

Fosfomycin の中耳腔内適用によるモルモット聴覚器毒性試験

暮部 勝・横田 正幸・坂本 匡一

明治製菓株式会社薬理安全性研究所

(昭和 62 年 10 月 30 日受付)

1 群 4 匹の雄性 Hartley 系モルモットの人工的に作製した右側鼓膜穿孔に fosfomycin (FOM) 0.5, 1, 2, 3 および 5% 液の 0.1ml/動物を 5 日間にわたり点耳した後、観察期間 10 日目(点耳終了後 10 日目)に蝸牛内、外有毛細胞聴毛の形態変化について走査型電子顕微鏡下で観察した。

対照薬群として fradiomycin (FRM) 5%, kanamycin (KM) 2% および 5%, chloramphenicol (CP) 0.5% などの点耳群を、陰性対照群として局方生理食塩液および FOM 溶解液 (Solvent) などの点耳群を設定し、比較した。

その結果、FOM 各点耳群には蝸牛内、外有毛細胞聴毛の形態変化は認められず、対照群、Solvent 点耳群でも同様に異常は認められなかった。FRM 5% 点耳群では 1 例、KM 2% 点耳群では 1 例に 1~2 回転の蝸牛外有毛細胞聴毛の消失または部分的消失、内有毛細胞聴毛の消失または変形、KM 5% 点耳群では 2 例に 1~2 回転の蝸牛外有毛細胞聴毛の消失または部分的消失が認められた。しかし、CP 0.5% 点耳群では異常は認められなかった。

Fosfomycin は *Streptomyces wedmorensis* や *Streptomyces fradiae* により産生される抗生物質であるが^{1,2)}、現在は化学合成されている。その構造式は Fig. 1 に示した。本剤はグラム陰性菌やグラム陽性菌に対し、殺菌的に作用することが報告されており³⁻⁵⁾、各種感染症に使用されている。

既に、本剤を中耳に局所投与した場合の聴覚器への影響についての検索結果は報告されている⁶⁻⁹⁾が、本報告では雌性 Hartley 系モルモットに fosfomycin を中耳腔に局所適用した場合の聴覚器への影響について、既販の kanamycin, chloramphenicol および fradiomycin と比較検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 被験物質および対照物質

被験物質の fosfomycin (以下 FOM-S, lot No. CS-333-1, 300 mg(力価)/vial, 明治製菓(株)) はホスホマイシンナトリウムに無水クエン酸を加えたものを用いた。FOM は fosfomycin 溶解液 (以下 Solvent, lot No. CS-333-2, 明治製菓(株)) に溶解し、0.5, 1, 2, 3 および 5% 液とした。

対照薬群としては kanamycin (耳科用カナマイシン, 以下 KM, 製造番号: KNJ 1047, 300 mg(力価)/vial, 明治製菓(株)) は市販されている 2% 液および注射用カナマイシン (硫酸カナマイシン明治, 以下 KM, 製造番号: KDD 137, 1,000 mg(力価)/vial, 明治製菓(株)) を

局方注射用蒸留水で溶解し、5% 液を用いた。Fradiomycin (水溶性外用フラジオマイシン, 以下 FRM, 製造番号: Y 61590, 250 mg(力価)/vial, 日本化薬(株)) は局方注射用蒸留水で溶解し、5% 液とした。Chloramphenicol (クロロマイセチン耳科用, 以下 CP, 製造番号: A 25 T, 75 mg(力価)/vial, 三共(株)) は市販されている 0.5% 液を用いた。陰性対照群としては Solvent および局方生理食塩液を用いた。

薬物点耳は点耳に先立って右耳に外耳道より挿入した消毒滅菌注射針で人工的に作製した鼓膜穿孔から、被験物質および対照物質を 0.1 ml/動物を 1 日 1 回 5 日間にわたり点耳した。なお、点耳終了後 10 日間を観察期間として設定した。

文中記載の薬物含量 (mg(力価)/vial) および薬物濃度 (%) は抗菌力価に換算し、表示した。

2. 実験動物

雄性 Hartley 系モルモット (静岡県実験動物農業協同組合生産) は購入後に検疫および馴化を行なった。一般

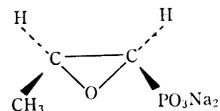


Fig. 1. Chemical structure of FOM-Na

状態良好で、正常な耳介反射を示し、体重 330~690 g (5~10 週齢) の個体を乱数表によってランダムに選別配置した。動物の識別はピクリン酸の体表面塗布とケージラベルで行なった。1 群供試動物は 4 匹とした。

3. 飼育環境

これら動物は室温 22~26°C、湿度 50~60%、換気回数 10 回以上/時間、照明時間 12 時間に設定した環境下で飼育し、固型飼料 (GC 4, オリエンタル 酵母工業 (株)) および水道水を自由摂取させた。

