シスプラチン難聴の可逆性

塩野 久子¹⁾, 小田 恂¹⁾, 谷野 徹²⁾

佐々木 智¹⁾, 市島 龍¹⁾

¹⁾東邦大学医学部第一耳鼻咽喉科学教室

²⁾汐田総合病院耳鼻咽喉科

要旨：複数回シスプラチンを投与された症例のうち、1 kHz 以上の周波数いずれか一つで15dB 以上の聴力変化のみられた8 例について検討した。8 例全例の4 kHz および8 kHz、または8 kHz のみに聴力低下を認め、そのうち6 例は再投与で聴力がさらに低下した。一方8 例中5 例に低下した聴力の軽快を認めたが、軽快後の平均聴力レベルは4 kHz で12dB、8 kHz で33dB となり、8 kHz より4 kHz で聴力低下が軽快する傾向にあった。さらにシスプラチンの投与を続けると、5 例中4 例は聴力が再低下した。シスプラチン難聴は、いったん聴力が軽快しても再投与により低下する可能性が高く、軽快した聴力の維持は困難と考えられた。また DPOAE において、この聴力変化に一致して一度低下した DP レベルが上昇した症例を認めた。シスプラチン難聴は外有毛細胞機能の障害と関係しており、その障害は回復する可能性があると考えられた。

－キーワード－

シスプラチン、聴力障害、歪成分耳音響放射、外有毛細胞

I. はじめに

白金製剤は、白金電極によって大腸菌の分裂が阻害されたこと¹⁾ から研究が始まり、その DNA 合成阻害作用及び細胞分裂阻害作用から、現在では抗腫瘍剤として泌尿器科・婦人科領域だけでなく、消化器・呼吸器・骨・頭頸部など広範囲の悪性腫瘍に使用されている。白金製剤の代表であるシスプラチンは、腎障害、消化器症状、骨髄抑制などの副作用でもよく知られている薬剤である。主な副作用の一つである聴力障害については多くの検討がなされている一方、聴力低下の回復について検討した報告は文献的にも少ない^{2,3)}。

今回、軽快例の興味ある DPOAE 所見とともに、軽快例を中心としたシスプラチン難聴例を検討したので報告する。

II. 対象・方法

対象は、複数回シスプラチンを投与された症例のうち、投与前後に聴力検査を行い、1 kHz 以上の周波数いずれか一つで15dB 以上の聴力変化のみられた8 例である。軽快時、再低下時にも同様の基準で判定した。8 例の内訳は、男性7 例女性1 例、年齢は7 歳から31歳、原疾患は骨肉腫6 例、他の2 例も悪性骨腫瘍であった。いずれも投与前の聴力は正常で、他に聴力低下の原因がない症例とした。

表1 は、各症例のシスプラチン投与量と投与間隔を示したものである。尚、シスプラチンの投与は点滴静注または動脈内注射で行った。

III. 結果

聴力低下は4 kHz と8 kHz のみで、4 kHz では5 例9 耳、8 kHz では8 例16耳に認められた。4 kHz および8 kHz で低下を認めた症例は5 例で、残り3

上段……投与間隔

表1 投与量と投与間隔

上段……投与量mg/m²

	1 回	2 回	3 回	4 回	5 回	6 回
症例 1 (9 M)	120	3W 120	2M 60			
症例 2 (24 M)	110	2M 110				
症例 3 (15 M)	100	3W 100	2M 80	4M 75	2M 120	
症例 4 (29 M)	100	2W 100	2W 60	8M 100	1M 100	1M 60
症例 5 (31 F)	100	2W 100	3M 110	4M 110	3W 75	
症例 6 (7 M)	80	1W 70	1W 100	4M 70	4M 100	2.5M 70
症例 7 (17 M)	100	2M 60	2M 90	5M 90	2.5M 90	
症例 8 (16 M)	100	4M 100	4M 100	2M 90		

W:週数
M:月数

例は 8 kHz のみ低下していた。また、初回投与後、3 回投与後、5 回投与後にそれぞれ 5 例、2 例、1 例聴力が低下し、投与を続けると 6 例がさらに低下した (表 2)。聴力低下の程度は 4 kHz では 15dB から 35dB、8 kHz では 15dB から 55dB であり、低下後の平均聴力レベルは 4 kHz で 22dB、8 kHz で 41dB となった。それぞれの症例においても 8 kHz の方が 4 kHz より低下していた。尚、初回投与後に聴力の低下した 5 例 (表 1、症例 1 から症例 5) のシスプラチン投与量はいずれも 200mg/m²以下であり、さらにシスプラチンを投与したところ 5 例全例で聴力が再低下した。

