

EXPERIMENTAL ANIMAL STUDY OF THE SAFETY OF FOSFOMYCIN(FOM) OTIC SOLUTION ON THE COCHLEAR ORGAN

Kiichi Sato, Takumi Miyazaki, Ritsuko Dezima and Hiromi Sakai *

Department of Otolaryngology, Kanazawa Medical University.

*Institute for Tropical Medicine

It is very important examination to clarify the influence of new developing otic solution of FOM on the cochlear organ, before clinical administration. 32 Hartley strained guinea pigs were used in this study. As hearing test, the measurement of ABR, using Teledyne Avionics 1000(USA), was tested in each animal before and after artificial perforation of ear drums. Left ears were used for evaluation of 1%, 3%, 5% FOM and solvent solution. Right ears were used for influence of 0.5% Chloramphenicol, 2% Kanamycin, spontaneous infection and non-treated

condition. Otic solution dropped in middle ear cavity for 6 days, under the general anaesthesia.

After final administration, animals were received ABR measurement and sacrificed for pathohistological examination.

The results were as follows:

(1) No significant differences of ABR recording.

(2) No remarkable changes of Corti's organs were present.

Following of results, FOM otic solution might be very safety under our experimental condition.

耳用Fosfomycinの安全性に関する動物実験

金沢医科大学耳鼻咽喉科教室

佐藤 喜一・宮崎 巨・出島 律子

熱帯医学研究所

酒井 博美

Fosfomycin(FOM)を耳用FOMと称し、外耳炎や中耳炎の局所治療薬として使用する企画と開発が進行している。この開発の過程で耳用FOMの内耳に対する安全性の評価が行われなければならない。

今回、我々は動物実験の機会を得て動物実験を行ったので、その成績を報告する。

実験材料および方法

32匹のHartley系モルモットを実験動物とした。これを表1の如くに4群に分けた。い

表 1 : 実験動物と方法

	左耳	右耳	動物数
第1群: 溶解液のみ	無処置		5匹
第2群: 1% FOM	穿孔後放置		4
1% FOM	0.5%クロマイ液		5
第3群: 3% FOM	無処置		4
3% FOM	穿孔後放置		5
第4群: 5% FOM	無処置		4
5% FOM	2%カナマイ液		5
			32匹

ずれの動物の左鼓膜は人工的に穿孔され、表1に示した耳用FOMとその溶解液(第1群のみ)が穿孔部を通じて中耳腔へ投与された。右耳については表1に示した如く、色々な条件で観察した。そして、それぞれの動物は、各項で述べるように、(1)聴覚機能検査としてのABR(auditory brainstem response—聴性脳幹反応)の測定と、(2)最終的に生体還流法で固定され、病理組織検査を施された。そして蝸牛軸を含む面での連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色後に内耳感覚細胞である有毛細胞を光顕的に検索した。

なお、耳用FOMを含め点耳薬の投与は6日間連続的に、全身麻酔下に穿孔部より投与した。最終回の点耳終了後10日間実験室で飼育し、11日目に再びABRを測定し、間もなく前述の方法で屠殺した。

実験成績

(1) ABRの推移

ABRの測定は、(1)鼓膜穿孔前、(2)穿孔後、そして(3)耳用FOM最終投与の翌日と(4)投与終了から11日目にTeledyne Avionicsを用いて測定した。刺激音は20,000Hzと4,000HzのLogon波を用いた。成績のうち代表的なものを図1, 2, 3, 4, 5に示した。このうち、各動物の鼓膜穿孔後の反応最小域値を0として各値の増減を求め、表2にまとめた。この表に示したように耳用FOMの投与で難聴を疑う域値の変動はみられなか

