抗悪性腫瘍剤 Cisplatin の聴器毒性に対する Fosfomycin の軽減作用に関する実験的研究

福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：大内 仁教授）

大谷 巖, 大槻 好正, 相川 通, 佐藤 洋子,
安斎 友博, 大内 仁

PROTECTIVE EFFECT OF FOSFOMYCIN ON CISPLATIN-INDUCED OTOTOXICITY IN RATS

IWAO OHTANI, M. D., KOHSEI OHTSUKI, M. D., TOHRU AIKAWA, M. D.,
YOHKO SATO, M. D., TOMOHIRO ANZAI, M. D. and JIN OUCHI, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, Fukushima Medical College, Fukushima

The protective effect of fosfomycin on cisplatin-induced ototoxicity was studied in rats. Sixty-four Fischer rats were injected intravenously with daily doses of 1, 2, 5 and 10mg/kg of cisplatin combined with or without 300mg/kg of fosfomycin for a varying period from 1 to 10 days. The total dose of 10mg/kg of cisplatin was given equally in all animals. The hair cell loss was evaluated by surface preparation techniques.

Outer hair cell loss was most pronounced in the basal turn and in the first rows, and this loss spread from the basal turn towards the upper turns. No inner hair cell loss was observable in all animals. A comparison of different dosage schedules with a total dose of 10mg/kg of cisplatin showed that the higher daily dose for a shorter time period produced more marked loss of the outer hair cells.

Outer hair cell loss apparently reduced in animals given both cisplatin and fosfomycin than in animals given cisplatin alone. Administration of 10mg/kg of cisplatin over a 10-day period with 1mg/kg/day caused outer hair cell loss of 100 percent in the basal part of the basal turn, whereas the same total dose of cisplatin with fosfomycin produced outer hair cell loss of 53.6 percent.

The mechanism of reduction in ototoxicity may be considered as a result of reduction of renal damage.

Key words: Cisplatin 聴器毒性, Fosfomycin 軽減作用, ラット

A87—0833—23635

はじめに

白金錯体である Cisplatin (cis-diamminedichloro-platinum, CDDP) は、優れた抗悪性腫瘍剤であるが、反面、激しい多彩な副作用すなわち腎毒性、聴器毒性、胃腸障害、血液毒性などを有している。これらの副作用

を軽減する目的で、現在大量の hydration と利尿剤の投与が推奨されているが、CDDP の使用には大きな制約が余儀なくされている。CDDP の副作用発現の最大の要因は、CDDP の腎からの排泄が異常に遅いためと考えられている。アミノ配糖体薬剤は、その副作用とし

て選択的な腎毒性や聴器毒性を有しているが、腎や聴器への薬剤蓄積を起こしやすいことが、毒性発現の重要な要因となっている。われわれはアミノ配糖体薬剤による腎障害や聴器障害が Fosfomycin (FOM) により著明に軽減されること、またこの軽減作用の機序としてアミノ配糖体薬剤の腎組織への蓄積が FOM により抑制されるためであることを報告してきた¹⁾。今回、血中半減期が非常に遅く、腎への高度の蓄積をきたす CDDP が、アミノ配糖体薬剤におけると同時に、FOM によってその副作用発現に影響を及ぼすかどうかをラットを用いて検討した。その結果 CDDP の副作用が FOM の併用により著明に軽減される成績が得られたので、本稿では聴器所見を中心に報告する。

実験方法

体重 173-199g (平均 186g) の 8 週齢 Fischer 344 雄性ラット 64 匹を 4 群に分けて使用した。各群を更に 8 匹ずつ CDDP 単独群と CDDP+FOM 併用群とに分けた。CDDP 投与量は第 1 群は 1 mg/kg、第 2 群は 2 mg/kg、第 3 群は 5 mg/kg、第 4 群は 10 mg/kg とし、FOM 投与量は各群とも 300 mg/kg とした。投与は 1 日 1 回で、投与日数は第 1 群は連続 10 日間、第 2 群は連続 5 日間、第 3 群は連続 2 日間、第 4 群は単回投与と

し、各群とも CDDP の総量を 10 mg/kg とした。いずれの薬剤も蒸留水にて溶解し、CDDP は 1 mg/2.5 ml、

図 1

全回転を 10 区分し、表示した各部位について外有毛細胞各列 50 個 計 150 個、内有毛細胞 50 個を数え、そのうちの消失細胞数を 100 分率でグラフに表現する。

