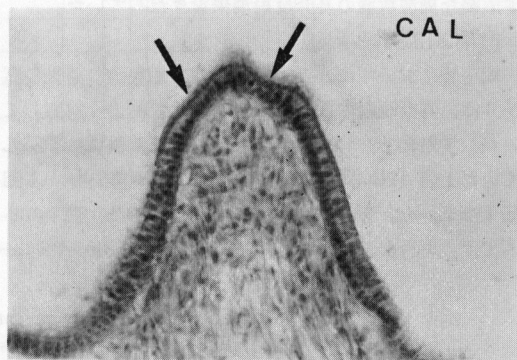


Fig. 20 Moderately extensive loss of the hair cells (arrow) of the macula utriculi (U). Sisomicin 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 200

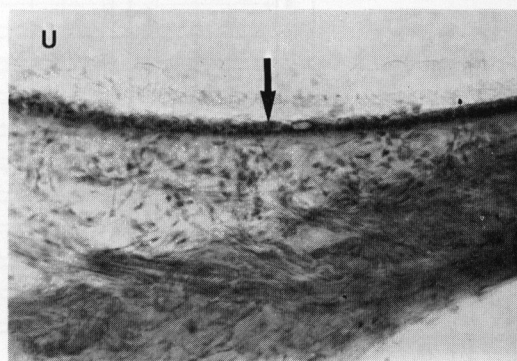


Fig. 16 Complete loss of the outer and inner hair cells (arrow) of the spiral organ at the basal end (BE) of the right cochlea. Some of the supporting cells were present. Sisomicin 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100

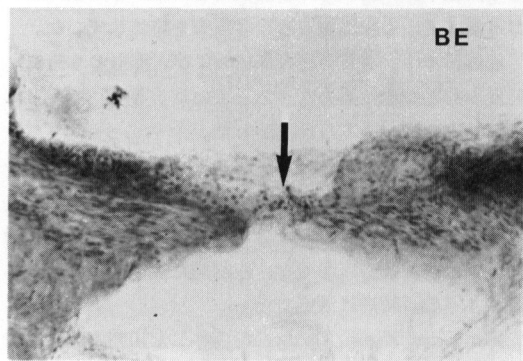


Fig. 17 Loss of the nuclei of the outer and inner hair cells of the spiral organ (SO) in the one fourth of the 4th turn (4A) of the same cochlea as in Fig. 16. The loss of the outer hair cells extended from the basal end. The supporting cells were present. Atrophy of the spiral ganglion was not prominent. Sisomicin 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m. 100

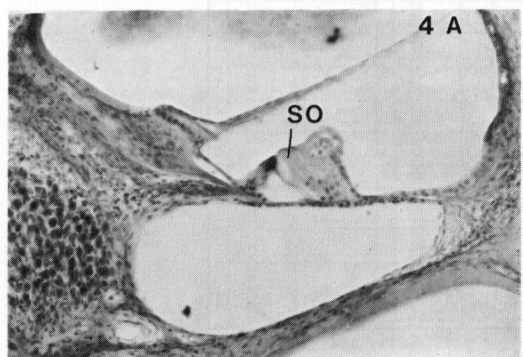


Table 6 Pinna reflex loss and histologic changes of inner ear in guinea pigs treated with Gentamicin at 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m.

Guinea pig No.	Frequency range of pinna reflex loss (20 K-200 Hz)	Damage of cochlea (basal end to apex)			Damage of vestibulum (cristae, maculae)	
		Range of outer hair cell loss	Loss of spiral ganglion cell	Loss of marginal cell (Str. vas)	Loss of hair cell	Loss of vestibular ganglion cell
1	20 K-200	BE-4 A	4	AP-3 A	U+, C+	0
4	20 K-500	BE-4	0	AP-BE	U+, C+	0
5	20 K-10 K	BE-1 A	0	AP-BE	U, C	0
7	20 K-500	BE-4 A	AP-4 A	AP-2 P	U, C	0