動物は 1 ケージ (幅 250×高さ 200×奥行き 300 mm, ステンレス製) 当り 4 匹を収容した。

4. 観察, 測定, 検査項目

一般状態観察は点耳期間および観察期間中 (点耳終了後 10 日間) とともに毎日 1 回行なった。体重測定は点耳前, 点耳開始後 5 日目, 観察期間中 5 日目 (点耳終了後 5 日目) および観察期間中 10 日目 (点耳終了後 10 日目) に全動物について実施した。測定値は各個体ごとに投与前測定値との比 (%) を算出し, 対照群 (局方生理食塩液点耳群) のそれと比較し, t 検定を行なった ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

聴力検査は体重測定と同一日にオーディオメーター (永島 (株) 製) による 10, 15 および 20 kHz の純音負荷に対する耳介反射の状態によって行なった。上記観察終了後 (点耳終了後 10 日目) にベントバルビタールナト

リウム麻酔下でモルモットから外科用はさみを使用して両側の蝸牛を摘出し, phosphate buffer (0.1 M, pH 7.0) で洗浄し, 2.5% glutaraldehyde および 1% osmic acid で固定した。その後, surface preparation 法で蝸牛標本を作製し, アルコール脱水し, 臨界点乾燥した後, 真空蒸着した。その標本を走査型電子顕微鏡 (日立, S-430) で薬物点耳した右耳の第 1 回転を主体にして点耳側の蝸牛外有毛細胞聴毛および内有毛細胞聴毛の形態変化を観察した。なお, 点耳側の蝸牛に異常が認められた場合には無点耳側 (左側) の蝸牛についても検討した。

II. 結 果

1. 死亡例および一般状態

Table 1 に示したが, 被験物質および対照物質の各点耳群に死亡例はなく, 点耳薬物に起因したと考えられる一般状態の著変は認められなかった。

2. 体重推移

被験物質および対照物質の各点耳群の体重と対照群のそれとを比較した結果は Table 2 に示した。

FOM 各点耳群および Solvent 点耳群では体重の増加率の鈍化が認められた場合もあったが, 特に点耳用量との相関性なく散発的な変化であった。

FRM, KM および CP の各点耳群では対照群に比べ点耳開始後 5 日目, 10 日目 (点耳終了後 5 日目) およ

Table 1. Mortality of guinea pigs treated with ototopical solutions of various drugs at different concentrations

Drug	Concentration (%)	No. of dead animals / No. of experimental animals
Control (saline)	—	0/4
FOM	0.5	0/4
	1.0	0/4
	2.0	0/4
	3.0	0/4
	5.0	0/4
FRM	5.0	0/4
KM	2.0	0/4
	5.0	0/4
CP	0.5	0/4
Solvent	—	0/4

Solvent : solvent for FOM.

Table 2. Ototoxicity of ototopical solutions in Corti's organs of guinea pigs (changes in body weight)
(unit : %)

Drug & conc.		A	B	C	D
		Mean \pm S.D.	Mean \pm S.D.	Mean \pm S.D.	Mean \pm S.D.
Control (saline)		100.0 \pm 0.00	108.0 \pm 2.16	120.8 \pm 2.36	129.3 \pm 4.03
FOM	0.5%	100.0 \pm 0.00	100.8 \pm 1.89**	114.3 \pm 2.75*	125.5 \pm 4.51
	1.0%	100.0 \pm 0.00	109.8 \pm 5.62	122.3 \pm 8.26	133.5 \pm 11.68
	2.0%	100.0 \pm 0.00	111.5 \pm 4.04	121.5 \pm 4.04	125.8 \pm 3.69
	3.0%	100.0 \pm 0.00	108.5 \pm 3.00	117.0 \pm 6.06	121.3 \pm 9.91
	5.0%	100.0 \pm 0.00	107.8 \pm 2.06	117.0 \pm 1.41*	124.5 \pm 1.73
FRM	5.0%	100.0 \pm 0.00	102.3 \pm 1.26**	106.3 \pm 3.59**	108.3 \pm 2.99**
KM	2.0%	100.0 \pm 0.00	101.3 \pm 0.96**	108.0 \pm 6.16**	109.5 \pm 2.08**
	5.0%	100.0 \pm 0.00	102.8 \pm 0.50*	101.5 \pm 1.29**	107.3 \pm 1.71**
CP	0.5%	100.0 \pm 0.00	98.5 \pm 0.58**	99.5 \pm 1.29**	100.3 \pm 3.30**
Solvent		100.0 \pm 0.00	104.8 \pm 2.22	111.8 \pm 5.12*	119.5 \pm 6.61*

Solvent : solvent for FOM.

Significantly different from control (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$).

Conc. : concentration of drug.

A : before treatment.

B : 5th day after 1st treatment.

C : 10th day after 1st treatment or 5th day after final treatment.

D : 15th day after 1st treatment or 10th day after final treatment.

