研 究

エリスロマイシンの蝸牛電位への影響

千葉 敏彦・由 嶸*・小林 俊光・高坂 知節

The Effect of Erythromycin on Cochlear Potentials

Toshihiko Chiba, Toshimitu Kobayashi and Tomonori Takasaka

(Tohoku University)

You Rong

(First Teaching Hospital Tianjin College)

The mechanism of hearing loss following administration of intravenous erythromycin lactobionate was investigated using the albino guinea pig. This hearing loss was found, for the first time, to be due to cochlear dysfunction caused by erythromycin administration.

The endocochlear potential (EP) and the cochlear microphonics (CM), recorded at the first or second cochlear turn, transiently decreased when erythromycin was administered intravenously at dosages of 100 and 150 mg/kg. The decrease in EP and CM was clearly related to dose. A complete recovery of EP and CM ensued after each erythromycin application. However, perilymphatic perfusion with 3 mM of erythromycin caused an immediate and drastic decrease in CM, while it caused a mild decrease in EP following its initial elevation. The magnitude of the negativity of EP in response to anoxia was small after perilymphatic perfusion, while it remained within the normal range with intravenous application.

These findings suggest that intravenously applied erythromycin has a direct effect upon the stria vascularis, while erythromycin applied via the perilymph exerts its potent action predominantly on the hair cells.

Key words : erythromycin, hearing loss, endocochlear potential, cochlear microphonics, stria vascularis

はじめに

エリスロマイシンは1952年に McGuire ら¹⁾によって開発された、グラム陽性菌に対して強い抗菌力を持つマクロライド系の抗生物質であるが、副作用の少ない安全な抗生物質とされ、臨床の場で広く使用されており、特にマイコプラズマ肺炎やレジオネラ肺炎に対しては第一選択薬とされてきた。また最近ではびまん性汎細気管支

炎や慢性副鼻腔炎、滲出性中耳炎への少量長期投与が有用とされ頻用されている。1973年に Mintz ら²⁾によってエリスロマイシンによる耳毒性が初めて報告されるまでエリスロマイシンは耳毒性のない抗生物質とされてきた。しかし、その後多くのエリスロマイシンによる難聴例が報告^{3)~12)}されるようになり、最近になってエリスロマイシンの耳毒性が注目されるようになった。

エリスロマイシンによる難聴は4 g/日以上の高濃度な静脈内投与例に多くみられ, 腎障害または肝障害を基礎疾患として持つことが多いが, 肝腎障害がない例でエリスロマイシンの経口投与(1.5 g/日)1日後に難聴が出現した例も報告¹⁰⁾されている。エリスロマイシンによる難聴はアミノ配糖体系抗生物質による難聴が高音障害から始まるのに対して, 初期から高音域はもちろん可聴域レベルも障害されるのが特徴である¹²⁾。難聴はエリスロマイシンの投与を停止すれば大部分の例で6~14日以内に回復する¹³⁾が, 僅かながら不可逆性難聴例も報告⁶⁾⁹⁾されている。また難聴とともに前庭障害⁸⁾や構音障害³⁾, 複視³⁾, 急性の精神障害⁷⁾を伴った症例も報告されている。Schweitzerら⁵⁾はエリスロマイシン投与による難聴予防のガイドラインとして 1. 腎機能が悪い場合はエリスロマイシンの1日投与量は1.5 g以下とすべきである, 2. 高齢の患者もしくは腎機能または肝機能障害を持つ患者の場合, 治療前後の聴力検査をすべきである, 3. フロセマイド, シスプラチンまたはアミノグリコンド系抗生物質などの耳毒性薬剤が既に投与されている患者にエリスロマイシンを投与する場合には注意すべきである, と提唱している。

しかしながら, エリスロマイシンによる難聴の発症機序は未だ十分に解明されておらず, 聴覚路の障害責任部位に関する研究は基礎・臨床とも極めて少ない。その中であって, Brummettら¹⁴⁾(1989)はエリスロマイシン投与を受けたヒトのABRはV波のみの延長を起こすとして, エリスロマイシンの聴覚障害は中枢性である可能性を報告した。一方, Sacristanら¹⁵⁾はヒトで, エリスロマイシン治療中はI~III波が延長し, V波は不変であるが, 治療終了後には回復することを示し, より末梢の機能障害と推測しているものの, 内耳機能についての検討を行った報告はみられない。そこで今回われわれはエリスロマイシンによる内耳電位の変化について検討を行った。

