

内耳の血管条, ラセン器および外リンパの 抗生物質濃度について

秋吉正豊・中田穂出美・佐藤喜一*
田村秀明・織田健・森俊一
岩崎昭夫**

筋肉内または腹腔内に投与された抗生物質の内耳移行に関する研究は多くの人々によつて報告されている。

これらの研究によつて, streptomycin (SM), kanamycin (KM), neomycin (NM), penicillin, などをモルモットまたはネコあるいはウサギなどに筋注または腹腔内に投与した場合に, 血中からこれらの抗生物質が外リンパ液, ならびに内リンパ液へ移行することが明らかにされている。

STUPP *et al.* は内耳液内に移行した KM の濃度が高く, 内耳液から排泄されるのに長時間かかることが, KM の聴器障害の原因として重要であることを指摘している。

一方, 抗生物質のうちでも, tetracycline や polymyxine などは, 血液・内耳リンパ関門 (Blut-Innenohr-Lymphschanke, STUPP) によつて血中から内耳液への移行が妨げられるといわれている (MEYER ZUM GOTTESBERGE u. STUPP)。

これまで行つたわれわれのモルモットでの投与実験では, ceporan (cephalosporin C 系の cephaloridine) を 200 mg/kg で 4 週間モルモットに連日筋肉内注射した場合に, 抗生物質に最も感受性の高い, 蝸牛 1 回転下端部の corti 器の外有毛細胞に壊死消失のような強い障害像を認めることができなかつた。

そこで今回, 筋肉内注射した場合の ceporan の内耳の外リンパ液, corti 器, 血管条における濃度を検索し, アミノ配糖体抗生物質における場合と比較検討してみた。

実験材料と方法

成熟 Hartley 系白色モルモット (体重 510~920g) に, ceporan 400 mg/kg (2 匹), KM 400 mg/kg (3 匹), lividomycin (LVM) 400 mg/kg (3 匹)

をそれぞれ筋肉内注射した。注射後 4 時間に nembutal (30 mg/kg) の麻酔下で, まず血液を採取し, 次いで生理的食塩水で動物の全身の血管系を灌流して血液を洗い流した後に, 頭蓋を開いて側頭骨を切除し, 同時に肝と腎の一部も切除した。

とり出した側頭骨の中耳腔を開放し, 蝸牛を露出させて, 正円窓膜から外リンパ液を注射針で吸引採取した後に, 迷路骨包を剥離除去し, 実体顕微鏡下で蝸牛管を開き, corti 器部 (ラセン器部) と血管条を含むラセン靱帯を, それぞれ 1 回転から 4 回転まで剥離した。

対照標本としては無処置モルモット (2 匹) より採取した血液・切除また剥離した腎・外リンパ・ラセン器部・血管条を含むラセン靱帯などを用いた。それぞれの標本の採取重量は表 1 のようであつた。

表 1 採取した標本重量

用 量	数 No.	体重 G	標本の採取量 mg			備 考
			外 リンパ	ラセン 器	血管条	
Ceporan 400mg/kg	1	510	13.5	3.8	6.0	of. med.
	2	580	12.9	3.4	3.0	
KM 400mg/kg	1	570	13.1	4.1	5.0	
	2	700	13.3	3.1	4.0	
	3	560	8.4	1.8	2.4	
LVM 400mg/kg	1	690	6.9	2.8	4.2	
	2	700	17.7	1.4	2.5	
	3	680	13.7	1.9	3.0	
対 照	1	665	10.5	2.8	5.7	KM, LVM用 Ceporan用
	2	920	16.9	1.6	3.1	

* 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 機能病理学部門

** 興和東京研究所

Bioassay 用標本の作製：血漿はヘパリナイズした試験管に採取した血液を10分間遠心分離（3000 rpm）したものをを用いた。肝と腎との標本は1gの臓器片にリン酸緩衝液（ceporan では pH 6.0, KM と LVM では pH 7.6）を混じてホモジナイズし、20分間遠心分離（10,000G）した上澄を用いた。外リンパは毛細管で採取し秤量して用いた。ラセン器部と血管条を含むラセン靱帯は剥離したものを上述したリン酸緩衝液（0.2 ml）に混じて、microhomogenizer（0.5 ml）でホモジナイズし放置後上澄を用いた。

