 薬 物

シスプラチンの聴力障害

斎藤 等¹⁾・斎藤 章¹⁾・日向 誠¹⁾・佐藤 文彦¹⁾
 水越 治²⁾・犬山 征夫³⁾・藤井 正人³⁾・今野 昭義⁴⁾
 小松崎 篤⁵⁾・小西 一夫⁶⁾・三橋 重信⁷⁾・大谷 巖⁸⁾
 坂口 幸作⁹⁾・木田 亮紀¹⁰⁾・宮原 裕¹¹⁾・花島 隆敏¹²⁾
 堀内 正敏¹³⁾・嶋田 文之¹⁴⁾・広川 剛夫¹⁵⁾・竹田 千里¹⁵⁾

Ototoxicity Associated with Cisplatin

Hitoshi Saito, et al.

(Fukui Medical School)

Among the patients who were treated by mainly intravenous infusion of cisplatin with a dose of 10 mg/m² or 50 mg/m² body surface area for one or two courses, audiometric analyses were performed in 46 patients whose audiograms could be obtained before and after the treatment.

A hearing loss of more than 25dB was observed in 13%(6/46) of the patients: 5 (16%) had been given 50 mg/m² and one (7%), 10 mg/m². Hearing impairment at 8000Hz was most conspicuous. Half of the patients with hearing loss recovered to within normal limits. No patient had symptoms of hearing loss and vestibular damage. Only one patient complained of tinnitus.

I. は じ め に

シスプラチン (Cis-diamine-dichloro-platinum, DDP) は、睾丸腫瘍、膀胱癌、卵巣癌などに有効性が認められているが¹⁾、頭頸部の固形癌にもその有効性が検討されつつある。しかし、副作用として聴器毒性が報告されているので^{2)~4)}、昭和57年3月から、全国関連施設からなる研究グループを編成し頭頸部悪性腫瘍に対して、phase II study を行ってきたなかで、聴力障害について検討した。

1) 福井医科大学 2) 京都府立医科大学 3) 慶応義塾大学 4) 秋田大学 5) 東邦大学
 6) 大阪市立大学 7) 久留米大学 8) 福島県立医科大学 9) 日本医科大学 10) 日本大学
 11) 大阪府立成人病センター 12) 東北大学 13) 東海大学 14) 千葉がんセンター 15) 東京医科大学

II) 投与対象および投与方法

頭頸部悪性腫瘍の患者で, 1) 組織学的に頭頸部悪性腫瘍と診断された症例, 2) 測定可能か評価可能病変のある症例, 3) 一般状態(P. S.) が grade 0 ~ 3 か grade 4 でも少なくとも3ヶ月以上生存が期待できる入院患者, 4) 重篤な腎機能障害, 感染症, 脱水症, 高度感音難聴のない症例, 5) 重篤な合併症のない症例, 6) 活動性の重複癌のない症例, 7) 再治療例では, 先行治療終了後4週間以上の期間があり, かつ先行治療の影響の全く認められない症例, の7項目を原則として満たす症例が選ばれた. 投与方法としては, シスプラチンの単独投与であって, 次のA, Bの2法を行った.

〔A法〕

1回 10mg/m² 量 (成人で約 16mg/body) を主

として, 点滴静注で (動注も可) 1日1回5日間連続投与を3週間毎に行った.

〔B法〕

1回 50mg/m² 量 (成人で約80mg/body) を主として, 点滴静注で (動注も可) 3週間毎に行った.

投与上の注意として, 本剤は腎毒性, 悪心, 嘔吐などの副作用が顕著であるので, その軽減方法として, 投与前, 投与時, 投与後を通じて, A法の場合は少なくとも2ℓ以上, B法で5ℓ以上の hydration を行い, 制吐剤や利尿剤を併用した.

聴力障害の判定は, 投与前後の聴力検査の記録がある症例のみで行った.

III. 結

果

57年12月までのシスプラチンの全集積症例数は83例, 制癌効果判定解析対象症例77例であった. 悪性腫瘍に対する奏効率は PR (partial remission) 以上で26/77 (33.8%) であった. なお, その後の追加症例によってこの数字は変化する可能性がある.

聴力検査が施行された症例は55例であったが投与前後の両方に聴力検査が施行されたのは46例であり, その46例 (うち動注2例) について以下の項目について分析した.

1) 投与量と聴力損失発現頻度

何 dB 以上の変動を聴力障害ありと判定するかが問題である. 正常聴力の変動帯がかなりの範囲にみられ, ± 10dB の測定変動はあり得るし⁵⁾, 現に投与後に 20dB の域値下降がみられた例もあったので, 20dB 以上の悪化と 25dB 以上の悪化にわけて検討した.