一方、シスプラチン投与後にいったん低下した聴力がその後軽快した症例は 5 例 (表 1、症例 1 から症例 5) 認められた。シスプラチン初回投与後に低下した聴力が軽快した症例は 2 例 4 耳、2 回目投与後に聴力が軽快した症例は 1 例 2 耳、同様に 3 回目投与後の軽快例は 2 例 3 耳であった (表 3)。少ない投与回数時に軽快がみられる傾向があったが、その後のシスプラチン投与で 5 例中 4 例 8 耳は再度聴力が低下した。軽快が確認された時期は、投与後 2 週

表 2 投与回数と聴力低下

	1 回	2 回	3 回	4 回	5 回	合計
4 kHz および 8 kHz	4 (4)		1 (1)			5 (5)
8 kHz のみ	1 (1)		1 (0)		1 (0)	3 (1)
合計	5 (5)		2 (1)		1 (0)	8 (6)

() 再投与で悪化した症例

表 3 聴力軽快例

	1 回	2 回	3 回	4 回	5 回	6 回
症例 1	↓ ↑	↓	→			
症例 2	↓ ↑	↓				
症例 3	↓	↓ ↑	↓※	→	↓	
症例 4	↓	→	↓※ ↑※	↓	→	→
症例 5	↓	↓※	→ ↑	→	→	

↓ 聴力低下 ↑ 聴力軽快 → 不変 ※ 一側性

図1 聴力軽快例の聴力変化

間後に軽快した1例を除き2カ月から3カ月後であった。聴力の軽快の程度は4 kHzで15dBから35dB, 8 kHzで15dBから20dBであり, 軽快後の平均聴力レベルは4 kHzで12dB, 8 kHzで33dBとなった。いずれの周波数とも有意に聴力は軽快した(スチューデントt検定, $p < 0.05$) (図1)。また, 5症例とも8 kHzより4 kHzで聴力低下が軽快する傾向にあった ($p = 0.057$)。

なお, 聴力低下・軽快・再低下時の聴力の左右差は1回を除きいずれも15dB以内で, 左右同程度の聴力障害が多いと考えられた。

IV. 症例提示

1例のみDPOAEを施行したが, 聴力低下の軽快を認めたので提示する(図2)。DPOAEの測定はOtodynamics社製のILO-292を用い, 刺激音をF2/F1 = 1.221, F1・F2ともに70dB SPLとした。

症例は9歳男児で, 原疾患は左下腿骨肉腫であった。平成14年3月1日シスプラチン120mg/m²を点滴静注で投与したところ, 同日夕より両側耳鳴, 難聴, 耳閉感を自覚し, 純音聴力検査で両側高音障害型の

感音難聴を認めた。DPOAE所見では, 3, 4 kHzを中心にDPレベルの低下がみられた(図2B)。自覚症状が強いため3月8日よりプレドニゾロンを30mg/dayから内服開始し1週間で漸減, 同時にATP 60mg/day, ビタミンB₁₂ 1.5mg/dayを内服投与したところ, 1週間で自覚症状は消失した。純音聴力検査でも8 kHzを除き聴力レベルは軽快し, DPOAEでのDPレベルの上昇がみられた(図2C)。3週間の休薬後, 3月25日再度シスプラチン120mg/m²を投与した。自覚症状はなかったものの両側聴力は低下し, DPOAEでもDPレベルの再低下が認められた(図2D)。自覚症状がなく, 加えてシスプラチンによる骨髄抑制・肝障害・腎障害・電解質異常などの副作用が強く出現していたためステロイドは投与しなかった。

V. 考察

1. 障害部位

シスプラチンによる内耳外有毛細胞を中心とした障害については多くの報告がある⁴⁻⁶⁾。外有毛細胞第1列目の障害が強く, 感覚毛の変化として現われる。また, この障害は蝸牛の基底回転より上方にいくにつれ軽度となり連続性から散在性にみられる。これに対し内毛細胞の障害はあっても軽度である。その他, ラセン神経節, 蝸牛神経などにも障害が認められることもある。最近, シスプラチン投与直後には, 血管条の障害が主な病変であるとする報告もある⁷⁾。

