中耳炎耳におけるアミノ配糖体薬剤 による内耳障害増強性

小 針 仁 美

Potential and its Mechanism of Cochlear Damage Resulting from Aminoglycoside Antibiotics Administration in Case of Experimental Otitis Media

Hitomi Kobari

(Fukushima Medical College)

Potential of the cochlear damage was studied after systemic administration of kanamycin (KM) in the case of experimentally induced otitis media.

Left eustachian tube was obstructed in guinea pigs to induce otitis media. Right ear was left intact as control. There were three types of histopathological changes after the eustachian tube obstruction, i.e., purulent otitis media, serous otitis media and a state that was considered to be healed condition.

The animals were given 400 mg/kg of KM at 2 days and 21 days following left eustachian tube obstruction for 10 consecutive days. Histopathological changes of outer hair cells at 10 days after the last KM administration were evaluated by the graphic cochlear reconstruction method using a light microscope. Concurrently, the histopathology was studied at 2, 3, 4 and 21 days following left eustachian tube obstruction as a control group. In the 21-day group of control animals, outer hair cell damage was observed at only the beginning portion of basal turn of cochlea of the left (experimental ear). In the KM administered group, the experimental result revealed significantly severer outer hair cell damage in all turn of cochlea in the left (experimental ear) than in the right (control ear).

The concentration of KM in perilymph was measured by bioassay at 4 hours and 24 hours after single administration of 400 mg/kg of KM and at 24 hours after the last administration of 400 mg/kg/day of KM for 10 consecutive days. There was no significant difference in the KM concentration in perilymph between experimental ear and control ear.

These results suggest that the increased cochlear damage after KM administration during otitis media was not due to the increase of KM level in the inner ear, and also suggest that two different kinds of ototoxic agents which are aminoglycoside antibiotics and otitis media can cause severer cochlear damage than the sum of each damage.

Key words: potentiation, cochlear damage, otitis media, aminoglycoside antibiotics

はじめに

アミノ配糖体薬剤は、難治な感染症の治療に大きく役立っている一方で、副作用として聴器毒性、腎毒性を有することが古くから知られている。この聴器毒性に関しては、現在に至るまで膨大な基礎的、実験的な研究がなされ、これらの薬剤による内耳障害の様式や機序について非常に多くのことが解明され、日常臨床においてもその使用にあたっては十分な注意が払われるようになってきている。

しかし、これらの聴器毒性についての実験的研究は、現在まで主として正常耳においてなされており、最も一般的な病的状態である中耳炎耳においてこれらの薬剤が使用された場合に、正常耳と異なり、内耳障害がどの様に変化するかは未だ充分に明確にされていない。しかも中耳炎の経過が遷延するに従い、グラム陰性桿菌感染が増加し、アミノ配糖体薬剤を使用する機会も多くなることが予想されるため、中耳炎耳において耳毒性薬剤が使用された場合の内耳障害の評価を正確に行うことが、臨床上からも重

要である。今回著者は、中耳炎耳においてアミノ配糖体薬剤を全身的に投与した際に引き起こされる内耳障害が、正常耳の場合とどの様に異なるかを実験的に検討した。すなわち、動物に中耳炎を作成し、アミノ配糖体薬剤を全身投与して、正常耳と中耳炎耳の内耳障害について比較検討を行った。さらに、中耳炎耳と正常耳についての薬剤の内耳移行に差があるかどうかを検討した。これらの実験結果から興味ある知見が得られたので報告する。

実験方法

実験動物として、プライエル反射正常、針状硬性鏡下に鼓膜正常で体重 200～350 g のハートレー系雄性モルモット52匹を使用した。このうち病理組織学的検索に33匹を、薬剤の内耳移行についての検索に19匹を使用した。

実験的中耳炎の作成は次の方法によって行った。nembutal (pentobarbital sodium 50 mg/ml) 腹腔内注射により麻酔を行った後、動物を仰臥位とし、開口して軟口蓋正中切開を入れた。左右の耳管咽頭口を明視下におき、左側の耳管咽

図1 左耳管咽頭口閉鎖後の中耳腔の病理組織学的変化。左中耳腔に膿瘍(A)、肉芽形成(G)を認め、粘膜下結合組織内には炎症細胞浸潤と骨新生(NB)を認める化膿性中耳炎。

図2 左耳管咽頭口閉鎖後の中耳腔の病理組織学的変化. 左中耳腔内には, 少数の炎症細胞浸潤を伴ってエオジンに淡染する貯留液 (E) を認め, 粘膜下結合組織内には著明な浮腫 (Ed) と新骨生 (NB) を認める非化膿性漿液性中耳炎.

図3 左耳管咽頭口閉鎖後の中耳腔の病理組織学的変化. 中耳腔内には貯留液は存在せず, 粘膜下結合組織内に浮腫 (Ed) と骨新生 (NB) を認める.

