

$\mu\text{g/ml}$ と広範囲に感受性分布がみられ、とくに $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中していたことは注目に値する。

病巣分離のグラム陰性桿菌に対する薬剤感受性は、*Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Escherichia coli* などは比較的最近開発された Piperacillin, CEZ, CEP, CTZ, GM, DKB, TOB, AKM および Saga-

micin などがすぐれた抗菌力を有していた。また、*Pseudomonas aeruginosa* は、Piperacillin, PC-904, GM, DKB, TOB, AKM, Sagamicin などの一連の新しい抗緑膿性抗生物質が感受性がまさっており、今後はかかる抗生物質が first choice として投与されるべきであろうと考える。

耳毒性抗生物質の評価基準の考察

佐藤 喜一 • 畑中美枝子*
横田 正幸 • 小枝武美**

緒 言

複数以上の薬物の耳毒性 ototoxicity を比較検討することを目的として動物実験を行う場合に、実験方法の設定が問題となつてくることがある。

すなわち、被検薬物に耳毒性があるかどうかを確認しなければならぬであろうし、また耳毒性の強弱の程度を比較するのに必要な実験条件を設定することが大切なことである。

前者の、いわば耳毒性の定性試験法については、従来から行われている病理組織学的、組織化学的、電顕的検索法によつて明らかにされていることである。しかしながら、後者の問題については報告者によつて種々の検討が行われ多くの実験者がこれまで行つてきた投与量を与え蝸牛ラセン器に現われた障害部位の範囲の差によつて耳毒性の強弱が判断されてきている。

今回、このような点を明らかにし耳毒性を比較するための適当な実験方法を求めて基礎的実験を行い、興味ある結果を得たので報告する。

実験材料および実験方法

実験動物として体重約 350 gm の Hartley 系白色モルモットを 164 匹使用した。

実験前に純音 10 KHz と 15 KHz で 90 dB の大きさの音によつてプライエル耳介反射が陽性に現われるこ

表 1

動物群		動物数
対 照 (生食水)		9
V S M	200 mg/kg	6
	400	6
K M	50	9
	100	9
	200	9
D K B	25	9
	50	9
	100	9
G M	25	9
	50	9
	75	8
A K M	50	9
	100	9
	200	9
T O B	25	9
	50	9
	75	9
	100	9
		計 164 匹

* 金沢医科大学耳鼻咽喉科教室

** 明治製菓中央研究所

とを確認した。次いで表 1 に示したように各種のアミノ配糖体抗生物質を従来行ってきた注射量を35日間筋注した。最終回の筋注を終了してから翌日に実験前と同様に純音 10KHz と 15KHz の高さで 90 dB の音の大きさに対し耳介反射が陽性に現われるか、あるいは消失しているかを確認した。その後、ネブタール麻酔下に Wittmaack 固定液で生体還流固定を行い両側側頭骨を摘出した。摘出した側頭骨を PLANK 氏法により充分に脱灰し、そのあと、通法に準じてセロイジンに包埋し連続切片を作成し、ヘマトキシリン、エオジン染色を施してから光顕的に蝸牛ラセン器の病理組織学的検索を行った。

実験成績

1. 耳介反射の消失

表 2 に示したように純音 15 KHz の 90dB に対して耳介反射が消失した例は TOB 100 mg 群では 9 匹全例にみられた。KM 200 mg 群と AKM 200 mg 群

表 2

動物群	耳介反射消失		蝸牛ラセン器の障害			
	10 KHz	15 KHz	変化なし	軽度	中等度	高度
対 照	0	0	9			
V S M 200 mg/kg	0	0	5	1		
400	0	0	2	3	1	
K M 50	0	2	9			
100	0	0	9			
200	5	8	3	4	2	
D K B 25	0	0	9			
50	0	0	9			
100	0	0	6	2	1	
G M 25	0	2	9			
50	0	3	1	4	2	2
75	2	6	2		1	5
A K M 50	0	0	3	6		
100	0	1	5	4		
200	1	8		8	1	
T O B 25	0	0	9			
50	0	0	3	6		
75	1	1	4	5	1	
100	8	9		4	3	2

では 8 匹にみられ、GM 75mg 群では 6 匹に、GM 50 mg 群では 3 匹にみられた。純音 10KHz の 90 dB に対しては耳介反射の消失は TOB 100 mg では 9 匹中 8 匹にみられ、KM 200 mg 群では 5 匹にみられた。その他に GM 75 mg 群では 2 匹にみられた。

