

薬物鼓室内投与の内耳におよぼす影響

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：大山 勝教授）

山 本 誠・昇 卓 夫・小 幡 悦 朗・花 牟 礼 豊
小 川 和 昭・島 哲 也・花 田 武 浩・大 山 勝

はじめに

点耳、耳浴、鼓室内注入などの局所療法は耳鼻咽喉科領域では極めて有用な治療法の一つであり、日常臨床の場において、しばしば好んで用いられる。しかし、点耳薬については、それによる感音難聴が発生し、かつ、それが極めて難治性であることが報告されて問題となっている。^{1) 2) 3) 4)}したがって、薬物の中耳局所への投与を試みる場合、内耳障害の危険性のないことが証明された上で、とくに抗生物質の場合は、広範囲のスペクトルをもち、耐性菌がなく、しかも化学的pH、熱などに安定で、局所反応が少く、感作状態が生じ難いなどの条件をみたすものが望まれることは至然である。一方、難治性の中耳病変の起炎菌としては、緑膿菌などのグラム陰性桿菌を主体に耐性ブ菌などの関与が注目されている。そこで、著者らは抗菌スペクトルがグラム陰性菌、特に緑膿菌に強い抗菌力を有し、かつ毒性が極めて乏しいとされるcefsulodin sodiumに着目し、本剤の中耳局所投与と蝸牛機能の問題を形態的、機能的に検索した。

実験方法

対象にはプライエル耳介反射正常なハートレイ系モルモット(体重250g~350g)19匹が用いられた。すなわち、Gentamicin(GM)を鼓室局所に投与した群(GM群)7匹、cefsulodin sodium(CFS)を局所投与した群(CFS群)9匹、対照として生理食塩水を局所投与した群(対照群)3匹等々である。

薬物鼓室内投与の実験スケジュールは図1

に示す通りである。ケタラール麻酔下にモルモット中耳骨胞を耳後部より開放して、直径2mmのチューブを鼓室に通じる骨胞内に挿入留置し、一次的に縫合閉鎖した。次いでまず蝸電図(action potential AP, cochlear microphonics CM)を記録した後、同日よりGM30mg/kg/day, CFS600mg/kg/dayそして生理食塩水0.2mlをそれぞれ耳後部チューブより鼓室内に注入した。GM群および対照群は3日間(4回)局所投与を行い、3日目にケタラール麻酔下に蝸電図を測定した後屠殺した。CFS群のうち6匹については総計11回、連日局所投与を行い、その間、3日目と10日目の2回前述の方法で蝸電図を記録した後屠殺した。

観察方法

図2は蝸電図計測に関するブロックダイアグラムである。反応波形の誘導記録は耳介一鼓室内法で行い、接地電極は同側前足においた。刺激音にはtone burst(8000Hz, 4000Hz)を用い、crystal receiverを介して特製チューブで外耳導より与えた。このようにして得られる聴性応答を蝸電図として誘導し、average computerで200回加算した後XYレコーダーにて記録した。そしてこれらの個々のモルモットの蝸電図上の閾値をそれぞれ比較検索した。

SEM試料は断頭後、可能な限り迅速に蝸牛を含めた側頭骨の一部を摘出し、2.5%グルタルアルデヒド液内で骨迷路と蓋膜を除去し、同液にて4~5時間固定した。次いでカコジ

ル酸緩衝液(pH7.4)で再度振盪, 洗浄した後, 1%タンニン酸と1%オスミウム酸で導電染色した。型の如く, 上昇アルコール列で脱水,

臨界点乾燥を行い, 金によるイオンスバツタリングを施行した後, 日立HS-430型走査電子顕微鏡で観察した。

Experimental method and group of topical administration

(subject: healthy adult guinea pigs body weight 250-300 gr)