頭口にシリコンの小片を1～2ヶ挿入して耳管を充填し、さらに電気焼灼を行って耳管を閉塞せしめた。軟口蓋の切離面は縫合した。右側は操作を加えずコントロールとした。

使用した薬剤は kanamycin (KM) で、生理

食塩水で 100 mg/ml に溶解して使用し、投与方法はすべて筋肉内注射とした。

1. 実験的中耳炎におけるアミノ配糖体薬剤の耳毒性について一病理組織学的検索

前述の方法により作成した実験的中耳炎モデル

図4 耳管咽頭口閉鎖2日後からKM投与を行った群(第1群)における外有毛細胞障害。左側(中耳炎側)で障害が高度である。

モット33匹を次の3群に分けて使用した。第1群(9匹)；中耳炎作成手術2日目より KM 400 mg/kg を連続10日間筋注した後、10日目に断頭。第2群(15匹)；手術21日目より KM 400 mg/kg を連続10日間筋注した後、10日目に断頭。第3群(コントロール群)(9匹)；手術2日、3日、4日、21日目に断頭。

今回の実験では、同一個体で左右の中耳と内耳を同一面で観察する目的で光学顕微鏡の観察を行った。動物は以上の3群について、nembutal 麻酔下に Heidenhain SuSa 液にて生体灌流固定を行って側頭骨を採取し、さらに同固定液で48時間後固定を行った。その後常法に従って脱灰、脱水し、ツエロイジン包埋を行い、25 μ に薄切後、2枚毎に H-E 染色を施し観察した。蝸牛を Graphic cochlear reconstruction 法¹²⁾を用いて再構築した後その全長を10分割し、各々の区域内の障害された有毛細胞の数を百分率で表した。有毛細胞の障害は核の消失をもって障害ありとした。

2. 実験的中耳炎における薬剤の内耳移行についての検索—外リンパ中薬剤濃度の測定

動物を次の2群に分けて使用した。①、1回投与群(15匹)；前述の方法で左側の実験的中耳炎を作成48時間後に KM 400 mg/kg を筋注し、その後4時間、24時間後に断頭し、左右の内耳液(前庭階および鼓室階外リンパ)を採取した。②、連続投与群(4匹)；左側の実験的中耳炎作成48時間後より KM 400 mg/kg を連続10日間筋注し、最終投与の24時間後に断頭して左右の内耳液(前庭階および鼓室階外リンパ)を採取した。いずれの群も内耳液の採取は Ohtani ら³⁾の報告に従って行い、中耳炎耳の場合には両窓部の貯留液をろ紙にて慎重に除去したのちに行った。内耳液の薬剤濃度の測定は、Bacillus subtilis ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay 法³⁾により行った。外リンパ中の薬剤濃度は前庭階、鼓室階の値を平均した。

実験結果

1. 実験的中耳炎におけるアミノ配糖体薬剤

による内耳障害について

1) 中耳の病理組織学的変化について

耳管咽頭口閉鎖による中耳腔の病理組織学的変化は次の3つに分類された。①、中耳腔に好中球を中心とする夥しい炎症細胞浸潤を伴った貯留液、肉芽形成、膿瘍が存在し、中耳粘膜は肥厚し、粘膜下結合組織内には著明な骨新生と共に多核白血球、形質細胞を中心とする炎症細胞浸潤を認める化膿性炎症(図1)。②、中耳腔内にマクロファージやリンパ球などの少数の炎症細胞浸潤を伴って、エオジンに淡染する貯留液を認め、粘膜下の結合組織の浮腫性変化と骨新生を認める非化膿性漿液性炎症(図2)。③、中耳腔に貯留液は存在せず、粘膜下結合組織に浮腫と骨新生を認め、炎症の治癒した状態と考えられるもの(図3)。

第1群では9匹中2匹に両側中耳炎が認められたため、この2匹を検討例から除外した。残る7匹中、3匹に左化膿性中耳炎、3匹に左漿液性中耳炎が認められた。1匹では中耳貯留液を認めず、粘膜下結合組織の浮腫性変化を認めるのみであった。右側では中耳腔に貯留液を認めず、粘膜下結合組織には軽度の浮腫を認める

図5 耳管咽頭口閉鎖2日後から KM 投与を行った群(第1群)における外有毛細胞障害。中耳炎側(左)においてコントロール側(右)よりも高度な障害を認める。

ものもあったが、炎症細胞浸潤はみられなかった。第2群では15匹中3匹に両側中耳炎、1匹に左側の重篤な内耳炎を認めたためこの4匹を除外した。11匹中4匹に左化膿性中耳炎、4匹に左漿液性中耳炎を認め、3匹に貯留液を認めなかった。右側では11匹全例に中耳貯留液を認めず、正常ないし粘膜下結合組織に中等度の浮腫と、同部位に形質細胞などの炎症細胞浸潤が認められるものがあった。第3群（コントロール群）では、手術2日目から左側中耳腔の粘膜下結合組織に浮腫と毛細血管の拡張を認めると

ともに中耳腔に貯留液が出現した。術後21日目では全例に左化膿性中耳炎が認められた。

2) 有毛細胞の障害について

① 内有毛細胞障害

内有毛細胞の障害は第1群（7匹）とコントロール群である第3群（9匹）では認められなかった。第2群で11匹中2匹に内有毛細胞障害が認められ、それぞれ左化膿性中耳炎と中耳炎の治癒後のもので、前者は障害は左側の第3回転から頂回転にかけて認められ、後者では障害は左右同程度で部位は第3回転から頂回転にか