CDDP 1 mg/kg

CDDP 1 mg/kg + FOM 300 mg/kg

図 2

第 1 群 (CDDP 1 mg/kg 単独および CDDP 1 mg/kg + FOM 300 mg/kg 併用 10 日間投与) の外有毛細胞障害。— は連続的、● は散在性の障害 (消失) を示す。

FOM は 300mg/2.5ml としたが、単独群では更に 2.5 mg/kg の蒸留水を加え、各群において CDDP 単独群と FOM 併用群との総投与容量を同一にした。薬剤は尾静脈より 0.1ml/2sec の速度で投与した。併用群では CDDP と FOM を混注した。いずれの動物も最終投与後 5 日目に断頭した。右耳をオスミウム酸液で固定し、有毛細胞を surface preparation 法により位相差顕微鏡にて観察した。すなわち有毛細胞を全回転にわたって観察し、更に全回転を図 1 のごとく 10 区分し、各部位について外有毛細胞各列 50 個 計 150 個、内有毛細胞 50 個について、その障害細胞数を数えた。なお細胞の消失をもって障害細胞とした。

実験結果

第 4 群では注射後 3 日目に CDDP 単独群は 8 匹全例が死亡し、FOM 併用群も 8 匹中 6 匹が死亡したため、第 4 群については検索から除外した。

外有毛細胞には、全動物で種々の程度の障害がみられたが、内有毛細胞には障害はみられなかったため、外有毛細胞についてのみ、その消失細胞数を 100 分率で表現した。

第 1 群(図 2, 3): 各動物の外有毛細胞の障害程度を障害の強い順にシェーマで図 2 に示した。外有毛細胞の障害は基底回転で強く、上方回転に向かうにつれて軽度となってくる。CDDP 単独群では個体差が小さく、基底回転前半部まで 3 列とも連続的に完全に消失しており(図 4)、それよりも上方では散在性に消失しており、

図 3

第 1 群 (CDDP 1mg/kg 単独および CDDP 1mg/kg+FOM 300mg/kg 併用 10 日間投与) の外有毛細胞の各列およびその平均消失数を 100 分率で示した。併用群の細胞消失率は単独群の約 1/2 にすぎない。

図 4

第 1 群の CDDP 単独投与動物 (C-4) の基底回転前半部。外有毛細胞 (1, 2, 3) は 3 例ともすべて障害されているが、内有毛細胞 (IHC) は正常である。

図 5

図 4 の蝸牛の第 2 回転初め。外有毛細胞 (1, 2, 3) は散在性に障害されている (* 印)。内有毛細胞 (IHC) は正常である。

図 6

第 1 群の CDDP+FOM 併用投与動物 (CF-6) の基底回転前半部。外有毛細胞 (1, 2, 3) は散在性に障害されている (* 印)。内有毛細胞 (IHC) は正常である。

CDDP 2 mg/kg

Rat No.

C-9

C-10

C-11

C-12

C-13

C-14

C-15

C-16

Outer hair
cell loss

CDDP 2 mg/kg + FOM 300 mg/kg

Rat No.

CF-9

CF-10

CF-11

CF-12

CF-13

CF-14

CF-15

CF-16

Outer hair
cell loss

図 7

第2群 (CDDP 2 mg/kg 単独および CDDP 2 mg/kg + FOM 300 mg/kg 併用 5 日間投与) の外有毛細胞障害。

この散在性の消失は第2回転 前半部までみられた (図5)。FOM 併用群では外有毛細胞の障害程度に個体差がみられたが、CDDP 単独群と比較して障害は著しく軽度で、ほぼ基底回転に局限しており、散在性の消失が主であった (図6)。次に外有毛細胞の第1列、第2列、第3列および3列の平均消失率を図3に示した。平均消失率は基底回転起始部では CDDP 単独群は 100% であったが、FOM 併用群では 53.6% にすぎず、上方回転においては併用群の消失率は単独群の 1/2 以下であった。外有毛細胞の消失は第1列が最も多く、次いで第2列、第3列の順であり、この列間差は併用群でより明瞭であった。