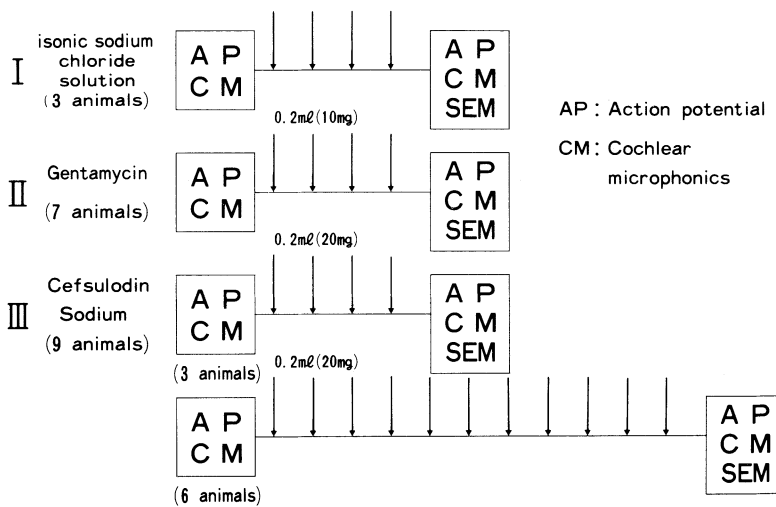
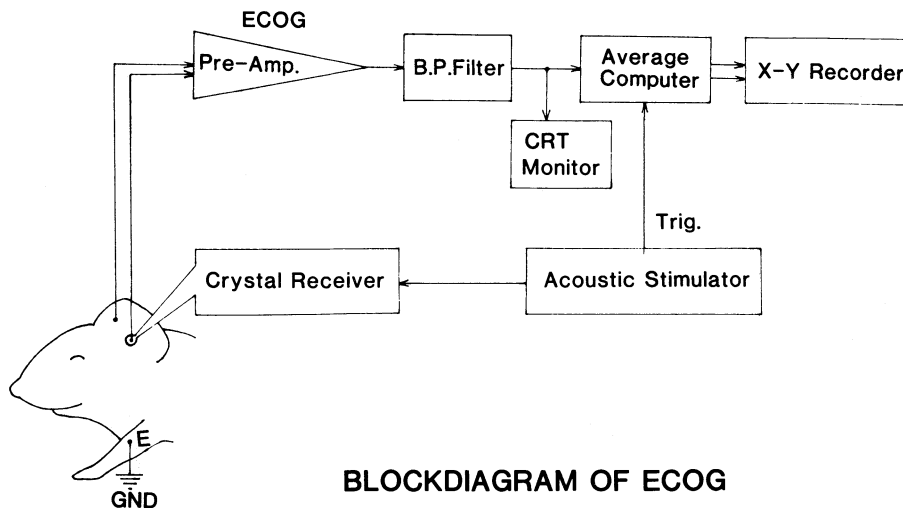


図1 薬物鼓室内投与の実験スケジュール



BLOCKDIAGRAM OF ECG

図2 蝸電図のブロックダイアグラム

研究 成績

図3, 4は正常モルモットに対して8 KHz, 4 KHzの刺激音を与えた際のAPとCMを示す。刺激音8 KHzでのAPに関して, その閾値, すなわち音圧レベル45dBにおける潜時は2.1msecでAmplitudeも非常に小さいが, 刺激音が大きくなるにつれ, たとえば130dBの大きさでは潜時は0.7msecと短縮し, Amplitudeも大きくなっている。一方, CMについては, 130dBでは振幅の大きな比較的規則性の波状の導出波が得られるが, 刺激音の減少とともに, 振幅は小さくなっている。これが典型的なAP, 規則正しいCMの一例であり, この場合の閾値はSPLで40~60dB程度である。