2. 臨床像

聴力障害の出現頻度は報告により非常に幅広いが, これは対象の条件や判定の差によるものと考えられる。斎藤ら⁸⁾は, 50mg/m²の投与で20dB以上の聴力低下は34%, 25dB以上の聴力低下は13%と報告している。

自覚症状としては, 難聴・耳鳴が主であるが, 幼小児では症状を自覚し表現するのは困難であり, 成人でも会話音域まで障害がおよばないと聴力低下の自覚は困難な場合が多い。また, 加齢変化によって投与前から何らかの蝸牛症状があった場合もその判断は困難となる。

検査所見では, その障害部位からも高音急墜型の内耳性難聴を呈する。多くは両側性だが片側性のこ

図2 シスプラチン投与症例の純音聴力検査と DPOAE 推移
3月1日, 3月25日 シスプラチン120mg/m²を投与した。

ともある。最近では耳音響放射における変化が検討されてきており、軽度の障害でも異常を検出することが指摘されている^{9,10)}。今回報告した症例も聴力低下時および軽快時に DPOAE の変化を認めた。ただ

し、6 kHz を超えるような高音域の障害、中等度以上の感音難聴、中耳伝音機能の異常のみられる症例などでは検出が困難である。従って、小児や投与前の聴力が正常または軽度障害の症例には有効と考え

られるが、現在のところ早期にすべての症例においてシスプラチン難聴を発見するための有効な指標はなく、症状や各種検査などを総合的に判断する必要がある。

3. 聴力障害に影響する因子

シスプラチンの総投与量や一回投与量が多いほど障害は生じやすいとされている^{8,11,12)}が、総投与量より一回投与量の方がより影響するという報告¹²⁾もある。特に、総投与量 $200\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると難聴の出現が増加する傾向にあるという指摘^{11,13)}もある。

また、腎障害などの排泄障害によりシスプラチンの血中濃度が上昇する状態も障害がおこりやすいと考えられ、投与前聴力については低下例に障害が起こりやすく進行しやすいという報告¹¹⁾がある。

小児については年齢の低いほど聴力低下が大きく、特に5歳以下では注意が必要であるという報告¹⁴⁾もあり、蝸牛および血管の未熟さや排泄の遅れを一因としている。一方高齢者も加齢による潜在的な腎機能障害や投与前聴力の低下から障害は起こりやすいと考えられる。

4. 聴力障害の可逆性

斎藤ら⁸⁾は、対象の50%は可逆性であったとしながらも、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ までの少量投与で2クールぐらいまでに可逆性の可能性があると報告している。柏村ら¹⁵⁾はシスプラチン4クール合計 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 投与後の聴力低下例にステロイドを投与し聴力が回復した症例を、大西ら¹³⁾はシスプラチン $106\text{mg}/\text{m}^2$ の動脈内投与後低下した聴力が1カ月後に回復した症例を報告した。渡辺¹¹⁾はシスプラチン総投与量 $100\text{mg}/\text{m}^2$ の症例での聴力改善を、さらに安斎ら¹⁶⁾も一過性の聴力障害を認めた2症例を報告している。

今回報告した症例からは投与回数の少ないほうが軽快しやすい傾向にあったが、軽快した5例いずれも総投与量 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 以上の投与例であり、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 以上でも変動の可能性があるのでと思われる。軽快の時期については動物実験で1カ月以内の回復^{2,3)}が報告されており、5例中4例では投与後2カ月から3カ月後に軽快を確認したという今回の結果より短い結果となっていた。これは、投与後5日から10日で一度検査を行った後は次の検査まで2カ月から3カ月と間隔が長いことと関係していると思われる、検査の時期も変動を確認するには重要な点と考え

られた。できれば投与後1週間前後だけでなく1カ月にも検査を行う複数回の聴力検査が聴力変動の確認のためには望ましいと考えられた。

回復部位については、障害を受けた細胞自体の回復か新しい細胞に置換わるかは不明としながらも、外有毛細胞の回復が報告²⁾されている。また、血管条の回復を認めた報告³⁾もある。これらはシスプラチン難聴の自然回復の可能性を示唆しており、今回報告した症例においても、軽快時のDPOAE所見から外有毛細胞機能の回復を認めた。