方 法

ブライエル反射正常の体重200~400 gの白色モルモットを使用した。ネンブタール麻酔下に気管切開し, 筋弛緩・人工呼吸下に管理した。蝸牛骨胞を腹外側より開放したのち蝸牛を露出した。電位の記録は蝸牛窓經由に基底回転, または蝸牛骨壁に作製した小孔經由に第2回転のそれぞれ中央階に先端2~3 μm のガラス管微小電

極(150 mM KCl 充填)を刺入し, 蝸牛内リンパ直流電位(EP)・蝸牛マイクロフォン電位(CM)を記録した。EPの記録にはWPI FD223アンプを用いた。CMの記録にはNF5610Bアンプを使用し, 外耳道に挿入したイヤホン(Erymotic社製ER-3A)からの1 kHz, 約60 dB SPLの純音を用いた。

エリスロマイシン(ラクトビオン酸エリスロマイシン)の静脈内投与はエリスロマイシン水溶液50 mg/mlを生理食塩水にて2倍に調製したものを使用し, 頸静脈または大腿静脈より50~150 mg/kgを約50 mg/kg/分の速度でゆっくり注入した。エリスロマイシンの静注にあたっては最初は頸静脈にカテーテルを留置し投与したが, 静注直後に心機能が悪化し死亡する例がみられたことから, 途中から投与量が150 mg/kgと多い場合には循環系への負荷の少ない大腿静脈から静注した。

外リンパ灌流は基底回転鼓室階に作製した約100 μm の小孔を入孔, 基底回転前庭階に作製した小孔を出孔とし, 3 mM エリスロマイシン含人工外リンパ液(95%O₂ 5%CO₂で飽和し, pH 7.4~7.6に調製)を灌流ポンプ(Narishige IM-1)により10 μl /分の速度で行った。

結 果

1) エリスロマイシン静注によるEP, CMの変化

図1は50, 100, 150 mg/kgのエリスロマイシン静注によるEPの変化(平均±標準偏差)を示している。50 mg/kgの静注(n=3)ではEPにほとんど変化を認めなかった。100 mg/kgの静注(n=5)では8分後に平均

図1 50, 100, 150 mg/kgのエリスロマイシンを静注した時のEPの変化(平均±標準偏差)。EM: エリスロマイシン。

15.6±19.4 mV 低下したが、20分後には完全に元のレベルまで回復した。150 mg/kg の静注 (n=5) では6分後に平均 33.0±13.2 mV 低下し、20分後に完全回復した。すなわち EP の変化は、エリスロマイシンの濃度に依存するという結果であった。EP が完全回復した後に人工呼吸器を停止したところ生じた負の EP の大きさは正常動物のそれと相違はなく、常に -30~-40 mV の十分に絶対値の大きな負の EP が認められた。

図2はエリスロマイシン 150 mg/kg を静注した5例の EP の変化をそれぞれ示したものであるが、静注開始約3分後より EP は低下し、動物により多少のばらつきはあるものの5~10分後に最低値に到達したのち、20分後には全例ほぼ元のレベルに回復した。

図3 (A, B) にエリスロマイシン 150 mg/kg 静注時の EP, CM の変化の代表例2例を示す。いずれも CM は EP の低下とともに20~30%低下した後、変動はあるものの EP とともに30分後までにはほぼ回復した。

2) エリスロマイシン外リンパ灌流による EP, CM の変化

図4 (A, B) は外リンパ腔を3 mM エリスロマイシン含人工外リンパ液にて灌流したときの EP, CM の変化の代表例2例を示している。いずれも CM は灌流直後より急激に低下し、20分後にはノイズレベル(0.5%)に低下した。一方、EP は灌流開始直後より一旦上昇し、灌流前よりも10~20 mV 増加し、これをしばらく維持した後、緩やかに低下し0 mV に近づいた。さらに図4 B では呼吸器を停止しアノキシアを負荷したが負の EP

図2 エリスロマイシン 150 mg/kg を静注した5例の EP の変化。

図3 エリスロマイシン 150 mg/kg 静注時の EP, CM の変化の代表例2例 (A, B)。B では静注後のアノキシア負荷で正常な負の EP が記録された。

は -3 mV と著しく絶対値が減少していた。

考 察

エリスロマイシンによる耳毒性は1973年に Mintz ら²⁾によって初めて報告されて以来、今日までに約47例が報告¹²⁾されている。しかし、現在でもアミノ配糖体抗生剤の耳毒性と比較すると一般臨床家の関心は薄く、その耳毒性発現機序解明の動物実験の報告例は数えるほどしかない。Stupp ら¹⁶⁾は各種の抗生剤をモルモットのの中耳に局所注入し、蝸牛の有毛細胞の変化を観察し、各薬剤の耳毒性の比較を試みた。この中で0.1モルのエリスロマイシンを1日おきに3回注入した時、蝸牛基底回転

