アミノ配糖体抗生物質の胎仔および幼若仔獣 の聴器への移行に関する研究

大迫 茂人・西田 正孝

Distribution of Aminoglycoside Antibiotics in Hearing Organ of Embryo and Infant Animals

Shigeto Osako and Masataka Nishida

(Osaka City Univ.)

It is suspected that one of the causes of congenital auditory disorders is a certain type of drug administered to a pregnant mother which hinders the development of auditory organ of the fetus. We selected 3 types of aminoglycoside antibiotics for the experimentation, namely, Kanamycin, Dideoxykanamycin B and Gentamicin to determine the influence of these drugs on rats and mice in their embryonic and infant stages.

First, the above drugs were given subcutaneously to pregnant animals and infant animals, and by means of bioassay method, all three antibiotics were traced in the internal ears and other organs of the fetuses and infant animals. The transitional density of aminoglycoside antibiotics in the internal ear of mice and rats was considerably high.

Next, we examined the naturally delivered newborn rats and mice to determine the Preyer's auricle reflex.

It is our deduction that the period when the adverse effects of such antibiotics on hearing organs of the fetuses and the newborn appear most conspicuously is 10 to 14 days after birth.

I. 緒 言

広い意味での先天性難聴や生後に認められる感音性難聴の進行に、先天的要因が関係するであろうことは、疑いのないところである。この先天的要因の中、遺伝性の要因が強く影響していると考えられる難聴がある一方、いわゆる胎生期難聴すなわち胎生期に、母体より感染した疾患や母体に投与された薬剤または母体の種々の異常等によって聴器に障害が生じたと考えられる難聴や、分娩期の外傷や仮死等によって生じたと考えられる難聴もある。

近年、医学の各領域において、薬物を含めた食品による先天異常についての関心が高まり、特に、妊婦に対する薬物療法においては、児胎への薬物の影響という面より、薬物の正しい選択とその使用法の確立が望まれて来ている。妊婦に投与される薬剤中、その薬剤の重要性と使用頻度から、

各種の化学療法剤が先ず問題となるが、現在、その治療量で胎児に影響を与える可能性がある薬剤としては、サルファ剤、アミノ配糖体系およびテトラサイクリン系等の抗生物質や抗腫瘍性抗生物質があげられている。これらの化学療法剤以外に、近年話題となったサリドマイドやサルチル酸製剤等もあげられる。

耳科学領域においても、アミノ配糖体抗生物質であるストレプトマイシン、カナマイシン、新カナマイシン、ゲンタマイシン等は、聴器毒として、臨床的には、岡¹⁴⁾、立木^{15,2)}、三辺⁸⁾をはじめとして、また動物実験上でも、中村⁷⁾、秋吉⁸⁾をはじめとして、すでに多方面より検討されている。そして、これら薬物の胎生期の聴器への影響についても、藤森⁴⁾、高瀬⁹⁾、藤井⁶⁾等の研究がある。そして、藤森等によると常用量では殆んど胎児への影響がないと報告されているが、一方、聴力障害を惹起する可能性もまた考えられている。また、高瀬、藤井等の研究以後もカナマイシンをはじめとするアミノ配糖体抗生物質の胎児(仔)への移行やその聴器への作用機序について、諸外国^{12,13)}においても、多方面より検討されているが、未だはっきりした結論が得られていないのが現状である。その理由は、これらの抗生物質の聴器への移行量が不明なこと、及び未成熟な聴器に及ぼす作用の精細が不明な点にあると考える。

今回、我々は、以上の問題点に研究の焦点をおき、先ず最初の研究として、カナマイシン、新カナマイシン、ゲンタマイシンの胎生マウス、胎生ラット、新生仔期の幼若動物の聴器への移行について検討したので報告する。

II. 実験方法

実験動物：実験動物として、体重 25～30 g の DD 系白色マウスおよび体重 300 g 前後の SD 系白色ラットを用い、雌性と雄性的同系マウスまたはラットとを 1 晩交配し、翌朝、腔栓の認められた雌性マウスまたはラットを分離し、この日を妊娠 0 日として、以後の妊娠日数を起算した。

