ON THE DISTURVANCE ON THE HEARING AND THE VESTIBULAR FUNCTION BY KANAMYCIN

By

Y. NOSAKA, M. SADANAGA, T. IDATE AND R. KANZAKI

From the Department of Oto-Rhino-Laryngology, Medical School of Kumamoto University. (Director: Prof. Y. Nosaka)

Out of 19 patients who had been taking Kanamycin two suffered from subjective by-effects of deafness, tinnitus and urticaria, respectively, and one vertigo and the rest 14 patients suffered from no by-effect at all.

By the audiogram disturbances were found in 14 patients (73.7%), 57.2% of which were in both sides of the ear. The amounts of dose, by which the deafness was caused, were 5~85g, mostly under 50g, and the deafness began within a period of 3 months. The degree of disturbance was in most cases slight with hearing loss of no more than 30db, and only 3 ears had hearing loss of 35~45db. The type of audiogram was mostly the gradual form, but the abrupt and the dip forms were also found. The region of the disturbance gradually increased at 2,000c.p.s. and most of cases were disturbed in high tones above 6,000c.p.s. In the use of medicine doses of less than 4g. per week there was no sign of regular tendency, but deafness was found among patients who were suffering from disorder in liver.

The vestibular function showed no change in the Goniometry and the post-rotatory nystagmus test and yet there were some instances of small tendency of increase in the caloric nystagmus, but nothing significant was found in all.

カナマイシンの聴力並に前庭機能障碍に就て

熊本大学医学部耳鼻咽喉科学教室

教授 野 坂 保 次・大学院学生 定 永 正 明

大学院学生 井 立 俱 睦・大学院学生 神 崎 龍 祐

カナマイシン（以下 KM）は梅沢博士が長野県の土壌試料から分離した放線菌 *Streptomyces, Kanamyceticus* の産生する新しい抗生物質であつて、グラム陽性菌及び陰性菌、更に抗酸性菌にも抗菌作用を有して抗菌スペクトルが広い。即ち各種の急性感染症に奏効するが、就中他種薬剤に耐性となつた葡萄球菌又は赤痢菌、大腸菌感染が多くなつた現在では本剤に顕著な効果が期待される。

更に結核症に対しては動物実験（柳沢）においても、臨床実験においてもストレプトマイシン（SM）に匹敵する効果を示し、ことに SM, INAH, PAS 耐性結核菌による感染に対しても感受性菌の場合と同様に奏効すると云われている。従つて結核症治療に一つの新しい有

力な薬剤が登場し前途に更に明るくしている。

さて本剤にも副作用として好酸球の増加、尿中硝子様円柱の出現が認められてはいるが、孰れも臨床大きな意義はなく、最も重要なものは SM 及び DHSM と同様に第 8 脳神経に対する障碍である。

KM の聴器障碍については堂野前、市川及び Finland が総合研究あるいは日米合同の KM シンポジウムにおいて言及しているに過ぎず詳細な報告は見当たらない。我々は本剤の聴覚障碍の予防と治療に資する目的で、まず聴覚並に前庭機能に及ぼす影響を検討したので報告する。

調査症例並に方法

症例は熊本第 1 内科及び熊本自治病院入院中の肺結核

患者 19 名である。使用法は KM 硫酸塩 1g (力価) を蒸留水 3ml に溶解し、凡そ 1 日量 1～2g を 1 日 2 回分割で週 2～3 日筋肉注射した。しかし症例によっては 1 日量 3～2～1g と遞減したものや、週 4 日あるいは隔日投与した例も各 1 例ある。

これ等患者に就て KM 治療開始前に聴力並に前庭機能検査を実施し、その後毎月 1 回宛症状の許す限りその変動を追求した。Audiogram は当教室無響室において NY 製 51-A IV 型 Audiometer を用いた。聴力障害の判定には 2 ケ処以上の音階において 10db 以上の損失をきたしているものを低下とした。又前庭機能は顛倒角度、廻転後眼振及び温度性眼振を観察したが、廻転刺激は主に Bárány の強刺激法を、一部に Kobrak の弱刺激法を用い、温度性眼振は 27°C、20cc の冷刺激を加え、眼振持続時間、振盪回数を参照した。