び 15 日目 (点耳終了後 10 日目) に体重増加率の鈍化が認められた。

3. 耳介反射推移

各測定時の耳介反射推移については Table 3 に示した。

対照群, FOM 0.5, 1, 2, 5% の点耳群では特に各測定日において各周波数ともに異常は認められなかった。FOM 3% 点耳群では点耳開始後 5 日目に 10 kHz で 2 例, 15 および 20 kHz で 1 例, 観察期間中 5 日目に 20 kHz で 1 例にそれぞれ耳介反射域値の上昇が認められた。FRM 5% 点耳群では観察期間中 5 日目に 15 および 20 kHz で 1 例, 観察期間中 10 日目に 20 kHz で 1 例にそれぞれ耳介反射域値の上昇が認められた。KM 2% 点耳群では点耳開始後 5 日目に 10 kHz で 1 例, 15 および 20 kHz で 2 例, 観察期間中 5 日目に 15 および 20 kHz で 1 例, 観察期間中 10 日目に 20 kHz で 1 例に耳介反射域値の上昇が認められた。KM 5% 点耳群では点耳開始後 5 日目に 10 kHz で 1 例, 15 kHz で 3 例, 20 kHz で 2 例, 観察期間中 10 日目に 15 kHz で 1 例に耳

介反射域値の上昇が認められた。CP 0.5% 点耳群では点耳開始後 5 日目に 10 および 15 kHz で 1 例, 観察期間中 5 日目および観察期間中 10 日目に 15 および 20 kHz で 1 例に耳介反射域値の上昇が認められた。Solvent 点耳群では観察期間中 10 日目に 15 および 20 kHz で 1 例に耳介反射域値の上昇が認められた。

4. 形態学的変化

各薬物の蝸牛有毛細胞聴毛に対する影響についての走査電顕検索結果は Table 4 に示した。

対照群, FOM 0.5, 1, 2, 3 および 5% の点耳群では外有毛細胞聴毛, 内有毛細胞聴毛に異常は認められなかった (Plate 1)。FRM 5% 点耳群では 1 回転で外有毛細胞聴毛および内有毛細胞聴毛の消失, 2 回転で外有毛細胞聴毛の消失もしくは部分的消失および内有毛細胞聴毛の変形 (Plate 2) が 1 例に認められた。なお, 中耳炎が認められた 1 例では, 真空蒸着が不十分であったため, 走査電顕検索は行なえなかった。KM 2% 点耳群では 1 回転で外有毛細胞聴毛と内有毛細胞聴毛の消失 (Plate 3), 2 回転で外有毛細胞聴毛の部分的消失と内有毛細胞

Table 3. Effect of otological solutions on pinna reflex in guinea pigs (changes in pinna reflex)

Drug & conc.	day	Incidence of pinna reflex dullness												
		A			B			C			D			
		F	10 kHz	15 kHz	20 kHz	10 kHz	15 kHz	20 kHz	10 kHz	15 kHz	20 kHz	10 kHz	15 kHz	20 kHz
Control		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
FOM	0.5%	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	1.0%	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	2.0%	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	3.0%	0/4	0/4	0/4	2/4	1/4	1/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	5.0%	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
FRM	5.0%	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	0/4	0/4	1/4*	0/4
KM	2.0%	0/4	0/4	0/4	1/4	2/4	2/4	0/4	1/4*	1/4*	0/4	0/4	1/4*	0/4
	5.0%	0/4	0/4	0/4	1/4	3/4	2/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	0/4	0/4
CP	0.5%	0/4	0/4	0/4	1/4	1/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	0/4	1/4*	1/4*	0/4
Solvent		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4*	1/4*	0/4

F : frequency of sound.

Conc. : concentration of drug (%).

Solvent : solvent for FOM.

* : otitis media was observed during post-mortem examinations of cochlea.

Each value shows incidence of pinna reflex dullness / No. of experimental animals.

A : before treatment.

B : 5th day after 1st treatment.

C : 10th day after 1st treatment or 5th day after final treatment.

D : 15th day after 1st treatment or 10th day after final treatment.

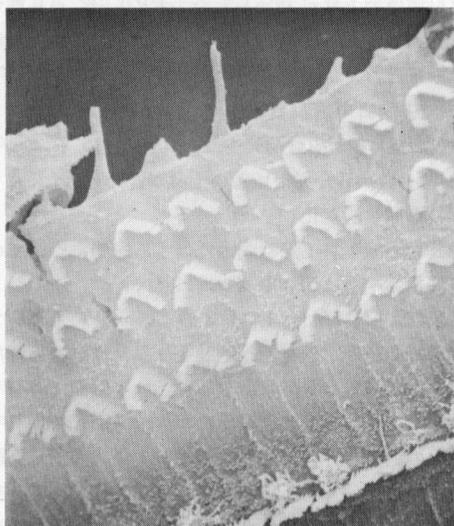


Plate 1. FOM 5% (animal No. 24) : Note normal auditory hairs of outer hair cells at 1st turn. $\times 3,800$

