フロセマイドによると思われた難聴の症例

盛岡赤十字病院耳鼻咽喉科

南 吉 昇

岩手医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：立木 孝教授）

根 本 聰 彦

A CASE OF HEARING LOSS PRESUMABLY INDUCED BY FUROSEMIDE

YOSHINORI MINAMI, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, Morioka Red Cross Hospital, Morioka

Satohiko Nemoto, M. D.

Department of Otorhinolaryngology, Iwate Medical University, School of Medicine, Morioka

The patient was a 76-year-old female. Because of heart disease she was administered on 40mg tablets of furosemide, a loop diuretic at the department of internal medicine. During taking furosemide, she noticed bilateral hearing loss, which developed into profound deafness. Therefore furosemide was withdrawn, and started treatment of steroid (Rinderon), Methycobal® and other drugs which were considered appropriate for acute sensorineural deafness. As a result, her hearing recovered. The authors described the course of deafness in this case and reviews in the literature. A search of the literature reveals no clinical case of furosemide-induced deafness in Japan, but in Western countries the following three characteristics of furosemide-induced deafness have been revealed. Briefly, (1) it is liable to occur after an intravenous bolus of 1,000 to 2,000mg; (2) hearing loss often occurs immediately or 10 to 20 min. after intravenous administration of the drug; and (3) the disturbance is generally transient, reversible sensorineural deafness that improves toward normal in 4 to 5 hours. Furthermore, the following three factors are considered to be related to the onset of furosemide ototoxicity; (1) dose per unit time, (2) severe renal function impairment, and (3) coadministration of furosemide and an aminoglycoside antibiotics. However, our patient was negative for renal function impairment and aminoglycoside antibiotics, and developed severe deafness after usual oral doses of furosemide. As compared to cases thus far described in the literature, our patient can be considered rather exceptional.

Key words: 感音難聴, フロセマイド, 利尿剤

A88—1193—23502

I 緒 言

フロセマイドは、1964年 Strum らにより開発された塩類排泄性利尿剤で、従来のサイアザイド系利尿剤に比べ、作用時間が短く、用量反応曲線が急峻で塩利尿作用

が強いことや、同じループ利尿剤であるエタクリン酸が聴器毒性が強く、余り使用されなくなっているのに反し、近年臨床で頻用されているフロセマイドの耳毒性について 1970年 Heidland ら¹⁾により初めて発表されて以

来、幾多の報告がみられる。本邦においても中井ら²⁾、草刈ら³⁾等多くの人々によって組織学的あるいは電気生理学的に述べられているが、実際の臨床例についての報告は、著者らが文献を渉猟し得た範囲内では見られなかった。今回我々は、経口的にフロセマイド錠(40mg)を連日服用中に難聴を訴えた症例を経験し、聴力の経過を追跡し得たので、その結果について述べると共に文献的考察を加えて報告する。

Ⅱ 症 例

症例：76歳、女性。

主訴：初診時咽頭痛、再診時右難聴。

現病歴：昭和59年2月6日より心疾患にて内科入院。2月末頃より咽頭痛、耳痛およびしばしば37°C台の発熱を訴えるため3月1日当科を受診した。難聴・耳鳴などの耳症状の訴えはない。局所所見より急性扁桃炎として保存的治療を施行した。その後も内科に入院加療を継続していたところ4月19日になり右難聴、右耳閉塞感、右耳自声強聴を訴えるようになった(この時点で再度詳細に問診したところ2月末頃より難聴気味であったという)。耳鳴はない。