2. 蝸牛ラセン器の病理組織学的所見

すでに知られているように耳毒性薬物による蝸牛ラセン器の障害は、非常にわずかの例外を除いては基底回転起始部の外有毛細胞の変性に始まっている¹⁾。そして、この変性は外有毛細胞の消失像として現われてくる。今回の実験でも例外ではなかった。従ってラセン器の障害の程度を表現するに当つて、これまで報告された実験成績と対比して軽度障害、中等度障害、高度障害に区別した²⁾。すなわち外有毛細胞の消失が基底回転起始部 basal end から鈎部 hook までに及んでいるものを軽度とし、その障害が第 1 回転後半部までに及んでいるものを中等度障害とし、そして外有毛細胞の消失が第 2 回転に、あるいはそれ以上の上方回転に及んでいる場合を高度障害とした。

今回、観察した蝸牛ラセン器の変化を、この区別に準じて総括したのが表 2 である。

すなわち高度障害は GM 75 mg 群に 5 匹、および TOB 100 mg、GM 50 mg 群にそれぞれ 2 匹づつ認められた。中等度障害は TOB 100 mg 群に 3 匹みられ、KM 200 mg、GM 50 mg 群に 2 匹づつ認められた。

考察とまとめ

1. 臨床使用量および LD₅₀ 値と実験投与量の比較 (表 3)

実験に使用した各種のアミノ配糖体抗生物質は市販されていて臨床使用量は、すでに決められている。この臨床量と従来から行ってきた実験の投与量を体重 1 kg 当ての比で求めてみると実験量は臨床量の 2.5 倍から 50 倍におよんでいて、巾広いばらつきが認められた。これに対し実験量を LD₅₀ 値と比較してみると、0.038 から 0.298 となり前者と同じように、ばらつきが認められた。しかしながら、LD₅₀ 値からみたばらつきは臨床量ほど高くなかった。このことは従来から行われてきた臨床量を基準とした実験方法に多少の矛盾が生じてくる。

2. 蝸牛ラセン器の障害の程度からみた実験量

実験量を LD₅₀ 値と比較して得た値 (表 3) を 0.05 の単位で実験動物群を再編してみると表 4 のようにな

る。次いで表 4 に示した各実験動物の蝸牛ラセン器の病理組織学的所見の障害の程度をまとめてみると図 1 のごとくになった。その結果として耳毒性薬物による蝸牛ラセン器の種々の程度の変化像は 0.15 から 0.25 の動物群に認められ、とくに 0.15 から 0.2 の動物群に著しかった。

以上の成績から未知の耳毒性薬物を、すでに知られている薬物と比較し、とくに耳毒性の強弱を比較する場合には LD₅₀ 値に 0.15~0.2 の値を積算した実験量を選択した方が適当であると推定した。

表 3 投与量と臨床量および LD50 値の比較

投与量	臨床量との比	LD50 値との比
V S M 200 mg/kg	10.0	0.090
400	20.0	0.179
K M 50	2.5	0.038
100	5.0	0.076
200	10.0	0.152
D K B 25	12.5	0.058
50	25.0	0.116
100	50.0	0.233
G M 25	15.6	0.099
50	31.3	0.198
75	46.9	0.298
B B K 3 50	6.25	0.038
100	12.5	0.076
200	25.0	0.153
T O B 25	6.9	0.053
50	13.9	0.106
75	20.8	0.160
100	27.8	0.213

表 4

実験量 / LD50 値	動物群 (体重 1 kg 当)
0 ~0.05	K M 50mg, A K M 50mg
0.05~0.1	V S M 200mg, K M 100mg D K B 25mg, G M 25mg A K M 100mg, T O B 25mg
0.1 ~0.15	D K B 50mg, T O B 60mg
0.15~0.2	V S M 400mg, K M 200mg G M 50mg, A K M 200mg T O B 75mg
0.2 ~0.25	D K B 100mg, T O B 100mg
0.25~0.3	G M 75mg

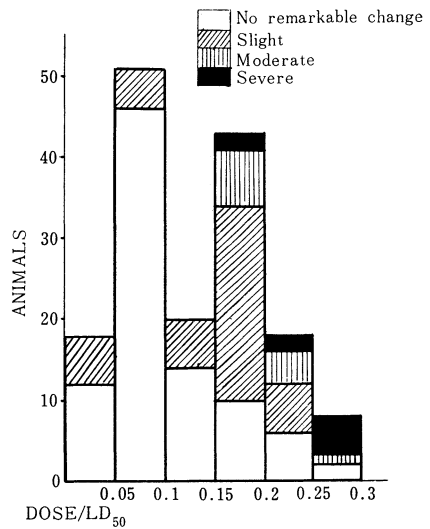


図 1

文 献

- 1) 秋吉正豊他：Audiology Japan 14：530-541, 1971.
- 2) 秋吉正豊：Chemotherapy. 26：41-44, 1978.