第2群 (図7, 8): FOM 併用群の外有毛細胞の障害は CDDP 単独群と比較して、その程度に個体差がみられたが、CDDP 単独群より軽度であった。しかし第1群の併用群と比較すると、その障害は相当高度であった。また単独群、併用群とも外有毛細胞の消失は第1列が最も多く、次いで第2列、第3列の順であった。

第3群 (図9, 10): FOM 併用群の外有毛細胞の障害は、CDDP 単独群と比較してわずかに軽度であり、第1群や第2群にみられたほど単独群との間に差異がみられなかった。また外有毛細胞の消失は単独群、併用群とも第1列が最も多く、次いで第2列、第3列の順の傾

図 8

第2群 (CDDP 2 mg/kg 単独および CDDP 2 mg/kg + FOM 300 mg/kg 併用 5 日間投与) の外有毛細胞の各列およびその平均消失率を100分率で示した。

向を示したが、第1群や第2群にみられた程明瞭ではなかった。

CDDP の1回投与量と障害との関係を見るため、各群の CDDP 単独群について、外有毛細胞の平均消失率を図11に示した。第3群>第2群>第1群の順で、すなわち総投与量が同一の場合、1回投与量が多い程、外有毛細胞の障害は上方回転へ波及する傾向を示していた。

CDDP 5 mg/kg

CDDP 5 mg/kg + FOM 300 mg/kg

図 9

第3群 (CDDP 5mg/kg 単独および CDDP 5mg/kg + FOM 300mg/kg 併用2日間投与) の外有毛細胞障害。

図 10

第3群 (CDDP 5mg/kg 単独および CDDP 5mg/kg 併用2日間投与) の外有毛細胞の各列およびその平均消失数を100分率で示した。

考 按

1) CDDP の聴器毒性について

CDDP の聴器毒性に関する臨床報告は、CDDP が抗悪性腫瘍剤として使用され始めて以来、数多くみられる。CDDP の副作用としての難聴発現の頻度は報告者により著しい差異がみられる。すなわち頻度の低い報告では、Hartwig ら²⁾ の74例中3例 (4%)、Wittes ら³⁾ の30例中4例 (5.5%)、Jacobs ら⁴⁾ の10例中1例 (10

図 11

CDDP 単独投与群における第1群、第2群、第3群の外有毛細胞障害の比較。CDDP の総投与量が同一にもかかわらず、第3群、第2群、第1群の順に、すなわち1回投与量が多い程障害が上方回転に波及する傾向を示している。

%), 犬山ら⁵⁾ の16例中2例 (13%), Piel ら⁶⁾ の30例中4例 (13.3%), Merrin⁷⁾ の250例中42例 (16.8%) などがある。一方頻度の高い報告では、Helson ら⁸⁾ の104例中95例 (91%), Hayes ら⁹⁾ の31例中28例 (90%), Sako ら¹⁰⁾ の120mg/m² のhigh doseで15例中13例 (87%), 20mg/m² のlow doseで15例中7例 (47

%) などがある。このように難聴発現頻度に著しい差異がみられるのは、腎機能や年齢などの個体側の因子以上に、CDDP の投与量（1 回投与量および総投与量）や、hydration や利尿剤併用の有無などの影響が大きいためと考えられる。更に CDDP による聴力障害は主に高音域から起こるため^{23,6,11,12}、聴力障害の有無の検索がオーディオメータでなされたかどうかでも、その発現頻度に大きな差が生ずるものと思われる。聴力障害は高音域にとどまることが多いが、会話音域に波及した例⁷や、完全聾²⁰となった報告もみられる。CDDP により前庭障害も起こしてくるが^{23,13,15}、聴力障害に比してその発現頻度は相当低いようである。CDDP の副作用として最も高率に発現する悪心、嘔吐は前庭障害と関係ないという¹⁴。ヒトの側頭骨病理所見では、下方回転の外有毛細胞、ラセン神経節、蝸牛神経に強い変性を認めたとの報告¹⁶や、走査電顕で内外有毛細胞に変性のみられた症例や、CDDP 投与後温度性眼振検査で無反応をきたした症例で平衡斑や膨大部稜に強い変性がみられたとの報告¹⁵がある。