しかし, GM群では3日間(4回)投与後には7例中全例に, 20dB前後の閾値上昇がみられる(図5, 図6)。図7は各群における4回投与後のAP, CMの閾値の変化を示す。この結果, GM群では8 KHz刺激音のAPで55.7dBから90dBと平均閾値の上昇がみられ, 一方, CMのそれでは73.6dBから97dBへと変化がみられた。4 KHz刺激音のAPでは56.4dBから73dB, CMでは68dBから85.7dBと平均閾値の変化がそれぞれ認められた。またCFS

群では8KHz刺激音の場合APが56.7dB から60dB, CMが79dBから82dB, 4 KHzのそれではAPが53.3dBから60.6dB, CMが70dBから75dBと平均閾値はほとんど変化していない。この中でとくに8KHz刺激音に対するAP, CMではGM群とCFS群の閾値の変化は推計学的に危険率0.1%で有意差がみられた。また4 KHz刺激音では1%の危険率で推計学的に有意差が認められた。尚, 対照としての生食群では聴力の変化はほとんどみられなかった。またCFS群では, 10日間薬物投与を行った6例全てが, 3日目の成績と同様, 聴力の悪化所見は証明されなかった。

蝸牛細胞のSEM像では, GM投与群の全例に, 支持細胞の形質膜の膨化や破裂などの所見(図8)が主として基底回転を中心に観察された。その他, 外有毛細胞の感覚毛配列の乱れや消失像(図9)などが観察された。また症例によっては, 蝸牛第2ならびに第3回転の変化として, 微絨毛の膨化や感覚毛の不整, 配列異常などの像が認められた(図10)。一方, CFS群および対照群においては, 基底回転における内外有毛細胞の変化や, 支持細胞の形態的異常像などは全く証明されなかった。(図11)。