図6 耳管咽頭口閉鎖21日後から KM 投与を行った群（第2群）における外有毛細胞障害。左側（中耳炎側）で障害が高度である。

けてであった。

② 外有毛細胞障害

第1群；検討した7匹全例に外有毛細胞障害が認められた。中耳貯留液を認めなかった1匹

を除き、左側中耳炎が認められた6匹ではほぼ全例で左側（実験側）において右側（コントロール側）よりも高度な障害が認められた（図4）。これら6匹の結果をまとめると図5の如くであり、全回転にわたって左側（実験側）において障害が強いことが明らかであり、部位によっては障害の強さに統計学的な有意差が認められた。中耳炎の治療後の1匹ではやや左側（実験側）において障害が強い傾向であった（図8）。

第2群；11匹中左側の中耳炎が認められた8匹では、全例に外有毛細胞障害が認められ、その範囲は基底回転に留まるものから頂回転に至るものまで個体差が認められたが、全体的に障害は1群より高度であった（図6）。右側（コントロール側）においても1群より高度な障害が認められ、中耳粘膜の病理組織学的変化の大きいものに障害が強い傾向がみられた。8匹の障害をまとめると図7の如くであり、基底回転起始部では左右同程度の障害であるが、より上方では頂回転に至るまで左側において高度な障害が認められ、部位によっては統計学的な有意差が認められた。中耳炎の治療後の3匹では左

図7 耳管咽頭口閉鎖21日後から KM 投与を行った群（第2群）における外有毛細胞障害。中耳炎側（左）においてコントロール側（右）よりも高度な障害を認める。

図8 断頭時に中耳貯留液を認めなかった例における外有毛細胞障害（1；第1群，2，3，4；第2群）。左（中耳炎側）で障害が強い傾向である。

図9 コントロール群(第3群)における外有毛細胞障害. 21日群において中耳炎側(左)の基底回転起始部に障害を認める.

表1 実験的中耳炎(左側)におけるKM投与後の外リンパ中濃度($\mu\text{g/ml}$)

	一回投与群		連続投与群
	4時間	24時間	
右(コントロール側)	33.88 ± 10.25 (8)	2.91 ± 1.27 (7)	11.63 ± 3.92 (4)
左(中耳炎側)	33.26 ± 7.54 (8)	3.61 ± 1.52 (7)	10.25 ± 4.19 (4)

数値は mean $\pm$ SD, () 内は動物数を示す.
t検定で左右間に有意差を認めない.

図10 KM 400 mg/kg 1回投与後4時間, 24時間の外リンパ中濃度($\mu\text{g/ml}$). 4時間, 24時間ともに中耳炎側とコントロール側との間に有意差を認めない.

図11 KM 連続投与後24時間の外リンパ中濃度($\mu\text{g/ml}$). 中耳炎側とコントロール側で有意差を認めない.

側に障害が強い傾向であった(図8)。

第3群;手術後2,3,4日目迄の動物では、左右ともに外有毛細胞に障害を認めなかった。手術後21日では基底回転起始部において左側に有意な障害が認められた(図9)。

2. 薬剤の内耳移行について

1回投与群(15匹);断頭時全例に左中耳腔内に貯留液を認めた。KM 400 mg/kg 筋注後4時間,24時間の外リンパ中のKM濃度を表1,図10に示した。投与後24時間で左側(実験側)外リンパ中のKM濃度が右側(コントロール側)に比較して高い傾向がみられたが、統計学的な有意差は認められなかった。

連続投与群(4匹);断頭時全例に左中耳腔内に貯留液を認めた。外リンパ中のKM濃度を表1,図11に示した。正常耳と中耳炎耳において外リンパ中のKM濃度に差を認めなかった。

考 察

今回の実験から、実験的中耳炎動物にアミノ配糖体薬剤である kanamycin (KM) を全身投与した結果、正常耳においてよりも中耳炎耳において高度の外有毛細胞障害が認められた。しかし一方、薬剤投与後の内耳液中濃度には、中耳炎耳と正常耳との間に有意差はみられなかった。以下、この結果について考察を加える。

1. 耳管咽頭口閉鎖によって引き起こされた中耳の病理組織学的変化

今回モルモットの耳管咽頭口閉鎖によって、閉鎖2日後から左中耳粘膜下結合組織内の浮腫と中耳腔内に貯留液の出現をみた。さらに断頭時には中耳腔の病理組織学的変化は前述の如く化膿性中耳炎、非化膿性漿液性中耳炎、貯留液を認めないものの3つに分けられた。これらのうち貯留液を認めなかった群については、粘膜下結合組織内に浮腫や骨新生などが認められたことから、一度は中耳炎が惹起されたが恐らく耳管の再開通により炎症の終息をみた状態と考えられた。

