研 究

〔福井医科大学耳鼻咽喉科学教室開講記念論文〕

点滴静注と筋注によるアミノ配糖体耳毒性の比較

—ゲンタマイシンを中心に—

斎藤 等*・上出 一朗*・小野 寿之**

中江 進**・平杉 嘉昭**

Comparative Ototoxicity Study of Aminoglycosides between
Intravenous Infusion and Intramuscular Administration

—With Special Reference to Gentamicin—

Hitoshi Saito and Kazuo Uede

(Fukui Medical School)

Toshiyuki Ono, Susumu Nakae and Yoshiaki Hirasugi

(Kyoto Prefectural University of Medicine)

Comparative ototoxicity and nephrotoxicity studies of gentamicin between 60-minute intravenous infusion and intramuscular administration were carried out using a total of 36 rabbits. The following results were obtained:

At the dose of 30 mg/kg, there was no difference in ototoxicity and nephrotoxicity between 60-minute intravenous infusion and intramuscular administration.

At the dose of 40 mg/kg, almost similar ototoxicity was observed via both administration routes. However, deaths that are considered attributable to nephrotoxicity were found in more animals in the 60-minute intravenous infusion group than in the intramuscular administration group. This result indicates that the risk of ototoxicity may be secondarily increased by a retarded excretion of gentamicin.

The dose of 40 mg/kg was considered to be the threshold to develop significant nephrotoxicity and ototoxicity by 60-minute intravenous infusion.

は じ め に

アミノ配糖体は副作用に耳毒性や腎毒性をもっているとはいえ、グラム陰性桿菌などに対する切れ味の良さから有用性は高く、今なお使用されている。

*福井医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：斎藤 等教授）

**京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：水越治教授）

薬効量と中毒量とが近いことや、点滴静注による血中濃度が高くなることから単純に副作用も強く出るであろうとの推察より、わが国では筋注しか認められていない。

しかし、近年筋注による筋短縮症の問題や点滴静注の必要性、さらに点滴静注と筋注であまり耳毒性は変わらないとの報告¹⁾と相まって、アミノ配糖体抗生剤の点滴静注への適応拡大が検討されつつある²⁾。

そこで今回は、耳毒性発生機序とも関連して筋注と点滴静注によるゲンタマイシンの耳毒性の発生状態を比較検討した。

実験材料および方法

1. 使用動物

使用動物は、連日点滴静注が容易な家兎を使用した。日本白色種雄性（体重2.5～3.0kg、長野県産）をケアリー㈱（大阪市）より購入し、1週間飼育環境へ馴化させた後に実験を開始した。各動物は、ウサギ飼育室（温度 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数20回/時、1日14時間照射）に収容して飼育し、ケアリー㈱の固型飼料RG-1、水道水を自由に与えた。家兎は1群7羽を5群、合計35羽を以下のように使用した。

群	投与経路	動物数
対 照 群	点滴静注	7
GM 30 mg/kg	筋 注	7
	点滴静注	7
GM 40 mg/kg	筋 注	7
	点滴静注	7

2. 被験薬物

アミノ配糖体としてはゲンタマイシン（以下GMと略す。エッセクス日本株式会社提供、Lot No. USQ-GMC-O-M-6192、力価555 μg /mg）を用いた。溶媒には生理食塩液（大塚）を用い、筋注用として30、40mg/kgでは40%溶液、点滴静注用として30mg/kgでは0.5%溶液、40mg/kgでは0.66%溶液に調製し、ミリポアフィルター（0.22 μm ）で濾過した。これらの調製量は1週間分にとどめ、使用時まで冷蔵所に保存した。

3. 投与量の設定根拠

投与量は、GM 30mg/kg（筋注、60分間点滴静注）および50mg/kg（筋注）をウサギに連日30日間投与した大谷らの成績¹⁾を参考とした。すなわち、GM 50mg/kg筋注では5例中4例が全身状態悪化のため実験中に切迫屠殺し、内耳病理組織検査では、全動物が全回転に亘って外有毛細胞の障害を認めた。また、30mg/kgでは筋注、点滴静注とも途中死亡例はなく、内耳病理組織検査では筋注の5例中1例に基底回転起始部に障害がみられたが、点滴静注では5例全動物で障害は認められなかった。

これらの成績から、今回の試験では高用量（耳毒性が発現できる用量）として40mg/kg（塩基量として、以下同様）を、低用量として1日臨床投与量（3mg/kg）の10倍に相当する用量30mg/kg、を設定した。そして40mg/kg、30日間の点滴静注に耐え得ることを予備実験で確めた。この他に、対照群としては生食を用いた（点滴静注）。

