血管条性難聴の臨床的研究

(その1) 利尿剤難聴の臨床

立木 孝, 南 吉昇
難聴研究所

要旨：1965年 Maher によって始めて報告されてから、現在までの間に文献に見られたループ利尿剤による難聴の症例57例をまとめて紹介し、その臨床経過、転帰、特に聴覚障害の特徴、病態について考察した結果を述べた。本症の聴覚障害が内耳血管条の機能的障害によるものであることは既に多くの実験的研究などから明らかにされているが、人の本症聴覚障害の実態は必ずしも明確ではなかった。今回著者の経験例を考察し、多数の報告例を検討して、本症の聴覚障害には次のような特徴があることを述べた。(1) 急激に発生すること、(2) 両側性、内耳性であること、(3) 回復すること、(4) 障害は全周波数型であること、(5) 再発しうること、の5点である。

この特徴は、原因が血管条にあるのではないかと推測される他の疾患の成因を考察する上で役に立つと結論した。

—キーワード—

利尿剤, 血管条, 難聴

はじめに

ループ利尿剤の副作用に難聴があることを始めて報告したのは1965年, Maher¹⁾である。その後多くの症例が報告されてその大要は明らかになったが、副作用としての難聴の詳細は不明で、オーディオグラムも多くが示されていない。特に我が国においては報告がほとんど無く、著者らの知る限り、臨床例の報告は1985年著者ら²⁾の1例のみである。

そこでその1例を振り返り、文献上の症例を総括検討して本症難聴の臨床像を明らかにすることが本論文の目的である。

われわれの経験した症例について

1984年4月19日、心疾患で内科入院中の76歳女性が、右耳閉塞感と難聴を主訴として耳鼻科に紹介された。鼓膜所見、聴力検査(図1-1)およびその他の検査所見などから、両老人性難聴および右耳管狭窄

症と診断され、通気療法とビタミン剤などの薬物療法をおこなったが、5月31日内科を退院し、当科通院は中止された。

6月半ば難聴が進行したとのことで6月28日来科、図1-2のオーディオグラムが得られ、特発性両側性感音難聴の疑いで経口的にステロイドを投与することとした。

ステロイド開始後聴力は改善し始めたが、この時点(7月3日)で本年2月から毎日フロセミド40ミリグラムを服用していたことを知り、内科と相談の上これを中止、聴力は順調に回復して8月29日ほぼ初診時聴力に復帰した(図1-3)。自記オーディオグラムはJeger II型で、障害部位は内耳と考えられた。結論的に、1)フロセミドの投与と難聴の発生進行との間に時期的関係があること、2)ステロイド投与とフロセミドの中止によって順当に聴力が改善したこと、3)難聴の原因となる要因が利尿剤以外にないこと、などによって、この難聴はフロセミドに

図1 フロセミドによる聴力障害例のオーディオグラム

表1 利尿剤による難聴の症例（文献より）

年	報 告 者	利尿剤の種類	例数	転 帰			
				回復	不変	不明	死亡
1965	Maher, et al ¹¹⁾	EA	1	1			
1966	Schneider, et al ³⁾	EA	5	4		1	
1969	Matz, et al ⁴⁾	EA (NM)	1				1
1969	Pillay, et al ⁵⁾	EA	5	1	1		3
1969	Mathog, et al ⁶⁾	EA (SM)	3		3		
1969	Hanzelik, et al ⁷⁾	EA	1	1			
1969	NG, et al ⁸⁾	EA (KM)	1				1
1970	Johnson, et al ⁹⁾	EA (KM, NM)	4		4		
1970	Schwartz, et al ¹⁰⁾	FR	5	5			
1970	Heidland, et al ¹¹⁾	FR	9	9			
1970	Vergish, et al ¹²⁾	FR	1	1			
1971	Meriwether, et al ¹³⁾	EA (GM, KM)	2	1			1
1971	Lloid-Mostin, et al ¹⁴⁾	FR	1	1			
1971	Venkateswaran ¹⁵⁾	FR	1	1			
1971	David, et al ¹⁶⁾	FR, EA	1	1			
1971	Morrison, et al ¹⁷⁾	FR, EA	1	1			
1973	Carmody, et al ¹⁸⁾	EA	1	1			
1975	Quick, et al ¹⁹⁾	FR	6		6		
1976	Bourke ²⁰⁾	FR	3	1		2	
1976	Matz ²¹⁾	EA	1				1
1978	Rifkin, et al ²²⁾	FR	1				1
1981	Arnold, et al ²³⁾	FR, EA	1				1
1985	Minami, et al ²⁾	FR	1	1			
1988	Ryback ²⁴⁾	EA	1		1		
	sum		57	30	15	3	9