動物における実験的中耳炎モデルの作成の手段として、耳管に何らかの操作を加え、器質

的、機能的な閉塞状態を作りだす実験が種々行われている。すなわち、耳管を結紮する方法⁴⁾⁵⁾、耳管咽頭口或は鼓室口を電気または薬品にて焼灼する方法⁶⁾⁷⁾⁸⁾、耳管にシリコンスポンジなどを充填する方法⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾などがあり、いずれの方法でも完全に閉塞すれば中耳腔に液体が貯留するといわれている¹³⁾。またその他に、耳管咽頭口に電子線を照射し、機能的閉塞状態を作りだして中耳炎の作成を行ったという報告もある¹⁴⁾¹⁵⁾。今回モルモットにおいて惹起された中耳炎は化膿性中耳炎と、いわゆる臨床的には滲出性中耳炎と同様と考えられる非化膿性漿液性中耳炎であり、mucoid type のものは観察されなかった。これらの中耳炎は、耳管咽頭口閉塞後に滲出性中耳炎の状態となり感染を合併しないままに経過したか、またはまず滲出性中耳炎の状態となり感染を合併したのか、あるいは早期に感染し、投与されたKMによって化膿性炎症が終息したものか不明である。耳管咽頭口を処置することにより膿性の貯留液の出現を見ることが多いことは真崎¹⁶⁾も指摘しているところであるが、滲出性中耳炎もその発症に感染の関与が重要視されており、軽度の中耳腔の炎症状態であるということで、これら惹起された中耳炎について一括して内耳障害について検討を行った。また右耳については、断頭時には全例に貯留液を認めず、2日群ではほぼ正常の所見を呈していたが、21日群では粘膜下結合組織の浮腫やごく軽度の炎症細胞浸潤が認められるものがあり、これらは手術侵襲により上咽頭、耳管を経由して右側にも一過性に中耳炎が起こったものと推測された。

2. 外有毛細胞障害について

1) コントロール群

コントロール群においては、耳管閉塞後2~4日目までの群では外有毛細胞の障害は認められなかったが、21日群では左側の基底回転起始部に限局した障害が認められた。これらの動物では全例に左側の化膿性中耳炎が起こっており、障害は中耳炎の内耳への波及によるためと考え

られた。

一般に慢性中耳炎において骨導聴力の低下がみられることが、臨床的に以前より明らかにされており^{17) 18) 19) 20)}、中耳腔内の炎症病変が内耳にどのような影響を与えるかについての検索が行われている。すなわち、Walby ら²¹⁾ は慢性中耳炎の側頭骨の検索で有毛細胞や蝸牛神経成分に異常を認めず、骨導聴力の低下は音の伝達経路に何らかの変化が起こるためであろうと推測している。しかし、中井^{22) 23)} はヒト中耳炎の側頭骨を検索し、前庭窓、蝸牛窓の肉芽病変と細胞浸潤、及び鼓室階外リンパに漿液性沈殿物を認め、中耳から内耳への炎症の波及は主として正円窓膜を介してなされることを報告し、さらに動物を用いての観察ではラセン器は鼓室階よりの炎症反応物質や細胞浸潤によって障害されることを述べている。また Paparella ら^{24) 25)} は鼓室に炎症のある場合、蝸牛窓付近に toxin による限局性迷路炎を起こしていることを明らかにしている。また Hodges ら²⁶⁾ は細菌注入により実験的中耳炎を作成し内耳の変化を電顕的に観察したが、支持細胞の障害、有毛細胞の stereocilia の変化、ついには有毛細胞の変性消失に至る一連の変化がみられたことを報告している。さらに急性中耳炎の動物モデルでも、内耳液蛋白の γ -グロブリン の増加を認め、漿液性内耳炎が惹起される可能性があることも示唆されている²⁷⁾。以上のように中耳腔の炎症が内耳有毛細胞に障害を与えることが、過去の報告からも明らかである。

2) kanamycin 投与群—中耳炎耳での内耳障害増強性の原因について—

2日群、21日群共に全動物に外有毛細胞障害が認められ、その障害はコントロール側(右側)に比較して中耳炎側(左側)で高度であり、また2日群に比べて21日群でより大きい傾向が認められた。

過去において Federspil²⁸⁾ は、中耳炎を有するモルモットに tobramycin と gentamicin を投与し、生化学的、及び病理組織学的に検索を行

った。それによると、中耳炎耳においては外リンパ中の薬剤濃度が高まり、これらの薬剤の耳毒性が有意に強まっており、この原因は中耳貯留液と外リンパ間の薬剤移行及び血管透過性の亢進によるためであろうと考察を加えている。一般に副作用も含めて薬剤の薬理効果Eは、薬理活性A、作用部位の感受性S、および作用部位での薬剤濃度Cによって規定され、 $E=kf(A, S, C)$ と表される²⁹⁾。中耳炎耳における内耳障害の増強性が内耳における濃度の増加によるものか、有毛細胞の感受性の変化によるものか考えてみたい。