4. 投与方法および投与期間

投与経路は、臨床投与経路が予定されている点滴静注と、すでに許可されている筋注とした。すなわち、筋肉内投与（IM）の場合、ウサギの大腿二頭筋に左右交互に1日1回の割合で30日間連続投与を行った。点滴静注（IV）の場合は、infusion pump（アトー株式会社、Model SJ-1211 H および SJ-1211 L型）を用い、0.3 ml/min の速度で約1時間耳静脈より1日1回の割合で30日間連続投与を行った。

5. 一般症状、耳介反射および体重変化

一般症状の観察は、I M 群では投与 30 分後に、I V 群では投与直後に行った。同時に耳介反射の有無をガルトン笛により、目盛 5 (3~4 KHz), 目盛 10 (4~5 KHz), 目盛 15 (7~8 KHz) の 3 段階の音による反射を観察した。

体重は 6 日に 1 回の割合で測定した。

6. 蝸電図による電気生理学的検討

薬物投与終了 10 日後にネブタール 25mg/kg を耳静脈より静注麻酔したのち、耳後部切開で外耳道を輪状切開した。手術用双眼顕微鏡下で鼓膜を明視下に置き、経鼓膜的に直径 200 μ の針電極を刺入し、岬角より記録した。不関電極は頸筋においた。

用いた実験装置は、刺激信号発生装置 (DA 502A, ダナ・ジャパン), 反応加算解析装置 (7S06A, 三栄), プリアンプ (Model DA-55, ダナ・ジャパン), X-Y レコーダー (X-431, ワタナベ) を用いた。

検査音としては、中心周波数 4 KHz のクリックを用い、刺激間隔 100msec, TDH49 レシーバーより発した音を open method で鼓膜面での刺激音圧が常に一定になるようにした。増幅器のフィルターは、3~10KHz を用い、加算回数は 100 回とし、反応は 20 msec で解析し

た。音圧は Precision Sound Level Meter (NA-51, リオン) により測定し、SPL で表示した。

7. 内耳蝸牛の病理組織学的検討

ネブタール静脈麻酔下に蝸電図検査が終了したのちに断頭し、側頭骨を取り出し、ドリルにて蝸牛頂に小孔をあけ、卵円窓、正円窓を開放後、1%オスミウム酸を滴下し、1 時間半固定染色した。その後 0.01M リン酸緩衝液, pH 7.4 にて洗浄し、直後または同液中にて保存、後日に全回転を連続的に採取し、グリセリンで封入、ニコン透過型微分干渉顕微鏡 (XF-NT-21) にて観察した。

8. 腎の病理組織学的検討

GM 40mg/kg 投与群のうち、I M 群 4 羽、I V 群 6 羽より得られた左右の腎臓を用いた。これらの腎臓は実験終了後あるいは途中死亡後に摘出し、直ちに 10%ホルマリン固定し、常法にしたがって、パラフィン包埋、3~5 μ の切片作製後、HE 染色を施して光顕的に観察した。

なお、動物の飼育管理、薬物投与、投与期間中の動物の一般症状、耳介反射試験および体重測定ならびに腎の病理組織検索は環境保健生物研究センター (滋賀県甲賀郡水口町大字宇川字稲場 555 番地) にて実施された。

実験成績

体重、耳介反射、蝸電図域値、内耳組織所見などは一括して表 1 に示した。

1. 体重の変化 (図 1)

各群の平均体重の推移を図 1 に示し、個々の数値は省略した。対照群は、全実験期間を通じて順調な体重増加がみられた。

ここで筋注群と点滴静注群を比較してみる。

I M 30mg/kg 群では、投与開始後 24 日まで順調な体重増加がみられたが、以後軽度の減少がみられた。これは 7 例中 1 例が投与開始後 24 日目より急速に体重減少を示したためであった。この動物 (I M-30-3) は、投与開始後 24 日目には 2.8kg であったが、6 日後には 2.3kg にま

で急激に減少していた。しかし、残りの 6 例は順調な体重増加がみられ、異常は認められなかった。

I M 40mg/kg 群では、I M 30mg/kg 群と同様に投与開始後 24 日目まで順調な体重増加を示し、以後 30 日目まで軽度の減少傾向を示した。この群も 7 例中 1 例 (I M-40-3) が投与開始後 24 日目の体重 3.1kg から 30 日目には 2.4kg にまで急激に減少したためであった。しかし、1 例 (I M-40-1) が 25 日目に死亡したが、体重の減少はほとんどなかった。