経過：4月19日再診時局所所見では、鼓膜は右光錐短縮、左正常。鼻、咽頭、喉頭には特記すべき異常所見は認められない。

a) 純音聴力検査および自覚症状について

純音聴力検査の結果は図1に示したごとくで、両側感音性難聴の他に右耳に伝音障害が加味されていることが認められた。外来にて通気療法を施行していたが、5月10日頃より自覚的に難聴の増強を訴えたため、15日に純音聴力検査を再度施行した。結果は図2に示したオーディオグラムのごとくに聴力の悪化が認められた。そこで通気の他にメチコパール、ユベラニコチネートなどの薬物療法をも併用した、5月31日内科退院後、6月14日迄前述薬物を服用していた。その後来科しなくなったため服薬を一時中断していたところ、18日より更に難聴の増悪傾向を自覚するようになり、6月28日再度来科した。その際の純音聴力検査は、図3に示したごとく両耳とも聾の状態であった。そのため同日より急性進行性難聴として前述の薬物の他にリンデロン(4mgより漸減療法)を経口的に投与し、外来にて経過を観察した。その後の自覚症状の変化は表1に示した。リンデロン投与開始後4日目頃より自覚的に聴力の改善が認められるようになり、7月3日朝6時起床後より家人の話が分かる程度に聴力

図1 初回オーディオグラム (1984. 4. 19)

図2 オーディオグラム (1984. 5. 15)

は改善した。この時点で2月8日よりフロセマイド錠(40mg)を連日午前7時に1錠服用している事が判明したためその服用を中止させた。7月3日の純音聴力検査結果は図4のa)のごとく回復傾向を示しており、その後図4のb), c)のごとくに更に徐々に回復した。

b) 自記オーディオメトリーについて

聴力が改善し始めた7月3日より自記オーディオメトリー(図5)を施行し、同法にて経過を観察した。図5に示したオーディオグラムより明かなように連続音にて振幅小がみられ、Jerger II型であった。その後の代表的なものを図6のa)およびb)に示した。同図より分か

図3 オーディオグラム (1984. 6. 28)

表1 経過

〈自覚症状〉	〈治療〉
(両耳聾) 6月28日	リンデロン (経口) 4mg/日
聴力改善傾向 7月1日	
フロセマイド 40mg 起床後より 服用中止	
聴力改善著明 (素人の話分かる)	
右耳鳴(キーン) 6月7日	3mg/日
	7月7日
聴力更に改善 11月16日	2mg/日
	1mg/日
右耳鳴(キーン) (軽度) 8月10日	
フラフラ感	
	24
	29
	内服中止

るごとくに経時的に振幅の縮小の程度が軽減しており、8月29日の検査ではほぼ Jerger I 型に復している。

c) 内科治療内容について

2月6日に内科入院後に使用された薬剤は表2に示した。この中で従来より耳毒性を指摘されているものは、ループ利尿剤であるフロセマイド錠(40mg)のみであ

図5 自記オーディオグラム (1984. 7. 3)

上図: 右耳

下図: 左耳

(a) 1984. 7. 3

(b) 1984. 7. 11

(c) 1984. 8. 29

図4 オーディオグラム

図 6 自記オーディオグラム

(a): 1984. 7. 11 (b): 1984. 8. 29

表 2 内科治療内容

アダラート (冠血管拡張剤) 2.6~5.31	
ニトロール (冠動脈拡張剤) 2.6~1 週間	
フロセマイド 1 Tab.(40mg) 2.8~5.31	
毎朝7°に服用	
ベストコール (塩酸セフェノキシム) 1.0g, 2.25~4.24	
チカルペニン (チカルシリンナトリウム) 2.0g	
4.25~5.31	
点滴 (2.6~5.31)	内服薬
5%キリット 300ml	(バキソ, エリミン)
(ストラーゼ, Vit. C.)	(セデス, レスプレン)
(アデラビン9号)	(ゼオエース, ムコダイン)
メイロン	etc.

り、フロセマイド錠は、2月8日より服用を中止した7月2日迄連日1錠服用されていた。内科入院中の諸検査では、入院当初の2日間は若干尿量が少なかった(350~700ml)が、その後は約1000~2000mlであり、血液学的、血液生化学的、腎機能検査などにおいても異常は認められていない。