CDDP の聴器毒性に関する実験的研究は、Standnicki ら¹⁷ の rhesus monkey、Fleischman ら¹⁸、村上ら¹⁹、Estrem ら²⁰ Komune と Snow²¹、Nakai ら²²、Tange ら²³ のモルモット、相川ら²⁴ の家兎でなされている。これらの報告から CDDP による内耳障害の特徴として次のことがあげられる。すなわち障害は外有毛細胞に起こりやすく、基底回転で高度で上方回転に向かうにつれて軽度となる。更にこの障害は散在性に起こる特徴を有している。今回のラットによる実験でも、これまでの報告と同様に外有毛細胞の障害が高度で、基底回転では障害は強く連続的であったが、上方回転に向かうにつれて散在性となった。この散在性の障害範囲すなわち transitional zone が非常に長いのが、アミノ配糖体薬剤でみられる abrupt の障害像と異なる所見であった。動物実験において CDDP による内耳障害が基底回転で高度に起こる事実は、臨床において高音域から低下する聴力像に一致する所見である。外有毛細胞の列間の受傷性は第 1 列が最も強く、次いで第 2 列、第 3 列の順とされている。本実験でも同様の傾向を示し、特に外有毛細胞の障害が比較的軽度の動物で、この傾向が明瞭であった。この列間の受傷性の差異はアミノ配糖体薬剤による障害様式と同様である²⁵。

CDDP による聴器障害は投与総量が多い程障害は高度になるが、投与総量が同一の場合、1 回投与量と障害

との関係については臨床的に検討されていない。Nakai ら²² のモルモットによる報告で、CDDP 4mg/kg 4 日間投与群と 2mg/kg 8 日間投与群では、後者の群で ABR の回復を示す例が存在したとのべ、1 回投与量が少ない方が障害も軽度であることを示唆している。本実験では CDDP を各群 1 日 1 回 1mg/kg, 2mg/kg, 5mg/kg をそれぞれ 10 日、5 日、2 日間連続投与し、総量を 10mg/kg としたが、外有毛細胞の障害は 1 回投与量が多い程上方回転に波及する傾向がみられた。アミノ配糖体薬剤においても投与総量が同一の場合、1 回投与量が多い程外有毛細胞の障害は増強するといわれている²⁰。現在 CDDP の臨床投与法は、大量単回投与を 1 クールとする方法と少量連続投与を 1 クールとする方法が主になされている。しかし CDDP の抗腫瘍作用は濃度依存性といわれているため²⁷、前者の方法が抗腫瘍効果は大と思われるが、聴器毒性の点からは後者の方法がより安全であると結論することが出来る。

2) FOM による CDDP の聴器毒性軽減作用について。

CDDP の聴器毒性を軽減する試みの報告はみられないが、腎毒性を軽減する目的で種々の薬剤の併用や hydration などが試みられている。薬剤については、Higby ら²⁸ は動物とヒトで penicillamine が CDDP の腎毒性を軽減すると報告している。しかし Spear ら²⁹ は penicillamine をはじめ、N-acetyl-L-cysteine, spironolactone, salicylamide を動物で検討した結果、いずれの薬剤も CDDP の腎毒性を軽減させる作用はなかったと報告している。一方 Yuhas と Culo³⁰ は WR-2721 [S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid] が CDDP の抗腫瘍作用を軽減させることなく腎毒性を予防することを報告している。現在腎毒性の軽減方法としては十分な hydration と利尿剤の投与が推奨されている³¹。利尿剤としては mannitol よりも furosemide の方が有効とされている。しかし Komune と Snow²¹ は動物実験で CDDP と ethacrynic acid の併用で聴器毒性が増強する実験結果から、furosemide をはじめ他のループ利尿剤との併用を聴器毒性の点から注意を喚起している。また CDDP による聴器障害の発現頻度や程度は hydration や利尿剤の投与によっても軽減されないとの報告もある³²。

今回の実験で CDDP による外有毛細胞の障害が FOM により著明に軽減されたが、その軽減効果は第 1 群（CDDP 1mg/kg + FOM 300mg/kg 10 日間投与）で著明であり、次いで第 2 群（CDDP 2mg/kg + FOM 300

mg/kg 5日間投与), 第3群 (CDDP 5mg/kg + FOM 300mg/kg 2日間投与) の順であった。この軽減効果の差異は, CDDP と FOM の1回投与量比や総投与量比 (CDDP 総量 10mg/kg に対して FOM の総量は第1群 3000mg/kg, 第2群 1500mg/kg, 第3群 600mg/kg) の違いや, CDDP と FOM の血中濃度半減期の違い (CDDP の血中濃度は二相性を示し, α 相の半減期は分の単位であるが, β 相の半減期は日の単位であり, β 相の半減期が非常に長い³¹⁾。一方 FOM の半減期はおおよそ1時間にすぎない³²⁾) などによるためと思われる。

