

B. 医療関係者の皆様へ

はじめに

薬剤性難聴とは薬剤の投与によって惹起される難聴を指す。今日の臨床にとって重要と考えられる薬剤性難聴は、アミノグリコシド系抗菌薬（硫酸ストレプトマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、ハベカシンなど）、白金製剤（シスプラチン）、サリチル酸剤（アスピリン）、ループ利尿剤（フロセミド、トラセミド、ブメタニド、アゾセミド）などです。これらの薬剤による難聴は内耳性であるが、特にアミノグリコシド系抗菌薬およびシスプラチンによる難聴は多くが不可逆であり、したがって難聴が生じた患者の生活の質(Quality of Life; QOL)は大きく低下する。対してサリチル酸剤、ループ利尿剤による難聴は投薬中止により改善する可逆性難聴である。

本マニュアルでは「アミノグリコシド系抗菌薬による難聴」、「白金製剤（シスプラチン）による難聴」、「サリチル酸剤（アスピリン）による難聴」、「ループ利尿剤による難聴」を取り上げ、個々の病態に関する早期発見と早期対応のポイント、副作用の概要、判別が必要な疾患と判別方法、治療方法、典型的症例概要、その他早期発見・早期対応に必要な事項を挙げて解説する。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

薬剤により異なる。ストレプトマイシンでは1日1g注射で累積投与量20g前後で副作用をみることが多いとされるが、ミトコンドリア遺伝子1555A→G変異をもつ患者では感受性が高く、少量投与あるいは少ない投与回数でも難聴を来す^{1,2)}。

また白金製剤（シスプラチン）は投与開始直後から生じ、投与反復により進行する。ループ利尿剤は投与開始直後から10～20分以内に発症。1時間で回復傾向を示し、4～5時間で正常に回復する³⁾。

(2) 患者側のリスク因子

アミノグリコシド系抗菌薬については遺伝的要素（感受性の違い）があることが知られており、ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異と関連があることが分かっている。

また白金製剤（シスプラチン）は小児、高齢者、腎機能低下、頭部への放射線照射例、投与前の感音難聴の存在^{4,5)}がリスク因子となる。

(3) 投薬上のリスク因子

総投与量上昇、短い投与間隔、耳毒性を有する他の薬剤との併用により障害のリスクは上昇する^{5,6)}。

ストレプトマイシンでは1日1g注射で累積投与量20g前後で副作用をみることが多いとされる。しかし、アミノグリコシド系抗菌薬に遺伝的に高感受性をもつ患者では1回の投与でも難聴を来すことがあり注意が必要である^{1,2)}。

ループ利尿剤は高用量（1,000～2,000mg以上）、急速な静脈注射や腎機能低下例、血清アルブミンが低値な場合、アミノグリコシド系抗菌薬との併用時などにおいてリスクは上昇する^{3,7,8)}。

また、アミノグリコシド系抗菌薬の鼓室内投与では高濃度の薬物が種々の障害を起こしやすい。

シスプラチンは1日投与量80mg/m²以上で、総投与量では300mg/m²を超えると難聴出現の傾向は顕著となる⁷⁾。1日投与量が150mgを超えるとほとんどの症例で難聴が出現すると報告されている⁹⁾。

(4) 原因となる医薬品

アミノグリコシド系抗菌薬（注射薬）

ストレプトマイシン、カナマイシン、アミカシン、ゲンタマイシン、ベカナマイシン、リボスタマイシン、ジベカシン、トブラマイシン、イセパマイシン、アルベカシン等

白金製剤

オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン等

サリチル酸剤

アスピリン、サリチル酸ナトリウム等

ループ利尿薬

アゾセミド、トラセミド、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等

(5) 患者や家族などが早期に認識しうる症状

- ・ 難聴や耳鳴、耳閉感の訴え。
- ・ 声掛けの際の反応の鈍化、聞き返しの増加。

特に難聴は高音域から始まるため電子音が聞こえないなどの自覚症状に注意する。難聴の自覚の前に耳鳴の自覚が先行することが多いことが報告されており耳鳴は重要な初期症状のひとつである¹⁰⁾。