1 A : $\frac{1}{4}$ 4 A : $\frac{1}{4}$ of 4th turn AP : apical turn U : utricle C : cristae ampullares

b) GM 投与群

GM を投与した10匹中、途中で死亡したものは6匹であった。4週間生存した4匹について、検索を行なった。

20 KHz から 200 Hz までの周波数域における周波数別耳介反射試験。

Table 6 に示すように、測定した周波数域においては、20 KHz から、10 KHz までの高周波数域に局限した耳介反射消失をきたした1例 (No. 5) を除いては、残りの全ての動物は、20 KHz から、500 Hz 以下に及ぶ広範な周波数域の耳介反射消失をきたしていた。

内耳の組織学的所見。

蝸牛管においては、ラセン器の外有毛細胞の消失の広がり、耳介反射の消失の広がり、比較的良好に対応していた。すなわち、耳介反射消失が、高周波数域に局限していた1匹 (No. 5) では、外有毛細胞の消失も、1回転下端部から、 $\frac{1}{4}$ 回転 (1 A) に及んでいた。残りの3匹では、耳介反射消失は、20 KHz より、200または、

500 Hz まで拡大していて、ラセン器の外有毛細胞の消失は、1回転下端から4回転以上まで広がっていた。このうち、2匹 (No. 1, 7) では4回転以上のラセン神経節に、神経細胞の減少を起こしていた。

血管条には、全例に広範な領域、すなわち、頂回転から1回転下部、或いは、3回転 $\frac{1}{4}$ または、2回転 $\frac{1}{4}$ にいたる領域で、辺縁細胞の散発性消失を起こしていた。

前庭器では、半規管膨大部後および、卵形のう斑に、軽度の有毛細胞の消失をきたしていた。前庭神経節には、特別な変化はみられなかった。

4. 耳介反射消失の時間的経過

a) 25 mg/kg/day 投与の場合

前述した投与実験におけると同様な方法で、耳介反射の消失の周波数の広がりを、注射開始後1週、2週、3週、4週の各時期に測定した。

Sisomicin 25 mg/kg/day を投与した10匹中、途中で死亡した1匹と中耳炎を起こした1匹を除いた8匹では、検査したいずれの周波数においても耳介反射の消失

Table 7 Incidence and frequency range of pinna reflex loss (20 KHz to 200 Hz) in guinea pigs receiving Sisomicin at 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m.

Animal No.	20KHz				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20KHz			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4																
3																																																				
4																																																				
5																																																				
6																																																				
7																																																				
8																																																				
9																																																				
10																																																				

Table 8 Incidence and frequency range of pinna reflex loss (20 KHz to 200 Hz) in guinea pigs receiving Gentamicin at 25 mg/kg/day for 4 weeks i. m.

Animal No.	20KHz				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8				3				0.5				20				8							
---------------	-------	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	-----	--	--	--	----	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Table 11 Incidence and frequency range of pinna reflex loss (20 KHz to 200 Hz) in guinea pigs receiving Sisomicin at 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m.

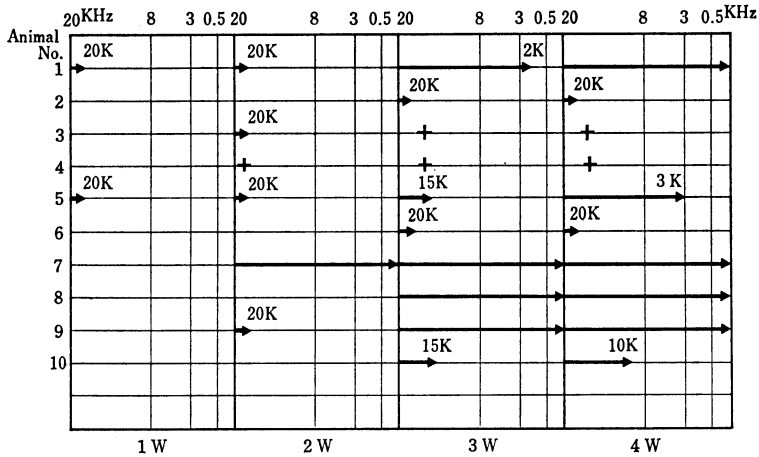
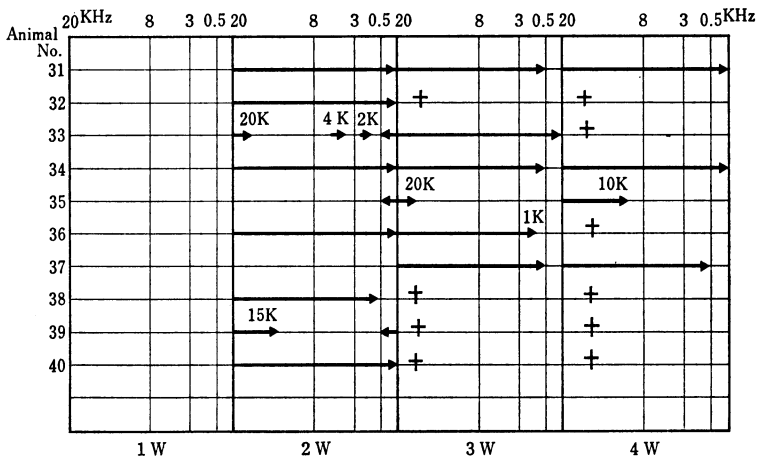