調査成績

1) 自覚症状

KM 療法実施によって何等かの副作用を自覚した者は 4/19 名で 21.1% を示し、難聴、耳鳴、蕁麻疹 (Dermatographie) 夫々 2、眩暈 1 となつている。しびれ感、頭重感等は認めなかつた。

2) 難聴に就て

難聴出現率 他覚的難聴は 14/19 名 73.7% の高率に現れた。しかも片耳障害は 42.8% で、両耳性が 57.2% でやゝ多い。従つて耳数では 23/38 耳で 60.5% の難聴出現率となる。

難聴の程度 凡そ 30db 損失迄の軽度難聴が 20/23 耳で 86.9% を占め、～60db 損失迄の中等度難聴は 3/23 耳 13.1% に過ぎず、それも 35～45db 程度である。高度難聴は認めない。

聴力型 最低可聴閾値の聴力曲線は第 1 表の如く、斜降型が 9/23 耳で 39.1% を占め最も多く、8000、10000cps の障害 4 耳が次ぎ、急墜型 (5 例中 3 例は既往に SM 使用し当初より)、dip 型 (6000cps)、3000cps 以上の障害の他、水平型も 1 耳認められている。

周波数別の障害部位 (第 2 表) 2000cps から高音域に障害頻度が次第に漸増するが、特に 6000cps 以上殊に 8000cps で顕著に侵される。低音域のみの障害は認めなかつた。

その他の聴力検査 (第 3 表) 耳栓骨導検査 2/18 耳のみが陰性で、他は 14/18 耳が陽性である。D.L. test は 15/16 耳が (+) で、1 耳のみ (-) であったが、この陰性例では耳栓骨導検査は陽性であった。又 Balance

第 1 表

聴力型	耳数	SM 既使用
斜降型	9	1/4
急墜型	5*	3/5
dip 型	2(6000cps)	2/2
3000, 10000 ↓	4	1/4
3000 ~ ↓	2	2/2
水平型	1	1/1

* この中 3 耳は当初より

第 2 表 周波数別の障害部位

第 3 表

耳栓骨導法	D.L. test	Balance test
(+) 14 耳	15	0
(±) 2 "	0	0
(-) 2 "	1 "	2 *

* 耳栓骨導法 (+)
** 2 例共 D.L. (+), 1 例中耳炎残遺症

test は 2 例に就て実施可能であつたが孰れも陰性であつた。しかしこの 2 例共 D.L. test (+) であり、1 名は中耳炎残遺症を有し、他の 1 名には伝音器障害はなかつた。

次に KM 難聴症例に就て各種条件より観察を試みよう。

年令的關係・各年代別に就て見ると

10 才台	3/4	40 才台	2/3
20 才台	3/3	50 才台	2/2
30 才台	3/6	60 才台	1/1

の如く、著しい頻度差はないが、50 才台以上は頻発するように思われ、10 才台には漸く障害例に入る程度の軽微なものも含まれている。

使用量、方法との關係 (第 4 表) 1 日 2g 使用例にが障害耳数の頻度がやゝ多く、且つ中等度難聴 3 例中 2 例が含まれている。1 週の投与回数でに 2 週法より 3 週法が却つて少く、週 4g 以内では一定の傾向を認めない。

難聴を起した初発量 第 5 表の如く既に 5g 及び 9g で障害を起した例もあるが、20g 台から増加し、40g 台で最も多い。即ち 50g 迄にが多発しているが、85g でも起つている例があり、個人的素因の差が大きい。

難聴発現迄の期間

第 4 表

使用量	使用法	聴力	聴度
1g → 2g → 1g	K 100%	1/2 100%	軽1
2g	1/2 75%	1/2 62.5%	中2
1g	1/2 50%	1/2 50%	中2
隔日	1/2	1/2	88.9%
2/4	1/2	1/2	62.5%
3/4	1/2	1/2	100.0%
4/4	1/2	1/2	100.0%