(6) 難聴の初期症状を訴えてきた際の対応のポイント

投与中止の検討と耳鼻咽喉科への紹介、診療依頼。

(7) 早期発見に必要な検査と実施時期

患者側もしくは投薬上のリスクがある場合、投薬前に聴力検査をおこなう。症状の訴えがあれば、直ちに聴力検査をおこなう。特にアミノグリコシド系抗菌薬について、家族歴のある場合には代替えの抗菌剤を使用するか、あらかじめ遺伝子検査をすることが望ましい。

2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

通常は徐々に進行することが多いが、ループ利尿剤の場合は8割が投薬開始後急速に進行する^{8,11)}。ピー、キーンなどの高周波音をとまなう耳鳴、耳閉感をともなうことがあるが、めまいやふらつきの訴えはない。電子アラーム音が聞き取りづらいことがある。

しかし、アミノグリコシド系抗菌薬の場合のみ、めまいを訴え、難聴の自覚の前に耳鳴の自覚が先行することが多い¹⁰⁾。また、アミノグリコシド

系抗菌薬は聴覚障害とともに前庭障害を来すことが知られており、特に硫酸ストレプトマイシンは前庭障害を来すことが多いことが知られている。ただ、ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異をもつ患者ではめまいを訴える症例は少なく、温度眼振検査でも異常を示さないことが多い¹⁾。

(2) 他覚症状

会話中に聞き返しが多い、聞き落としを認める。

(3) 検査成績

アミノグリコシド系抗菌剤

難聴は一般的に両側性、対称性、高音障害型～水平型で、耳鳴を伴うことが多い¹⁾。初期には4,000–8,000Hzのみが障害される場合が多く自覚症状がなく聴力検査で初めて発見される場合も多い。1555A→G 変異をもつ難聴患者の自記オーディオグラム、聴性脳幹反応 (ABR)、語音聴力検査などの聴覚検査の結果からも難聴はおそらく内耳由来であることが推測されている¹⁾。

白金製剤

純音聴力検査で高音域からの進行性感音難聴がみられる。耳鳴検査では高音域の耳鳴を認めることが多い。通常は両側性である。

サリチル酸剤

純音聴力検査では通常軽度から中等度の水平型または高音漸傾型の感音難聴を両側に生じる^{7,12)}。

ループ利尿薬

水平型または高音漸傾型の感音難聴を両側に生じる。

(4) 病態

アミノグリコシド系抗菌剤

分子遺伝学的にミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異とアミノグリコシド系抗菌薬に対する高感受性との関連性が明らかになる一方で、ミトコンドリア遺伝子の立体構造や転写翻訳機能が明らかになるにつれアミノグリコシ

ド系抗菌薬による聴器毒性のメカニズムが細胞レベルで急速に解明されつつある。

ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異をもつ患者がなぜアミノグリコシド系抗菌薬に対して高感受性をもつかの説明として、従来から 1555 位の塩基が A から G に変異することによりバクテリアと類似した立体構造となりアミノグリコシド系抗菌薬との結合性が高くなると推測されていた^{13,14)}。最近、実際にヒトリボゾームのハイブリッドリボゾームを用いた実験で、1555A→G 変異をもつミトコンドリアではアミノグリコシド系抗菌薬による翻訳阻害、誤ったアミノ酸の取り込みが高頻度で起きる可能性が示唆されている^{15,16)}。