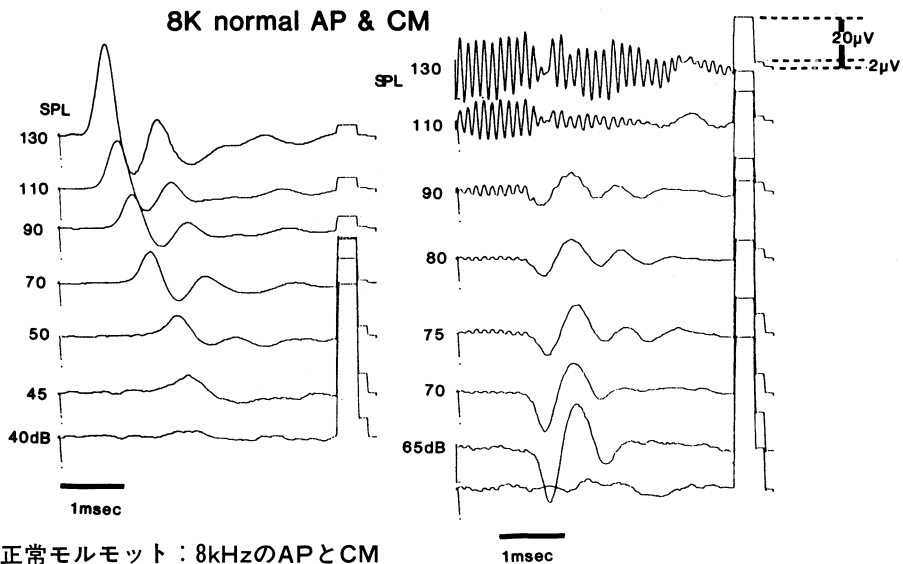


図3 正常モルモット: 8kHzのAPとCM

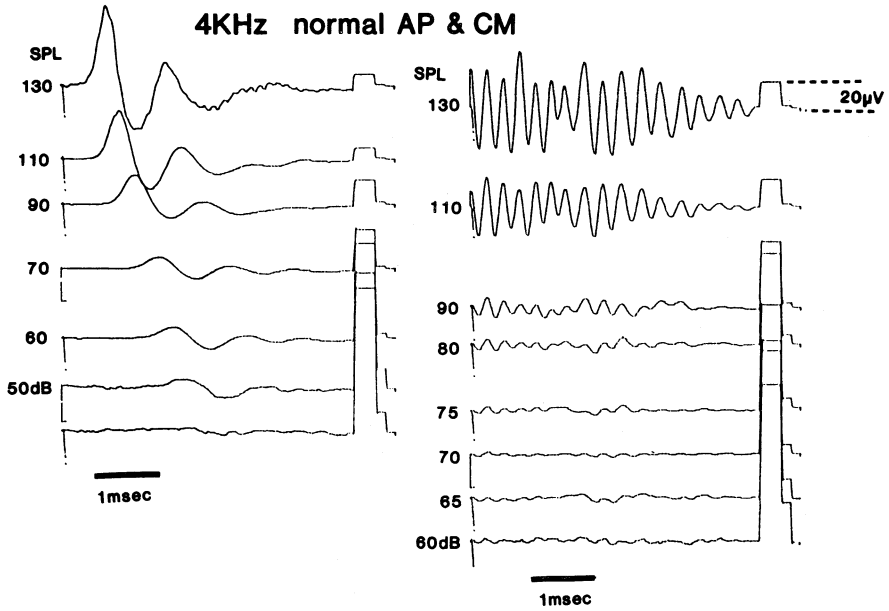


図4 正常モルモット：4kHzのAPとCM

The change of AP & CM (8KHz) after topical administration (Gentamicin)

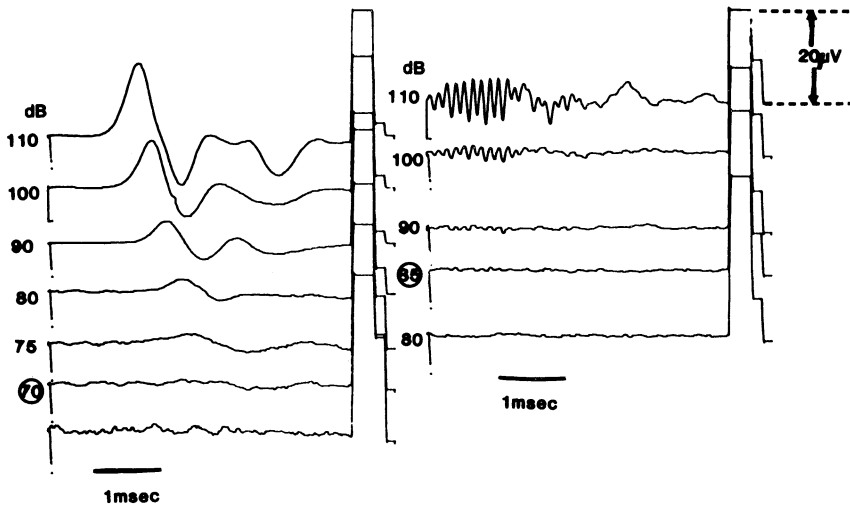


図5 Gentamicin局所投与後の8kHzでのAPとCMの変化

The change of AP & CM (4Hz) after topical administration (Gentamicin)