Ⅲ 考 按

フロセマイドと同じループ利尿剤であるエタクリン酸は、1965年 Maher, J. F. ら⁴⁾ によって初めてその耳毒性についての報告がなされており、それ以来数多くの報告がみられるようになり、その聴器毒性が強い事より、最近ではエタクリン酸にかわってフロセマイドが臨床に頻用されるようになってきた。エタクリン酸と同じループ利尿剤である事より、フロセマイドの耳毒性については当初より危惧されていたが、1970年 Heidland ら¹⁾ が初めて報告して以来、欧米においては幾多の臨床報告例がみられる。しかし本邦においては我々が文献を渉猟し得た範囲内では臨床例についての報告は現在迄見られない。組織学的または電気生理学的には、同じループ利尿剤であるエタクリン酸が可逆的な難聴を来すことが広く知られ、内耳性難聴の病態を知るのに好都合なため多くの実験的報告がなされているのと同じくフロセマイドについても多くの人々により詳細に検討されている。本邦においても中井(1976)²⁾、大橋(1982)⁵⁾ は動物実験においてフロセマイドによる変化は、蝸牛血管条辺縁細胞表

面の内リンパ腔への膨隆、血管条の細胞間隙の拡大、中間細胞の萎縮などが特長的所見であり、通常の血管条の内リンパ分泌作用が正常に営まれていない状態を示し、また血管条の変性はラセン器の変性に先行して発生し、かつラセン器の変化は軽微であると述べている。電気生理学的には、フロセマイドをモルモットに大量静注した場合、中井(1976)²⁾は静注後 ERA を測定し 70, 80dB の音刺激に対して無反応であったものが、1 時間後には正常に回復した事を述べている。更に Mathog ら(1970)⁶⁾、伊達(1984)⁷⁾はフロセマイド投与時、蝸牛マイクロフォン電位だけでなく、EP も低下することを、また、草刈ら(1978)⁸⁾は EP の低下が速やかであり、その障害は大量投与でも 1～2 時間後には投与前のレベルに回復することを示し、フロセマイドによる難聴が動物実験上では一過性の可逆性障害であることを示唆している。これらの事は本症例で一旦聾に陥った聴力が後に改善した事より臨床的にも頷ける事柄と考えられる。

欧米の実際の臨床例の報告についてみると、Heidland らはフロセマイド 1000mg を 40 分以内 (25mg/分) で静注投与した例では 15 名中 9 名に中・高音域の可逆性聴力障害が、600mg を 15mg/分 の割合で注入した場合は 10 名中 4 名に軽度の可逆性の難聴が見られたが、経口あるいは最高 5～6mg/分 のスピードで静注投与した 10 名では大量のフロセマイドでも何ら副作用は認められなかったと報告している。これらの事より Heidland らはフロセマイドによる難聴の発症は dose/time の商の大きさが関係しているのではないかと結論し、フロセマイドの投与量は 4mg/分 の範囲内で行うべきである事を提唱している。Schwartz ら(1970)⁶⁾は、高度腎機能障害者 5 名にフロセマイドを 800～2000mg 静注したところ、4 名に難聴、2 名に眩暈、2 名に耳鳴が発症し、5 時間以内に完全に回復したと述べ、フロセマイドの副作用は一過性であるが、重篤な腎障害のある場合は大量静注する時には聴力障害の原因になり得る可能性のある事を示唆している。Vargish ら(1970)⁹⁾は尿毒症で治療中の 32 歳の男性にフロセマイドを経口的に漸増投与し 3.0g 迄増量したが効果がないために静注投与に変更、初日 200mg を 2 時間毎に 6 回投与、2 日目は 400mg に増量、2 時間毎に 3 回投与したところこの日の 3 回目の投与後 30 分で眩暈、1 時間半後増悪する両側性の難聴に気づいた症例を述べており、この事は静注投与の際の 1 回投与量の問題を提起していると考えられる。Venkateswaren(1971)¹⁰⁾は、49 歳の女性の慢性腎不全患者にフロセマイド 500mg