Table 12 Incidence and frequency range of pinna reflex loss (20 KHz to 200 Hz) in guinea pigs receiving Gentamicin at 100 mg/kg/day for 4 weeks i. m.



をきたしたものはなかった (Table 7)。また, GM 25 mg/kg/dag を投与した8匹においても, 耳介反射消失は, いずれの周波数においても認められなかった (Table 8)。

b) 50 mg/kg/day 投与の場合

Sisomicin 50 mg/kg/day を投与した11匹中, 耳介反射の消失をきたしたものは, 注射開始後1週, 2週, 3週までは, 1匹もなかった (Table 9)。4週目において11匹中の3匹が, 20 KHz に限局した耳介反射消失を示した。残りの動物には, 4週まで, いずれの周波数においても耳介反射の消失は認められなかった。次に GM 50 mg/kg/day を投与した10匹についてみると, 注射開始後3週までは, いずれの周波数においても, 耳介反射消失をきたした動物はなかった (Table 10), 4週目に

においては, 10匹中2匹が 20 KHz に限局した耳介反射消失を起こしたが, 残りの動物には, 耳介反射消失はみられなかった。

c) 100 mg/kg/day 投与の場合

Sisomicin 100 mg/kg/day を投与した10匹のうち, 2匹だけが注射開始後1週目で 20 KHz に限局した耳介反射消失をきたした (Table 11)。2週目においては, 10匹中1匹は死亡し, 残りの9匹中5匹が, 耳介反射消失を起こした。これら5匹のうち4匹は, 20 KHz に限局した耳介反射消失をきたし, 他の1例は, 20 KHz から 200 Hz までの広範な耳介反射消失を起こした。3週目においては, 9匹中1匹は死亡し, 残りの8匹は, 全て, 耳介反射消失を起こした。耳介反射消失の広がりとは2匹では, 20 KHz に限局し, 他の2匹は, 20 KHz か

ら15 KHz までの消失をきたし、残りの4匹は、20 KHz から3 KHz 以下に及ぶ広範な周波数域の耳介反射消失を示した。4週目では、8匹中2匹は、20 KHz に限局した消失を示し、他の1匹は、20 KHz から10 KHz に至る高周波域の消失を起こした。残りの5匹のうち、1匹 (No. 5) は、20 KHz から3 KHz に至る消失を、さらに、他の4匹は、全例20 KHz から200 Hz に及ぶ消失を起こした。

GM 100 mg/kg/day を投与した10匹では、耳介反射消失は、注射開始後1週目では、いずれの周波数においてもみられなかったが、2週目においては、9匹が、耳介反射消失をきたした (Table 12)。これらのうち、1匹は、20 KHz から15 KHz に至る消失と、200より500 Hz に至る消失を同時に起こしていた。また、他の1匹では、200 Hz に限局した耳介反射消失がみられた。さらに他の1匹では、20 KHz、4 KHz、2 KHz にそれぞれ、耳介反射消失を起こしており、同時に、200 Hz から500 Hz に至る耳介反射消失を起こしていた。残りの6匹は、20 KHz から500 Hz、または、200 Hz に及ぶ広範な耳介反射消失をきたしていた。3週目においては、10匹中、4匹が死亡し、残りの6匹中、1匹は、20 KHz に限局した消失を示したが、残りの5匹は、いずれも、20 KHz より、1 KHz 以下に及ぶ広範な耳介反射消失を起こした。4週目においては、生存した動物は4匹であって、これらのうち、1匹を除き、他は全て、20 KHz より、500 Hz または、200 Hz に至る広範な消失を示した。前述の1匹では、耳介反射消失は、高周波域に限局していて、20 KHz から10 KHz に及んでい