図4 3 mM エリスロマイシン含人工外リンパ液による外リンパ灌流時の EP, CM の変化の代表例 2 例 (A, B). B では灌流後のアノキシア負荷で負の EP の絶対値が減少した。

を中心とした有毛細胞の消失を報告している。しかし、これは今回のような内服もしくは静注時の影響を示したものではなく、臨床例の報告にみる可逆性の難聴を説明できる所見ではなかった。

Brummett ら¹⁷⁾は麻酔したモルモットに 125 mg/kg/時でエリスロマイシンを投与すると聴性脳幹反応 (ABR) でまず第Ⅳ波の延長が起こり、次いで他波も延長するが、エリスロマイシンの投与停止とともに正常化することを報告した。また Brummett ら¹⁸⁾はモルモットに同じく 125 mg/kg/時でエリスロマイシンを投与すると ABR の第Ⅳ波が延長した後第Ⅲ波とⅡ波が消失す

るが、CM と聴神経複合活動電位 (CAP) には変化のないことを報告した。また彼らは、エリスロマイシン投与を受けたヒトの ABR は第Ⅴ波のみ延長することを報告し、エリスロマイシンによる聴覚障害は中枢性である可能性を強く示唆した。

Sacristan ら¹⁵⁾はエリスロマイシン投与中の 2 人の患者の ABR を測定し、エリスロマイシン投与中はⅠ～Ⅲ波が消失したが、投与終了後には正常化したとし、Brummett ら¹⁷⁾¹⁸⁾とは異なり、より末梢の障害であることを示唆した。

これらに対し、われわれの実験結果はエリスロマイシン静注によって内耳電位である EP, CM が低下したことから、エリスロマイシンによる聴覚障害の責任部位として内耳障害の可能性を初めて明確に示したものである。エリスロマイシン静注による EP の低下は投与量に依存するとともに、可逆性であることも耳毒性の臨床例と一致していた。報告例の多くは 4 g/日以上 の投与量で難聴が発症しているが今回のモルモットにおける 100 mg/kg という投与量はヒトでは体重 60 kg とすると 6 g であり臨床的投与量との差は小さく、エリスロマイシン静注による難聴の主因を内耳とくに血管条の一過性機能低下に求めることは妥当と考えられる。しかし、内耳機能障害に加えて、Brummett ら¹⁷⁾¹⁸⁾の報告のごとく中枢性の障害も同時に起こっている可能性は否定できない。投与量、投与方法と末梢および中枢聴覚路のエリスロマイシンによる受傷性は、今後さらに検討されるべきであろう。

EP は血管条から能動輸送により生成される約 130 mV の正の電位とコルチ器由来の約 -40 mV の負の電位から構成される。EP の生成については、これまで辺縁細胞がその重要な役割を担うと考えられてきたが、最近ではむしろ基底細胞や中間細胞にその中心的役割があるとする報告¹⁹⁾もなされている。一方、CM は有毛細胞を発生源とする音刺激に対応したマイクロフォン電位であるが、それが正常に維持されるためには有毛細胞が正常であるのみならず EP、すなわち血管条機能が正常であることが必要である。EP, CM はエリスロマイシンの投与量に比例して抑制された。また、CM の低下ならびに回復は EP の変化と平行したことから有毛細胞の障害というよりは EP の低下に伴う二次的なものと考えられた。

一方、3 mM エリスロマイシンの外リンパ灌流では

CMは灌流開始直後から急速に減少してノイズレベルまで減少したのに対し、EPは一旦上昇した後緩徐に減少し0 mVへ近づくとともにEPとCMの間に動態の相違がみられた。またアノキシア負荷後の負のEPは-3 mVと絶対値が著しく減少した。この結果は外リンパ灌流ではエリスロマイシンが直接有毛細胞に作用し、血管条障害よりも早期に有毛細胞障害を及ぼした結果、CMが消失したものと考えられた。また同時に有毛細胞の障害によりアノキシア負荷後の負のEPの絶対値の減少となったものと考えられる。これに対してEPは初期には低下せずむしろ一過性に上昇した。これは負のEPの絶対値の減少に伴い見かけ上EPが上昇したものと解釈できる。このようなEP上昇、CM低下のパターンはバナジン酸塩を外リンパ腔へ投与した場合の各電位の反応様式²⁰⁾ときわめて類似しており、エリスロマイシンも外リンパ腔への投与では血管条よりも有毛細胞への作用を強く及ぼすものと解釈できる。