全身投与されたアミノ配糖体薬剤の内耳有毛細胞への到達経路としては、①蝸牛血管叢→神経周囲組織→外リンパ→コルチリンパ→コルチ器^{30) 31) 32) 33)}、②血管条→内リンパ→有毛細胞³⁴⁾、③ラセン血管→有毛細胞³⁵⁾、④脳脊髄液→外リンパ→有毛細胞³⁶⁾、⑤蝸牛窓→外リンパ→有毛細胞³⁷⁾、などが報告されている。未だ結論は得られていないがこれらの到達経路のうち①のルートが主たるものと考えられている。今回の実験でも筋注されたKMは主として神経周囲組織から外リンパ、コルチリンパと移行し、有毛細胞に到達したと考えられるが、今回の実験では中耳炎という正常時とは異なる異常な環境にあったわけである。すなわち炎症は一般的に炎症性循環障害、炎症性滲出、そして修復の諸過程から成り立ち、まず一過性の血管修復、細動脈の拡張、毛細血管および細静脈の拡張などの即時的な血管反応に始まり、血管透過性の亢進を来す。これにより血清、血漿成分の滲出、また炎症細胞の遊出、浸潤を来す³⁸⁾。これら一連の変化は当然中耳あるいは内耳でも起こっているものと予想され、血管透過性の亢進により薬剤の吸収が盛んになり、KMの内耳有毛細胞への移行が大となる可能性³⁹⁾もあると考えられる。

またさらに考えられる内耳への薬剤の到達経路として、中耳貯留液から外リンパへの経路があげられる。富山⁴⁰⁾は全身投与された抗生物

質が滲出性中耳炎の中耳貯留液中に移行することを明らかにしている。またその他にも経口剤の中耳貯留液中への移行について報告が行われている^{41) 42)}。鼓室内に注入された薬剤が有毛細胞障害を引き起こす事は、Schuknecht⁴³⁾、Koide ら⁴⁴⁾、豊田⁴⁵⁾、中井ら⁴⁶⁾、Brummett ら⁴⁷⁾、野村⁴⁸⁾などの多くの動物実験から明らかになっており、また臨床的にも点耳薬性難聴として耳毒性薬剤の点耳にあたっては注意が促されている^{39) 49)}。中耳腔から内耳への薬剤の侵入経路は、主として正円窓膜を介してと考えられている^{23) 39) 49)}。すなわち正円窓膜の様々な物質の透過性に関しての実験が行われ、cefmetazole sodium⁴⁸⁾、steroid⁴⁸⁾、Na イオン⁵⁰⁾、gentamicin⁵¹⁾、neomycin^{51) 52)}などの物質を容易に通過させることが確かめられている。さらに正常状態では ferritin, albumin など分子量の大きいものは通過させないことが明らかになっている⁴⁸⁾。

しかし実験的中耳炎耳においては、野村⁴⁸⁾は正円窓膜が ferritin を通過させることを報告しており、また Goycoolea ら⁵³⁾は猫に実験的中耳炎を作成し、正円窓膜の透過性を albumin を用いて検索したところ、正常耳に比して透過性の亢進を認めている。さらに野村は、滲出性中耳炎の場合には中耳粘膜に上皮の脱落変性、基底板の障害などがあるため鼓室内の薬剤は正常耳においてよりも内耳に移行し易い状態にあると説明している^{39) 49)}。以上のように特に病的状態においては、中耳腔に存在する耳毒性薬剤は正常耳においてよりも有毛細胞障害を起こし易いことが考えられる。しかし一方、Sahni ら⁵⁴⁾は側頭骨標本の検索で、慢性中耳炎患者では急性中耳炎、漿液性中耳炎に比較して、正円窓膜が肥厚しており、内耳の防御に役立っていると考察を加え、また Schachern ら⁵⁵⁾は実験的中耳炎では正円窓膜の HRP 透過性が減少していることを報告している。このように中耳炎耳における正円窓膜の透過性については未だ充分明らかにされておらず、従って中耳炎耳の中耳貯留液中から外リンパへの KM の移行について

は更に検討を要するものと思われる。

今回の著者の実験においては、薬剤の1回投与後も連続投与後も、外リンパ中の KM 濃度に中耳炎耳と正常耳との間に有意差を認めなかった。この結果から、中耳炎耳と正常耳における内耳の易傷性の差は、外リンパへの薬剤移行の多寡によるためではなくむしろ有毛細胞の感受性の差に起因するものと考えられた。しかし、有毛細胞への到達経路としては内リンパからのものも考えられており、今回は内リンパ中の薬剤濃度の計測は行っていないので、内リンパ中への移行が増大したという可能性は残されている。