IV. 考 案

1. アミノ配糖体系抗生物質による聴器障害の特徴。

これまでの多くの研究者の動物試験の結果によれば、アミノ配糖体系抗生物質によるモルモットの内耳の障害は蝸牛では、1回転下端部のラセン器の外有毛細胞が、最内列から障害を受け、しだいに最外列に障害を拡大してゆき、さらに、下端部から、上方回転へ向って、外有毛細胞の進行性障害を起こしていくことが認められている^{4,6)}。ラセン器では、外有毛細胞が、強い障害を受けると、細胞体の消失をきたし、さらに障害が進むと、内

有毛細胞の消失を起こすようになる。

われわれのこれまで行ってきたモルモットでの検索では、外有毛細胞の消失は、殆ど常に1回転下端部から始まり、障害が進むと共に、外有毛細胞の消失は、上方回転に向って拡大することが認められている^{6,7)}。ラセン器の障害が強い場合には、外有毛細胞と内毛細胞の消失を起こすが、外有毛細胞の消失の拡大は、内毛細胞

の消失に比較すると一般に、規則正しい拡大傾向を示す。

また、20 KHz から200 Hz または、500 Hz までの高周波域における周波数別耳介反射試験では、耳介反射の消失は、殆ど常に検査周波数の最高の20 KHz に、最も高い頻度で認められ、耳介反射消失の拡大をきたす場合には、90%において、20 KHz から、連続的により低い周波数域へ拡大していく傾向が認められている⁸⁾。

さらに、内耳のラセン器の障害と、周波数別耳介反射試験の結果等を比較してみると、モルモットでは、外有毛細胞の1回転下端部より始まる消失の広がりには、20 KHz より始まる耳介反射消失の周波数の広がり、比較的良好に対応することが認められている。アミノ配糖体系抗生物質は、聴覚系では、末梢部のラセン器の外有毛細胞を一時的に障害すると考えられている。われわれの実験結果によれば、既に述べたように、モルモットでは、アミノ配糖体系抗生物質による障害は、内耳における外有毛細胞の消失の広がりと、耳介反射消失の広がりとに、特徴的な傾向が認められる。内耳の障害が軽い場合には、耳介反射の消失は、高周波域 (20 KHz から8 KHz) に限局し、障害が高度の場合には、高周波域 (20 KHz から3 KHz 以下まで) の耳介反射消失をきたすことが、認められている。したがって、耳介反射消失周波数の広がりによって、モルモットでは、内耳障害の程度を推測することができる。

2. Sisomicin と GM の聴器毒性の比較。

a) 耳介反射消失の時間的経過からみた毒性の評価。

既に述べたように、25 mg/kg/day の投与量を4週間筋肉内に投与したモルモットでは、Sisomicin を投与した動物でも、GM を投与した動物でも、耳介反射の消失は、注射開始後1週目から、4週目までの期間では、いずれの動物においても認められなかった。すなわち、25 mg/kg/day の投与量レベルでは、Sisomicin においても GM においても、聴覚に対する障害はほとんどないことが推測できる。

50 mg/kg/day の投与量を4週間筋肉内に投与したモルモットでは、Sisomicin を投与した動物では、耳介反射の消失は、注射開始後1週目より3週目までの期間には、いずれの動物においてもみられなかった。しかし、4週目においては、11匹中3匹に20 KHz に限局した耳介反射消失が認められた。一方、GM を投与した動物では、耳介反射の消失は、注射開始後1週目から3週目までの期間では、いずれの動物においてもみられなかった。4週目において、10匹中2匹に20 KHz に限局した耳介反射の消失が認められた。すなわち、50 mg/kg/day の投与量レベルにおいては、Sisomicin を投与した場合