第 5 表

難聴に起因した初発使用量	難聴に起因した初発使用量	難聴に起因した初発使用量
KM (g)	難聴に起因した初発使用量	難聴に起因した初発使用量
~ 9	2	0
10 ~ 19	1	0
20 ~ 29	3	1
30 ~ 39	3	0
40 ~ 49	6	1
50 ~ 59	1	1
60 ~ 69	0	2
70 ~ 79	0	0
80 ~ 89	1	0
90 ~	0	0

第 6 表

KM 使用総量	患者数	難聴者	難聴率
0 ~ 10g	0	0	
~ 20 "	0	0	
~ 30 "	2	1	50 %
~ 40 "	3	3	100 "
~ 50 "	3	1	33 "
~ 60 "	3	2	67 "
~ 70 "	3	1	33 "
~ 80 "	1	1	100 "
~ 90 "	2	1	50 "
~ 100 "	1	1	100 "
100 ~	1	1	100 "

1 月後 3 4 月後 1

2 月後 4 5 月後 1

3 月後 3 6 月後 2

1 月後に起っている例が 3 例あり、大体 3 カ月後迄に多いが、6 カ月後にも発現している。

使用総量と難聴発現率 20g 迄には難聴の発現はなく、30g より現れ、特に 80g 以上では出現度が大きい(第 6 表)。

使用中止後の経過 KM 使用中止後 4 カ月後と 6 カ月後に夫々 1 例聴力低下をきたしているが、孰れも使用中止前に起つた難聴の増悪と共に 20db 以内の軽い低下である。

4 カ月後	L 10~20db 低下
	r 10db 低下
6 カ月後	L 15db 低下
	r 10~15db 以下

SM 既使用との関係 SM を以前に注射した症例は 9 名中 5 名 (55.6%) に KM 難聴をきたしておるのに対し、非使用群は 9/10 名 90.0% に難聴をきたしており却つて非使用群に多発しているかに見えるが、その程度は前者に中等度難聴が 2 名、後者に 1 名である。

腎、肝機能障害との関係 尿中の蛋白、糖、ウロビリノーゲン等孰れも著変を認めず、本剤によると思われる

腎機能異常は認めなかつた。

肝機能に就ては高田反応、Gros 反応、Meulengracht 法、プロムサルファレン試験及び血清蛋白量を測定し綜合判定で 2/17 例が侵され、肝機能中等度障害者では中等度難聴、軽度障害者では軽度難聴が夫々認められ、その関連性が窺われる。

3) 前庭機能障害に就て (第 7 表)

Goniometry では調査全例に KM 投与前後に殆んど傾角度の差を認めなかつた。廻転後眼振では 1/8 例にやゝ増強が見られ、2 例は 2 回目測定時にやゝ低下し次にやゝ増強が見られた。温度性眼振は前後の検査可能であつた例では孰れも増強が見られた。しかし温度性眼振増強例は共に廻転後眼振に変化なく、臨床的に機能障害と云う程度のもは見当らない。

第 7 表

前庭機能検査					
	姓名	Gon.	迴転後眼振	温度性眼振	SM
1	松本	不変	不変	増強	(-)
2	村上	不変	不変		(-)
3	里崎	不変	稍々増強	増強	(-)
4	藤本	不変	2回目より低下し次々		(-)
5	荒木	不変	稍々増強		(+)
6	山口	正常	正常	稍々低下	(-)
7	竹原	正常	正常	正常	(-)
8	西田	不変	不変	稍々増強	(+)

総括並びに考按

KM の毒性殊に第 8 脳神経系に及ぼす障害に関しては梅沢、Dickison 及び Robinson 等の動物実験がある。梅沢は猫を用いて毎日 300mg/kg の長期投与の実験で SM より運動失調で示される毒性は低く、又正円窓から誘導される動作電流による試験でも聴神経系に対し SM より毒性が低い事を確認している。又梅沢及び Dickison は条件反射で同じ強さの音で繩を登るように訓練したラットに KM 300~200mg/kg、DHSM 200mg/kg を毎日注射して観察した処、KM 群では 6 週後にも変化はなかつたが DHSM 群では 5 週目には 2/6 匹、6 週目には 5/6 匹が条件反射を起すに強い音を必要としており (梅沢)、又 DHSM では 3 週後音の大きさを大にする事が必要で、KM では 4 週後僅かばかり音を大きくする事が必要であつたとしている (Dickison)。Robinson はラットに 112~1200mg/kg の KM、100~200mg/kg の Neomycin、200~800mg/kg の DHSM を毎日注射して 20000cps の音 (Galton 笛) に対する Startle 反応を検査して、KM は Neomycin に比して