その結果, 10mg/m² 投与群では, 20dB 以上の悪化は14例中3例 (動注1例), 21%にみられ (損失Hzは表2参照), 25dB 以上になると14例中1例, 7%に聴力障害がみられた. 50mg/m²

投与群では, 20dB 以上の悪化は32例中11例 (動注1例), 34%に, 25dB 以上の悪化は32例中5例, 16%にみられた (損失 Hz の詳細は表2参照). 投与量に関係なく, 全体で 20dB 以上の聴力障害は46例中14例, 30%にみられ, 25dB 以上の聴力障害は46例中6例, 13%にみられた. 60才以上でのそれぞれの発現頻度を調べたが, 特に高令者に障害が発現しやすいことはなかったが, 体表m²当りの投与量が多いほど聴力障害の発現頻度は高かった (表1).

表1 Cis-P 投与量と聴力損失発現頻度

投与量	例数	20dB以上 (%)	25dB以上 (%)
		60才以上 (%)	60才以上 (%)
10mg/m ² 群	14	3 (21%) 1 (7%)	1 (7%) 0 (0%)
50mg/m ² 群	32	11 (34%) 6 (19%)	5 (16%) 2 (6%)
合 計	46	14 (30%) 7 (15%)	6 (13%) 2 (4%)

2) 投与後の最大聴力損失

20~25dB の聴力損失が最も多かったが、最も大きい損失は前後の差で 60dB (50mg/m²) の 1 例があった (図 1)。

3) 聴力障害の病態

20dB 以上の聴力損失を示したのは 14 例 16 側であったが、7 例 8 側 (50%) は回復し、一過性であった。8 kHz の聴力低下が最も強かったが、0.25kHz 4 例、0.5kHz 3 例、1 kHz 6 例、2 kHz 3 例、4 kHz 6 例、8 kHz 6 例と、各周波数にほぼ平均して発生していた (表 2)。

A, B 2 法の投与量別に、平均聴力損失を比較したが、50 mg/m² までの投与量では特に有意

差はみられなかった (図 2)。

高齢者の聴器毒性の方が若年者より強いとの報告があるので³⁾、59 才以下と 60 才以上で比較したが、本研究の投与量範囲では、症例数も少ないので、特に差はなかった (図 3)。

4) 利尿剤と聴力変動

フロセミドなどの利尿剤とアミノ配糖体抗生剤の併用によって障害が促進されることが知られているので⁶⁾、フロセミド併用群 (15 例) とマンニトール併用群 (19 例) の中で、聴力変動 (障害) あり群と変動 (障害) なし群を比較したところ、これら使用しない非併用群の場合の聴力変動あり群との発生率 (%) の間に差はみ

図 1 Cis-Platinum 投与後の最大聴力損失

図 2 投与量別平均聴力損失

図 3 年齢別平均聴力損失

表2 聴力損失の病態

No.	投 与 量	年 令	左 右	聴力損失 dB と Hz						クール数	回数
				0.25k	0.5	1	2	4	8		
1	10mg/m ²	46	○	25	20	30 (-)	20	35	20	2	
2	"	49	○	0	0	0	0	20	10	2	○
3	"	61	○	0	0	20	0	0	0	1	
4	50mg/m ²	40	○	0	0	25	20	20	0	2	○
5	"	43	○	5	10	5	10	10	20	2	○
6	"	50	○	0	0	0	5	0	30?	2	
7	"	50	{ ○	0	0	0	0	0	60 (+)	3	
8	"		○	0	0	0	0	0	30		○
9	"	59	○	20	10	20	10	15	15	2	○
10	"	63	○	25	10	0	0	5	10	2	
11	"	66	{ ○	10	10	25	20	25	20	3	○
12	"		○	20	0	0	5	5	0		○
13	"	68	○	0	5	0	15	20	5	2	
14	"	70	○	5	5	0	5	20	0	2	
15	"	72	○	10	20	20	15	10	0	2	○
16	"	74	○	5	20	0	0	0	0	1	
合 計			6 10	4	3	6	3	6	6		8
平均損失 (dB)				23	20	23	20	23	30		

○印は 30dB 以上の最終値。(-)骨導低下なし, (+)骨導低下あり, ? 不明.