抗生物質の投与量と投与方法：妊娠各時期における母獣の背筋中に、Kanamycin sulfate (明治、以下 KM と略記する)、3,4-Dideoxykanamycin B (明治、以下 DKB と略記する)、Gentamicin sulfate (Schering, U.S.A., 以下 GM と略記する) を、1 日 1 回、1 日または連日投与し、それらの抗生物質の胎仔の各臓器への移行を検討した。各抗生物質の投与量は KM 投与例 400 mg/kg、DKB 投与例 200 mg/kg、GM 投与例 150 mg/kg である。今回の実験では、先ず大量投与時の聴器への影響をみるため、実験動物が耐えうる最高量の投与を意図したため、その抗生物質の各々の致死量の差に

より、各抗生物質において、その投与量が上記の様に異なる。

検査資料採取：各抗生物質投与後、経時的に母獣を頸椎脱臼法で殺し、直ちに開腹し胎仔をとり出し各臓器を採取した。また各抗生物質投与後、母獣を自然分娩させ、生後に得られた幼若仔より各臓器を採取した。検査対象となった臓器は、腎臓、心臓、肺臓、肝臓、脳、血液、舌そして内耳である。これらの標本は、直ちに冷凍され、15日以内に下記の実験方法により、各組織内の抗生物質の定量を行った。

各抗生物質の定量法：KM, DKB, GM の各抗生物質共に、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした細菌阻止円の直径により力価を換算する bioassay 法(円筒平板法)を行った。

聴覚測定法：実験動物の聴覚測定法としては、種々の方法があるが、同一動物で生後間もない幼若仔より成熟獣までの期間を経時的に測定せねばならなかったので、Preyer 耳介反射を聴覚測定の指標とした。

表 1 KM (400 mg/kg) 1 回投与後の胎仔臓器内移行

資料採取時間		1時間後	1.5時間後	3時間後	4時間後	12時間後	24時間後	2日後	4日後	5日後	7日後	対照	0.5時間後	1時間後
検査胎仔数		7	6	9	5	10	6	7	7	4	6	4	8	6
投与時期(胎生)		16日	15日	17日	19日	17日	19日	18日	18日	18日	13日	20日	11日	10日
検査臓器	腎臓	204.64	59.30	60.69	86.14	99.12	156.58	28.60	T.	2.14	T.	T.		
	心臓		24.61	5.99	6.43	7.34	5.40	22.04	T.	T.	T.	0		
	肺臓	55.59	—	11.09	14.76	19.93	10.09	T.	T.	T.	T.	0		
	舌	—	—	10.17	5.62	7.98	3.92	T.	T.	T.	T.	0		
	血液	109.52	—	21.35	11.36	—	6.88	T.	T.	T.	T.	0		
	蝸牛	67.13	16.25	15.71	22.62	3.49	4.10	T.	T.	T.	T.	0		
	肝臓	16.96	3.94	5.91	T.	—	T.	T.	T.	T.	T.	0		
	脳	38.44	2.41	2.27	2.71	3.52	1.72	T.	T.	T.	T.	0		
	頭頸部												80.25	9.35
	軀幹												138.15	7.06

T. : TRACE 臓器内濃度単位 : mcg/g

III. 実験結果

1) カナマイシン投与例

妊娠マウスの背筋中に1回投与し、投与後1, 1.5, 3, 4, 12, 24時間, 2, 4, 5, 7日後に得た胎仔の各臓器内の KM の濃度は、表 1 および図

1 に示す通りである。この結果をみると、腎臓への移行が目立ち、次いで、肺臓、血液、次いで舌や心臓等の筋肉性臓器への移行が目立ち、内耳蝸牛への移行もかなり明らかに認められ、投与後1時間の成績を除いて、脳および肝臓への移行は少ないようである。また KM の臓器内濃度を時間的に追ってみると、蝸牛および肝臓内の KM 濃度は、日時の経過とともに減少し、肝臓では4時間後に、蝸牛では2日目に、0.2 mcg/g 以下となる。これに反して腎臓では、24時間後でも高度の組織内濃度を保ち、2日目頃より減少しはじめ、7日目にやっと、0.2 mcg/g 以下となる。肺臓、血液、心臓および脳では、1.5～3時間後までは、著しく減少し、24時間までは、ほとんど変わらず、2日目に 0.2 mcg/g 以下となる。