結 論

1) エリスロマイシンによる難聴の発現機序の解明のためにモルモットに50~150 mg/kgのエリスロマイシンを静注しEP、CMを指標として蝸牛機能の変化を観察した。また併せて3 mMエリスロマイシン含人工外リンパ液による外リンパ灌流を行った。

2) 100および150 mg/kgのエリスロマイシン静注でEPおよびCMが低下したが、20分後には完全に回復した。エリスロマイシン静注による難聴の主因は一過性の血管条機能の低下によるものと考えられた。

3) 外リンパ腔へのエリスロマイシンの灌流はEPの一過性上昇とそれにつづく緩徐な低下をひき起こした。CMは灌流開始直後より急激に低下したことから、有毛細胞に強い障害を起こすものと考えられた。

謝 辞

本研究は平成6年度文部省科学研究費補助金(一般研究(B)06454482)の助成によって行った。なお、実験コンピュータシステムの確立にご協力頂きました東北労災病院耳鼻咽喉科部長大山健二博士に感謝いたします。

参考文献

1) McGuire JM, Bunch RL, Anderson RC, et al: "Ilotycin", a new antibiotic. *Antibiot Chemother* 2: 281~284, 1952.

- 2) Mintz U, Amir J, Pinkhas J, et al: Transient perceptive deafness due to erythromycin lactobionate. *JAMA* 255: 1122~1123, 1973.
- 3) Taylor R, Schofield IS, Ramos JM, et al: Ototoxicity of erythromycin in peritoneal dialysis patients. *Lancet* 2: 935~936, 1981.
- 4) Kroboth PD, McNeil MA, Kleeger A, et al: Hearing loss and erythromycin pharmacokinetics in a patient receiving hemodialysis. *Arch Intern Med* 143: 1263~1265, 1983.
- 5) Schweitzer VG and Olson NR: Ototoxic effect of erythromycin therapy. *Arch Otolaryngol* 110: 258~260, 1984.
- 6) Levin G and Behrenth E: Irreversible ototoxic effect of erythromycin. *Scand Audiol* 15: 41~42, 1986.
- 7) Umstead GS and Neumann KH: Erythromycin ototoxicity and acute psychotic reaction in cancer patients with hepatic dysfunction. *Arch Intern Med* 146: 897~899, 1986.
- 8) Agusti C, Ferran F, Gea J, et al: Ototoxic reaction to erythromycin. *Arch Intern Med* 151: 380, 1991.
- 9) Dylewski J: Irreversible sensorineural hearing loss due to erythromycin. *Can Med Assoc J* 139: 230~231, 1988.
- 10) Kemp E, Keiar S and Brook JG: Sensorineural hearing loss with low dose erythromycin. *Br Med J* 302: 1341, 1991.
- 11) Swanson DJ, Sung RJ, Fine MJ, et al: Erythromycin ototoxicity; prospective assessment with serum concentrations and audiograms in a study of patients with pneumonia. *Am J Med* 92: 61~68, 1992.
- 12) Brummett RE: Ototoxic liability of erythromycin and analogues. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 811~819, 1993.
- 13) Chiodo AA and Alberti PW: Experimental, clinical and preventive aspects of ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251: 375~392, 1994.
- 14) Brummett RE, Morrison R and Matthews J: Possible site of action of erythromycin ototoxicity in the human (abstract). Presented at Association for Research in Otolaryngology in Tampa, Florida, 1989.
- 15) Sacristan JA, De Cos MA, Sito J, et al: Ototoxicity of erythromycin in man; electrophysiologic approach. *Am J Otol* 14: 186~188, 1993.
- 16) Stupp H, Kupper K, Lagler F, et al: Inner ear concentrations and ototoxicity of different antibiotics in local and systemic application. *Audiology* 12: 350~363, 1973.
- 17) Brummett RE, Hager G, Fox KE, et al: Erythromycin induced ototoxicity (abstract 36). Presented at Association for Research in Otolaryngology, Midwinter Meeting, pp 25,

- 1984.
- 18) Brummett RE and Fox KE : Vancomycin and erythromycin induced hearing loss in humans. *Antimicrob Agents Chemother* **33** : 791~796, 1989.
- 19) Wangemann P, Liu J and Marcus DC : Ion transport mechanisms responsible for K^+ secretion and transepithelial voltage across marginal cells of stria vascularis in vivo. *Hear Res* **84** : 19~29, 1995.
- 20) Marcus DC, Demott JE, Kobayashi T, et al : Specificity of action of vanadate to the organ of corti. *Hear Res* **5** : 231~243, 1981.

(原稿採択：平成7年5月2日
原稿採択：平成7年7月19日
別刷請求先：千葉敏彦
〒980 仙台市青葉区星陵町1-1
東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室)