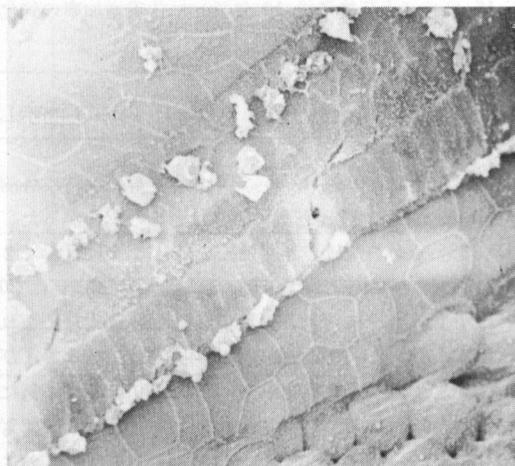


Plate 2. FRM 5% (animal No. 26) : Note partial loss of auditory hair in the 1st row and the total loss in the 2nd and 3rd rows of outer hair cells and transformation of auditory hair in inner hair cells at 2nd turn. $\times 1,900$

Table 4-1. Scanning electron microscopic findings in Corti's organ of guinea pigs treated with ototoxic solutions

Drug	Concentration of drug (%)	Animal No.	Auditory hairs of outer hair cells			Auditory hairs of inner hair cells	Remarks
			1st turn	2nd turn	3rd turn and beyond		
Control (saline)	—	1	N	N	N	N	
		2	N	N	N	N	
		3	N	N	N	N	
		4	N	N	N	N	
FOM	0.5	5	N	N	N	N	
		6	N	N	N	N	
		7	N	N	N	N	
		8	N	N	N	N	
	1.0	9	N	N	N	N	
		10	N	N	N	N	
		11	N	N	N	N	
		12	N	N	N	N	
	2.0	13	N	N	N	N	
		14	N	N	N	N	
		15	N	N	N	N	
		16	N	N	N	N	
	3.0	17	N	N	N	N	
		18	N	N	N	N	
		19	N	N	N	N	
		20	N	N	N	N	
	5.0	21	N	N	N	N	
		22	N	N	N	N	
		23	N	N	N	N	
		24	N	N	N	N	
FRM	5.0	25	N	N	N	N	
		26	L (1st, 2nd & 3rd rows)	PL (1st row), L (2nd & 3rd rows)	N	L (1st turn), T (2nd turn)	
		27	—	—	—	—	
		28	N	N	N	N	

Solvent : solvent for FOM.

N : normal, L : loss, PL : partial loss, T : transformation

— : this preparation was not examined because staining for scanning electron microscopic observation was not sufficient.

• : otitis media.

Table 4-2. Scanning electron microscopic findings in Corti's organ of guinea pigs treated with ototopical solutions

Drug	Concentration of drug (%)	Animal No.	Auditory hairs of outer hair cells			Auditory hairs of inner hair cells	Remarks
			1st turn	2nd turn	3rd turn and beyond		
KM	2.0	29	L (1st, 2nd & 3rd rows)	PL (1st, 2nd & 3rd rows)	N	L (1st turn), T (2nd turn)	
		30	N	N	N	N	
		31	N	N	N	N	•
		32	N	N	N	N	
	5.0	33	N	N	N	N	
		34	L (1st, 2nd & 3rd rows)	PL (3rd row)	N	N	
		35	L (1st, 2nd & 3rd rows)	L (2nd & 3rd rows)	N	N	•
		36	N	N	N	N	
CP	0.5	37	N	N	N	N	
		38	N	N	N	N	•
		39	N	N	N	N	•
		40	N	N	N	N	
Solvent	—	41	N	N	N	N	•
		42	N	N	N	N	
		43	N	N	N	N	
		44	N	N	N	N	

Solvent : solvent for FOM.

N : normal, L : loss, PL : partial loss, T : transformation

• : otitis media.

聴毛の変形が1例に認められた。他1例では中耳炎が認められた。KM 5% 点耳群では1回転で外有毛細胞聴毛の消失 (Plate 4) が2例, 2回転で外有毛細胞聴毛の消失または部分的消失が各1例 (計2例) に認められ, うち1例では中耳炎も認められた。CP 0.5% 点耳群および Solvent 点耳群ではいずれの回転でも外有毛細胞聴毛および内毛細胞聴毛の消失は認められなかった (Plates 5, 6) が, 中耳炎が1または2例に認められた。また, これら異常例の薬物無点耳側 (左側) の内, 外有毛細胞聴毛には異常は認められなかった (Plate 7)。なお, Plate 8 に KM 2% 点耳群の正常例の内, 外有毛細胞聴毛について示した。