次に、KM を3日、4日、または8日間連日投与した例と上記の1回投与例を比較してみると、図2に示すように、連日投与例では、蝸牛を含めて各臓器ともに、その臓器内の KM

図 1

KM 投回数	1	1	1	3	4	8
投与時期 (胎生)	19日	17日	19日	17~19日	16~19日	11~19日
資料採取時間	4時間後	12時間後	24時間後	9時間後	24時間後	

図 2

図 3

濃度の増加が認められた。特に心臓、舌等の筋肉性組織と、肝臓、脳において、その蓄積傾向が著明である。

次に、生後間もない幼若仔獣に、KM を連続投与して、その投与終了後の KM の体内臓器内濃度をみると、図3の様に、血液、脳では、日時の経過とともに減少するが、腎、肺ならびに蝸牛は、4~5日後でも、かなりの高濃度の KM の存在が認められる。

2) 新カナマイシン投与例

胎生期に1回投与した場合や図4に示す様に、数回連続投与した場合の投与後の各臓器内のDKB濃度の経過をみると、前述したKMの場合とほぼ同様に、腎臓への移行が目立ち、また、内耳蝸牛への移行もかなり高濃度に認められる。しかも、投与後、7日目においても、各臓器ともに、DKBの存在が認められる。

図4 DKB 200 mg/kg 投与例
(妊娠末期3日間連続投与)

図5 GM 150 mg/kg 投与例
(妊娠末期2日間連続投与)

3) ゲンタマイシン投与例

胎生期に1回投与した場合、数回連続投与した場合(図5)の投与後の各臓器内のGM濃度の経過をみると、前に述べたKMやDKBの場合とはほぼ同様に、腎臓への移行が目立ち、次いで、血液、蝸牛、舌の順となり、脳への移行が最も少ない。このGM投与例の場合は、GMの全身的毒性が強いためか死亡例が多く、殆どどの症例において、投与後の十分な観察結果が得られなかった。

4) 妊娠母獣各臓器内抗生物質濃度

以上の胎児臓器への各種抗生物質移行の実験中その母獣の各臓器内のKM濃度について調べ得た例について、その時間的推移をみると(図6)、ほぼ胎仔各臓器への移行と似た傾向を示し、腎臓への移行が最も高く、脳および肝臓への移行は低く、12時間後には、血液および脳中のKM濃度は、0.2 mcg/g以下となる。

一方腎臓では、投与7日目でも、なお、KM

図6 KM (400 mg/kg) 投与母獣臓器内濃度

の存在が認められる。しかし、経時的に減少する。他の臓器内のKM濃度は、経時的には、途中1度上昇する臓器もあるが、一般的傾向として減少し、4日以後には、殆んど認められない。

図6と図1(表1)を参考にして、母獣臓器内KM濃度と胎仔臓器内KM濃度を比較すると(表2)、まず、血液では、投与後1時間値において母獣にて、501.75 mcg/g、胎仔にて109.52 mcg/gと、21.82%の移行を示し、同様に3時間後には、35.14%の移行を示し、腎臓では、1時間後に35.98%、1時間半後に、12.38%、3時間後44.85%、12時間後に100.78%と、1時間半頃に一時低下を示すが、その後は、次第に増加の傾向を示し、2日後より低下する特異な傾向を示す。他の臓器では、心臓、舌、肝、脳では、経時的に低下し、肺臓は、やや低下するが、途中で停滞する傾向がある。

表 2 KM (400 mg/kg) を投与した母獣および胎仔臓器内の濃度
単位 : mcg/g ※ : mcg/ml

臓 器	1 時 間 後		1 時 間 半 後		3 時 間 後		12 時 間 後	
	母 獣	胎 仔	母 獣	胎 仔	母 獣	胎 仔	母 獣	胎 仔
腎 臓	568.74	204.64	478.87	59.30	135.31	60.69	98.35	99.12
肺 臓	246.40	55.59	153.45	—	39.75	11.09	22.55	19.93
心 臓	72.37		64.75	24.61	20.69	5.99	16.37	7.34
舌	462.15	—	210.12	—	73.92	10.17	18.03	7.98
血 液※	501.75	109.52	319.75	—	60.75	21.35	2.51	—
肝 臓	18.08	16.96	34.61	3.94	15.48	5.91	8.35	—
脳	10.11	38.44	1.96	2.41	2.23	2.41	2.12	3.32
蝸 牛	—	67.13	—	16.25	—	15.71	—	3.49
胎 盤	82.69	—	—	—	48.48	—	—	—