KM を投与しないコントロール群において、左側の基底回転起始部に中耳炎の内耳波及による外有毛細胞障害が認められ、先にも述べたように中耳の炎症が機能的、形態学的な内耳障害を引き起こすことは明らかである。アミノ配糖体薬剤による聴器毒性の発現の機序としては、現在、薬剤が活性のまま内耳に移行し、内耳への高濃度集積と緩徐な排出によって外リンパに蓄積し^{31) 56) 57)}、そのアミノ基の部分が有毛細胞膜に存在する polyphosphoinositide と結合し、膜機能を障害するためと考えられている^{58) 59) 60)}。中耳炎により予め障害を受けた有毛細胞が、正常の状態よりも耳毒性薬剤によってさらに障害を受けやすいということは自然な考え方と思われる。中耳炎作成手術21日後に KM 投与を行った群では、2日後に KM 投与を行った群に較べて左側の外有毛細胞障害が高度であったが、これは KM 投与前の炎症の持続期間が長いため、それだけ内耳への刺激が大きくより障害されやすい状態にあったためと考えることができる。また21日群の右側（コントロール側）では、粘膜下結合組織の浮腫や炎症細胞浸潤などの病理組織学的変化の認められる動物に一致して有毛細胞障害が認められたが、これも同様に考えることができるであろう。すなわち本実験の結果から、中耳炎耳において正常耳よりもより高度の障害が認められたのは、中耳炎耳に

において KM の外リンパへの移行が増大したためではなく、炎症と耳毒性薬剤という複数の障害因子が負荷されたことによって有毛細胞の易傷性が高まり、各々単独による障害よりも相乗的な障害が引き起こされたためと考えられた。

2種類以上の聴器障害因子の併用負荷実験としては、DKB (3', 4'-dideoxykanamycin B) 投与とモルモットに音響暴露を行い、内耳への傷害性が倍加すること²³⁾、または老齢動物に KM 投与を行って電気生理学的、組織学的に検索を行い、加齢が耳毒性薬剤に対して易傷性が高いという実験的な研究報告⁶¹⁾が見られる。このように内耳に対しすでにある障害因子が負荷され、有毛細胞が障害されて受傷性が高まっている条件のもとにさらにもう1つの負荷が加えられると、障害が相乗的に惹起されるという傾向があることが他の実験でも証明されている。

3. 臨床使用上の問題点

慢性中耳炎の耳漏細菌の種類について、プロテウス属、シュードモナス属などのグラム陰性桿菌の検出率が年次的に高くなっている傾向があることが明らかにされており^{62) 63)}、これらに対し、アミノ配糖体薬剤を使用する機会が増加することが予想される。中耳炎耳において耳毒性薬剤を使用するにあたり、過去において局所的に点耳することの危険性は警告されている^{39) 49)}。今回の著者の実験から、耳毒性薬剤を全身的に投与した場合にも、中耳炎耳においては高度の内耳障害が惹起される危険性のあることが明らかとなった。これらの薬剤による内耳障害は、一旦惹起されると不可逆性で回復が望めないため、臨床的に薬剤を使用するにあたっては十分な注意が必要である。また中耳炎以外の他疾患の治療を目的にこれらの薬剤を全身的に使用する場合、慢性中耳炎の合併の有無を確認し、必要に応じて聴力検査を行っておくことが肝要である。

ま と め

モルモットに実験的中耳炎を作成し、アミノ配糖体薬剤 (KM) を全身的に投与して、中耳

炎耳と正常耳の内耳障害について病理組織学的、生化学的に比較検討を行い、次の結果を得た。

1. 一側の耳管咽頭口を閉鎖することにより、同側の化膿性中耳炎および漿液性中耳炎の発症をみた。

2. 実験的中耳炎動物に KM を全身的に投与した結果、中耳炎耳においては正常耳においてよりも有意に高度な外有毛細胞障害が認められた。

3. 薬剤の外リンパ中濃度は中耳炎耳と正常耳との間に有意差が認められず、中耳炎耳において障害が増強されたのは、薬剤の外リンパへの移行が増大したためではなく、炎症と耳毒性薬剤という複数の障害因子が負荷されたことによって、有毛細胞の易傷性が高まり、各々単独による障害よりも相乗的な障害が引き起こされたためと考えられた。

4. 中耳炎耳においてはアミノ配糖体薬剤を全身的に投与した場合に、高度の内耳障害が惹起される危険性があるため、臨床的に使用するにあたっては十分な注意が必要と考えられた。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師大谷 巖教授に深く感謝致します。また協力を惜しまれなかった当教室の諸先生、諸氏、側頭骨病理標本作成に御協力頂いた佐藤悦子医療技師に感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は、第35回日本基礎耳科学会、第89回日本耳鼻咽喉科学会総会、第37回東北連合学会において発表した。

参考文献

- 1) Schuknecht HF : Techniques for study of cochlear function and pathology in experimental animals. Development of the anatomical frequency scale for the cat. Arch Otolaryngol 58 : 377~397, 1953.
- 2) 堀川基治 : Graphic Cochlear Reconstruction 法とこれによる Acoustic Trauma の研究. 日大医誌 19 : 2728~2737, 1960.
- 3) Ohtani I, Mizuno S, Mafune N, et al : Experimental study on kanamycin concentration in