った。

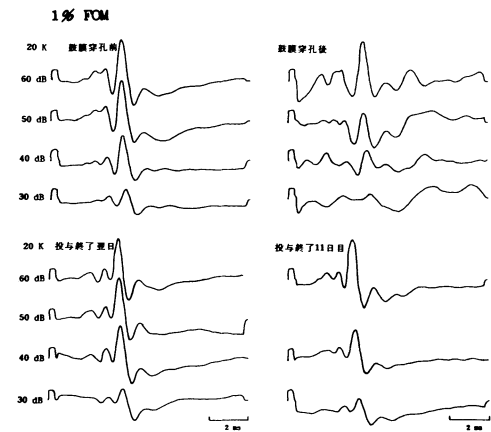


図 1 : 左耳に1%耳用FOMを投与し、右耳は穿孔後放置した動物(No.1-1-5)のABR

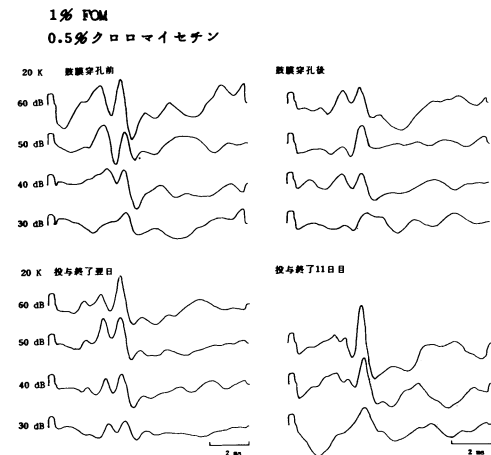


図 2 : 左耳に1%耳用FOMを、右耳に0.5%クロマイ液を投与した動物(No.2-5-14)のABR

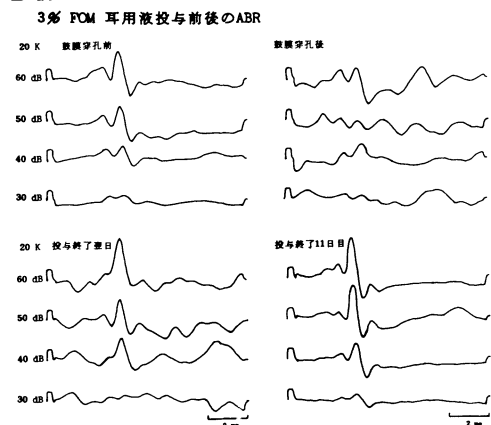


図 3 : 左耳に3%耳用FOMを投与し、右耳は無処置の動物(No.1-3-10)のABR

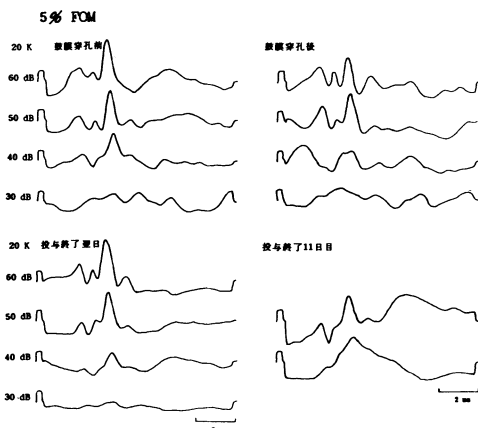


図4：左耳に5%耳用FOMを投与し、右耳は無処置の動物(No.1-5-14)のABR

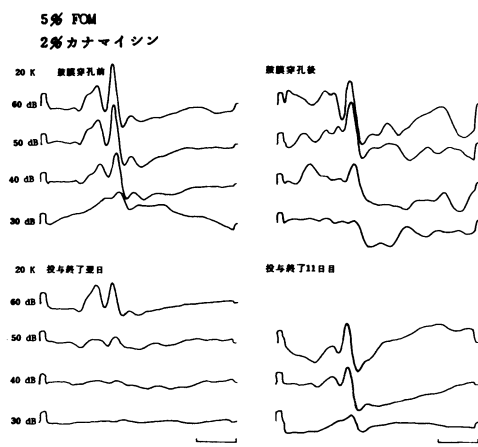


図5：左耳に5%耳用FOMを投与し、右耳に2%カナマイ液を投与した動物(No.2-5-14)のABR

表2：ABRの推移

実験動物	1%FOM		3%FOM		5%FOM		1%FOM		5%FOM	
	20K	4K	20K	4K	20K	4K	20K	4K	20K	4K
鼓膜穿孔前	0	-10	0	-10	-20	0	-10	-10	-20	0
鼓膜穿孔後 (0とする)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与終了翌日	0	0	-10	0	-10	-20	-10	0	10	10
終了11日目	0	0	-10	-20	0	0	-10	0	-20	0