CDDP の毒性が FOM により軽減されるとの報告はみられない。しかしアミノ配糖体薬剤による腎障害が FOM によって軽減されるとの報告はいくつかみられ³³⁾ ³⁴⁾, われわれは腎障害のみならず, 聴器障害も軽減されることを報告した¹⁾。アミノ配糖体薬剤における聴器障害の軽減作用の機序として, FOM 腎尿細管上皮のライソゾーム膜の安定化作用を有しており³⁵⁾, この作用によってアミノ配糖体薬剤の腎への蓄積が抑制され, 腎障害が軽減し, その結果アミノ配糖体薬剤の血中濃度も低下し, 内耳移行も減少し, 内耳障害が軽減されると結論した¹⁾。今回の実験においても, CDDP による腎障害が FOM によって軽減し, その軽減効果は聴器障害におけると同様に第1群で最も著明で, 次いで第2群の順であった。また CDDP の血中濃度は第1群では併用群は単独群の約1/2にすぎなかった (unpublished data)。これらのことから CDDP の聴器障害に対する FOM の軽減作用の機序は, FOM の腎障害の軽減作用の結果, 二次的に聴器障害も軽減されたものと考えられるが, 更に検討が必要である。

結 語

CDDP による聴器障害が, FOM の併用投与により明らかに軽減されたが, この機序としては, 腎障害の軽減作用に基づく二次的なものと考えられた。今後 CDDP の抗腫瘍効果に対する FOM の影響や, FOM の投与条件と軽減効果との関係などについて検討する予定である。

参 考 文 献

- 1) 大槻好正 大谷 巖 相川 通 佐藤洋子 安斎友博 他: アミノ配糖体抗生剤による聴器障害に対する Fosfomycin の軽減作用とその機序に関する研究。日耳鼻 86: 1487-1496, 1983。

- 2) Hartwig S, Pettersson U and Stahle J: Cis-diamminedichloroplatinum: A cytostatic with an ototoxic effect. ORL 45: 257-261, 1983.
- 3) Wittes R, Heller K, Randolph V et al: Cis-dichlorodiammineplatinum (II): Based chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck cancer. Cancer Treat Rep 63: 1533-1538, 1979.
- 4) Jacobs C, Bertino JR, Goffinet DR et al: 24-hour infusion of cis-platinum in head and neck cancers. Cancer 42: 2135-2140, 1978.
- 5) 犬山征夫 堀内正敏 甲能直幸 増野精二 藤井正人 他: 頭頸部癌に対する NK 801 (Cisplatin) の効果について 耳鼻臨床 74: 2701-2711, 1981.
- 6) Piel IJ, Meyer D, Perlia CP et al: Effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) on hearing function in man. Cancer Chemother Rep 58: 871-875, 1974.
- 7) Merrin CE: Treatment of genitourinary tumors with cis-dichlorodiammineplatinum II: Experience in 250 patients. Cancer Treat Rep 63: 1579-1584, 1979.
- 8) Helson L, Okonkwo E, Anton L et al: Cis-platinum ototoxicity. Clin Toxicol 13: 469-478, 1978.
- 9) Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB et al: High dose cis-platinum diammine dichloride: Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. Cancer 39: 1372-1381, 1977.
- 10) Sako K, Razack MS and Fracs IK: Chemotherapy for advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with high and low dose cis-diamminedichloroplatinum. Am J Surg 136: 529-533, 1978.
- 11) Böheim K, Böheim C und Rauchegger H: Zytostatische Induktionstherapie mit cis-platinum bei Kopf-Halstumoren. Arch Otorhinolaryngol 233: 31-40, 1981.
- 12) Chapman P: Rapid onset hearing loss after cis-platinum therapy: Case reports and literature review. J Laryngol Otol 96: 159-162, 1982.
- 13) Schaefer SD, Wright CG, Post JD et al: Cis-platinum vestibular toxicity. Cancer 47: 857-