5) アミノ配糖体抗生物質投与中の妊娠母獣および胎仔ならびに幼若仔の全身状態

上記の投与量による KM および DKB 投与例の実験中には、その妊娠母獣およびその新生仔ならびに幼若仔に、体重減少等の異常経過を認めなかった。しかし、GM 投与例の実験中においては、妊娠中連続 8 回投与例および 6 回投与例において、胎仔は死産し、妊娠中 3 回連続投与例においては、生後の体重測定結果等に表示される様に、その胎仔の発達が著しく障害されていることが推測される。また、生後投与例においても、生後11日目より10日間投与例で全例死亡した。このように GM は、他の抗生物質 KM と DKB に比べてその全身への毒性が強いために、聴器への毒性も強いと推測される。

6) カナマイシン投与実験動物の聴覚検査結果

マウス幼若仔獣において、KM 非投与群すなわち対照群では、生後 13日目より Preyer 耳介反射が認められる。胎生期に KM をマウス母獣を経て投与された胎仔の生後の Preyer 耳介反射をみると (表 3)、投与回数に関係なく、いずれの群でも、耳介反射は認められる。しかし、対照群に比べて 1 日または 2 日位遅れ

表 3 KM 投与 (400 mg/kg) 胎仔の生後の Preyer 反射

症 例	KM 投与回数	検例数	生 後 日 数															
			9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21			
1	1 回	9 仔			—				+	+			+					
2	3	6				—			+	+			+					
3	4	5					—		+	+					+			
4	4	8				—	—		+	+			+		+			
5	4	6					—		+				+		+			
6	5	8						—		+			+		+			
7	8	5					—	+	+						+			
8	0	7	—	—	—	+	+				+	+	+					

+ : Preyer 反射陽性

て出現する。
生後マウス幼若仔獣に KM を投与した場合をみると (表 4)、生後 2 日目より連続 28 日間投与群では、その成熟期に Preyer 耳介反射は認められない。生後 2 日目より連続 8 日間投与群では、Preyer 耳介反射は認められる。生後 2 日目より生後16日目まで、または、生後 7 日目より生後16日目まで投与した群では、Preyer 耳介反射が認められる例と認められない例がみられる。

表 4 Preyer 耳介反射成績

KM 連続投与時期 (投与回数)		検査例数	生 後 日 数								成 熟 期	
			10	11	12	13	14	15	16~21		Click 音	
			拍 手 音								70 dB	80 dB
生	2日目~9日目 (8回)	4	—	—		±	+	+	+	+ (3) ± (1)	+ (3) ± (1)	+ (3) ± (1)
	2~30 (28回)	3		—	—	±		±	—	—	—	—
後	2~16 (15回)	5		—		+ (2) ± (3)		+ (3) ± (2)	±	+ (2) — (3)	+ (2) — (3)	+ (2) ± (1) — (2)
	7~16 (10回)	7		—		+ (4) ± (3)				+ (2) ± (3) — (2)	+ (2) ± (2) — (3)	+ (2) ± (4) — (1)
対 照		4	—	—	—	+	+	+	+	+	+ (2) ± (2)	+ (2) ± (2)

(): 各例数

IV. 考 按

1) 使用した抗生物質の安定性について
抗生物質 bioassay 定量には、その抗生物質の安定性が問題となる。KM を始めとするアミノ配糖体抗生物質は、極めて安定した物質であり、臓器内に移行した標本を冷凍結し保存すれば安定であると考えた。例えば、KM は、水に溶解しても極めて安定で、40℃ に半年放置したり、あるいは 100℃ に加熱しても分解しない²¹⁾。それが臓器内に移行した場合、どの位の安定性があるのか、不明であるが、Gourevitch によると、培地への燐配塩、カルシウム塩、マグネシウム塩の0.1モル位の添加は、KM の抗菌作用を弱めると述べ、梅沢は、血清、牛乳、母乳、卵白・卵黄等を培地に加えた実験では、卵黄の場合のみ抗菌作用を著しく阻害するとしている²¹⁾。アミノ酸、多糖質を含む牛乳あるいは母乳では、阻害されないことおよび血清によって阻害されないことより、臓器内に移行したこの抗生物質も、本実験日数内では安定した状態であったと考える。