ヒト側頭骨病理および動物実験ではアミノグリコシド系抗菌薬による障害部位はコルチ器の有毛細胞、特に外有毛細胞が易受傷性が高く、次いで内毛細胞が障害を受け、引き続いてラセン神経節が変性することが知られている。またこれらの障害は蝸牛の基底回転から始まり次第に上方回転に及ぶことが知られている¹⁷⁾。この形態的变化は初期には高音障害型の聴力像を呈し、進行するにしたがい中低音域も障害されるという臨床像とよく一致する。硫酸ストレプトマイシンには前述の聴覚障害に比較し平衡障害を来すことが多いことが知られている。

聴器毒性はネオマイシン、フラジオマイシン>アミカシン、カナマイシン>トブラマイシン、ゲンタマイシン、ストレプトマイシン、前庭毒性はストレプトマイシン>ゲンタマイシン>トブラマイシン、カナマイシン、アミカシン、フラジオマイシンの順に強いと報告されている¹⁸⁾。このような薬剤による聴器毒性の違いはおそらく薬剤によって立体構造が異なるために翻訳阻害の程度が異なるためと考えられている¹⁶⁾。

アミノグリコシド系抗菌薬投与により高度難聴を来した 1555A→G 変異症例に人工内耳を施行し良好な成績が得られたことが報告されているが、これは 1555A→G 変異による難聴が蝸牛神経やその聴覚中枢によるものではなく内耳に由来していることを示唆している¹⁸⁾。

白金製剤

蝸牛に障害が生じる。ヒト側頭骨病理では、有毛細胞と血管条に変性・消失がみられる¹⁹⁾。シスプラチンの投与によって蝸牛内で脂質過酸化や一酸化窒素、ミエロペルオキシダーゼ活性の上昇が報告されている。これら蝸牛内に発生したフリーラジカルによって、主に外有毛細胞にアポトーシスが引き起こされるものと考えられている⁷⁾。

サリチル酸剤

蝸牛に障害が生じる。サリチル酸剤によってアラキドン酸代謝が阻害されていることはよく知られている。この作用が直接蝸牛障害を引き起こすのか、あるいは血流障害などによって二次的に引き起こされるのかは不明である。光学顕微鏡での観察では組織障害が認められない²⁰⁾。生理学的には外有毛細胞の細胞膜特性の変化が示唆されている。

ループ利尿薬

蝸牛に障害が生じる。実験的にフロセミドの投与によって、20秒以内に蝸牛内電位（endocochlear potential: EP）は低下傾向を示し、数分で最低値に達することが知られている²¹⁾。これはフロセミドが蝸牛のエネルギー産生部位である血管条を傷害することを示唆する。動物を用いた実験では、フロセミド投与直後から血管条に可逆性の浮腫が観察される^{22, 23)}。

(5) 副作用の発現頻度

アミノグリコシド系抗菌薬は数%~10数%²⁴⁾、白金製剤（シスプラチン）は10%程度⁷⁾、サリチル酸剤（アスピリン）は1%程度^{7, 12)}、ループ利尿剤は0.7%程度に難聴が出現すると考えられている⁷⁾。

アミノグリコシド系抗菌薬はミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異を有する患者において、基礎実験から推測される高感受性から考え全例で難聴を来すと考えられる。白金製剤（シスプラチン）では投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80mg/m²以上で、総投与量では300mg/m²を超えるとその傾向は顕著となる⁷⁾。さらに1日投与量が150mgを越えるとほとんどの症例で難聴が出現すると報告されている⁹⁾。

3. 難聴の診断手順

薬剤を投与後、耳鳴、難聴、めまいを訴えた場合は、薬剤性の難聴発現を疑う。鼓膜所見は正常で、純音聴力検査では高音障害型～水平型（アミノグリコシド系抗菌薬・ループ利尿剤）、高音域からの進行性（白金製剤）の感音難聴がみられることが多い。

4. 判別（鑑別）が必要な疾患

（1）老人性難聴

加齢に伴う難聴である。高音から始まる感音難聴がみられ、耳鳴も高音中心である。老人性難聴の進行は薬剤性による難聴に比べはるかに遅く、1年間に10dBをこえることはない。高齢者において、薬剤投与前から症状がある場合には、老人性難聴の可能性がある。