聴覚障害は少いが、DHSM よりも本実験並に猫を用いた成績でもやゝ大であると云う。更に Robinson は薬理学的に Streptomyces, kanamyceticus は KM の主成分である KM A の他に KM B を作るが、特に B を除去しなかつた KM の製品では A よりも実験的に難聴を起し易いと述べている。

平衡障害に関しても前記の如く猫の毎日 KM 300mg/kg 投与 21 日で運動障害も電気試験による前庭機能も障害が無いのに、SM (100mg/kg) 14 日注射では運動障害並に前庭障害を起しており(梅沢)、Dickison も平衡障害は SM が KM よりも著しい事を明かにしている。

又臨床成績では堂野前は 1 週 6g 以下の投与量では 88 例中自覚的難聴は全くなく、オーディオメトリーで 3 例 (3%) に聴力低下を認め、6g 以上投与群では 7/40 例 18% に 6000cps 以上の高音閾に 20db 以上の損失を、6000cps 以下で 2 例 (5%) に低下を認めているが、特に 8000cps の障害が顕著であると云う。市川は 6 例に聴力障害を認め多くは連日投与の際に見られ高音部障害で、50g 以下の使用で聴力障害の起つた 2 例には高度の腎機能障害があつたと云つている。McClement はシムボジアムで 1 日量 0.5~1.0g 使用 2~4½ 月で 17 例全例にオーディオグラム上の変化を認めている。

さて我々の調査では KM 難聴は 2 ケ処以上の音閾で 10db 以上の損失を判定の規準とすれば 73.7% に聴力低下が見られた。しかも両耳性が半数以上であつたが、難聴の程度は大部分が軽度であり、中等度の難聴は 13% に過ぎず且つ 45db 程度であつた。聴力型は斜降型が最も多く 6000cps 以上の高調音障害が著しく特に 8000cps が顕著であつた。使用量との関係では 1 日 2g 使用例に 1g に比して障害の頻度、程度共に大であつたが、1 週の投与回数では週 4g 以内では一定の傾向は認めなかつた。使用総量では 30g より障害が現われると云う Bunn の成績と一致し、80g 以上では著しく多発している。これに就て市川は 30~70g 使用では 7~8% に、80~99g では 14% に、100g 以上では全例に起るとしており、総量を増せば聴力障害は当然増加の傾向をきたす。しかし難聴を起した初発量に就ては 50g 迄にが多発してゐるが、5g でも起つた例があり、DHSM と同様本剤も個人的感受性の差が著しい。難聴発現迄の期間では凡そ 3 カ月後迄に多いが 6 カ月後迄にも見られる。晩発性の難聴に就ては Finland は SM や NM の如く注射を止めてから難聴の起つた例は無いと云つてい

るが、我々の例では使用中止前に起つた難聴が中止後 20db 以内の軽い低下をきたしたものは認められた。既往の SM 使用と KM による難聴の発現との関係では、非使用群に頻発しており本剤に感受性が高いものと思われる。又腎機能とは泌尿器結核を対象とした市川の如き関連性は認められなかつた。しかし肝機能障害者に難聴の程度が大であつた事は興味がある。従来肝機能と聴力障害に関しては Wolfheim, 菊池 (三) 等が着目した処であり、実験的にもこれを実証する業績例えば内耳液のアラニン、アスパラギン酸の減少が高音障害をきたし(後藤修)、あるいは神経性難聴では血中コレステロールが増量して障害を起すと云う報告もある(Pick)。更に久保(浩)等も肝疾患の過半数に高音閾の無自覚性聴力障害を招き、その程度は肝機能と平行し、且つ SM 難聴に潜在性肝機能障害が高率に出現すると云う。即ち KM 難聴においても凡そ SM 難聴と同様に肝機能障害による新陳代謝異常及び血行障害等が関与しているものであろう。なお KM による難聴は前記のオーディオグラム及び大部分が耳栓導検査並に D.L. test で陽性である事から感官系殊に主として内耳性障害に基くものであろうと考える。