(2) 病理組織学的所見

(i) 第1群(溶解液を投与した動物)の左蝸牛所見

耳用FOMの溶解液を投与した蝸牛の有毛細胞には変性や消失など病的変化は全く見られなかった(図6)。



図6：左耳に溶解液を投与した動物の蝸牛標本(CF-5-95) × 2.5

(ii) その他の左蝸牛所見(耳用FOM投与した動物)

1%, 3%および5%耳用FOMを投与した動物27匹の左蝸牛有毛細胞に変性や消失などの病的変化は認められなかった(図7, 8, 9)。しかし図7にみられるように耳用FOMの投与で、鼓膜穿孔時に感染したと思われる中耳粘膜の治癒像が観察された。



図7：左耳に1%耳用FOMを、右耳に0.5%クロマイ液を投与した動物の蝸牛標本(2-5-14-55) × 2.5

両耳の蝸牛有毛細胞に変化はみられない。左中耳粘膜は炎症後治癒し肥厚しているが、右中耳腔に膿の残留(矢印がみられる)。



図8：左耳に3%耳用FOMを投与し、右耳は鼓膜穿孔後放置した動物の蝸牛標本(2-3-10-70) × 2.5。右耳に化膿性中耳炎がみられ、内耳への波及がみられる。

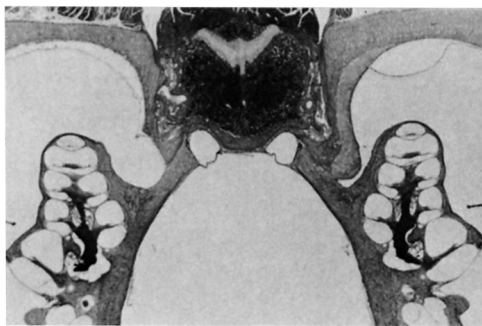


図9：左耳に5%耳用FOMを、右耳に2%カナマイ液を投与した動物の蝸牛標本(2-5-14-55) × 2.5。両耳蝸牛有毛細胞に変化が認められない。

(iii) 種々な処置を受けた右蝸牛所見

無処置のまま観察したもの、穿孔後放置されたものや、0.5%クロマイ液を受けたものと2%カナマイ液の投与など種々な処置を受けた蝸牛の有毛細胞にも病的変化を認めなかった(図7, 8, 9)。中には蝸牛鼓室階に好酸性浮遊液を認めた動物もあったが、有毛細胞に変性を起こす程度のものでなかった。しかし鼓膜穿孔後放置された動物の中耳腔に感染が起り、膿の貯留を認めた例もあった(図7, 8)。

結 語

耳用FOMの蝸牛有毛細胞に対する安全性を確認する目的で実験を行い、我々の実験条件下で次の成績を得た。

1. 1%, 3%, 5%のそれぞれの耳用FOMを投与した動物には機能的にも病理組織学的にも病的変化を認めなかった。同時に濃度差による変化も認めなかった。
2. 耳用FOMの溶解液を投与した動物にも異常を認めなかった。
3. 対照の目的で種々な処置を加えた右耳のうち、蝸牛有毛細胞に変性を認めたものはなかった。しかし、中耳腔に処置に伴う変化がみられた。

質 疑 応 答

質問 福島典之(帝京大学)

臨床に用いるには、長期間の動物実験が必要と思われる。長期間実験のデータがあればその結果を御教示いただきたい。

応答 佐藤喜一(金沢医大)

長期間投与の動物実験に困難な問題がある。鼓膜穿孔が閉鎖して終う。

質問 富山道夫(新潟大)

- ① FOMの薬剤濃度は浸透圧の問題も含め何%位が限界と考えられるか。

質問 田中久夫(新潟大学)

- ② FOMの浸透圧における影響を、溶媒の工夫はどのようにやっているか。

応答 佐藤喜一(金沢医大)

- ① 浸透圧、pHなどに問題がある。FOMの濃度を高くすることで内耳への影響を大にするか、どうかについては不明である。
- ② 低分子量の抗生剤が内耳へ早期に到達するかどうかについて証明されていない。