2) アミノ配糖体抗生物質投与による胎生期難聴に関する文献的考察
i) 動物実験による基礎的研究
胎生期に使用された薬剤が、聴覚に影響を与えることに関する研究として、今日までに報告されている文献についてみると、渋谷等⁹⁾は、Dehydrostreptomycin を妊娠ラットに投与し、Preyer 耳介反射を聴覚判定の指標として調べたところ、その仔獣に聴覚障害が出現したと述べている。松田¹⁰⁾は、動物実験では、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、サルファ剤は、妊娠初期より投与すると、胎児毒として作用し催奇作用を起す疑いがあるとし、秋吉等¹⁵⁾は、モルモットを使用し、KM, DKB, GMを投与した結果、内耳の蝸牛管の小範囲に障害を起すと共に、その聴力にも、8000 Hz の刺激音に対する耳介反射の閾値上において、軽度ながらも、障害が出現したと述べている。また、薬剤の移行に関しては、西村¹¹⁾の Isotope を用いての精細な研究がある。

ii) 臨床的研究の成績

臨床的には、渋川・篠崎⁹⁾又は藤森⁴⁾は、妊娠中に SM 1g 週2回投与法を行って生まれた子供に難聴を認めなかったと述べ、高瀬⁵⁾は、母体に投与された KM の胎児臓器への移行量および乳汁中への出現量を調べ、KM の常用投与量では、ほとんど無影響であると述べている。藤井⁶⁾は、乳幼児期に KM を投与した群と対照群の間に、audiometry による聴力測定上、有意差がないと述べ、松田¹⁰⁾も、母体への持続投与の場合、胎児血中濃度も持続的に維持されるが、日常、短期間の母体への常用量投与では、母体の腎機能が障害されている場合を除いて、胎児へ与える毒性を考える必要はないと言っている。そして、SM, TM, サルファ剤等の母体投与においては、一般に、胎児の器官形成期に相当する臨界期（第8～10週位まで）に、抗生物質を投与する際には、慎重な態度をとるべきであると述べている。

一方、新生児や幼児に対する KM 等の影響については、Yow¹³⁾は、成人に比べ幼児では、KM の ototoxicity が出にくいと述べ、紺野¹⁶⁾は、逆に、腎機能が未熟なため、KM の排泄が遅れ、そのために血液中の濃度が高くなり、且つ、長く滞留するので、聴覚障害をきたす危険性が大いにあると考えている。

以上の様に、未だ、アミノ配糖体抗生物質が、胎児、新生児、幼少児に対して、何如なる機序で、聴覚障害をおよぼすのか、不明の点が多い。今回、我々は、この問題解明のために実験を始めた。

先ず、果して、母体に投与されたアミノ配糖体抗生物質が、聴器に移行するのであろうかどうか。もし、移行するとすれば、どの位の量が移行するのであろうか。この問題から着手した次第である。