利尿剤の種類中 EA はエタクリン酸, FR はフロセミド, カッコ内は同時投与のアミノ配糖体抗生剤, NM はネオマイシン, SM はストレプトマイシン, KM はカナマイシン, GM はゲンタマイシン

表2 発症型と予後、アミノ配糖体抗生剤の併用との関係

	例 数	回 復	不 変	不 明	死 亡
急性発症	46 (11)	27 (1)	9 (7)	3 (0)	7 (3)
亜急性発症	4 (0)	3 (0)			1 (0)
慢性発症	7 (0)		6 (0)		1 (0)
計	57 (11)	30 (1)	15 (7)	3 (0)	9 (3)

カッコ内はアミノ配糖体抗生剤の併用例

亜急性発症は Morrison ら, Carmody らと Minami らの各 1 例, Rifkin らの死亡例,
慢性発症は Quick らの 6 例と Pillay らの死亡例

よる内耳性難聴であったと診断された。

文献に報告された症例について

(1) 症例報告の概観

Maher (1965) 以来の文献例について、報告年、報告者、使用薬剤と聴力障害の転帰を表 1 に示した^{1~24)}。これらの多くは、耳鼻科医以外の報告であるために、耳科的所見、とくに聴力障害の詳細を知ることが難しかった。この間我が国では南ら²⁾以外にループ利尿剤による聴力障害に関して 3 件の報告^{25~27)}があったが、いずれも聴力障害に関する十分な記載はなかった。

(2) 利尿剤の種類について

ループ利尿剤として始めに使用されたエタクリン酸によって難聴が報告され、ついで耳毒性が少ないとされたフロセミドが使用されたが、これも安全ではなかった。ブメタニドは更に安全であるとされ、文献に症例の報告を見いだせなかった。Tuzel (1981)²⁸⁾は、15dB 以上の聴力悪化はフロセミドの場合は 62 例中 4 例 6.4% で、ブメタニドでは 179 例中 2 例 1.1% であったという。

(3) アミノ配糖体抗生剤の同時投与

アミノ配糖体抗生剤を同時に投与された時は、利尿剤単独の場合と異なり、難聴が急速に起こって回復しないことが多い。表 1 の例でこのような症例は 11 例あった (表 2) が、この 11 例のうち、10 例は難聴が回復しなかった (3 例は死亡)。これは両者の内耳に対する毒作用の相乗効果によるといわれるが、むしろアミノ配糖体抗生剤の直接的な毒作用が、利尿剤によって急激に強く現れたものと考えるのが妥当であろう。利尿剤単独の場合と全く異なり聴力障害は一般に回復しない。

(4) 聴力障害の臨床経過について

報告例をみると、利尿剤による難聴の経過は、3 種に分けられる。第一は急性型で、本剤投与の最初か或いはかなり始めの時期に、通常急速に両側の難聴を起こすもの。第二は亜急性型で、数日から数十日にわたって利尿剤を投与されている時期の間に、徐々に難聴が発生進行していき、ある時比較的急速に高度となるもの。第三は慢性型で、長期にわたって利尿剤を投与されている間に、徐々に聴力が悪化していくもの、である。この三つの型の中では、急性型が利尿剤難聴の代表的なもので症例も多く、表 1 の例では、46 例 80.7% がこの型に属した。亜急性型は 4 例 7.0%、慢性型は 7 例 12.3% であった。