でも、GM を投与した場合でも、3週目までは、耳介反射の消失は認められないので、聴覚に対する障害はほとんどないと考えられる。しかしながら4週目においては、耳介反射消失は20 KHz に限局して Sisomicin 投与群に3匹、GM 投与群に2匹みられているので、非常に軽度の障害を聴覚系に起こす可能性が考えられる。Sisomicin と GM との聴器毒性の差異は明らかでない。

100 mg/kg/day の投与量を4週間筋肉内に投与したモルモットでは、注射開始後1週目では Sisomicin 投与した10匹中2匹が20 KHz に限局した耳介反射消失を起こしただけで、他の動物には耳介反射消失はみられなかった。他方 GM を投与した10匹では耳介反射消失を起こした動物はなかった。すなわち、1週目では Sisomicin を投与した動物でも、GM を投与した動物でも聴器障害は非常に軽く、両者に明らかな差がみられない。しかしながら、2週目においては Sisomicin を投与した10匹のうち1匹は死亡し、残りの9匹中4匹は20 KHz に限局した耳介反射消失を示し、他の1匹だけが20 KHz から200 Hz にいたる広範な耳介反射の消失を起こした。他方 GM を投与した10匹では6匹が20 KHz から500 Hz あるいは200 Hz までの広範な周波数域での耳介反射消失を起こし、他の2匹では耳介反射消失は20 KHz から15 KHz まで、あるいは20 KHz、4 KHz、2 KHz に不連続的に起こっていた、最後の2匹と他の1匹では200 Hz から500 Hz への低周波数域での耳介反射消失を起こしていた、耳介反射消失をきたさなかった動物は Sisomicin 投与の9匹では4匹であったが、GM 投与の10匹ではわずかに1匹にすぎなかった。すなわち2週目の周波数別耳介反射試験の比較では Sisomicin による聴覚障害は GM によるものより明らかに軽いことが推察できる。2週目と4週目においては GM を投与した動物では死亡例が多く出るために、正しい比較はしにくくなるが、生存動物の耳介反射消の周波数の拡がりを比較すると Sisomicin による聴覚障害は GM による障害より軽い場合が多いことがわかる。

以上の20 KHz から500 Hz または200 Hz にいたる広範な周波数域における耳介反射消失の時間的経過からみると、25 mg/kg/day と50 mg/kg/day の投与量レベルでは Sisomicin と GM とをそれぞれ4週間投与しても耳介反射消失は起こらないか、起こる場合でも20 KHz に限局しているので、聴覚障害はほとんどないが、起こる場合でも非常に軽いと考えられる。100 mg/kg/day の投与量レベルでは、3週間以上では死亡する動物の数が GM 投与群に多くなるので、動物がまた死亡しない2週間の投与で耳介反射の消失の周波数の拡がりを比較してみると、Sisomicin による耳介反射消失は20 KHz

から500 Hz 以下までの広範な拡大を示すものは9匹中1匹だけである。これに対して、GM 投与群では10匹中6匹は20 KHz から500 Hz 以下への広範な耳介反射消失をきたしている。したがって聴覚に対する障害の差は25 mg/kg/day と50 mg/kg/day のレベルでは明らかでないが、100 mg/kg/day に増量すると、障害の程度に明らかな差異がみられ Sisomicin の方が GM よりも聴器毒性が弱いことがわかる。