- 859, 1981.
- 14) Black FO, Myers EN, Schramm VL et al: Cis-platin vestibular ototoxicity: Preliminary report. *Laryngoscope* 92: 1363-1368, 1982.
 - 15) Wright CG and Schaefer SD: Inner ear histopathology in patients treated with cis-platinum. *Laryngoscope* 92: 1408-1413, 1982.
 - 16) Strauss M, Towfighi J, Lord S et al: Cis-platinum ototoxicity: Clinical experience and temporal bone histopathology. *Laryngoscope* 93: 1554-1559, 1983.
 - 17) Stadnicki SW, Fleischman RW, Schaeppi U et al: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875): Hearing loss and other toxic effects in rhesus monkeys. *Cancer Chemother Rep* 59: 467-480, 1975.
 - 18) Fleischman RW, Stadnicki SW, Ethier MF et al: Ototoxicity of cis-dichlorodiammine platinum (II) in the guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 33: 320-332, 1975.
 - 19) 村上嘉彦 水島則夫 石井雅良 水島 昇 小山英明 他: Cisplatin の聴器毒性について: 第1報 蝸牛ラセン器の病態. 耳展 23: 521-526, 1980.
 - 20) Estrem SA, Babin RW, Ryu JH et al: Cis-diamminedichloroplatinum (II) ototoxicity in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89: 638-645, 1981.
 - 21) Komune S and Snow JB Jr: Potentiating effects of cisplatin and ethacrynic acid in ototoxicity. *Arch Otolaryngol* 107: 594-597, 1981.
 - 22) Nakai Y, Konishi K, Chang KC et al: Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin. *Acta Otolaryngol* 93: 227-232, 1982.
 - 23) Tange RA, Conijn EA and van Zeijl LGPM: The corticotoxic effects of cis-platinum in the guinea pig. *Arch Otorhinolaryngol* 237: 17-26, 1982.
 - 24) 相川 通 大谷 巖 大槻好正 佐藤洋子 安斎友博 他: 抗悪性腫瘍剤 Cisplatin による聴器障害に関する実験的研究 福島医誌 32: 223-231, 1982.
 - 25) Kohonen A: Effect of some ototoxic drugs upon the pattern and innervation of cochlear sensory cells in the guinea pig. *Acta Otolaryngol Suppl* 208, 1965.
 - 26) Prazma J, Postma DS, Pecorak JB et al: Ototoxicity of tobramycin sulfate. *Laryngoscope* 86: 259-268, 1976.
 - 27) 高橋克俊 海老原和雄 本田恭成 西川清広 喜多瑞子 他: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) の抗腫瘍効果および細胞周期内進行に及ぼす作用. 癌と化学療法 9: 624-631, 1982.
 - 28) Higby DJ, Wallace HJ Jr and Bekesi JG: Reduction of cis-diamminedichloroplatinum by penicillamine compounds in animal models and humans. *Proc Am Assoc Cancer Res* 16: 131, 1975.
 - 29) Speer RJ, Ridgway H, Hall LM et al: Coordination complexes of platinum as antitumor agents. *Cancer Chemother Rep* 59: 629-641, 1975.
 - 30) Yuhas JM and Culo F: Selective inhibition of the nephrotoxicity of cis-dichlorodiammineplatinum (II) by WR-2721 without altering its antitumor properties. *Cancer Treat Rep* 64: 57-67, 1980.
 - 31) 加藤 俊 他編: シスプラチン その臨床応用 協和企画通信, 東京, 1983.
 - 32) 清水辰典 高木康夫 斉藤永憲 横山道夫 小林武他: Fosfomycin-Na に関する研究. *Chemotherapy* 23: 3316-3325, 1975.
 - 33) Bertelli A, Giovannini L and Pararelli A: Reduced gentamicin nephrotoxicity by fosfomycin association. *Future Trends Chemother* 4: 429-432, 1981.
 - 34) Inouye S, Niizato T, Takeda U et al: Protective effect of fosfomycin on the experimental nephrotoxicity induced by dibekacin. *J Pharm Dyn* 5: 659-669, 1982.
 - 35) Morin JP, Bendirdjian JP, Fillastre JP et al: Interference of fosfomycin with lysosomal membrane integrity of rat kidney cell. *Drugs Exptl Clin Res* 4: 63-66, 1978.
- 本論文の要旨は, 第31回日本基礎耳科学会において発表した。
- (原稿受付 昭和59. 3. 31日 急載)
別刷請求先 〒960 福島市杉妻町 4-45
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室 大谷 巖