を 3 分で静注後間もなく難聴に気づいたが、1 時間後には聴力は改善し始め、4 時間後には臨床的に正常に回復した症例を経験した。翌日同量を同様に投与したところ再度前日と同様の経過を呈したが、同症例に対しフロセマイドを 240mg として 5 分間で投与したところ耳症状の発現は認められなかったと述べている。この事は前述の Heidland らと同様に dose/time の値が耳毒性発現の要因である事を示唆していると考えても差し支えないと思われる。Lloyd-Mostyn ら(1971)¹¹⁾は、慢性心疾患患者に対しフロセマイドを 240mg を 2 度、2 日間急速に静注したところ、両側高度難聴に陥ったものが 1 耳は 7 週間の間に徐々に回復したのに反し、他耳は永続性難聴のままであった症例を報告し、場合によっては一過性障害でなく恒久的障害が起こる事もあり得る事を初めて示した。更に Bourke (1976)¹²⁾はフロセマイドを使用して難聴を訴えた 60 歳代の 3 症例を報告しているが、その投与量は 240mg, 160mg, 500mg と比較的少量であった。その中で 160mg 投与例は投与後 90 分で完全に聾に陥ったが、経過を追った 8 時間後迄には聴力は回復しなかったと述べている。このように多くの報告例では、その障害は一過性のものが圧倒的に多く、恒久的な障害は前述の報告中では 2 例しかみられないのに比し、Quick ら(1975)¹³⁾はフロセマイド使用後に発症した永続性難聴の 6 症例を報告している。しかしこの 6 例 (5 例は 5 歳～11 歳迄の小児で、1 例は 50 歳男子) はすべてが重篤な腎疾患で両側腎摘出および脾摘出を施行され、かつ腎移植を受けているという特殊条件下において発生している点が前述の報告とは異なり特徴的である。従来より腎透析および腎移植の後全身に種々の障害が起こり得、聴覚系にも予期せぬ異常が起こり得る事は知られていることであり、特に Quick らの医療施設においては、腎透析あるいは腎移植者の 33% に難聴が出現しているとされている事より、この 6 例に発症した難聴が単純にフロセマイド使用によるものかどうかは疑問であると考えられる。以上のような欧米における臨床例よりそのフロセマイドによる耳毒性発症の特徴 (表 3) についてみると、1) 1000～2000mg という大量静注投与時に発症し易い、2) 発症する聴力障害は静注直後より 10～20 分後に発症する事が多い、3) 障害は 4～5 時間で回復する一過性、可逆性の感音難聴を示すものが多い、という点が考えられ、かつ耳毒性発現の要因 (表 4) として考えられるものとしては、一つには投与量とその注入時間、すなわち単位時間内における投与量が問題であると

表 3 フロセマイドの耳毒性の特徴
(文献上の臨床例において)

投与量: 1000mg～2000mg 以上の静注
発 症: 注入後～10 or 20分以内に発症 1時間で 回復傾向を示し, 4 or 5時間で正常に復す
障 害: 一過性

表 4 耳毒性発現の要因

○投与量と時間(注入速度)
○高度の腎機能障害(腎透析 or 腎移植)
○アミノ配糖体抗生剤との併用

考えられ、Heidland らは静注の場合には投与量は1分間に4mg以下にすべきであると提唱している。その他高度腎機能障害を有する場合やアミノ配糖体抗生剤を併用する場合には、少量でもその相乗作用により聴力障害が発生しやすい事が挙げられている。Coopermann ら(1973)¹⁴⁾は、その論文で正常腎機能者にエタクリン酸50mgを投与して難聴が発症した2例はその2例ともに、アミノ配糖体抗生物質を併用していたと述べている事より、臨床アミノ配糖体抗生剤との併用は慎まなくてはならない。

本症例の場合には、前述のような腎機能障害もなく、アミノ配糖体抗生物質との併用の既往もなく、文献上では非常に稀な錠剤の常用量の経口的服用で、高度難聴を発症したという点で従来の欧米の報告とは異なり特異な点であり、高齢者の場合長期間にわたって反復服用する場合には十分注意を要する事を示唆していると考えられる。

難聴発症の際の投与方法では静注による事が多いが経口的投与によって発症したとする報告はフロセマイドの場合には文献上見受けられず、著者の報告した本症例のみであるが、エタクリン酸の場合には、Schneider ら(1966)¹⁵⁾が経口的に服用して一過性の難聴になった症例を、Pillay ら(1969)¹⁶⁾が永続性難聴になった症例を報告しているので必ずしも経口的投与の場合は絶対的に安全であるとはいえないと思う。