ただし、再投与で5例中4例に聴力低下が認められ、軽快しても再投与後の聴力維持は現状では困難と考えられた。

5. 聴力障害の予防

シスプラチンによる副作用にはフリーラジカルあるいは脂質過酸化反応の関与が示唆^{17,18)}されており、シスプラチン難聴に対するフリーラジカルスカベンジャーの効果も検討されてきている。動物実験では効果が確認されているもののシスプラチン難聴に対する臨床的な使用までには至っていない。現在一般には、腎障害の予防のために大量の水分負荷と利尿及びホスホマイシンが使われている程度である。

ステロイドについても、その効果は未だ明らかとは言えない。今回提示した症例の聴力低下の軽快が自然経過によるものかステロイドの影響によるものかは不明であるが、デキサメサゾンの鼓室内投与で聴力障害の軽減が確認できなかった報告¹⁹⁾や、ハイドロコルチゾンの同時投与により聴力障害の程度が高くなった実験報告²⁰⁾があり、後者の原因はステロイドにより血液蝸牛関門の透過性が亢進したためと考察されている。その一方で、シスプラチン4クール投与後に生じた難聴にステロイドを投与したところ聴力が回復した症例報告¹⁵⁾や、21アミノステロイドが直接蝸牛に作用し障害を軽減した実験報告²¹⁾もある。

シスプラチンがキサンチン酸化酵素の活性酸素産生やマクロファージの活性酸素および過酸化水素産生に作用し、フリーラジカルを放出、電位依存性Caチャンネルの阻害、細胞膜の過分極化などにより細胞を障害することが考えられるが、ステロイド自体の持つ膜安定化作用はこの障害を軽減する可能性がある。また、同様にフリーラジカル関与が示唆さ

れている急性音響外傷の動物実験でのプレドニゾロンの蝸牛組織内への移行²²⁾, 蝸牛内のステロイドホルモン受容体の存在²³⁾, メチルプレドニゾロンの有効性²⁴⁾は, シスプラチン難聴に対しステロイドが蝸牛で作用する可能性を残すものと考えられた。

最近では, シスプラチン以外の副作用の少ない白金製剤も使われるようになってきている。カルボプラチンはシスプラチンより聴力障害が生じにくい²⁵⁾とされており, ネダプラチンは腎障害が起こりにくい²⁶⁾とされている。腫瘍に対する効果とその副作用にはまだ十分な見解が得られていないため, 聴力障害についても今後慎重な検討が必要と考えられる。

ま と め

シスプラチン難聴 8 例について検討した。

1) 聴力低下は 4 kHz と 8 kHz に認められた。

2) この聴力低下は 8 kHz より 4 kHz で軽快する傾向にあった。

3) 聴力の軽快した 5 例中 4 例は, 再投与により聴力が低下した。

4) この聴力低下の軽快は, DPOAE での DP レベルの上昇から外有毛細胞機能の回復に関連すると考えられた。

本論文の要旨は第47回日本聴覚医学会 (仙台) において口演した。

Reversibility of Cisplatin-induced Hearing Loss

Hisako Shiono¹⁾, Makoto Oda¹⁾, Tooru Tanino²⁾, Satoshi Sasaki¹⁾, and Ryuu Ichishima¹⁾

¹⁾ 1st Department of Otorhinolaryngology, Toho University School of Medicine

²⁾ Department of Otorhinolaryngology, Ushioda Hospital

Eight patients with cisplatin-induced hearing loss were evaluated. All 8 patients had sensory neural hearing loss at 4kHz and 8kHz or at 8kHz after cisplatin administration. Their hearing

thresholds at 8kHz were remarkably worse than at 4kHz. Hearing loss in 6 patients progressively worsened after successive administration of the drug.

However, 5 patients recovered from their cisplatin-induced hearing loss. The average hearing threshold after recovery was 12dB at 4kHz and 33dB at 8kHz. Hearing thresholds at 4kHz showed a tendency to be better than at 8kHz after recovery. Unfortunately, the hearing in 4 out of 5 patients deteriorated again after cisplatin re-administration.

In DPOAE testing, recovery of DP level paralleled the hearing threshold finding strongly suggested that damage to outer hair cell function was reversible.