b) 内耳の障害からみた Sisomicin と GM との聴器毒性の評価

すでに前述したようにアミノ配糖体系抗生物質の聴器障害のうち重要な変化は聴覚系では末梢部のラセン器の外有毛細胞の消失であり、前庭系では同じく末梢部の前庭器の有毛細胞の消失とである。そこで、アミノ配糖体系抗生物質によるラセン器の特徵的病変である外有毛細胞の1回転下端から始まる消失の拡がりと、ラセン器と密接な関係にあるラセン神経節細胞の変化の面から聴覚系末梢に及ぼす障害の程度を比較してみることにした。同時に、今回は前庭機能検査を特に行なっていないので、前庭系末梢部に対する障害を前庭器の有毛細胞の消失状態と、前庭神経節細胞の変化の面から比較したい。これまでの組織学的所見の項で述べたように、25 mg/kg/day では、ラセン器の外有毛細胞の障害は軽く、20 KHz 以上の高周波数の感受部にあたる1回転下端部 (BE) あるいは、そこから少し上方の hook 下部まで拡がっていて、しかも外有毛細胞の消失は片耳性である。外有毛細胞の消失頻度とラセン神経節の変化から比較すると、Sisomicin の方が GM よりラセン器に対し毒性が少し弱いように考えられる。前庭器に対する毒性は非常に弱く、両抗生物質の間に明らかな差はみられない。50 mg/kg/day の投与量レベルでは、ラセン器に対する障害は、25 mg/kg/day におけるよりも軽度ではあるが強くなり、外有毛細胞の消失は1回転下端からやや上方の hook 下部まで拡大をきたすものが多くみられるようになる。しかしながら、GM 投与群の1匹 (GM 14) では片耳性ではあるが、1回転下端から3回転 $\frac{3}{4}$ まで外有毛細胞の広範な消失を起こしている。このような障害は Sisomicin 投与群にはみられない。ラセン器の障害と前庭器の障害とからは、Sisomicin と GM との聴器毒性の差異は余り明らかでないように考えられる。100 mg/kg/day の投与量レベルでは、ラセン器の外有毛細胞の消失範囲は1回転にとどまるものが、Sisomicin 投与群の8匹中4匹にみられるのに対して、GM 投与群では4匹中1匹に認められたにすぎない。その他の動物では外有毛細胞の消失は両抗生物質投与群とも広範であった。またラセン神経節細胞の4回転以上の消失は GM

投与群の2匹にみられ、Sisomicin 投与群には認められていない。したがって、ラセン器に対する毒性は、Sisomicin の方が GM よりも軽いように考えられる。しかしながら 100 mg/kg/day では前庭器に対する毒性は Sisomicin の方が GM よりも強いように考えられる。

c) 臨床投与量の聴器に対する安全性について、

これまでわれわれが行なってきた、50 mg/kg/day, 100 mg/kg/day, 200 mg/kg/day, 400 mg/kg/day, 600 mg/kg/day での投与量で4週間筋肉内注射を行なったモルモットでの周波数別耳介反射試験による耳介反射消失の周波数の拡がりと、時間的経過、最終注射終了後に行なった内耳のセロイジン連続切片によるラセン器の外有毛細胞の消失の拡がりなどの比較の結果では、GM と Sisomicin はアミノ配糖体系抗生物質のうちで強い聴器毒性をもつグループに属している。今回の実験でも 100 mg/kg/day の投与量レベルでは、かなり強い障害がラセン器に起こっていた。しかしながら、投与量を 50 mg/kg/day 低下させると、Sisomicin によるラセン器に対する障害は著しく弱まり、さらに 25 mg/kg/day の投与量レベルではラセン器の Sisomicin 障害は非常に軽くなり、20 KHz から 200 Hz までの検査では耳介反射消失は起こらなくなる。Sisomicin の臨床予定投与量は 100~200 mg/day であるので、50 kg の体重の per kg では 2~4 mg/kg/day になる。Sisomicin のラセン器に対する障害は上述のように投与量の低下により減弱してゆくの、動物試験の結果をもとにして考えるならば、Sisomicin の臨床投与量は聴器に対して大きな安全性をもっと推察できる。前庭器に対する安全性も大きいと考えられる。ただ、Sisomicin の投与量を 50 mg/kg/day から 100 mg/kg/day に増量した場合にみられるラセン器の障害の著しい増強は、Sisomicin 大量投与時、あるいは腎機能不全時に起こりうる血中濃度の持続的上昇時に、ラセン器、あるいは前庭器に強い障害を起こす可能性を示唆するものであろう。したがって、投与量と投与期間に注意するならば、臨床予定投与量での Sisomicin の聴器に対する安全性は大きいものと考えられる。

V. 総 括

25 mg/kg/day と 50 mg/kg/day と 100 mg/kg/day のそれぞれの投与量で、Sisomicin と GM とをモルモットの筋肉内に4週間連続投与して、Sisomicin の聴器に対する障害を GM と比較し、聴器に対する毒性と安全性を検討して次の結果をえた。

1. 100 mg/kg/day の投与量では、Sisomicin によるラセン器の障害は GM におけるより軽い、かなり強いラセン器の障害を起こし、しばしば広範な耳介反射消失を起こした。前庭器に対しても障害を起こすが、ラ