3) 薬物の胎児内耳への移行

母体に投与した抗生物質が、その胎盤を通過してどの程度胎児に移行するものであるか、またその乳汁通過して、どの程度新生児に移行す

るものであるかは、臨床的に問題となる点である。従来まで抗生物質の胎盤通過および胎児側への移行に関しては、主として動物実験などによって、その臓器内濃度を測定して、ヒトにおける移行を推測していたにすぎない。しかし、この胎盤通過性は、動物の種属によって異なるものであって動物実験の成績が必ずしもヒトの場合に一致するとは限らない。抗生物質が妊娠母体に投与された場合、胎盤を通過して胎児に移行する。各薬剤とも母体血中濃度の 1/2～1/5 が胎児側へ移行し、投与量の大部分が胎盤を通過するサルファ剤を除くと抗生物質相互間間には、著しい差は認められない。松田¹⁰⁾によると、カナマイシンは、30.4%、新カナマイシンは、32.3%の移行を示す。さらに、胎児に移行した薬剤は、胎児の腎から排泄され、羊水中にも出現する。また、高瀬⁵⁾は、ヒトで妊娠中にカナマイシンを投与され、流産等によって胎児への移行を調べることが出来た症例を検討し、妊娠初期の胎児にも明らかにカナマイシンの移行が認められ、妊娠中期の胎児では、腎、肺、肝、心の順に移行濃度が高く、連続投与した場合は、腎のみに蓄積の傾向がみられる。しかし、投与後22時間以上経過すると、ほとんど消失する。しかし、一般に腎障害のある妊婦や妊娠中毒症の妊婦などは、血中濃度の上昇や半減期の延長が認められるのであるから、このような場合は、注意を要すると述べている。また、授乳中の褥婦へカナマイシンを投与した場合、乳汁中への移行はわずかであり、その母乳を哺乳した新生児の血中においては、ほとんど測定不能であるので、量的な面からの影響は考えられないとしている。吉岡らは、分娩前の妊婦にカナマイシン 10 mg/kg 筋注時、臍帯血濃度は40分～2時間後で、最高値 5～10 cmg/ml であり、臍帯血濃度は母体血濃度の 36.1%であったとしている。

さて、我々の研究対象となった臓器は、上記の様に、腎臓、心臓、肺臓、肝臓、脳、血液、舌そして内耳蝸牛の各臓器であるが、内耳蝸牛

として全体をその検査対象とした。出来得れば、成獣蝸牛について中島¹⁷⁾等が試みた様に、蝸牛各部位について検討することが、理想であるが、マウスおよびラットでは、生後数日においても未だ内耳外リンパ腔も完成されておらず、内外リンパ液の採取やコルチラセン器の各部位の採取が不可能であったためである。また、胎生11日目以前では、その蝸牛の採取さえ困難であったので、頭部全体を参考資料として検討したが、胎生初期の胎仔へも、胎盤を経てカナマイシンの移行が認められた。以上の理由で、今回は蝸牛全体を検査対象としたが、今後、実験方法を改良し、胎生各時期における蝸牛の各部分についての薬剤の分布を検討する必要がある。

今日までの抗生物質の胎仔臓器分布についての報告をみると、薬剤間では、各々多少の相違がみられるが、一般に、腎臓と肝臓に、よく集まり、脳や筋肉への移行は少いとされている。しかし、今回の3種の抗生物質投与実験では、肝臓への移行が少ない点、アミノ配糖体抗生物質以外の抗生物質と異なる点である。

ヒトの場合臨床的に、ストレプトマイシンやカナマイシンを間歇的に投与した場合と連続的に投与した場合を比較すると、連続投与した場合の方が聴器障害の危険性の大きくなることが強調されており、それは、臓器内における薬剤の蓄積効果によるものを推定されるが、胎仔における本動物実験でも、その可能性のあることを推測する結果を得た。また、臨床的にこのようなアミノ配糖体抗生物質の投与に際して、その聴器障害は、腎機能障害があると増強されることが注目されているが、これら抗生物質は、それ自体が腎毒性を有することも考慮せねばならない点である。従って、本実験において認められた様に、アミノ配糖体抗生物質が母獣、胎仔ともに腎臓にこの様に高濃度に移行し、且つ、かなり長時間維持されている事実は、今後さらに、アミノ配糖体抗生物質と聴器および腎臓の機能との関係について検討がなされるべきであると

考える。一方、臨床的には、アミノ配糖体抗生物質の副作用として注意を要することは、聴器に対する毒性である。これは、腎機能障害例および新生児、未熟児、乳児に対する投与は注意しなければならない。また、その長期投与の場合は、投与期間中、しばしば、聴力検査および腎機能検査を行うことによって、障害の防止をはからなければならない。清水²²⁾は、クレアチニンクリアランスをその指標としている。