Bioassay：興和東京研究所の抗生物質研究部の協力をえて、*B. subtilis*（1週間培養）を接種した mycin assay agar（共栄）を用いた。

Standard 標本：血漿では対照の血漿に被検定抗生物質を溶解したものをペイパーディスクに浸したものをを用いた。肝・腎・外リンパ・ラセン器部・血管条を含むラセン靱帯では、上述のリン酸緩衝液（ceporan では pH 6.0, KM と LVM とでは pH 7.6）に被検定抗生物質をそれぞれ溶解したものをペイパーディスクに浸したものをを用いた。ペイパーディスクは東洋濾紙 No. 1 を用い、外リンパ用には直径 6 mm を、その他の標本には直径 8 mm のものをそれぞれ使用した。

抗生物質の臓器内濃度の生物検定は 37°C、20 時間培養でのペイパーディスク周囲の *B. subtilis* の発育阻止帯の測定によつた。

結 果：

400 mg/kg の投与量の抗生物質を1回筋肉内注射したモルモットの内耳の外リンパ・corti 器部、血管条を含むラセン靱帯・血漿・肝・腎における注射後4時間目の抗生物質の平均濃度は表2に示すようであった。

表2 400 mg/kg を1回筋注した場合、4時間後の臓器内平均濃度

	臓 器 内 平 均 濃 度					
	血漿	肝	腎	外 リン パ	ラ セ ン 器	血 管 条
Ceporan	54 γ/ml	38.4 γ/g	297 γ/g	28.5 γ/ml	—	—
KM	68.7 γ/ml	12.7 γ/g	309 γ/g	77.7 γ/ml	399 γ/g	12 γ/g
LVM	32.7 γ/ml	14.4 γ/g	180 γ/g	16.4 γ/ml	503 γ/g	291 γ/g

Ceporan の濃度は血漿では平均 54 γ/ml であるが、対外リンパ液にも平均 28.5 γ/ml の濃度に認められた。しかしながら corti 器部ならびに血管条を含むラセン靱帯にはほとんど ceporan が証明されなかつた。

KM の濃度は血漿では平均 68.7 γ/ml であるが、外リンパ液では平均 77.7 γ/ml のかなり高い濃度に証明された。これらのモルモットでは corti 器部に 399 γ/g、血管条を含むラセン靱帯に 12 γ/g の濃度で KM の存在が認められた。

LVM の濃度は血漿では平均 32.7 γ/ml であるが、外リンパ液では平均 16.4 γ/ml の濃度で LVM の移行が認められた。これらのモルモットでは、corti 器部に 503 γ/g、血管条を含むラセン靱帯に 291 γ/g の濃度で LVM の存在が認められた。

なお上記の3種の抗生物質の濃度はいずれの抗生物質においても、常に腎に高濃度にみられ、肝でははるかに低濃度であった。

〔質問〕高須照男（名市大）：投与量が常用量より相当高濃度のようにですが。

〔応答〕秋吉正豊（東医歯大）：生物検定にかからぬといけなと考え、大量を使つたが、実際は 200～100 mg/kg でも内耳に測定出来ると思う。注射後4時間に測定時間を選んだのは外リンパ内濃度が注射後3～4時間でピークに達するという RAUCH の報告に従つた。

〔質問〕山本 馨（阪市大）：ラセン靱帯・血管条・毛細胞への移行量が多いと障害が出やすくなると考えられるか。

〔応答〕秋吉正豊（東医歯大）：有毛細胞に対する親和性、ラセン器や血管条の濃度が障害を起こす上に何か密接な関係があるのではないかと考える。CER と KM, LVM を比較すると測定結果には著明な差がある。