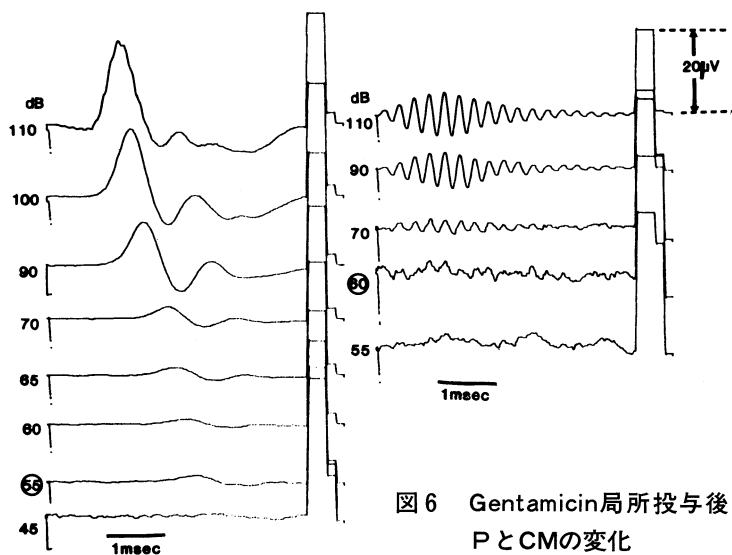


図 6 Gentamicin局所投与後の4kHzでのAPとCMの変化

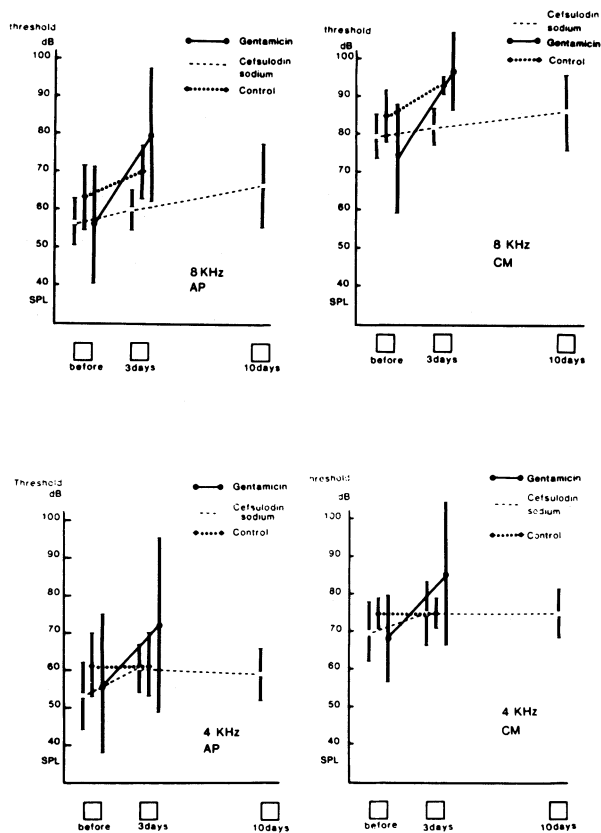


図 7 局所投与前後での各群の域値の変化

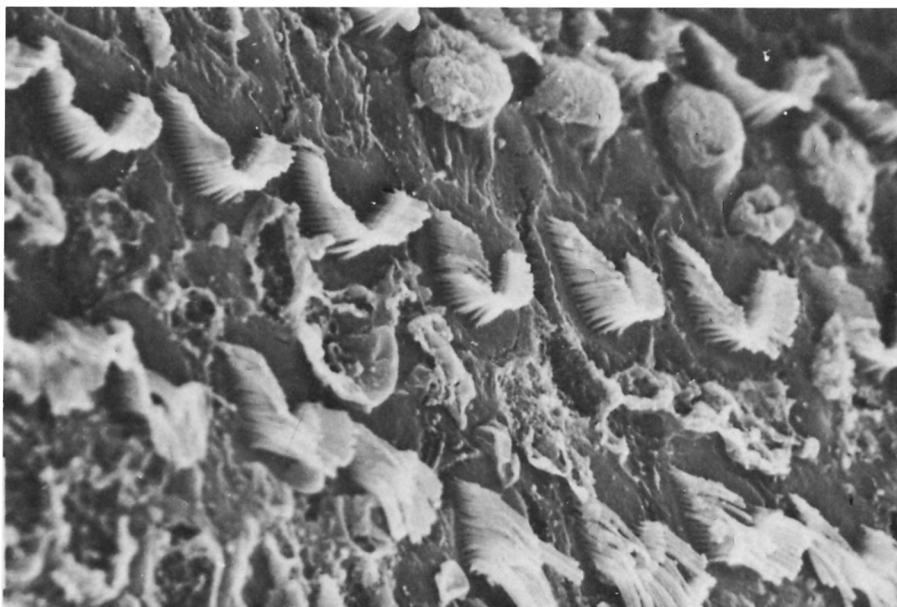


図8 Gentamicin局所投与後のモルモット蝸牛のSEM像
支持細胞の膨化や破裂



図9 Gentamicin局所投与後のモルモット蝸牛のSEM像
外有毛細胞の変性消失

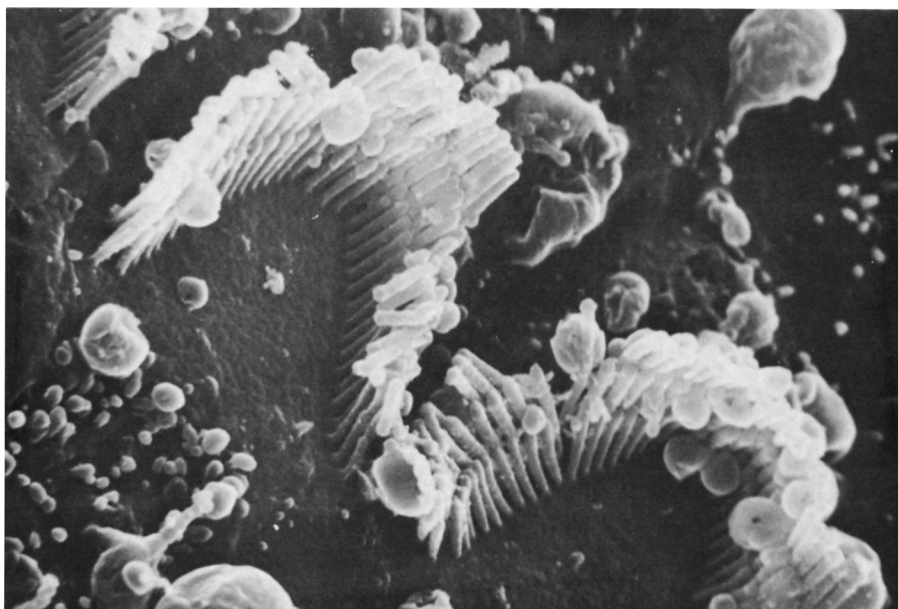


図10 Gentamicin局所投与後のモルモット蝸牛第3回転のSEM像
微絨毛の膨化や感覚毛の不整，配列異常

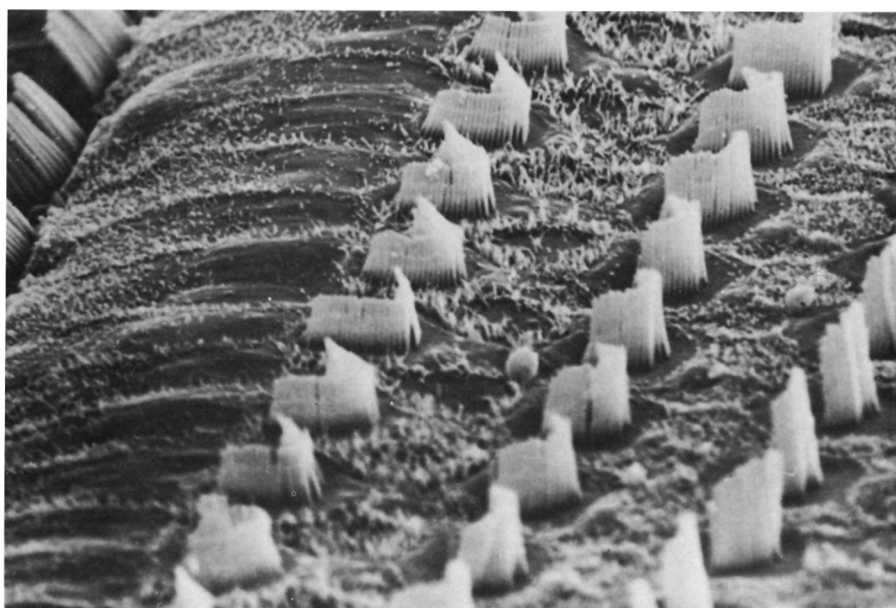


図11 Cefsulodin局所投与後のモルモット蝸牛の基底回転のSEM像

考 按

薬物の鼓室内投与は、鼓室形成術や中耳疾患において、これまで広く行われてきた。しかし、使用薬剤によっては、内耳毒性を生ずる恐れが指摘されて、近年、注意が喚起されている。