生存例 6 例中 5 例はすべて順調な体重の増加が認められた。

表 1 GM の筋注および点滴静注による耳毒性の比較試験一覧表

処置	動物 番号	30日目 体重 (kg)	耳介 反射 5 10 15	耳介 反射 消失日	中耳炎 の有無	N ₁ ^{*2} 域値 dB SPL	内 耳 病 理 組 織 所 見	腎病理 組織 検査
溶媒 対照 点滴 静注	C-1	3.2	+++		-	54	異常なし	
	C-2	2.8	+++		-	49	NO	
	C-3	2.9	+++		-	44	NO	
	C-4	3.1	+++		+	NO	NO	
	C-5	2.9	+++		-	39	異常なし	
	C-6	2.9	+++		-	44	異常なし	
	C-7	3.0	+++		-	NO	異常なし	
G M 筋注 30mg/kg	IM-30-1	2.9	---	27日目	+	NO	NO	
	IM-30-2	3.3	+++		-	NO	1回転上～2回転下, OHC非連続性障害あり	
	IM-30-3	2.3	---	23日目	+	NO	NO	
	IM-30-4	2.7	+++		-	NO	NO	
	IM-30-5	2.9	+++		-	NO	異常なし	
	IM-30-6	2.8	+++		-	59	1回転上～2回転下, OHC非連続性障害あり	
	IM-30-7	3.1	+++		-	64	1回転上～2回転下, OHC非連続性障害あり	
G M 点滴 静注 30mg/kg	IV-30-1	3.2	+++		-	59	異常なし	
	IV-30-2	3.1	+++		-	59	異常なし	
	IV-30-3	3.0	+++		-	64	異常なし	
	IV-30-4	3.0	+++		-	44	NO	
	IV-30-5	2.9	+++		-	44	異常なし	
	IV-30-6	3.1	+++		-	69	1回転上～2回転下, OHC非連続性障害あり	
	IV-30-7	3.1	+++		-	69	1回転上～2回転下, OHC非連続性障害あり	
G M 筋注 40mg/kg	IM-40-1	死亡	---	14日目	-	NO	NO	実施
	IM-40-2	2.8	+++		-	59	1回転下～2回転中, OHC非連続性障害あり	
	IM-40-3	2.4	---	20日目	-	NO	NO	
	IM-40-4	2.9	+++		-	59	1回転上～2回転下, OHC非連続性障害あり	実施
	IM-40-5	3.0	---	24日目	-	64	1回転下～2回転中, OHC非連続性障害あり	実施
	IM-40-6	3.1	---	24日目	-	NO	NO	
	IM-40-7	2.9	---	29日目	-	74	1回転上～2回転下, OHC非連続性障害あり	実施
G M 点滴 静注 40mg/kg	IV-40-1	2.9	---	4日目	-	64	異常なし	実施
	IV-40-2	死亡	---	12日目	-	NO	NO	実施
	IV-40-3	2.7	+++		-	49	1回転中～2回転下, OHC非連続性障害あり	実施
	IV-40-4	死亡	---	21日目	-	NO	NO	実施
	IV-40-5	死亡	---	19日目	-	NO	NO	実施
	IV-40-6	3.0	---	19日目	-	89	1回転フック～2回転下, OHC障害あり, 上方ほど散在性	
	IV-40-7	3.0*1	---	24日目	-	NO	1回転フック～2回転中まで障害あり, 2回転中から非連続性	実施

* 1 : 24 日目の値, 25 日目に切迫屠殺。

* 2 : N₁ 域値 (dB SPL) の平均±標準誤差は, 溶媒対照点滴静注群 46 ± 2.5 dB SPL,
 GM 30 mg/kg 筋注群 62 ± 2.5 dB SPL, GM 30 mg/kg 点滴静注群 58 ± 4.0 dB SPL,
 GM 40 mg/kg 筋注群 64 ± 3.5 dB SPL, GM 40 mg/kg 点滴静注群 67 ± 11.7 dB SPL であった。
 NO : 麻酔死などで信頼すべき所見が得られなかった。OHC : 外有毛細胞

図1 体重の推移

I V 30mg/kg 群では、実験期間を通じてほぼ対照群と平行した推移を示し、最も全身への影響が少なかった群とみることができる。

I V 40mg/kg 群では、投与開始後12日目までは順調な体重増加がみられたが、12日目より18日目まで軽度の減少、以後30日目までは順調な体重増加が認められた。

この群の平均体重が減少傾向を示したのは、7例中3例に急激な体重減少がみられたためであり、これら3例の動物は21日 (I V-40-2), 30日 (I V-40-4), 23日 (I V-40-5) に死亡した。

以上より、体重増加からみた全身状態を良好な順に並べると、I V 30mg/kg > I M 30mg/kg > I M 40mg/kg > I V 40mg/kg のようになった。

2. 平衡機能など死亡例の検討

死亡した動物についての状態を筋注と点滴静注で比較検討した。

まず、筋注群の場合、30mg/kg 群では死亡例なく、途中死亡したのは40mg/kg 群のI M-40-1の1例のみであった。この動物は24回投与後30分で、呼吸促迫、腹臥、無運動の状態となったが、正向反射は認められた。9時間後になると、さらに症状は悪化し、側臥位にて呼吸粗大、脱力および正向反射消失が認められ、特に