〔質問〕三辺武右衛門（関東通信）：アミノ配糖体系は障害に一定の型があるが cephalosporin 系ではどうか。

〔応答〕秋吉正豊（東医歯大）：CER のみで、他のデータがない。これから検討してみたい。

〔質問〕本堂 潤（名市大）：アミノ配糖体抗生物質で一過性の難聴を生ずることがあり得るか。

〔応答〕秋吉正豊（東医歯大）：感覚細胞の脱落が起こらなくとも、その機能が落ちることがあるのではないと思う。一旦壊死が起こると再生は起こ

らない。

〔質問〕岩沢武彦（札幌通信）：1）アミノ配糖体系薬剤による聴器毒性の程度は、動物実験でプロベニシッドなどの投与で腎機能を低下させた場合、著しい差異がみられるか。2）アミノ配糖体系薬剤は化膿性中耳炎に対して局所的に点耳・耳浴する場合、注射で使用するより聴器毒性がつよく出る危険性があるかどうか。実験的証左があれば教示下さい。

〔応答〕秋吉正豊（東医歯大）：1）一侧の腎をとつたものでは聴器毒性がつよく出る。ともかく腎の排泄機能は大事な問題である。viomycin など腎毒性と聴器毒性両方がある物質ではとくに注意が必要である。2）慢性中耳炎の時、粘膜の変化がかなり関係する。ただし粘膜が肥厚して正円窓膜を透過しないとはいきれない。症例、症例によって注意が必要である

う。

〔追加〕山本 馨（阪市大）：ハーバード大学の標本をみると、正円窓膜のところに円形細胞浸潤のある時期がある。その時期には透過する可能性も考えられる。結合繊維化すれば通らなくなるのではないか。

〔質問〕市川銀一郎（順大）：ラセン靭帯、血管条などをきれいに分けるテクニックを教示下さい。

〔応答〕中田穂出美（東医歯大）：はじめ apex より骨包を静かにラセン靭帯と分けるように剥がすと、ラセン靭帯が側頭骨側にくつつき、骨包だけ破れて剥がれる。つぎにラセン靭帯を針で刺して廻しながら剥がせばとれる。それから靭帯部をとりはずし、スライドグラス上に置き corti 部を2本の針を用いて切りとる。

抗生物質による皮膚炎

粟 田 口 省 吾*

最近、小児の上気道・下気道・中耳・扁桃などの急性ないし亜急性疾患に対して、テトラサイクリン系抗生物質レダマイシン（demethyl-chlortetracycline：DMCT）を投与、そのうちの数例に、sunburn 型（ヒヤケ）皮膚炎をおこしたものがあつたので、その概要を報告する。

投与患者の年齢性別：年齢は8～5才、男子4名、女子5名計9例で小学生が8名であつた。

症状：鼻漏・鼻閉・咳嗽・咽頭痛・耳痛などを主訴とし、特に高熱のものはなく、通学可能な程度なものばかりであつたが、冬期降雪の季節であり、いずれも毎日局所治療のため通院することは困難な地区のものばかりで、もつぱら薬剤服用などの自宅療法で症状の寛解をはかることが最良の方法と考えられた。

投与薬剤：まず急性ないし亜急性症状を速かに消滅させるために、DMCT 1日450～600mg 投与、さらに消炎酵素剤（ダーゼンまたはノイチウム1日3カプセル併用、1週間分処方し、含嗽剤を与え、おのおの投薬のきれた1週間目に来院し症状を観察するこ

ととした。

経過：

(1) DMCT, 1日450mg (150×3) 投与例：1週間連続投与2例は、いずれも症状は軽快したが、うち1例（6才男子、副鼻腔気管支炎）は投与中止後3日目に顔面にヒヤケ様の軽い皮膚炎が出来た。2週間連続投与2例もいずれもその鼻漏・咳嗽・耳漏は止んだが、うち1例は投薬中止後3日目に顔面皮膚炎をみた。4週間投与例1例（6才女子、急性中耳炎・皮膚炎・副鼻腔炎）は、2週目ごろに顔面皮膚炎が出来たが、鼻漏・耳漏は軽快しなかつたために投与を継続し、4週間後に前記症状は軽快、投与を中止した。その間皮膚炎は増悪せず、投与中止後間もなく消滅した。

(2) DMCT, 1日600mg (150mg×4) 投与例：1週間連続投与した4例のうち、2例（8才女子）は中耳炎、耳管カタルの症状は軽快し、副作用はなかつた。他の2例のうち1例（8才男子、扁桃炎・副鼻腔炎）は投与開始後に軽い嘔気あり、鼻漏・咽頭痛は連

* 弘前大学医学部耳鼻咽喉科学教室