（2）突発性難聴

原因不明の高度の感音難聴である。ある日突然難聴を自覚し、高率に耳鳴を合併する。難聴は数時間から数日の間に進行し、めまいを伴うこともある。通常は一側性である。純音聴力検査の像は高音漸傾型、高音急墜型、谷型、水平型、dip型、聳型など様々である。

（3）騒音性難聴

一定以上の騒音環境下で長年生活することで生ずる難聴である。高音から始まる感音難聴がみられるが、その初期は3,000～6,000 Hzを中心としたdip型感音難聴が生じる。また耳鳴も高音中心である。難聴は騒音曝露開始後数年から15年程度かけて徐々に進行する。騒音曝露を避けると進行しない。長期にわたる騒音曝露歴がある患者で、薬剤投与前から症状がある場合には、騒音性難聴の可能性がある。

5. 治療方法／予防方法

(1) 有効な治療法

ア) アミノグリコシド系抗菌薬、白金製剤（シスプラチン）による難聴は非可逆的で一旦難聴を来たすと難聴の回復は困難である。ステロイドなど薬物療法が有効であったとする報告はない。

シスプラチン投与中におけるアミフォスチン（国内未発売）使用が有効との報告²⁵⁾があるが、現在のところ確立した治療方法はない。したがって、症状や障害が軽微なうちに本難聴を診断し、原疾患との兼ね合いで可能であれば白金製剤投与を中止することが望ましい。中等度難聴に関しては補聴器が、また補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳が適応となる¹⁸⁾。

イ) サリチル酸剤（アスピリン）、ループ利尿剤による難聴の多くは投与中止により聴力は正常域まで回復する^{12, 26)}。しかし、不可逆的難聴を来たしたとの報告^{27, 28)}もあるので、注意を要する。治療は投与中止が原則である。ループ利尿剤をやむを得ず継続投与する場合、4 mg/min 以下の速度でフロセミドを緩徐に静脈投与すると難聴は回避される^{8, 22)}。

(2) 予防

ミトコンドリア 1555A→G 変異に伴う難聴に関してはアミノグリコシド系抗菌薬の投与を避けることにより高度難聴の予防が可能であることから、アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者が血縁者にはミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異の有無を検査し、薬物カードを配付し予防に努めることが重要である²⁹⁾。

6. 典型症例概要

20 歳代女性、以前に難聴なし。1994 年 7 月、9 月に外傷、その都度アミノグリコシド系抗菌薬（イセパマイシン）の注射による投与を受ける。同年 10 月ごろより両側の耳鳴、難聴を自覚。アミノグリコシド系抗菌薬を中止した後も聴力は徐々に悪化している（図 1）。