平衡機能の異常はなく、24時間後にはすでに死亡しており、死後強直が進行していた。

次に点滴静注群では、やはり30mg/kg 群で死亡例なく、40mg/kg 群のI V-40-2, I V-40-4, I V-40-5の3例が途中で死亡した。

I V-40-2 は、19回目投与直後に軽度の歩行失調および静止した状態で頸部だけがわずかに揺れているのがみられた。翌日の20回目投与は中止したにもかかわらず、症状は悪化し歩行不能、重度の平衡感覚の異常が認められ、静止した状態を保つことができず、頸部、時には体全体が前後左右に大きく揺れている状態が続いた。その後、腹臥位にて流涎、呼吸粗大、脱力、軽度の体温低下が認められ、翌日には死亡していた。

I V-40-4 は、投与28回目の観察時には軽度の平衡感覚異常が認められたが、翌日には重度の歩行失調が認められたため投与は中止した。すなわち、進行方向が一定せず、ジグザグに進んだり、同一個所をグルグル回ったりする動きが認められ、静止状態でも頸部の上下左右方向の揺れが認められ、30日目に死亡した。

I V-40-5 は、22回目投与後10分に軽度の平衡機能異常、すなわち首の上下運動が頻繁に認められた。投与後15分には急激に症状が悪化

し, 側臥位にて四肢の脱力, 呼吸促進, 正向反射の消失が認められた. しかし投与後30分には回復傾向がみられ, 正向反射正常, 静止状態の保持が可能となった. しかし, 翌朝にはすでに死亡していた.

以上の死亡例は, 死後変化の影響を考慮して, 残念ながら病理組織標本にはしえなかったが, 蝸牛障害の他に前庭障害も加わってきた重度の内耳障害が発生したものと解釈できる.

なお, I V-40-7 も23回目投与後, 全身状態の悪化をみたので投与を中止し, 25日目に切迫屠殺し, 実験に供した.

3. 耳介反射 (表 1)

対照群では, 全実験期間を通じてすべての動物の耳介反射に何ら異常を認めなかった.

I M 30mg/kg 群では, 7 例中 2 例に耳介反射の消失が認められた. I M-30-3 は23回投与後に何れの周波数域においても耳介反射が消失, I M-30-1 は 26 回投与後に 3 ~ 4 KHz, 4 ~ 5 KHz の消失, 27 回投与後はすべての周波数において消失した. しかし, この 2 例共, 中耳炎の存在によることが, 後の実験過程で判明した.

I V 30mg/kg 群では, すべての動物が, 対照群と変らぬ耳介反射を示し, 中耳炎も存在しなかった.

I M 40mg/kg 群では, 7 例中 5 例に耳介反射の消失が認められた. 消失までの平均は22.2日であった. 最後まで生存した 6 例すべてに中耳炎は存在しなかった.

I V 40mg/kg 群では, 7 例中 6 例に消失がみられ, 消失までに平均16.5日を要した. 消失した 6 例中 3 例は, 30 日以前に死亡してしまった.

以上, 耳介反射から筋注と点滴静注を比較してみると, 30mg/kg投与では差はなく, 40mg/kg群でやや点滴静注群に内耳障害が強い傾向であった.

4. 蝸電図による電気生理学的検討 (表 1.

図 2, 3, 4, 5)

正常対照群の APN₁ の入出力曲線を図 2 に示した. 表 1 に各群の N₁ 域値を示したが, 対照は 46 ± 2.5 (平均値 $\pm$ 標準誤差) dB SPL であった. 振幅曲線では, 例数の関係で L, H-曲線³⁾ があまりはっきりしなかった.

図 3, 4 に例数は少ないが, 30mg/kg 群および 40mg/kg 群の筋注と点滴静注の入出力曲線の平均値 $\pm$ 標準誤差の比較を示した. 埋込み電極による 1 個体での連続記録でなく, 各群の maximum を 100% としてあるので, 振幅曲線の低下⁴⁾ではなく, L-曲線の消失による急峻化や潜時の延長などの耳毒性の特長が, 40mg/kg 群では現われはじめているが, 点滴静注と筋注で有意差はなかった. しかし 40mg/kg I V では高度障害を示す例もでてきている.

図 5 に, 各群の代表的な A P 波形を示したが, I M-40-7, I V-40-6 では明らかな耳毒性のパターンを示している.

5. 内耳蝸牛の病理組織学的検討

1) 30mg/kg 群 (表 1. 図 6, 7, 8)

筋注群では 4 例中 3 例 (I M-30-2, -6, -7), 点滴静注群では 6 例中 2 例 (I V-30-6, -7) に外有毛細胞の障害がみられたが, これらの変化はいままでに報告をみない第 1 回転上部から第 2 回転下部にかけての中間部分の障害であった. しかも非連続性の点状障害が主であり, 外毛細胞の第 1 列の障害が強かった (図 6).