25dB 以上の損失にはアンダーラインをつけた。投与前より良くなった場合も 0 とした。

表3 利尿剤と聴力変動

利 尿 剤	変動あり群 (%)	変動なし群 (%)
フロセミド*1	4 (24)	11 (31)
マンニトール*2	6 (38)	13 (37)
使用せず	6 (38)	11 (31)

*1最大20mg I. V. *240 g/日

られなかった。すなわちシスプラチンの今回の投与量では利尿剤による併用相加効果はみられなかった(表3)。

5) 自覚的聴覚副作用

57年12月までの中間的集計では、食欲不振63%、悪心嘔吐61%、全身倦怠感36.6%、発熱13.6%、下痢11.3%などの副作用は多かったが、自覚的な難聴発現は1例もなく、ただ耳鳴が1例(1.4%)にみられたのみであった(表4)。

表4 副作用発現率 (自覚症状)

副作用症状	対象症例数	発現例数	発現率 (%)
悪心・嘔吐	77	47	61.0
食欲不振	73	46	63.0
下痢	80	9	11.3
耳鳴	71	1	1.4
難聴	66	0	0.0
神経障害	78	1*	1.3
全身倦怠感	71	26	36.6
皮膚障害	80	1**	1.3
脱毛	79	3	3.8
発熱	81	11	13.6***
頭痛	80	1	1.3

*味覚異常

**湿疹

***3日以内でかつ38℃以上のものは3.7%

IV. 考 察

1) 投与量と聴力障害発生頻度について

過去の報告を通覧してみると¹⁾²⁾³⁾⁷⁾⁸⁾, 聴力障害の頻度は0%から91%と報告されており, 投与量も色々であることもあって, 大変その差が大きい. しかし, 50mg/m²量では聴力異常が約30%¹⁾との報告と, 今回の同投与量で20dB以上の変化34%とはよく一致している(表1). しかし, 今回のオーディオグラムの変動幅から考えて, 25dB以上の変動, すなわち13%の発生率の方がより正確な発生頻度と考えられる. また, 投与量依存性と集積性も報告されており, 100mg/m²以上(または3.0mg/kg以上)の high-dose regimen におこりやすく87% (120mg/m²)⁹⁾や90% (3.0mg/kg)との報告²⁾もある. しかし, 4.0mg/kg以下では心配なく, 4.0mg/kg以上になると発生頻度が増加する¹⁰⁾との報告もあることから, 3~4 mg/kg (100~150mg/m²)以上の投与が危険投与量と考えられる. 今回の成績でも50mg/m²の方が10mg/m²より発生頻度は増加していた. 蓄積性については, 今回の集計ではせいぜい3クールまでであったこと, 1クール目で20dB以上の変動がすでに14例中8例に

みられたこと, などから不明である.

2) 好発周波数について

アミノ配糖体抗生剤のように, 特異的に高周波から障害されることは少ないが, 投与量が増加すると低周波数よりも高周波数領域の障害性が強いとの報告が多い²⁾³⁾. しかし, 8kHzよりも2kHzの易傷性が最も敏感であるとして, シスプラチン治療中はまず2kHzを注意すべきとの報告もある⁷⁾. 今回のわれわれの成績では各周波数に平均して軽度障害があったが, 高度障害はやはり8kHzにみられ, 過去の報告の指摘する事実とはほぼ同じであった.

3) 可逆性について

聴力障害は可逆性であるとの報告¹¹⁾もあるが, high-dose ではみられない. 今回の14例16側のうち8側(50%)は可逆性であった. 20dB以上の変動は普通の正常変動域を越えていると考えられるので, やはり50mg/m²までの少量投与で, 2クールぐらいまでに可逆性の変動があり得るといえる.

4) 年齢と聴力障害

若年者は高齢者に対し, 同じ投与量でも聴力

障害が少ないとの報告があるので²⁾³⁾, 本研究でも60才以下と以上で比較してみたが, 有意差はなかった. これは投与量が少ないためと考えられる.

5) 一側性聴力障害について

今回の16側の聴力障害のうち12例が1側性の变化であるが, 8kHzでは1側性のことが多い³⁾との報告や, 1側性もあり得るとの報告¹²⁾もあるので, 投与量の少ない場合には存在するものと考えられる.

6) 前庭障害について

100mg/m²量を6ヶ月間に合計800mg投与された67才の患者がカロリックテストに反応が悪くなり(右側強度), 同時に右側で0.25Hzから4kHzまで25dB, 左側で3kHzから8kHzにかけての15dBの聴力損失をきたした1例が報告¹²⁾されているがその他の報告はない¹³⁾ので, 前庭障害はほとんどないと考えて良い. 本研究においても前庭症状の訴えはなかった.