4) 病態モデルとしての実験動物

本実験の様に、ラットやマウスを病態モデルとして使用した実験を、ヒトの場合の臨床実験と比較する場合に問題となる点は、両者間に、その発生、発育、成長がかなり異なることである。すなわち、ラットやマウスは、胎生20日目に分娩されるが、この分娩時期は、形態学的観点から比較検討すると、ヒトの胎生のほぼ15週目に相当し、生後13・14日目頃のマウスの内耳は、tunnel腔およびNuel氏腔も完成され¹⁸⁾²⁰⁾、機能的にもPreyer耳介反射も現われ始め¹⁹⁾、また、大脳皮質上聴性誘発反応も認められ、ヒトの胎生24週頃に相当するものと推定される。従って、生後のマウスの内耳の発育過程は、ヒトの胎児の15週以後の内耳の発育過程の一面を示すものと考えられるところから、生後の幼若仔獣にも、上記3種類の抗生物質を投与して、その幼若仔獣の各臓器内抗生物質濃度の時間的経過も追求した。その結果、投与中止後かなりの日数の間、高度の抗生物質が保存し続けられていることを知った。特に、新カナマイシンにおいて、この所見が著明なる点は注目値する。

以上の様なマウスおよびラットにおける種種の実験結果をヒトの臨床と結びつけるには、動物の種差ということ以外に、前に述べた様に、胎生各時期における聴器の発育過程が同一とはいえず、従って、薬物の吸収、排泄が異なることもあって、直ちに、何らかの推論を出すことは、十分に注意せねばならない。かかる観点より、秋吉¹⁵⁾等は、ヒトとほぼ同じ成熟度の聴器

を有し、分娩されるモルモットを実験動物として使用し、カナマイシン、新カナマイシン、ゲンタマイシンを投与し、Preyer 耳介反射を聴覚判定の指標として検討し、生後6週迄の新生仔の耳介反射域値の変化を検査した。その結果では、KM 300 mg/kg および 200 mg/kg 投与量ではそれぞれ 77.8 %および 68.8%に、ゲンタマイシン 100 mg/kg および 40 mg/kg 投与群ではそれぞれ 100 %および66.7%に、新カナマイシン 100 mg/kg 投与群では 14.3 %に軽度の耳介反射の閾値上昇を認めた。しかし、新カナマイシン 75 mg/kg 投与群の7匹全例には、耳介反射の変動を認めなかった、と述べている。

5) 聴覚障害について

妊娠母獣に投与したカナマイシンが、胎盤を通り、胎仔の内耳蝸牛ならびに各臓器に移行し、その移行量がかなり大量であるにもかかわらず、その胎仔の生後の聴覚の状態を、Preyer

耳介反射を指標にして検査したところ、耳介反射に反応を示さないほどの高度の聴覚障害を起したと考えられる例は1例も得られなかった。しかし、生後の幼若仔獣に、カナマイシンを投与して、生後14~16日目以後において、カナマイシンによる聴器への影響が発現したと推定される結果が得られたが、これらのことは、今後、精細に検討せねばならぬ問題である。この機序を考察してみると、マウスでは、この生後14日目頃は、形態学的にみると、毛細胞を始めとして、内耳の構造が完成される時期であること¹⁸⁾²⁰⁾、カナマイシンは、従来より、毛細胞を選択的に障害すると考えられていることにより、生後14日目の時期まで未成熟状態にあった内耳毛細胞が、丁度、成熟する時期に一致して、これらの抗生物質の毒性が作用され始めたとも考えられる。しかし、これらの解明は、今後に残る問題である。

V. 結 論

実験動物として、マウスおよびラットを用い、その妊娠母獣に投与した KM, DKB, GM の3種のアミノ配糖体抗生物質の胎仔への移行を調べ、胎仔の各臓器への移行が、従来の報告通り、かなり著明であること、且つ、我々が、初めて試みた胎仔内耳への移行も、かなりの高濃度を示していることを見出した。また、新生仔より幼若期の仔獣にも同様に投与した例でも、かなりの長期間、その仔獣内臓器並びに内耳に存在することを確めた。

以上の投与されたアミノ配糖体抗生物質は、胎仔内耳蝸牛にもかなり大量に移行しているにもかかわらず、その聴覚は、胎生期投与例では、ほぼ正常であると認められるのに反し、生後10~14日目頃に投与された例では聴覚障害を生ずることを見出した。