セン器におけるよりも軽かった。

2. 50 mg/kg/day の投与量では、Sisomicin のラセン器に対する障害は軽くなり、耳介反射消失も起こらなくなるか、または検査した最高周波数に局限していた。前庭器の障害も軽くなった。

3. 25 mg/kg/day の投与量では、Sisomicin ラセン器に対する障害は非常に軽いか、起こらなくなり、20 KHz から 200 Hz までの周波数別耳介反射試験では、いづれの周波数でも耳介反射消失はみられなかった。前庭器の障害も少なく、軽くなった。

4. 以上の動物試験の結果に基いて Sisomicin の聴器に対する安全性を考えると、臨床予定投与量では聴器に対して高い安全性で使うことができると考えられる。ただし、多量投与あるいは長期間の投与にさいしては十分な注意が必要である。

文 献

- 1) WEINSTEIN, M. J., A. MARQUEZ, R. T. TESTA, G. H. WAGMAN, E. M. ODEN & J. A. WAITZ: Antibiotic 6640, a new micromospore-produced aminoglycoside antibiotic. *J. Antibiot.* 23 (11): 551~554, Nov. 1970
- 2) Excerpts from Investigator's Brochure Schering Corporation. Nov. 19, 1972
- 3) BRUMMETT, R. E., K. E. Fox, T. BENDRICK & D. HIMES: Comparative ototoxicity of sisomicin & amikacin. 10th Internat. Congres. Chemoth. Abstracts 207, 1977
- 4) ENGSTRÖM, H. & A. KOHONEN: Cochlear damage from ototoxic antibiotics. *Acta otolaryng.* 59: 171~178, 1965
- 5) KOHONEN, A.: Effect of some ototoxic drugs upon the pattern & innervation of cochlear sensory cells in the guinea pig. *Acta otolaryng. Suppl* 208: 1, 1965
- 6) AKIYOSHI, M. & K. SATO: Reevaluation of the pinna reflex test as screening for ototoxicity of antibiotics. *Progress in Antimicrobial & Anticancer Chemotherapy, Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy* P. 621~627, University of Tokyo Press, 1970
- 7) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 庄司 侃, 菅広敏: 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がた。 *Audiology Japan* 14: 530~541, 1971
- 8) AKIYOSHI, M.: Evaluation of ototoxicity & safety of aminoglycoside antibiotics in the guinea pig. *Advances in Clinical pharmacology* vol. 13: 374~386, Urban & Schwarzenberg, München, 1977

EVALUATION OF OTOTOXICITY AND SAFETY OF SISOMICIN

MASATOYO AKIYOSHI, SABURO YANO and HOZUMI NAKADA

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

The ototoxicity and safety of the aminoglycoside antibiotics Sisomicin and Gentamicin were compared and evaluated in guinea pigs of the Hartley strain receiving individual antibiotic at dose of 25 mg/kg/day, 50 mg/kg/day and 100 mg/kg/day, respectively for 4 weeks, intramuscularly.

1) At dose of 100 mg/kg/day, Sisomicin and Gentamicin caused extensive damage of the spiral organ and resulted frequently in extensive pinna reflex loss. The damage of the spiral organ was less severe in animals receiving Sisomicin than those receiving Gentamicin. The damage of the vestibular organ due to Sisomicin was less severe than that of the spiral organ. The difference in the damage of the spiral organ in Sisomicin and Gentamicin treated animals became less distinct, as the dose level becomes lower.

2) At dose of 50 mg/kg/day, the damage of the spiral organ became reduced in Sisomicin treated animals and the pinna reflex loss did not occur or became limited to the highest frequency tested. The damage of the vestibular organ by Sisomicin also became reduced.

3) At dose of 25 mg/kg/day, the injury of the spiral organ due to Sisomicin did not occur or was minimum. The loss of pinna reflex was not detected in any frequency by the differential frequency pinna reflex test in wide frequency range. The injury of the vestibular organ was infrequent and very mild.

4) Basing on these results of the present animal test, the prospective dose (2 to 4 mg/kg/day) for clinical application of Sisomicin is considered safe from ototoxicosis, if the antibiotic were not given at higher dose for longer period.