III. 考 察

アミノ配糖体抗生物質を全身投与 (i. v. または i. m. 投与) した場合, 聴覚器毒性が発現することが知られてい

る¹⁰⁻³⁴⁾が, kanamycin, gentamicin, fradiomycin などのアミノ配糖体抗生物質を鼓室内に投与すると点耳性難聴が発現することも知られている^{9, 35-38)}。また, chloramphenicol のように全身投与した場合には聴覚器毒性は発現しないが, 中耳腔内へ長期にわたり点耳した場合に聴覚器毒性が発現することもあると報告されている³⁹⁻⁴¹⁾。既に著者らは FOM 3 および 5% 液を5日間にわたり, モルモット中耳腔内に点耳し, その聴覚器毒性について検討したが, 薬物起因性と考えられる障害は認められなかった⁶⁾。また, 10% 液を点耳すると中耳腔内に粘液状となって FOM が残存することを予備試験において確認した。

そこで今回, FOM 0.5, 1, 2, 3 および 5% 液 (0.1 ml/動物) を5日間にわたり, 中耳腔内に点耳した後, 10日間の観察期間を経過した時点で屠殺し, 蝸牛内, 外

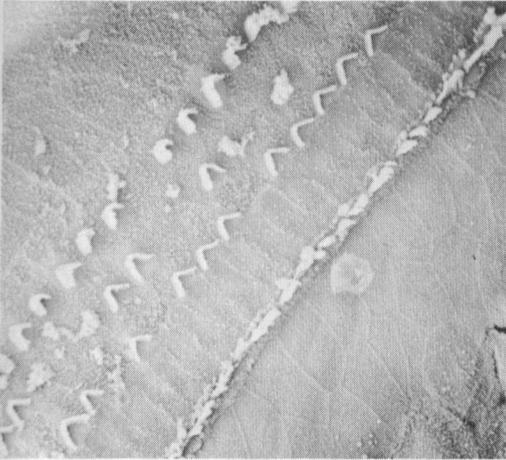


Plate 3. KM 2% (animal No. 29) : Note partial loss of auditory hairs in outer hair cells at 2nd turn. $\times 1,900$



Plate 5. CP 0.5% (animal No. 39) : Normal auditory hairs of outer hair cells at 1st turn. $\times 9,500$

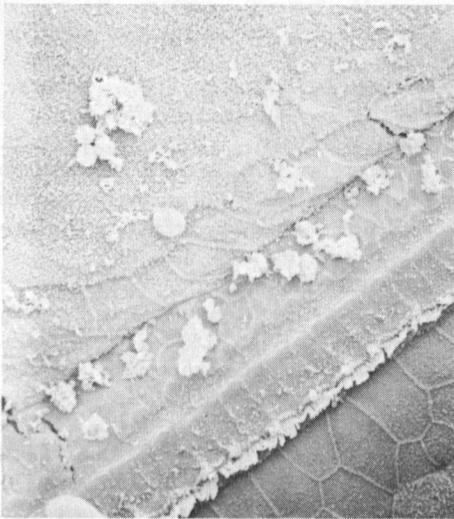


Plate 4. KM 5% (animal No. 35) : Note total loss of auditory hairs in outer hair cells at 1st turn. $\times 1,900$

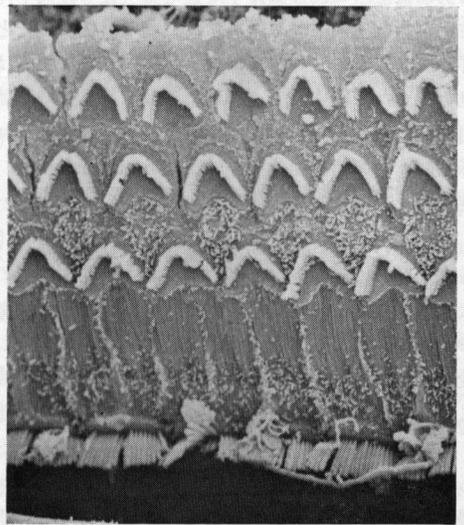


Plate 6. Solvent for FOM (animal No. 43) : Note normal auditory hairs of outer hair cells and inner hair cells at 1st turn. $\times 3,800$

有毛細胞聴毛に対する影響について常法により走査型電子顕微鏡標本を作製し、観察した。また、対照薬物として既販されている FRM 5% 液, KM 2% 液, CP 0.5% 液および FOM の最高濃度と同じ濃度である KM 5% 液を供試した。陰性対照群としては FOM 溶解液 (Solvent) 点耳群および局方生理食塩液点耳群を設定した。点耳期間は既に著者らが行った FOM の点耳試験⁶⁾や、佐藤らの CMX 耳用液の実験結果³⁵⁾を参考にして設定した。その結果、各点耳群とも死亡例はなく、一般状態にも著変は認められなかった。

平均体重推移に関しては、対照群に比べ、FRM 5%、KM 2%、KM 5%、CP 0.5% の各点耳群で点耳 5 日目以降、体重増加率の鈍化が認められた。この原因としてはこれら薬物点耳群では体重増加率が鈍化した時点から点耳を開始したための差であり、特に薬物点耳に起因した変化とは考え難い。