代表的な蝸牛表面標本像を図 7, 図 8 に示した. 両投与経路とも, 軽度の中間回転の障害を示していたが, 総合的にみれば, 30mg/kg の用量では点滴静注と筋注でほとんど差がないか, むしろ筋注群の方がほんの少し強い障害を示すような印象であった.

2) 40mg/kg 群 (表 1. 図 9, 10, 11)

筋注群で内耳の病理組織所見の得られたのは 4 例 (I M-40-2, -4, -5, -7) で, その 4 例すべてが第 1 回転の上方から第 2 回転の下方を中心に, やはり非連続性の点状障害がみられた (図 9). 30mg/kg 筋注群での障害パターン

図2 正常対照家兎の N₁ 振幅潜時入出力曲線

図3 GM 30mg/kg 投与群 N₁ 入出力曲線

図4 GM 40mg/kg 投与群の N_1 入出力曲線

A: 対照C-2, B: 30mg/kg 筋注 IM-30-7, C: 30mg/kg 点滴静注 IV-30-6,
D: 40mg/kg 筋注 IM-40-7, E: 40mg/kg 点滴静注 IV-40-6

図5 各群の代表的な活動電位波形

図6 GM 30mg/kg の筋注群と点滴静注群で障害を示した蝸牛表面標本模式図

× 400

- A : 第 1 回転上部の外有毛細胞障害を核に焦点を合わせて示す。
 B : 同部の第 3 列に焦点。
 C : 同部の第 2 列に焦点。
 D : 同部の第 1 列に焦点。
 E : apex の網状膜に焦点, 異常なし。
 F : 同部の聴毛に焦点。
 G : hook 上部, 異常なし。

図 7 GM 30mg/kg 筋注例 (IM-30-6) の蝸牛表面標本

- A: IV-30-5のhook部, 異常なし。
 B: IM-30-7の第1回転上部の障害を示す。位相差所見。
 C: Bの微分干渉所見。第1列>第2列>第3列の順に障害が強い。
 D: IM-30-7のhookに近い第1回転下部, 異常なし。
 E: IV-30-7の第1回転上部, 点状の障害が目立つ。
 F: IV-30-7の第1回転下部, 異常なし。
 G: IV-30-6の第1回転上部, 第1列>第2列>第3列の順に障害が強い。
 H: IV-30-6のhook部, 異常なし。

図8 GM 30 mg/kg の点滴静注例 (IV-30-5, -6, -7) と筋注例 (IM-30-7) の
 蝸牛表面標本

図9 GM 40mg/kg 筋注群の蝸牛表面標本模式図

ンが少し拡大されたのが2例, ほぼ同等が2例であった。

点滴静注群でも信頼すべき表面標本が得られたのは4例 (I V-40-1, -3, -6, -7) で, 1例は異常なし, 他の3例は障害を示した。その3例中2例は基底回転から上方に障害を示す典型的な高度障害 (I V-40-7) と中等度障害 (I V-40-6) であったが, やはり上方回転の末端は点状不連続障害であった (図10)。障害の程度のバラツキが目立った。

両投与経路の代表的な蝸牛表面標本像を図11に示した。

評価できた例数が少ないので結論づけるのは

危険ではあるが, 筋注の場合はおしなべて軽度～中等度障害を示し, 点滴静注の場合, 正常～重度障害とバラツキが多かったが, 平均してみると内耳障害は筋注群と点滴静注群で有意差は言い難い。

6. 腎毒性 (表2)

30mg/kg 群では, 筋注と点滴静注で差がなさそうなので, 40mg/kg 群のみで点滴静注と筋注による腎毒性を比較した。

まず, 30回連続投与中の死亡率を比較すると筋注群14% (1/7), 点滴静注群 43% (3/7) であり, 点滴静注の方が毒性 (恐らく腎毒性) が強いといえる。

図10 GM 40mg/kg 点滴静注群で障害を示した蝸牛表面標本模式図

表2 GM 40mg/kg 点滴静注および筋注の腎臓病理組織所見の比較

Group	40mg/kg 点滴静注						40mg/kg 筋注			
Sex	Male						Male			
Rabbit No.	IV 40 1	IV 40 2*	IV 40 3	IV 40 4*	IV 40 5*	IV 40 7	IM 40 1*	IM 40 4	IM 40 5	IM 40 7
Congestion	++	++	++	++	++	++	+	++	•	++
Cell infiltration	++	•	—	•	++	++	++	++	•	++
Calcification	+	•	—	++	++	—	•	—	•	++
Ectasis of uriniferous tubules	++	•	—	•	•	—	•	—	•	+
Autolysis	—	++	—	++	++	—	++	—	++	—

Grade of pathological change : ++ : High, ++ : Middle, + : Low, — : No remarkable change
* : Dead animals
• : Not tested