4-1) 代表的な障害の経過について

ループ利尿剤による難聴は一般に次のような急性経過をとる。

最初の本剤投与か、あるいは投与中の比較的早い時期に、急速に両耳に難聴を訴える。難聴は全周波数型の感音難聴で、一般に左右対称性である。投与を中止すると間もなく難聴は軽快して正常に戻る。投与を続けると難聴は進行し、自覚的にはほとんど聾となる。しかしその時期でも投与を中止すれば、聴力は改善して正常に戻る。表 2 に示したように、アミノ配糖体抗生剤を使用していない急性発症型では、死亡 4 例、不明 3 例を除いた 28 例のうち、26 例 92.9% が回復している。

悪化時と回復時のオーディオグラムが得られた 11 耳 (報告者数 4、例数 7、耳数 11) についてそれぞれの重ね合わせオーディオグラム、平均オーディオグラムおよびその差を図 2a, b, c に示した。回復後のオーディオグラムが高音漸傾型を示しているのは、年齢変化によるものと思われる。悪化時と回復時のオーディオ

図2 文献例のオーディオグラム

- a 悪化時の重ね合わせオーディオグラム
- b 回復時の重ね合わせオーディオグラム
- c 平均オーディオグラム

グラムの差 (図 2c の点線) はほぼ水平で、これが全周波数型の難聴であることを示した。

4-2) 亜急性型について

亜急性型は 4 例で、南ら (1985)²⁾、Morrison ら (1971)¹⁷⁾、Carmody ら (1973)¹⁸⁾、Rifkin ら (1978)²²⁾ の各 1 例である。Rifkin の例は死亡したが他の 3 例の難聴は回復した。これらの例の経過を見ると、本態は急性型と同じものと思われる。

4-3) 慢性型について

慢性型は長い期間の間に進行するもので、発見も難しく、治療も困難である。Pillay ら (1969)⁵⁾ の死亡例中 1 例と Quick ら (1975)¹⁹⁾ の 6 例がこれに該当するが、この 7 例はすべて回復しなかった。発症の状況や予後によって、この慢性型が一般的な急性型、亜急性型と障害発生の機序において同じであるとは考え難い。現在の段階では例数が少ないこともあって詳細は不明である。

4-4) 再発について

利尿剤投与による難聴は、回復後再び同様の薬剤を投与すると再発する。エタクリン酸による難聴がエタクリン酸の再投与によって再発した例を Schneider ら (1966)³⁾ が、同じくフロセミドによる例を Venkateswaran (1971)¹⁵⁾ が、エタクリン酸による難聴がフロセミドによって再発した例を David ら (1971)¹⁶⁾ が報告している。このことは難聴が一過性で痕を残さないものであること、また同じ条件が起これば同じ状況がくり返されることを示すもので重要である。

(5) 死亡例の内耳組織について

利尿剤によって難聴になった例が、回復しないまま、あるいは回復したかどうか不明のまま死亡し、その側頭骨を組織学的に検索した結果が 4 例報告されている。

Matz (1969)⁴⁾ の例は 7 日間に 18gr のネオマイシンを経口的に投与された後に 50mg のエタクリン酸を静注されてその 20 分後に難聴となり、難聴が回復しないまま 10 日後に死亡した例で、基底回転の外有毛細胞が消失していたという。Matz はネオマイシンには責任はなく、エタクリン酸の耳毒性は永続性の場合があると述べたが、その後の 20 年の症例の蓄積を見ればこれがネオマイシンの毒作用による難聴であることは明らかであろう。

Meriwether (1971)¹³⁾の例はゲンタマイシンを少量投与されているが、エタクリン酸の通常量の投与後10分で難聴となり、6時間後にそのまま死亡した例で、内耳に組織学的変化は認められなかったという。Meriwetherは同時に同様な難聴が9時間後に回復した生存例も報告しているので、この死亡例はエタクリン酸による一過性の難聴であったと考えて良いと思う。

Matz(1976)²¹⁾とArnoldら(1981)²³⁾の各1例は、いずれもエタクリン酸あるいはフロセミドの投与後高度難聴となり、1～3日後に死亡した例で、いずれも辺縁細胞の変化、浮腫を中心とした血管条の病変を認めている。前者は毛細胞にも変化を見ているが、後者は毛細胞の変化を認めていない。Arnoldらは、これらは動物実験の結果と矛盾しないとしている。