耳介反射域値の変動に関しては、Solvent 点耳群を含

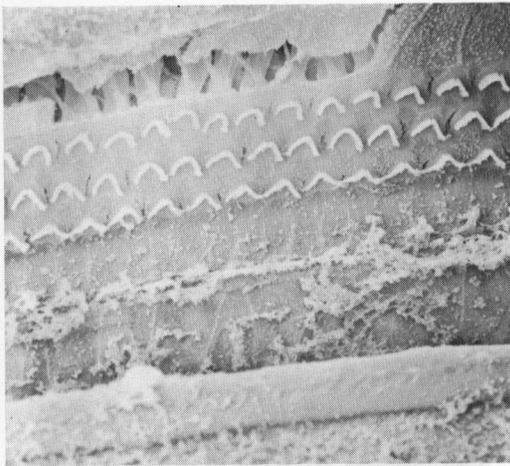


Plate 7. KM 2% (animal No. 29): Note normal auditory hairs of outer hair cells at 1st turn in Corti's organ of the untreated left side. $\times 1,900$

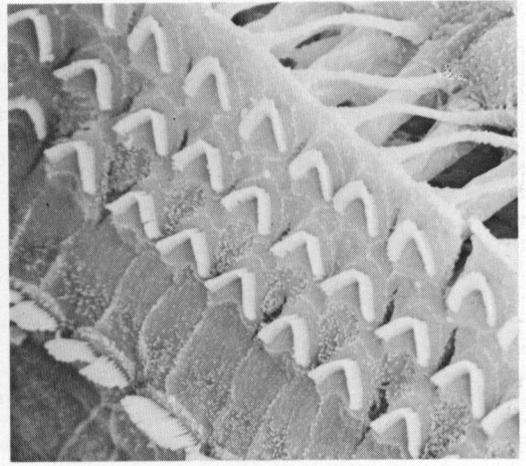


Plate 8. KM 2% (animal No. 30): Note normal auditory hairs of outer hair cells and inner hair cells at 1st turn. $\times 3,800$

んだ各点耳群において耳介反射の域値上昇が認められた例もあったが、これら個体の走査電顕所見では蝸牛内、外有毛細胞聴毛の消失は認められなかった。このことより耳介反射域値の上昇は薬物点耳に起因した変化とは考え難い。また、KM 5% 点耳群の1例で外有毛細胞聴毛の消失が認められた個体では、域値の上昇は認められなかった。

蝸牛内、外有毛細胞聴毛の走査電顕所見では、対照群、Solvent、FOM 0.5、1、2、3 および 5%、CP 0.5% の各点耳群では蝸牛内、外有毛細胞聴毛の変化は認められなかった。しかし、FRM 5% 点耳群では1例で1回転および2回転で蝸牛内、外有毛細胞聴毛の消失もしくは変形が認められた。KM 2% 点耳群では1例で1回転および2回転で蝸牛外有毛細胞聴毛の消失または一部消失、内有毛細胞聴毛の消失もしくは変形が認められた。さらに、KM 5% 点耳群では2例で1回転および2回転で蝸牛外有毛細胞聴毛の消失もしくは部分的消失が認められた。また、これら異常例の薬物無点耳側（左側）蝸牛内、外有毛細胞聴毛には異常が認められなかった。これら走査電顕所見における変化はいずれもその消失もしくは変形に規則性が認められ、しかも無点耳側は正常であったことから判断して薬物点耳に起因した変化と推定される。

以上の結果から、FRM 5%、KM 2% および 5% 液のモルモットへの点耳によって軽度の聴覚器毒性が示唆され、FOM 0.5~5% および CP 0.5% では聴覚器毒性がないと結論される。

文 献

- 1) HENDLIN, D., STAPLEY, E. O., JACKSON, M., WALLICK, H., MILLER, A. K., WOLF, F. J., MILLER, T. W., CHAIET, L., KAHAN, F. M., FOLTZ, E. L., WOODRUFF, H. B., MATA, J. M., HERNANDEZ, S. and MOCHALES, S.: Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*. *Science* 166 : 122~123, 1969
- 2) CHRISTENSEN, B. G., LEANZA, W. J., BEATTIE, T. R., PATCHETT, A. A., ARISON, B. H., ORMOND, R. E., KUEHL, Jr. F. A., ALBERS-SCHONBERG, G. and JARDETZKY, O.: Phosphonomycin : Structure and synthesis. *Science* 166 : 123~125, 1969
- 3) STAPLEY, E. O., HENDLIN, D., MATA, J. M., JACKSON, M., WALLICK, H., HERNANDEZ, S., MOCHALES, S., CURRIE, S. A. and MILLER, R. M.: Phosphonomycin. I. Discovery and *in vitro* biological characterization. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969 : 284~290, 1970
- 4) JACKSON, M. and STAPLEY, E. O.: Phosphonomycin. II. Fermentation studies. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969 : 291~296, 1970
- 5) HENDLIN, D., FROST, B. M., THIELE, E., KROPP, H., VALIANT, M. E., PELAK, B., WEISSBERGER, B., CORNIN, C. and MILLER, A. K.: Phosphonomycin. III. Evaluation *in vitro*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1969 : 297~302, 1970
- 6) 暮部 勝, 横田正幸, 坂本匡一, 小林文子, 小川ミチ子: Fosfomycin の中耳腔内適用による聴覚器に対する影響と蝸牛リンパ液中移行. *Jap. J. Antibiotics* 38 : 3481~3486, 1985
- 7) 佐藤喜一, 宮崎 巨, 山本裕子: 耳用 Fosfomycin の内耳に対する安全性に関する実験的研究。