× 400

A : IM-40-7 の hook に近い第1回転下部, 異常なし。
 B : IV-40-1 の apex, 異常なし。
 C : IV-40-1 の第2回転下部, 異常なし。
 D : IV-40-1 の hook に近い第1回転下部, 異常なし。

E : IM-40-7 の第1回転上部, 第1列>第2列>第3列の順に障害が強い。
 F : IV-40-6 の第2回転上部, 異常なし。
 G : IV-40-6 の第1回転上部, 点状障害だが第1列が強い。
 H : IV-40-6 の hook に近い第1回転下部, 高度の障害を示すが点状に残存する有毛細胞もある。

図11 GM 40mg/kg の筋注例 (IM-40-7) と点滴静注例 (IV-40-1, -6) の蝸牛表面標本

病理組織検査のできた筋注群 4 例, 点滴静注群 6 例の成績の概要を表 2 に示した。

途中死亡の動物はすべて著しい自己融解が認められ, 詳細な組織学的観察は不可能であったが, 可及的に得られた所見を記録した。

今回の実験での病理組織学的観察では, 間質

または糸球体静脈を中心としたうっ血, 細胞浸潤, 石灰化, 尿細管拡張であった。一部に膿瘍, 壊死, 線維化, 動脈拡張がみられたが, 総括すると, 生存例で点滴静注と筋注間で比較できた所見の質的な大差は見られなかった。

考 察

1. 家兎耳介反射 (表 1)

ガルトン笛により 3~4 KHz, 4~5 KHz, 7~8 KHz にわけて観察したが, 家兎の耳介反射の鈍さもあって, あまり有益ではなかった (表 1)。

蝸電図の N_1 域値が 64dB SPL で 2 例 (I M-40-5, I V-40-1) が耳介反射 (-) であったが, 同じ 64dB SPL で 2 例 (I M-30-7, I V-30-3) が (+) であるし, それ以下の 69dB SPL (I V-30-6, I V-30-7) でも (+) があるので蝸電図域値との相関もなく, 蝸牛組織の障害からみても, 耳介反射 (-) で異常なしもあるし (I V-40-1), (+) で異常ありも多いので, 相関はなかった。これらは耳介反応が家兎では鈍いので判定しにくいと考えられた。

2. 腎毒性と聴器毒性について

本実験では, 40mg/kg 投与の筋注群と点滴静注群の生存例について腎の病理組織を実施したが, いずれの群でも, 過去の報告にみる近位尿細管の変化ではなく間質または糸球体静脈を中心としたうっ血, 細胞浸潤, 石灰化, 壊死, 尿細管拡張などの変化であり, 腎の組織学的変化は筋注群と点滴静注群で差異は見出せなかった。うっ血は剖検時の放血手技に起因したと考えられるが, 尿細管の詳細な所見を得たい場合には適切な灌流固定が必要であったと反省させられた。しかし, 途中死亡例または切迫屠殺例は筋注群で 1/7 例に対して, 点滴静注群 4/7 例と点滴静注群が多かった。

これらの死亡例は自己融解が強く, 詳細な病理組織学的検討はできなかったが, 死因は腎障

害に起因したいわゆる尿腎症と考えるべきであろう。これらの結果は GM 40mg/kg の腎毒性は点滴静注群の方が幾分強いことを示唆している。

ここで腎毒性について考察してみたい。腎臓の lysosome や ribosome の蛋白合成は濃度依存性に抑制され, acid phosphatase や β -N-acetylglucosaminidase も濃度依存性に阻害されるとの報告があるが⁵⁾⁶⁾, 100 mg/kg までのアミノ配糖体抗生剤の 1 回投与では, 点滴静注と筋注で血中濃度に有意差は見出されていない¹⁾。しかし, 連続投与に関しては不明であるが, 渡辺ら⁷⁾ は, イヌ (ビーグル犬) を用いて GM 7.5, 18mg/kg を 30日間連続点滴静注または筋注した毒性試験において, 腎障害を検討しており, その成績によると, GM 7.5mg/kg および 18mg/kg でみられた腎の組織学的変化および腎機能障害は筋注群と点滴静注群で同程度と報告している。

以上のように, 点滴静注と筋注とで腎毒性を比較した場合, 点滴静注の方に腎毒性が強いとの確たる報告もなく, 濃度依存性が最高血中濃度なのか, 低濃度の 2 μ g/ml 以上が重要なのか, 2 μ g/ml 以上の時間依存性なのかも明確ではない。さらに, 死亡率の高い中毒量附近の血中濃度や連続投与の影響など未解決の点も多く, 腎毒性をきたす因子の結論はなお今後の検討に待ちたい。

大谷ら⁸⁾ のカナマイシン (KM) の血中濃度, 内耳外リンパ液中の濃度と外有毛障害度との詳細な検討によると, 腎障害の程度と KM の血中濃度とは密接な相関関係はあるが腎障害と