従来、動物を用いた薬物の注入実験は、人工的に鼓膜に穿孔を作り、この部位を通じて経時的注入実験が行われているが この場合しばしば鼓膜の再閉鎖が起こり、そのため薬物が鼓室内に到達したか否か十分確認できないことが少なくないようである。そこで著者等はケタラル麻酔下にモルモットの中耳骨胞を耳後部より開放して、直径2mmのチューブを骨胞内に挿入固定し、一次的に縫合閉鎖して留置チューブとする新しい試みを採用した。そして、この留置チューブを介して薬物の鼓室内注入を行うため、薬物は確実に鼓室内にはいり、しかもチューブを入れているので再閉鎖する危惧もなかった。このような新しい投与経路を確立した上で、今回、聴器毒性が無いとされているcefsulodin sodium液について、Gentamicinと比較しながら、その局所使用の可能性を検討した。

その結果、蝸電図閾値に関しては8KHzの刺激音ではAP、CMともにGM群ではCFS群に比し、0.1%の危険率で閾値上昇がみられた。また4KHz刺激音でも1%の危険率で有意差がみられた。また蝸牛のSEM所見では外有毛細胞の障害は基底回転ほど強く、上方回転ほど少ないことが示された。これらの所見はラセン器の病変は一般に基底回転に最も強く、上方回転になるに従い、その程度は軽くなるという野村の成績と一致していた。一方、CFS群においては蝸電図上の顕著な変化は認められず、本実験条件下では内耳毒性についてまず問題がないと論じうる。ただ、今回は正常モルモットの鼓室内への薬物注入実験であるため、炎症病変のみられる局所環境下の

薬物動態を正確に表現しているとはいえない。今後、この方面からの究明が残された課題であることはいうまでもない。