耳鼻と臨床 31 : 1237~1242, 1985

- 8) 世良公志, 田頭宣治, 永沢 昌, 酒井利志, 原田康夫: 中耳局所用剤としての Fosfomycin の内耳に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 39 : 661~666, 1986
- 9) 丹 卓夫, 山本 誠, 上野員義, 原口兼明, 松崎勉, 宮崎康博, 大山 勝: 中耳局所投与剤としてのホスホマイシンの中耳に及ぼす影響, ゲンタマイシンの比較成績。耳鼻臨床 78 : 2433~2439, 1985
- 10) 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方。Audiology Japan 14 : 530~541, 1971
- 11) 秋吉正豊: 抗生物質による聴覚器障害の病理, 動物の内耳の病理組織像を中心に。Medicina 10 : 881~888, 1973
- 12) KOEDA, T., UMEMURA, K. and YOKOTA, M.: Toxicology and pharmacology of aminoglycoside antibiotics. Handbook of Experimental Pharmacology (ed. by UMEZAWA, H. and HOOPER, I. R.). Springer-Verlag 62 : 293~356, 1982
- 13) 秋吉正豊, 奈良哲次, 原 卓司: Micronomycin の静脈内投与によるモルモット内耳に対する影響。Jap. J. Antibiotics 36 : 182~188, 1983
- 14) 奈良哲次: アミノ配糖体系抗生物質を投与したモルモットの聴覚器障害に関する病理組織学的研究。Audiology Japan 26 : 41~58, 1973
- 15) 横田正幸: アミノ配糖体系抗生物質のモルモット聴覚器におよぼす影響。昭和医学会雑誌 37 : 535~544, 1977
- 16) 秋吉正豊: アミノ配糖体系抗生物質と聴器。医人薬人 30 : 15~19, 1981
- 17) 小林 明: 耳毒性抗生物質による内耳障害に関する機能的および組織化学的研究。Audiology Japan 18 : 1~19, 1975
- 18) AKIYOSI, M.: Evaluation of ototoxicity and safety of aminoglycoside antibiotics in the guinea pig. "Advances in Clinical Pharmacology" (ed. by KUEMMERLE, H. P., LING, G. M., SHIBUYA, T. K. and HITZENBERGER, G. P.) Urban & Schwarzenberg pp. 374~386, 1977
- 19) 秋吉正豊: 聴器毒性(耳毒性)(上田 泰編 "アミノ配糖体系", 南江堂, 東京), 123~140頁, 1985
- 20) STEBBINS, W. C., HAWKINS, Jr. J. E., JOHNSSON, L. G. and MOODY, M. D.: Hearing thresholds with outer and inner hair cell loss. Am. J. Otolaryng. 1 : 15~27, 1979
- 21) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 中田穂出美, 田島たよ子: 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) の聴器毒性について。Jap. J. Antibiotics 27 : 15~26, 1974
- 22) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 中田穂出美, 田島たよ子, 鈴木 健, 岸本勝次: Amikacin (BB-K 8) 聴器毒性について。Jap. J. Antibiotics 28 : 288~304, 1975
- 23) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 中田穂出美, 奈良哲次, 田島たよ子, 佐々木和則, 小川幹男: Tobramycin の聴器毒性について(第一報)。Chemotherapy 23 : 1522~1543, 1975
- 24) 秋吉正豊, 矢野三郎, 中田穂出美, 奈良哲次, 西川 智, 原 卓司, 大黒友路: KW-1070 (Fortimicin) の内耳に対する影響について。Chemotherapy 29 (S-2) : 99~118, 1981
- 25) 秋吉正豊, 矢野三郎, 中田穂出美: Sisomicin の聴器毒性とその安全性について。Chemotherapy 26 : 70~84, 1978
- 26) 秋吉正豊, 矢野三郎, 中田穂出美, 及川浩志, 奈良哲次, 今沢孝喜: ラットおよびモルモットにおける Netilmicin の耳毒性について。Chemotherapy 29 (S-3) : 41~60, 1981
- 27) 秋吉正豊, 佐藤喜一: Aminosidine 投与モルモットの聴力像および内耳の病理組織学的ならびに組織化学的所見について。Chemotherapy 16 : 134~140, 1968
- 28) 秋吉正豊, 矢野三郎, 庄司 侃, 田島たよ子, 今沢孝喜, 原 卓司, 清水源昭: KW-1062 の聴器毒性および安全性の評価に関する動物試験。Chemotherapy 25 : 1892~1920, 1968
- 29) 秋吉正豊, 原 卓司: KW-1062 の聴器毒性および安全性の評価に関する動物試験。KW-1062 と Gentamicin の聴器毒性の比較(28日間投与による急性毒性試験)。Jap. J. Antibiotics 33 : 219~227, 1980
- 30) 秋吉正豊, 佐藤喜一: モルモットにおける Aminodeoxykanamycin の耳毒性に関する実験的研究, 耳介反射および病理組織学的所見。Chemotherapy 17 : 1656~1663, 1969
- 31) 秋吉正豊, 佐藤喜一: Vistamycin の耳毒性について。Audiology Japan 4 : 189~201, 1975
- 32) 秋吉正豊: 新しいアミノグリコシド系抗生剤, 副作用-耳毒性。Prog. Med. 6 : 309~316, 1986
- 33) 秋吉正豊, 中田穂出美, 矢野三郎, 矢野譲次, 佐野光一, 松本一彦, 山本 宏: HAPA-B の耳毒性について。Chemotherapy 33 (S-5) : 90~103, 1985
- 34) 秋吉正豊, 矢野三郎, 中田穂出美, 暮部 勝, 横田正幸, 坂本匡一, 小林文子: HBK 筋肉内投与による成熟モルモット聴覚器毒性試験。基礎と臨床 20 : 519~546, 1986
- 35) 佐藤喜一, 小川 明, 宮崎 巨, 出島律子: CMX 耳用液の聴器へおよぼす影響に関する実験的研究。耳鼻 30 : 157~166, 1984
- 36) 中井義明, 五十嵐 眞, 岩本 勉, 梅田悦生: 鼓室内薬剤による内耳障害(実験的観察)。Audiology Japan 16 : 275~276, 1973
- 37) 豊田弥八郎, 鈴木政昭, 松岡秀樹: アミノ配糖体の鼓室内注入による内耳への影響。Audiology Japan 15 : 409~410, 1972
- 38) KOHONEN, A. and TARKKANEN, J.: Cochlea damage from ototoxic antibiotics by intratympanic