治療は一般的には、フロセマイド使用を中止する事により回復したとする報告が多いが、本症例のごとく進行性で、かつメチコパールなどの服薬を中断した後より難聴が更に増悪し、聾という高度障害に陥った事を考慮に

入れると、発症後はフロセマイドの投与中止と共に、高度急性難聴に準じた治療を並行しながら経過を観察することが良いと考えられる。

IV 結 語

76歳、女性。内科にて心疾患のため、ループ利尿剤であるフロセマイド錠(40mg)を服用中に両側難聴を訴え、その後進行して聾に陥った症例に対し、フロセマイド服用中止と共にステロイド(リンデロン)、メチコパールなど急性感音難聴に準じた治療を施行したところ聴力回復を示した症例を経験したので、その聴力経過について述べると共に、文献的考察を行って報告した。本邦においては、文献上フロセマイドによる難聴発症の臨床例は見受けられないが、欧米の報告によると、その耳毒性発症の臨床上的特徴としては、1) 1000～2000mg という大量静注投与時に発症し易い、2) 発症する聴力障害は静注直後より10～20分後位に発症する事が多い、3) 障害は4～5時間で回復する一過性、可逆性の感音難聴を示すものが多いという3点であり、かつ耳毒性発現の要因としては、1) 単位時間内における投与量、2) 高度腎機能障害を有する場合、3) アミノ配糖体抗生剤を併用する場合が考えられる。本症例の場合は、腎機能障害やアミノ配糖体抗生剤の併用はなく、しかも常用量の経口的服用で難聴が発症、進行して高度となったという点文献上では特異的な例であると思われる。

参 考 文 献

- 1) Heidland A et al: Einfluß hoher Furosemiddosen auf die Gehörfunktion bei Urämie. Klin Wochenschr 48: 1052-1056, 1970.
- 2) 中井義明 他: 利尿剤による蝸牛障害. 内耳生化学 7: 109-111, 1976.
- 3) 草刈 潤 他: 利尿剤による難聴に関する基礎的研究. Audiology Japan 21: 117-122, 1978.
- 4) Maher JF et al: Studies on ethacrynic acid in patients with refractory edema. Ann Intern Med 62: 15-29, 1965.
- 5) 大橋一博: 内耳血管性難聴に関する実験的研究. 阪市医誌 31: 697-711, 1982.
- 6) Mathog RH et al: Ototoxicity of new and potent diuretics. A preliminary study. Arch Otolaryngol 92: 7-13, 1970.
- 7) 伊達敬一: Loop 利尿剤による聴覚障害の実験的研究

- 究. 京府医大誌 93: 69-86, 1984.
- 8) Schwartz GH et al: Ototoxicity induced by furosemide. *New Engl J Med* 282: 1413-1414, 1970.
- 9) Vargish T et al: Deafness from furosemide. *Ann Intern Med* 72: 761, 1970.
- 10) Venkateswaren PS: Transient deafness from high doses of furosemide. *British Med J* 4: 113-114, 1971.
- 11) Lloyd-Mostyn RH et al: Ototoxicity of intravenous furosemide. *Lancet* 2: 1156-1157, 1971.
- 12) Bourke E: Furosemide, Bumetanide and Ototoxicity. *Lancet* 1: 917-918, 1976.
- 13) Quick CE et al: Permanent deafness associated with furosemide administration. *Ann Otol* 84: 94-101, 1975.
- 14) Coopermann LB et al: Toxicity of ethacrynic acid and furosemide. *American Heart Journal* 85: 831-834, 1973.
- 15) Schneider WJ et al: Acute transient hearing loss after ethacrynic acid therapy. *Arch Intern Med* 117: 715-717, 1966.
- 16) Pillay VK et al: Transient and permanent deafness following treatment with ethacrynic acid in renal failure. *Lancet* 1: 77-79, 1969.

稿を終えるにあたり御校閲下さいました恩師岩手医大立木孝教授に感謝致します。なお本論文の要旨は第12回日本臨床耳科学会（於東京）にて発表した。

（原稿受付 昭和60. 4. 27日 急載）

別刷請求先 〒020 盛岡市中央通り 1-2-1

盛岡赤十字病院耳鼻咽喉科

南 吉昇