家族歴：母方に難聴者が多く、祖母は結核罹患時にストレプトマイシンを投与された後、難聴が起きている（図2）。

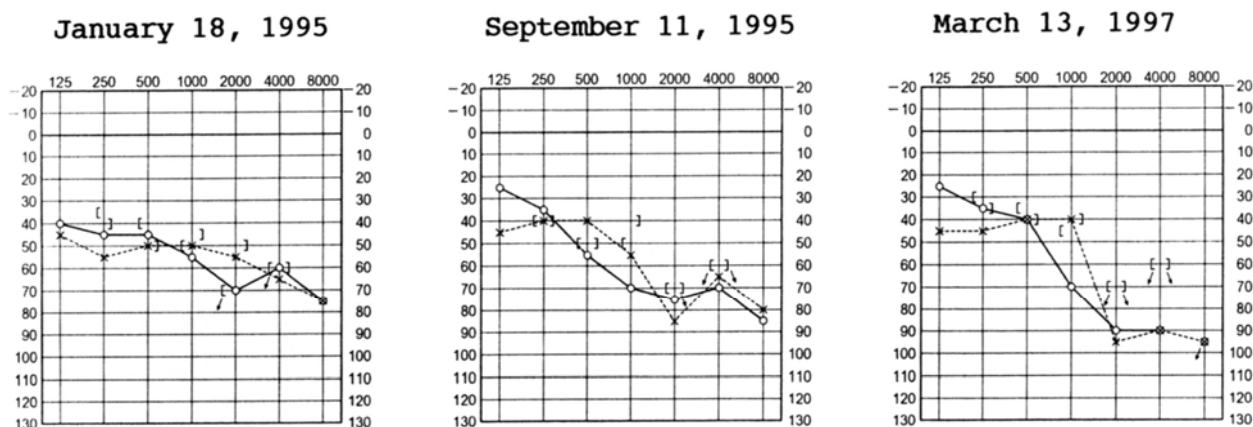


図1 聴力の経過

高音障害型の感音難聴を示し、投薬中止後も進行している¹²⁾。

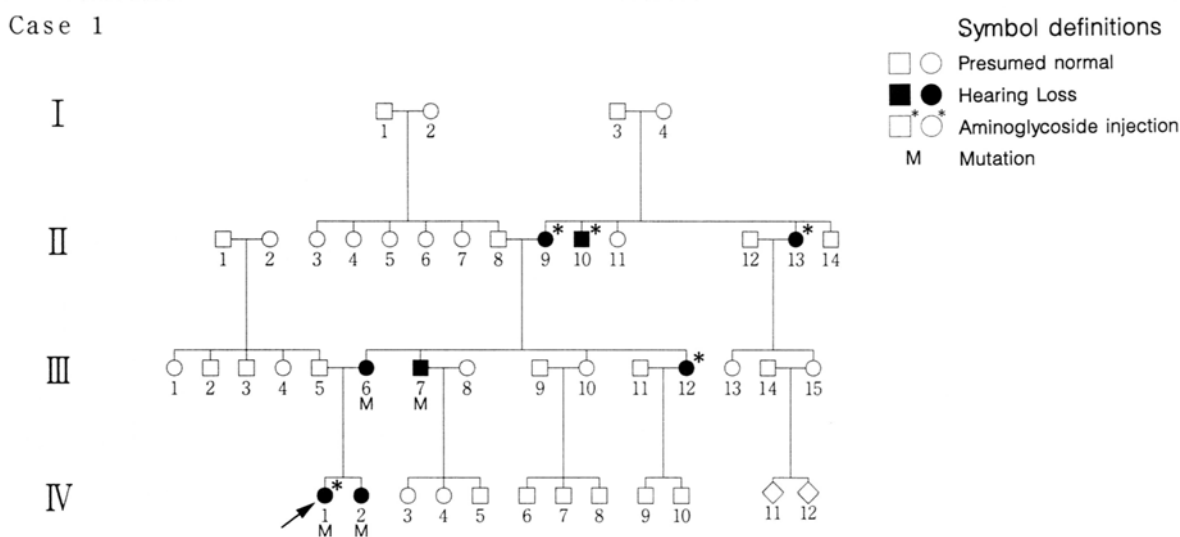


図2 症例（IV-1）の家系図

母方の家系に難聴者が多い（*：明らかなアミノグリコシド系抗菌薬投与歴あり）¹²⁾

この症例の診断のポイントはまず家族歴である。母方に難聴者が多く、特に祖母はストレプトマイシンによる難聴患者である。患者のアミノグリコシド系抗菌薬に感受性が高いという現病歴と実際得られた両側性、対称性、高音障害

型の感音難聴で、耳鳴を伴っているという難聴のタイプもこの遺伝子変異に伴う難聴の特徴と一致している。現在のところ難聴に対する根本的な治療法はない。この患者は現在補聴器を装用しているが、この遺伝子変異による難聴では進行例も認められることから定期的に聴力検査をおこない、経過観察をおこなっている。補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳の適応になることが多い。