- blood, cerebrospinal fluid and perilymph in rabbits. *Fukushima J Med Sci* **22** : 11~18, 1976.
- 4) Proud GO and Odoi H : Effect of eustachian tube ligation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **79** : 30~32, 1970.
 - 5) Tos M, Wiederhold M and Larsen P : Experimental long-term tubal occlusion in cat. A quantitative histopathological study. *Acta Otolaryngol* **97** : 580~592, 1984.
 - 6) Sade J, Carr CD and Senturia BH : Middle ear effusions produced experimentally in dogs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **68** : 1017~1027, 1959.
 - 7) Senturia BH, Carr CD and Ahlvin RC : Middle ear effusions. Pathologic changes of the mucoperiosteum in the experimental animal. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **71** : 632~647, 1962.
 - 8) 深谷 卓, 野村恭也 : 滲出性中耳炎モルモットにおける蝸牛窓膜損傷. *耳鼻* **26** : 863~865, 1982.
 - 9) Reiner CE and Pulec JL : Experimental production of serous otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **78** : 880~888, 1982.
 - 10) Sala O and DeStefani G : Modification caused by the occlusion of the tube on the mucosa of the middle ear. *Laryngoscope* **73** : 320~329, 1963.
 - 11) 平出文久 : 実験的滲出性中耳炎の病態についての研究. *日耳鼻* **77** : 907~916, 1974.
 - 12) 原田勇彦, 川端五十鈴, 野村恭也 : 蝸牛窓膜の透過性に関する実験的研究. *耳鼻* **28** : 857~862, 1982.
 - 13) Senturia BH, Carr CD and Rosenblüt B : Middle ear effusions produced experimentally in dogs III. Further studies concerning the pathogenesis of the effusions. *Acta Otolaryngol* **54** : 383~392, 1962.
 - 14) 寺本典代 : モルモット耳管咽頭口への電子線照射による実験的滲出性中耳炎 (第2報). *耳展* **28** : 573~579, 1985.
 - 15) 国分典代, 天津睦郎 : モルモット耳管咽頭口への電子線照射による実験的滲出性中耳炎 (第1報). *耳展* **27** : 139~146, 1984.
 - 16) 真崎正美 : 実験的滲出性中耳炎における鼓膜の形態的变化—緊張部を中心に—. *耳展 補 2* : 109~127, 1985.
 - 17) 後藤修二 : 慢性中耳炎と内耳障害. *耳喉* **42** : 657~661, 1970.
 - 18) 中井義明, 金子 実 : 慢性中耳炎における感音性難聴. *耳喉* **47** : 61~69, 1975.
 - 19) 小針仁美, 大谷 巖, 赤池徹哉, 他 : 慢性中耳炎における骨導聴力低下について. *臨床耳科* **11** : 254~255, 1984.
 - 20) Paparella MM, Morizono T, Le CT, et al : Sensorineural hearing loss in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **93** : 623~629, 1984.
 - 21) Walby AP, Barrera A and Schuknecht HF : Cochlear pathology in chronic suppurative otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **92** Suppl 103 : 3~19, 1983.
 - 22) 中井義明 : ヒトおよび動物中耳病変の内耳への波及に関する形態的研究. *耳鼻臨床* **67** : 1199~1201, 1974.
 - 23) 中井義明 : 内耳性難聴—原因, 病態および治療へのアプローチ—. 295~299頁, 医学教育出版社, 東京, 1985.
 - 24) Paparella MM, Oda M, Hiraide F, et al : Pathology of sensorineural hearing loss in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **81** : 632~647, 1972.
 - 25) Paparella MM and Sugiura S : The pathology of suppurative labyrinthitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **76** : 554~586, 1967.
 - 26) Hodges KB, Penny JE, Brown RD, et al : Scanning electron microscopy of the cochlea in rats with *Streptococcus pneumoniae* otitis media. *Arch Otolaryngol* **110** : 429~436, 1984.
 - 27) 鈴木康之 : 鼓室の急性炎症における内耳液の免疫学的研究. 一第2編 鼓室の急性炎症に対する内耳液蛋白の変動について—. *日耳鼻* **80** : 732~742, 1977.
 - 28) Federspil P : Ototoxicität der Aminoglykoside-Antibiotica und Otitis media. *Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk* **207** : 487~488, 1974.
 - 29) 加藤隆一 : 臨床薬理学領域における pharmacokinetics. *臨床薬理* **9** : 107~110, 1978.
 - 30) 中島礼士, 渡部泰夫, 小田隆造, 他 : 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.
 - 31) 橘 正芳 : 臓器内濃度および排出能からみたカナマイシンの難聴の発現機序. *日耳鼻* **80** : 40~54, 1975.