稿を終るに臨み、御校閲を賜った恩師山本馨教授に深く謝意を捧げます。また、本研究に御協力を頂きました明治製菓中央研究所並びに大阪淀川工場管理課検査係の方々に厚く感謝いたします。

本論文の要旨は、次の学会において発表した。

第162回日耳鼻大阪地方会（昭和47年9月9日） 第17回日本オージオロジー学会（昭和47年10月12日） 第20回日本内耳生化学研究会（昭和48年2月18日） 第166回日耳鼻大阪地方会（昭和48年9月8日） 第18回日本オージオロジー学会（昭和48年11月15日） 第21回日本内耳生化学研究会（昭和49年2月16日）

文 献

- 1) 立木 孝他：カナマイシンによる聴覚障害の臨床的研究. 日耳鼻 71：261-272, 1968.
- 2) 立木 孝：ストマイ難聴の史的展望. 岩手医学雑誌 23：355-358, 1971.
- 3) 三辺武右衛門, 紺野昌俊：新生児, 乳児に対するカナマイシンの安全性 (吸収排泄の特異性). 日本医師会雑誌 58：1445-1448, 1967.
- 4) 藤森速水：新生児, 乳児に対するカナマイシンの安全性 (聴力に及ぼす影響). 日本医師会雑誌 58：1448-1450, 1967.
- 5) 高瀬善次郎：カナマイシンの母体を通して胎児, 新生児におよぼす影響. 日本医師会雑誌 58：1450-1453, 1967.
- 6) 藤井良和：小児科領域におけるカナマイシン. 日本医師会雑誌 58：1383-1388, 1967.
- 7) 中村文雄, 小田雅義：カナマイシンによる聴器障害の臨床ならびに実験的研究. 結核 34 (増冊)：78, 1959.
- 8) 秋吉正豊他：Aminosidine 投与モルモットの聴力像および内耳の病理組織学的ならびに組織化学的所見について. CHEMOTHERAPY 16：134, 1968.
- 9) 渋川 登, 篠崎輝男：胎生期に適用された SM のラット聴力に及ぼす影響. 最新医学 20：615-616, 1965.
- 10) 松田静治：妊娠婦. Clinician 21：30-33, 1974
- 11) 西村武重：胎生マウス内耳諸細胞の完成時期に関する研究—³H-thymidine autoradiography による—. 日耳鼻 71：178-188, 1968.
- 12) Eichenwald, H.F.: Some observations on dosage and toxicity of kanamycin in premature and full-term infants. Ann. New York Acad. Sci. 132: 984, 1966.
- 13) Yow, M.: Panel Discussion: Kanamycin in pediatric practice with special reference to observations on ototoxicity. Ann. New York Acad. Sci. 132: 1037, 1966.
- 14) 岡 治道他：SM ならびに KM による聴力障害. 日本医事新報 2144：13, 1965.
- 15) 秋吉正豊他：3', 4'-Dideoxykanamycin B を妊娠モルモットに投与した場合の新生仔モルモットの聴器の変化について. The Japanese Journal of Antidiotics 27：735-745, 1974.
- 16) 紺野昌俊：新生児, 乳児に対するカナマイシンの安全性——吸収, 排泄の特異性——. 日本医師会雑誌 58：1445-1448, 1967.
- 17) 中島礼士：カナマイシンの内耳液移行に関する実験的研究. 日耳鼻 72：748-751, 1969.
- 18) 大迫茂人：Ames waltzer mice の内耳の病理について. Audiology Japan 15：151-164, 1972.
- 19) Alford, B.R., and Ruben, R.J.: Physiological, behavioral and anatomical correlates of the development of hearing in the mouse. Ann. Otol. 72: 237, 1963.
- 20) Kikuchi, K. and Hilding, D.A.: The development of the organ of Corti in the mouse. Acta Otolaryng. 60: 207, 1965.
- 21) 梅沢浜夫：カナマイシンの発見と基礎的研究. カナマイシン・シンポジウム論文集：1-4, 1958
- 22) 清水喜八郎：副作用をめぐっての問題. 新薬と治療 172：11-12, 1973.

原稿到着：昭和52年10月22日
 別刷請求先：大迫茂人
 〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7
 大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室