7. その他、早期発見と早期対応に必要な事項

(1) 投薬前における患者への説明

一般に、投与前に難聴や耳鳴の有無を十分に問診し、投与前からこれらの症状を有する患者、投与により難聴が生ずるリスクが高い患者には、投与前に耳鼻咽喉科にて聴覚検査を受けておくよう指示する。また、薬剤投与中は難聴や耳鳴などの出現に注意し、これらの症状が生じた際にはすみやかに担当医に相談するよう説明する。

また、アミノグリコシド系抗菌薬に関しては、表1にハイリスク患者を見つけ出すポイントについてまとめた。患者の遺伝的背景に留意しながら家族歴を聞き、副作用を避ける必要がある。

表1. ハイリスク患者を見つけ出すポイント

- ① 家族歴：アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者がいないか？
- ② 家族歴：母系に難聴者がいないか？
- ③ 両側高音障害型難聴、進行性の難聴がないか？

※①の場合、投与前に耳鼻咽喉科において聴力検査を行い、可能であれば遺伝子検査を行い慎重投与する必要がある。②、③の場合、慎重投与が望ましい。

(2) 耳鼻咽喉科への連絡

製剤投与の計画（量および期間）を知らせ、聴覚検査などを依頼する。また難聴出現時には直ちに連絡がとれるようあらかじめ整備しておく。

8. 遺伝子検査

現在、ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異の遺伝子検査は保険適応になっていないが、臨床検査の受託検査として外注検査が可能になっている。

9. 引用文献・参考資料

- 1) Usami S, Abe S, Kasai M, Shinkawa H, Moeller B, Kenyon JB, Kimberling WJ. Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 107: 483-490, 1997.
- 2) Usami S, Abe S, Akita J, Shinkawa H, Kimberling WJ. Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. *Adv Otorhinolaryngol* 56: 203-211, 2000.
- 3) 南 吉昇, 根本聰彦: フロセマイドによると思われた難聴の症例. *日耳鼻* 88: 1193-1199, 1985.
- 4) Schweitzer VG: Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 759-789, 1993.
- 5) 斎藤武久: 抗悪性腫瘍薬による聴覚障害. *JOHNS* 22: 931-935, 2006.
- 6) Usami S, Abe S, Tono T, Komune S, Kimberling WJ, Shinkawa H. Isepamicin sulfate-induced sensorineural hearing loss in patients with the 1555 A→G mitochondrial mutation. *ORL* 60:164-169, 1998.
- 7) 原 晃: 薬剤による難聴の臨床. *日本醫事新報* 4140: 42-47, 2003.
- 8) 高山雅裕, 角南貴司子, 山根英雄: 利尿薬による聴覚障害. *JOHNS* 22: 937-939, 2006.
- 9) 喜連照夫, 青柳 優, 布施健生, 他: シスプラチンによる聴力障害について. *耳鼻臨床 (補)* 51: 57-63, 1991.
- 10) Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto Y, Usami S. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114:153-160, 2005.
- 11) 立木 孝, 南 吉昇: 血管条性難聴の臨床的研究 (その 1) . 利尿薬の臨床. *Audiology Japan* 42: 697-703, 1999.
- 12) 山唄達也: サリチル酸化合物による聴覚障害. *JOHNS* 22: 941-944, 2006.
- 13) Hutchin T, Haworth I, Higashi K, Fischel-Ghodsian N, Stoneking M, Saha N, Arnos C, Cortopassi G. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 21:4174-4179, 1993.
- 14) Cortopassi G, Hutchin T. A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 78: 27-30, 1994.
- 15) Hobbie SN, Bruell CM, Akshay S, Kalapala SK, Shcherbakov D, Böttger EC. Mitochondrial deafness alleles confer misreading of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 3244-3249, 2008.