- application. *Acta Otolaryngo.* 68: 90~97, 1969
- 39) 志多 亨, 鈴木政昭, 志多英佐, 菅野 亨, 藤井正憲, 吉村元昭: 蝸牛内階電気現象の上からみたクロマイ・サクシネートの鼓室内注入の影響。 *Audiology Japan* 16: 277~279, 1973
- 40) 金子 豊, 伊勢郁夫, 寺山吉彦: 聴器毒直接投与による内耳組織の障害。 *Audiology Japan* 15: 407~408, 1972
- 41) 中井義明, 山本 肇, 五十嵐 眞, 岩本 勉, 梅田悦生: 鼓室内薬剤による内耳障害。 *Audiology Japan* 17: 190~197, 1974

EFFECT OF FOSFOMYCIN ON AUDITORY ORGANS FOLLOWING APPLICATION INTO THE MIDDLE EAR CAVITY

MASARU KUREBE, MASAYUKI YOKOTA and KYOICHI SAKAMOTO

Pharmacology and Toxicology Laboratories, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

(Address: 760, Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama 222, Japan)

Male guinea pigs were given 0.1 ml of 0.5, 1, 2, 3 or 5% fosfomycin (FOM) solution daily for 5 days into the middle ear cavity through the artificially perforated ear drum. Kanamycin (KM, 2 or 5%), fradiomycin (FRM, 5%), chloramphenicol (CP, 0.5%), solvent for FOM and saline were used as controls or solvents. Four animals in each group were sacrificed under pentobarbital anesthesia to isolate the cochlea 10 days after the final application. The cochlea was washed with 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0), then fixed with 2.5% glutaraldehyde and 1% osmic acid. Cochlear specimens were prepared by the standard method for scanning electron microscopy, which was focused on the damage to Corti's organ, especially the degeneration of the cilia of outer and inner hair cells.

No remarkable changes in Corti's organ were present in any of the FOM solution (0.5~5%)-dosed animals, CP (0.5%)-dosed animals, saline and solvent for FOM-dosed animals, but some damage in outer and inner hair cells of each of the FRM (5%), KM (2%) or KM (5%)-dosed groups, such as deformation or loss of the auditory hairs in hair cells. These results suggest that 0.5~5% FOM and 5% CP solutions exert no toxic effect on cochlear hair cells in guinea pigs, but 5% FRM and 2~5% KM solutions induce slight changes in Corti's organ.