考 察

1) ループ利尿剤による難聴の性質

ループ利尿剤による難聴は報告例を総括的にまとめると次の5項に要約される。

1. 急激に発生すること
2. 両側性、内耳性であること
3. 回復可能であること
4. 全周波数型の難聴であること
5. 再発し得ること

この5項の中で最も特徴的な性質は回復可能なことである。感音難聴は極めて治り難いものであって、ループ利尿剤による難聴が容易に回復することは特別に大きな特徴であり、本症の病態が他の多くの内耳性難聴と異なる特殊なものであることを意味している。

1960年代の後半、本症の臨床例が次々と報告され始めると、動物実験が広く行われるようになり、その多くが、病変が内耳の血管条にあることを示した。血管条の機能の中では内リンパの生成とその電位の維持が最大のものである。ループ利尿剤は、ある条件の下で、血管条の形態的、機能的異常を起こすことが認められたのである。その異常はEPの低下、従ってCMの悪化として現れ、結果として内耳性難聴となる。難聴は高度になりうるが、その障害原因が去れば、多くの場合再びEPは復旧して難聴は治る。

2) 血管条性難聴の特徴

治り得ること以外にも血管条性難聴の特徴はいくつかある。

まず第一にオーディオグラムが全周波数型を示す。回復した難聴では、悪い時のオーディオグラムと良くなった時のオーディオグラムとの差が、その原因による聴力悪化の量と形を示す。図2cを見ると、聴力の悪化は低音部から高音部へと全周波数にわたってほぼ同様な変化量を示している。内耳性難聴の場合、このことは原因となる障害要素が、蝸牛のほぼ全域にわたって及んでいることを意味する。音響外傷や中耳炎性内耳炎の場合などを考えればわかる。第二に、再発し得ることも本症の大きな特徴である。再発することは障害が痕を残さないものであることを示しており、原因や性質を考える上で大きな意味がある。

3) 本症研究の意義について

本症は一般に急性あるいは亜急性の経過をとり、原因が去れば回復することを特徴とする。従ってその意味で臨床的には大きな問題にはならないと思われる。しかし中には慢性の経過をとる場合やまた治療に抵抗して回復しない例も少数ではあるが報告されており、この点更に研究を重ねる必要がある。またアミノ配糖体抗生剤と併用されると急激に高度の難聴になって回復しないことがある。これについても未解決の部分がない訳では無い。

更に一般に内耳性難聴が治癒し難いという現状を考えれば、治る難聴の研究は意味があるといわなければならない。本症の発現機序が血管条の障害にあると考えられることから、他の“血管条と関係があるのではないか”と思われている難聴の臨床に資することも本症研究の意義の一つである。

結 論

われわれが経験したフロセミドによる難聴の1例について述べ、あわせて文献にみられたループ利尿剤による難聴の57例について検討した結果について報告した。特に本症の聴覚障害の特徴と血管条性難聴の一般的な性質、およびその研究の意義について述べた。

(Part 1) On the Diuretic Ototoxicity

T Tsuiki and Y Minami

Audiological Research Laboratory

The ototoxic side effect of the loop-diuretics was first reported by Maher in 1965. Since then, many cases have been reported in the literature and the clinical features of these side effects have been clarified principally. On the otherhand, however, the audiological analysis of the hearing disturbances resulted from this side effect have not yet been performed.

The purpose of this paper is to review the clinical cases appeared in the literature with a special reference to the side effects on hearing and to discuss the principal features of this inner ear lesion.

In conclusion, the authors stated that the following five items were recognized for the special natures of this hearing disturbance. 1) acute development 2) binaural, sensorineural 3) good recovery 4) all frequency affection and 5) possible recurrence.