ま と め

- 1) Gentamicin局所投与は、蝸電図あるいはSEM所見から内耳毒性のみられることが立証された。
- 2) Cefsulodin sodiumは同一条件では内耳毒性は認められず、局所投与剤として使用可能であることが判明した。

参 考 文 献

- 1) 野村恭也：点耳薬性難聴について，耳展 18：541～546，1975
- 2) 野村恭也：点耳薬性難聴，蝸牛：87～97，1982
- 3) 佐藤喜一他：中耳粘膜におよぼすEmpe-cidの安全性の評価。耳鼻 25：107～114，1979。
- 4) 志多 享：薬液の鼓室腔内滴下と蝸牛障害，耳喉 51(10)：867～873，1979

質 疑 応 答

質問 小宮山荘太郎（九州大）

○鼓室内に投与された薬剤は、いかなる経路で内耳に到達するのか。

○GMとCefsuloclinは両者とも内耳に達しているのか？あるいはGMだけが選択的に内耳に入ると考えられるか。

応答 山本 誠（鹿大）

Gentamicinの内耳毒法の到達経路としては血管条が最も考えられるが、確定していない。cefsulodinの膜通過法に対しては研究していない。

質問 岩沢武彦（札幌通信）

耳毒性をひき起こす局所投与の薬液の濃度
投与期間は、

応答 山本 誠（鹿大）

濃度及び投与量さらに投与期間に関しては今後、実験する予定である。