参考文献

- 1) Rosenberg B, Camp LV, and Krigas T : Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature* **205** : 698-699, 1965
- 2) Cardinaal RM, De Groot JCMJ, Huizing EH, et al : Cisplatin-induced ototoxicity : Morphological evidence of spontaneous outer hair cell recovery in albino guinea pigs ? *Hear Res* **144** : 147-156, 2000
- 3) Klis SFL, O'Leary SJ, Hamers FPT, et al : Reversible cisplatin ototoxicity in the albino guinea pig. *Neuroreport* **11** : 623-626, 2000
- 4) Nakai Y, Konishi K, Chang KC, et al : Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin. An experimental study. *Acta Otolaryngol* **93** : 227-232, 1982
- 5) 佐藤喜一, 末永 通, 田中克彦・他 : シスプラチン難聴症例の側頭骨病理組織所見。臨床耳科 **10** : 40-41, 1983
- 6) 小山 悟, 加我君孝, 原 誠・他 : シスプラチン使用後難聴をきたした 1 症例の側頭骨病理所見—純音聴力検査とコクレアグラムとの比較—。耳喉頭頸 **67** : 510-514, 1995
- 7) Tsukasaki N, Whitworth CA, and Rybak LP : Acute changes in cochlear potentials due to cisplatin. *Hear Res* **149** : 189-198, 2000

- 8) 斎藤 等, 斎藤 章, 日向 誠・他: シスプラチンの聴力障害。耳鼻臨床 **77**: 1387-1393, 1984
- 9) 立原成久, 大久保英樹, 佐藤重規・他: Cisplatin投与モルモットにおける DPOAE 及び CAP 閾値変化の比較検討。Audiology Japan **40**: 719-723, 1997
- 10) 柏村正明, 佐藤信清, 川浪 貢・他: シスプラチン投与症例における耳音響放射を用いた経過観察。Audiology Japan **38**: 237-242, 1995
- 11) 渡辺聡哉: シスプラチンによる聴力障害の臨床的検討。岩手医誌 **48**: 149-159, 1996
- 12) 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
- 13) 大西裕美子, 深谷 卓, 小田 恂・他: シスプラチンによる内耳障害。耳喉 **56**: 937-942, 1984
- 14) 日野 剛, 浅野 尚, 今野昭義: シスプラチン投与による小児の聴力障害に関する検討。Audiology Japan **38**: 270-277, 1995
- 15) 柏村正明, 佐藤信清, 川浪 貢・他: 白金製剤投与症例における耳音響放射の変化について。Otol Jpn **4**: 738-744, 1994
- 16) 安斎友博, 大谷 巖, 大槻好正・他: シスプラチン難聴に関する臨床的検討。臨床耳科 **13**: 190-191, 1986
- 17) 藤木二郎: 化学療法剤とフリーラジカル—ブレオマイシン, シスプラチン—。Karkinos **3**: 173-182, 1990
- 18) 内藤祐二, 吉川敏一, 近藤元治: 制癌に伴う副作用とフリーラジカル。J Act Oxyg Free Rad **2**: 374-384, 1991
- 19) 村田保博, 田部哲也, 甲能直幸・他: モルモットを用いたシスプラチン聴器障害に対するステロイド鼓室内投与の検討。日耳鼻 **105**: 440, 2002
- 20) 川出和彦, 横井 久, 柳田則之: 抗腫瘍剤 (ナイトロミン, シスプラチン) による蝸牛障害とステロイドの影響。日耳鼻 **89**: 177-191, 1986
- 21) 堀 弘樹, 菅野秀貴: シスプラチンの毒性に対する Lazaroid (U-74389G) の軽減効果に関する実験的研究。日耳鼻 **102**: 8-18, 1999
- 22) 飛田忠道, 瀬成田雅光, 田渕経司・他: 蝸牛組織内グルココルチコイド測定を試み。Otol Jpn **11**: 108-111, 2001
- 23) Rarey KE and Curtis LM: Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. Otolaryngol Head Neck surg **115**: 38-41, 1996
- 24) Takahashi K, Kusakari J, Kimura S, et al: The effect of methylprednisolone on acoustic trauma. Acta Otolaryngol (Stockh) **116**: 209-212, 1996
- 25) Adams M, Kerby IJ, Rocker I, et al: A comparison of the toxicity and efficacy of cisplatin and carboplatin in advanced ovarian cancer. Acta Oncologica **28**: 57-60, 1989
- 26) 古瀬清行, 福岡正博, 浅本 仁・他: 肺非小細胞癌に対する 254-S・VDS 療法と CDDP・VDS 療法との比較臨床試験成績。癌と化療 **19**: 1019-1026, 1992

(原稿受付 平成15.2.10)

別冊請求先 〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

東邦大学医学部第一耳鼻咽喉科学教室
塩野 久子

Reprint request:

Hisako Shiono

1st Department of Otorhinolaryngology, Toho University School of Medicine, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, 143-8541, Japan