KMの外リンパ液中濃度あるいは外有毛細胞の障害範囲との間には関連性はみられなかったとはしながらも、腎障害が高度になれば、もともとKMが内耳に移行しにくい個体でも血中濃度がきわめて高くなるために内耳にKMが大量に移行し、内耳障害も高度になるとしている。一方、36名のGM治療患者の成績では、腎機能異常群では有意差をもって、血中および外リンパ中のGM濃度が高いと報告されている¹⁰⁾。われわれの実験の場合、死亡例の内耳は死後変化などの介入を恐れて除外したが、瀕死の切迫屠殺例の内耳の高度障害（I V-40-7）から類推すれば、死亡例は腎障害が加味されて、かなり高度の内耳障害があったと考えられる。

今回の内耳病理組織変化は40mg/kg連続投与の場合、筋注群ではおしなべて軽～中等度障害、点滴静注群では正常～重度障害とバラツキが多かったが、点滴静注の方が若干強く現われた例もみられたことは、腎障害によって高血中濃度が持続し、平衡機能障害も加味された内耳障害が2次的に増強されたと考えられる。

3. 特異的な蝸牛有毛細胞障害について

家兎ではアミノ配糖体抗生剤に対する有毛細胞障害の規則性が強調されているが¹¹⁾¹²⁾、今回の実験では図6, 7, 8, 9, 10に示すごとく、中間部障害と非連続性点状障害がみられた。これは、同じ家兎でも今回使用した長野県産の日本白色種雄性ウサギ〔環境保健生物研究センターはこれを大阪市のケアリー(株)より購入〕の種差によるものと考えられるが、この種の中間障害（“selective loss”¹¹⁾）は、KM¹²⁾、Netilmicin¹³⁾、Sisomicin¹¹⁾、GM¹¹⁾ですでに報告されているので、種差もあるが、広範囲にやれば必ずしもまれではないのかもしれない。

また大谷¹⁾によれば、GM 30mg/kgでは殆んど障害が報告されていないが、これも種差によるものと考えられる。

4. 蝸電図域値と有毛細胞障害

平杉によれば¹⁴⁾、正常モルモットのN₁反応域値は32dB SPLと報告されているが、今回

の家兎では 46 ± 2.5 （平均値±標準誤差）dB SPLであった。バラツキが多かったのは、家兎ではモルモットより外耳道が長く、鼓膜の屈曲なども複雑で電極の接触が一定しなかったのかも知れない。

また、モルモットのカナマイシン内耳障害のうち、全回転が軽度で散在性に障害されるⅡ型では約16dB SPLの反応域値の上昇があるという¹⁴⁾。今回の家兎の中間部障害型で蝸電図が取れたI M-30-6, I M-30-7, I V-30-6, I V-30-7, I M-40-2, I M-40-4, I M-40-5, I M-40-7, I V-40-3のN₁反応域値は、 63 ± 2.5 （平均値±標準誤差, n=9）dB SPLとなり、正常対照の46dB SPLより17dB SPLの上昇で、ほぼモルモットの成績と合致している。

また、ほぼ全回転障害されているI V-40-7（Ⅳ型）は、1例しかないが、N₁域値が89dB SPLで、対照より43dB SPL上昇しており、これも妥当な上昇といえる¹³⁾。

I V-40-1は、蝸牛組織には異常がないのに、N₁域値64dB SPL、耳介反射（－）という矛盾があったが、その蝸電図曲線を見るとほぼ平行しているので、伝音障害の可能性強いが、形態と機能のギャップも考えられる。

5. アミノ配糖体抗生剤の静注について

アミノ配糖体抗生剤による聴器毒性や腎毒性は最高血中濃度が10～12 μg/ml以上に、最低血中濃度が2 μg/ml以上になると出現しやすいとの報告¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾があり、このため欧米ではこの濃度以下におさえれば点滴静注も認められている。GMでは50～200mlの輸液に希釈し、0.5～2時間かけて投与¹⁷⁾すれば良いことになっている。そして、腎機能正常者の重症感染症には1 mg/kg/8 h（3 mg/kg/day）まで、生命の危険のある感染症には1.7 mg/kg/8 h（5 mg/kg/day）まで許可されている。

今回の実験で推定されたGM連続投与の場合の高度毒性の臨界量、40mg/kgを越えなければ点滴静注と筋注で差がないこと、血中濃度より

も外リンパ液中の濃度に内耳障害が相関するとの報告⁸⁾などから総合すると、たとえ血中濃度が筋注より高くなる点滴静注の連続投与によっても、直接的に外リンパ液中の高濃度とは相関せず、点滴静注が特に危険であるとはいえない。しかし、濃度依存性にしろ、時間依拠性にしろ血中濃度は腎障害と相関するので、高度の不可逆性の腎障害をおこせば2次的に腎からの