参考文献

- 1) Maher JF and Schreiner GE : Studies on ethacrynic acid in patients with refractory oedema. *Ann Int Med* **62** : 15-29, 1965
- 2) 南 吉昇, 根本聡彦 : 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
- 3) Schneider WJ and Becker EL : Acute transient hearing loss after ethacrynic acid therapy. *Arch Int Med* **117** : 715-717, 1966
- 4) Matz GJ, Beal DD and Krames L : Ototoxicity of ethacrynic acid—Demonstrated in a human temporal bone—. *Arch Otolaryng* **90** : 152-155, 1969
- 5) Pillay VKG, Schwartz FD, Aimi K, et al : Transient and permanent deafness following treatment with ethacrynic acid in renal failure. *Lancet* **1** : 77-79, 1969
- 6) Mathog RH and Klein WJ : Ototoxicity of ethacrynic acid and aminoglycoside antibiotics in uremia. *New Engl J Med* **280** : 1223-1224, 1969
- 7) Hanzelik E and Peppercorn M : Deafness after ethacrynic acid. *Lancet* **1** : 416, 1969
- 8) Ng PSY, Conley CE and Ing TS : Deafness after ethacrynic acid. *Lancet* **1** : 673-674, 1969
- 9) Johnson AH and Hamilton CH : Kanamycin ototoxicity-possible potentiation by other drugs. *Southern Med J* **63** : 511-513, 1970
- 10) Schwartz GH, David DS, Riggio RR, Atenzel KH and Runin A : Ototoxicity induced by furosemide. *New Engl J Med* **282** : 1413-1414, 1970
- 11) Heidland A und Wigand ME : Einfluss hoher Furosemiddosen auf die Gehörfunktion bei Urämie. *Klin Wochenschr* **48** : 1052-1056, 1970
- 12) Vargish T, Benjamin R and Shenkman L : Deafness from furosemide. *Ann Intern Med* **72** : 761, 1970
- 13) Meriwether WD, Mangi RJ and Serpick AA : Deafness following standard intravenous dose of ethacrynic acid. *JAMA* **216** : 795-798, 1971
- 14) Lloyd-Mostyn RH and Lord IJ : Ototoxicity of intravenous frusemide. *Lancet* **2** : 1156-1157, 1971
- 15) Venkateswaran PS : Transient deafness from high doses of frusemide. *British Med J* **4** : 113-114, 1971
- 16) David DS and Hitzig P : Diuretics and ototoxicity. *New Engl J Med* **284** : 1328-1329, 1971
- 17) Morrison JC, Fort AT and Fish SA : Diuretic induced ototoxicity in pre eclampsia. *J Tenn Med Assoc* **64** : 36-37, 1971
- 18) Carmody JP, Sauer EP and Gladney J : Reversible hearing loss due to ethacrynic acid in occult renal failure. Case report. *Mo Med* **70** : 307-309, 1973
- 19) Quick CE and Hoppe W : Permanent deafness associated with furosemide administra-

- tion. *Ann Otol* **34** : 94-101, 1975
- 20) Bourke E : Frusemide, bumetanide, and ototoxicity. *Lancet* **1** : 917-918, 1976
- 21) Matz GJ : The ototoxic effects of ethacrynic acid in man and animals. *Laryngosc* **86** : 1065-1086, 1976
- 22) Rifkin SI, Quesada AM, Pickering, MJ et al : Deafness associated with oral furosemide. *Southern Med J* **71** : 86-88, 1978
- 23) Arnold W, Nadol JB Jr and Weidauer H : Temporal bone histopathology in human ototoxicity due to loop diuretics. *Scand Aud Suppl* **14** : 201-213, 1981
- 24) Rybak LP : Ototoxicity of ethacrynic acid (a persistent clinical problem). *J Laryngol Otol* **102** : 518-520, 1988
- 25) 浅野 泰, 升谷 寛子, 矢端 幸夫・他 : Bumetanide (CS-380) の臨床知見。著理と治療 **2** : 597-604, 1974
- 26) 近藤 廉平, 坂上 通明, 佐藤 武寿・他 : 末期慢性腎不全における Na およびフロセマイド大量投与療法, とくに聴力障害について。日腎誌 **17** : 855-864, 1975
- 27) 黒川 養一, 高橋 利通, 木村 信行・他 : ループ利尿薬投与により生じたと考えられる聴力障害。麻酔 **41** : 694-695, 1992
- 28) Tuzel IH : Comparison of adverse reactions to bumetanide and furosemide. *J Clin Pharmacol* **21** : 615-619, 1981
- (原稿受付 平成11.10.12)
-
-