- 32) 橘 正芳 : Freeze-fracture 法・組織化学法による蝸牛の電顕的観察—アミノ配糖体抗生物質による聴器障害理解のために—。耳鼻 80 : 156~166, 1977.
- 33) 小出 靖 : カナマイシン感受性の諸問題。耳鼻臨床 60 : 95~109, 1967.
- 34) Saito H and Daily JF : Quantitative analysis of acid mucopolysaccharides in the normal and kanamycin intoxicated cochlea. Acta Otolaryngol 71 : 22~26, 1971.
- 35) Lawrence M : Effect of interference with terminal blood supply on organ of Corti. Laryngoscope 76 : 1318~1337, 1966.
- 36) Parrisch KL, Tachibana M, Domer FR, et al : Ototoxicity of intracisternal gentamicin in cats. Ann Otol Rhinol Laryngol 90 : 255~260, 1981.
- 37) 秦 篤夫 : カナマイシン難聴における正円窓膜透過性の意義。耳鼻臨床 60 : 429~436, 1967.
- 38) 飯島宗一, 影山圭三, 石川栄世, 他 : 組織病理アトラス。16~20頁, 文光堂, 東京, 1984.
- 39) 野村恭也 : 点耳療法による内耳障害について。耳喉 51 : 857~862, 1979.
- 40) 富山道夫, 田中久夫, 今井昭雄, 他 : Cefamandole の滲出性中耳炎貯留液中への移行について。耳鼻 33 : 366~369, 1987.
- 41) Krauze PJ : Penetration of Amoxicillin, Cefaclor, Erythromycin-Sulfisoxazole and Trimethoprim-Sulfamethoxazole into the middle ear fluid of patient with chronic serous otitis media. J Infect Dis 145 : 815~821, 1981.
- 42) Edén T : Long-standing otitis media with effusion—a convenient model for the study of antibiotic penetration to respiratory tract secretions—. Scand J Infect Dis 44 Suppl : 46~51, 1985.
- 43) Schuknecht HF : Ablation therapy for the relief of Menieres disease. Laryngoscope 66 : 859~870, 1956.
- 44) Koide Y, Hata A and Hando R : Vulnerability of the organ of corti in poisoning. Acta Otolaryngol 61 : 332~344, 1966.
- 45) 豊田弥八郎 : アミノ配糖体系抗生物質による内耳障害様式に関する実験的研究。耳鼻臨床 67 : 481~494, 1974.
- 46) 中井義明, 山本 馨, 五十嵐真 : 鼓室内薬剤による内耳障害。Audiology Japan 17 : 190~197, 1974.
- 47) Brummett RE, Harris RF and Lindgren JA : Detection of ototoxicity from drugs applied topically to the middle ear space. Laryngoscope 86 : 1177~1187, 1976.
- 48) 野村恭也 : 蝸牛窓。57~97頁, 第83回日耳鼻総会宿題報告, 1982.
- 49) 野村恭也 : 点耳薬性難聴について。耳展 18 : 541~546, 1975.
- 50) Brady DR, Pearce JP and Juhn SK : Permeability of round window membrane to ^{22}Na or RISA. Arch Otolaryngol 214 : 183~184, 1976.
- 51) Smith BM and Meyers MG : The penetration of gentamicin and neomycin into perilymph across the round window membrane. Otolaryngol Head Neck Surg 87 : 888~891, 1979.
- 52) Harada T, Iwamori M, nagai Y, et al : Ototoxicity of neomycin and its penetration through the round window membrane into the perilymph. Ann Otol Rhinol Laryngol 95 : 404~408, 1986.
- 53) Goycoolea MV, Paparella MM, Goldberg B, et al : Permeability of the round window membrane in otitis media. Arch Otolaryngol 106 : 430~433, 1980.
- 54) Sahni RS, Paparella MM, Schachern PA, et al : Thickness of the human round window membrane in different forms of otitis media. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 113 : 630~634, 1987.
- 55) Schachern PA, Paparella MM, Goycoolea MV, et al : The permeability of the round window membrane during otitis media. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 113 : 625~629, 1987.
- 56) Stupp, HF : Untersuchung der Antibiotikaspiegel in den Innenohrflüssigkeiten und ihre Bedeutung für die Spezifische Ototoxizität der Amino-glykosidantibiotika. Acta Otolaryngol Suppl 262 : 1970.
- 57) Watanabe Y, Nakajima R, Oda R, et al : Experimental study on the transfer of kanamycin to the inner ear fluids. Med J Osaka Univ 21 : 257~263, 1971.
- 58) Schacht J : Biochemistry of neomycin ototoxicity.

- J Acoust Soc Am **59** : 940~944, 1976.
- 59) Schacht J : Isolation of an aminoglycoside receptor from guinea pig inner ear tissues and kidney. Arch Otorhinolaryngol **224** : 129~134, 1979.
- 60) Stockhorst E and Schacht J : Radioactive labeling of phospholipids and proteins by cochlear perfusion in the guinea pig and the effect of neomycin. Acta Otolaryngol **83** : 401~409, 1970.
- 61) Henry KR, Chole RA, McGinn MD, et al : Increased ototoxicity in both young and old mice. Arch Otolaryngol **107** : 92~95, 1981.
- 62) 野中信二, 北 真行, 森 弘 : 最近経験した慢性中耳炎200耳の耳漏細菌の動向. 耳鼻臨床 **76** : 455~461, 1983.
- 63) 山内盛雄, 山本悦生, 庄司和彦, 他 : 慢性中耳炎・耳漏検出菌と薬剤感受性. 耳鼻臨床 **74** : 1385~1392, 1981.

(原稿採択：昭和63年10月28日
別刷請求先：小針仁美
〒960-12 福島市光が丘1番地
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室)