又自覚症状に就ては本調査では 10.5% に耳鳴を訴えたが、堂野前の 23%、Finland の耳鳴をもつて難聴出現の警戒警報であるとする報告よりも頻度は少い。眩暈に就ては 1 例のみこれを訴え、堂野前 0.5% の頻度と同率であつた。

前庭機能障害に就ては臨床例で 1 例軽い前庭機能障害が認められている(堂野前)。本調査では Goniometry で全例 KM 投与前後に傾倒角度の差異を認めず、実験的眼振では温度性眼振に多少増強が窺われたが、臨床上機能障害と称し得る程度のもものは認めなかつた。即ち SM に比較して KM の前庭神経への毒性は軽いものと思われる。

以上 KM の副作用としての聴覚器並に平衡器に及ぼす影響に就て報告したが、難聴発現の予防法に就ては今後の研究に俟ちたい。

結 論

使用患者 19 名中自覚的副作用は難聴、耳鳴、蕁麻疹 夫々 2、眩暈 1 であり、何等の副作用を訴えない者が 14 名であつた。

Audiogram では 14 名 (73.7%) に障害を認め、57.2% は両側性であつた。難聴をきたす迄の初発使用量は 5~85g で、50g 迄に多発しており、期間では 3 カ月後

迄にが多い。障害程度は 30db 損失以内の軽度難聴が殆んどで 35~45db 損失は 3 耳に過ぎない。聴力型は斜降型が多く、急墜型、dip 型も見られた。部位は 2000cps から漸増し 6000cps 以上の高調音障害が多い。使用法との関係は週 4g 以下では一定の傾向を認めないが、肝機能障害者に難聴が見られた。

前庭機能は顛倒角度、廻転後眼振で変化なく、温度性眼振で多少増強の傾向ある例もあつたが、概して著変を認めなかつた。

文 献

- 1) H. Umezawa, M. Ueda, K. Maeda, K. Yagishita, S. Kondo, Y. Okami, R. Utahara, Y. Osato, K. Nitta & T. Takeuchi: J. Antibioticus. 10, 181 (1957).
- 2) K. Maeda, M. Ueda, K. Yagishita, S. Kawagi, S. Kondo, M. Murase, T. Takeushi, Y. Okami & H. Umezawa: J. Antibioticus, 10, 228 (1957).
- 3) T. Takeushi, T. Hikiji, K. Nitta, S. Yamazaki, S. Abe, H. Takayama & H. Umezawa: J. Antibioticus. 10, 107 (1957).
- 4) H.L. Dickison, D.E. Tish & J.B. Huftaleon: 日本医師会雑誌, 39, 715 (1958).
- 5) H.J. Robinson, A.K. Miller & O.E. Graessle: 日本医師会雑誌, 39, 727 (1958).
- 6) 堂野前: 日本医師会雑誌, 39, 734 (1958).
- 7) 市川: 日本医師会雑誌, 39, 730 (1958).
- 8) P.A. Bunn: 日本医師会雑誌, 38, 732 (1958).
- 9) 堂野前, 五味, 宝来, 具田, 河合, 河盛, 北本, 内藤, 岡, 島村, 砂原: 日本臨床結核, 17 卷, 8 号.
- 10) 梅沢沢夫: 総合医学, 14 卷, 12 号.
- 11) Finland: カナマイシン・シンポジウム (ニューヨーク), 1957 年 7 月.
- 12) McClement: カナマイシン・シンポジウム (ニューヨーク), 1957 年 7 月.
- 13) 久保浩一, 他: 日耳鼻, 61 卷, 臨時号.

(本稿の要旨は第 58 回九州医師会医学会 (昭和 33 年 10 月) において発表した.)

(原稿到着 = 昭和 33. 12. 5 日)