排泄が障害されて、内耳障害も2次的に増強されると考えられる。連続投与の場合その臨界量が家兎では40mg/kgと考えられ、それ以下では点滴静注も筋注と同等の危険性と考えて良いと考察される。

腎機能の正常な患者の場合、1mg/kg/8h、1日3回ならばまず安全であり、特に筋注と点滴静注を区別する必要はないといえる。

結 語

アミノ配糖体抗生剤の点滴静注の必要性や筋注と同等の副作用説などから、家兎35羽を使用して、ゲンタマイシンの耳毒性および腎毒性を点滴静注と筋注の連続投与で比較検討した。

その結果、30mg/kg量では点滴静注、筋注投与で耳毒性、腎毒性に差はなかった。40mg/kg量でも耳毒性は筋注と点滴静注はほぼ同程度であったが、しかし腎毒性によると思われる死亡例が点滴静注群に多くみられた。このことは腎障害によってGMの排泄が遅延され内耳障害が2次的に増強されることを示唆しており、このあたりの量が家兎の連続投与では点滴静注毒性優位となる臨界量と考えられた。この臨界量以下では点滴静注も筋注も耳毒性に差はなく、腎毒性も同程度であった。

本論の要旨は第30回日本基礎耳科学会にて講演した。

稿了に臨み、御校閲頂いた水越治教授に深謝いたします。

実験期間：1981年4月—1981年11月

参 考 文 献

- 1) 大谷 巖, 他: アミノ配糖体の点滴静注による聴器・腎毒性に関する実験的研究. *Chemotherapy* 28: 129~137, 1980.
- 2) 山本 誠, 黒野祐一, 矢野博美, 上村良彦, 大山勝: Dibekacin 点滴静注の臨床経験. 耳展 25 (補冊1): 55~68, 1982.
- 3) Yoshie, N.: Auditory nerve action potential responses to clicks in man. *Laryngoscope* 78: 198~215, 1968.
- 4) 坂爪 誠: カナマイシンによる家兎蝸電図の変化について. 日耳鼻 83: 966~978, 1980.
- 5) 平田耕造, 上田豊史, 百瀬俊郎, 平田寿恵: アミノ配糖体系抗生物質の腎毒性に関する実験的研究. 第一報, ラット腎細胞内取り込みおよび蛋白合成阻害作用. *Chemotherapy* 30: 910~926, 1982.
- 6) 平田耕造, 上田豊史, 百瀬俊郎, 平田寿恵: アミノ配糖体系抗生物質の腎毒性に関する実験的研究. 第二報, in vitro における Gentamicin と Netilmicin の比較. *Chemotherapy* 30: 927~936, 1982.
- 7) 渡辺満利, 他: イヌにおける gentamicin sulfate の30日間静脈内投与毒性試験および5週間回復試験. Personal Communication.
- 8) 大谷 巖, 他: カナマイシン難聴の個体発生機序に関する実験的研究. 日耳鼻 84: 121~128, 1981.
- 9) 大槻好正: アミノ配糖体抗生剤による家兎およびモルモットの内耳障害に関する比較研究. 日耳鼻 84: 1424~1438, 1981.
- 10) Lerner, S. A., et al.: Pharmacokinetics of gentamicin in the inner ear perilymph of man. pp357~369, *Aminoglycoside Ototoxicity*. Little, Brown and Company, Boston, 1981.
- 11) Hawkins, J. E., Jr., and Johnsson, L-G.: Histopathology of cochlea and vestibular ototoxicity in laboratory animals. pp 175~

- 195, Aminoglycoside Ototoxicity. Little, Brown and Company, Boston, 1981.
- 12) Hawkins, J.E. and Engstrom H. : Effect of kanamycin on cochlear cytoarchitecture. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 188 : 100 ~ 107, 1964.
- 13) Brummett, R. E., Fox, K. E., Brown, R. T. and Himes, D. L. : Comparative ototoxic liability of Netilmicin and GM. *Arch. Otolaryngol.* 104 : 579 ~ 584, 1978.
- 14) 平杉嘉昭 : 蝸電図の臨床応用への基礎的研究. *日耳鼻* 81 : 242 ~ 263, 1978.
- 15) Pines, A., Raafat, H. and Plucinski, K. : Gentamicin and Colistin in chronic purulent bronchial infections. *Bri. Med. J.* 2 : 543 ~ 545, 1967.
- 16) Arcieri, G.M., Falco, F. G., Smith, H. M. and Hobson, L. B. : Clinical research experience with gentamicin, incidence of adverse reactions. *Supplement to Medical J. of Australia* : 30 ~ 32, 1970.
- 17) Physicians' Desk Reference. Garamycin® p 1711, 1982.

(原稿到着 : 昭和56年12月20日 急載
別刷請求先 : 齋藤 等
〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月
福井医科大学耳鼻咽喉科学教室)