7) 動注例と聴力障害

動注例で聴力障害を示したのは, 10mg/m²と50mg/m²の各1例で, いずれも20dBの軽度の障害のみであり, 最終検査以後の検査がないので可逆性の点については不明である. しかし, 動注側と障害側とは一致していた.

8) 腎機能と聴力障害

BUNが投与前後に正常範囲($8 \leq \text{BUN} \leq 19\text{mg/dl}$)を越えるか, または血清クレアチニンが投与前後に正常範囲($0.4 \leq \text{クレアチニン} \leq 1.4\text{mg/dl}$)を越えた症例の19例中, 20dB以上の聴力低下を示した例は9例, 47%であったのに対し, 投与前にいずれも正常範囲であった25例中聴力低下を示したのが5例, 20%であった. やはり腎障害側に発現率は高かったが, 60dBという最も悪化を示した例はほんの軽度の腎機能の悪化(BUN 13→22mg/dl, クレアチニン 1.3→1.6mg/dl)を持っているのみであった. 過去の報告でも腎障害例に難聴発現率が高い¹³⁾.

V. 結 語

シスプラチンの10mg/m²および50mg/m²量の主として点滴静注療法を行ったなかで, 投与前後の聴力検査の施行された46例について, 聴力障害の実態について分析した. その結果, 25dB以上の聴力低下を示したのは, 全体で13% (6/46)にみられた. このうち50mg/m²投与群は5例(16%), 10mg/m²投与群では1例(7%)の発生率で投与量が多いほど聴力障害発生率も増加するようであった. 250Hzから8kHzまでの各周波数の障害がみられたが, 8kHzの方が変動幅は大きかった. 約半数は可逆性の聴力低下であり, 片側性が多く, 高齢者に発生しやすいこともなかった. 自覚的には耳鳴が1例のみで, 難聴や前庭機能障害の訴えはなかった.

以上シスプラチンの50mg/m²量で2クールまでの投与量なら聴力障害は軽微であった.

本論文の要旨は28回日本オージオロジー学会において発表した.

参 考 文 献

- 1) Rozenzweig, M., Von Hoff, D.D., Slavic, M. and Muggia F.M.: Cis-diamminedichloro-platinum (II). A new anticancer drug. *Annals of Internal Medicine*. 86: 803~812, 1977.
- 2) Hayes, D.M., Cvitkovic, E., Golbey, R.B., Scheiner, E., Helson, L. and Krakoff, I.H.: High dose cis-platinum diamine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*. 39: 1372~1381, 1977.
- 3) Helson, L., Okonkwo, E., Anton, L. and Cvitkovic, E.: Cis-platinum Ototoxicity. *Clinical Toxicology*. 13: 469~478, 1978.
- 4) Nakai, Y., Konishi, K., Chang, K.C., Oha-

- shi, K., Morisaki, N., Minowa, Y. and Morimoto, A. : Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin. An experimental study. *Acta Otolaryngol* 93 : 227~232, 1982.
- 5) 立木 孝 : 聴力検査, 7~9 p, 南江堂, 1972.
 - 6) Mathog, R.H., Thomas, W.G. and William, R.H. : Ototoxicity of new and potent diuretics. *Arch Otolaryngol* 92 : 7~13, 1970.
 - 7) Flaming, S.M., Peters, G.M., Weaver, A. W., Al-Sarraf, M., Schumacher, M.E. and Carey, M.K. : Ototoxicity associated with cis-platinum in three chemotherapy multi-drug regimens. *Cancer*. 51 : 610~613, 1983.
 - 8) 犬山征夫, 堀内正敏, 甲能直幸. 増野精二, 藤井正人, 大築淳一, 高岡哲郎 : 頭頸部癌に対する N K-801 (Cisplatin) の効果について. *耳鼻臨床* 74 : 2701~2711, 1981.
 - 9) Sako, K., Razack, M.S. and Kalnins, I. : Chemotherapy for advanced and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck with high and low dose cis-diammine-dichloroplatinum. *Am. J. Surg.* 136 : 529~533, 1978.
 - 10) Lippman, A.J., Helson, C., Helson, L. and Krakoff, I.H. : Clinical trials of cis-diammine-dichloroplatinum. *Cancer Chemother. Rep.* 57 : 191~200, 1973.
 - 11) Highby, D.J., Wallace, H.J., Albert, D. and Holland, J. F. : Diamminodichloroplatinum in the chemotherapy of testicular tumors. *J. Urol.* 112 : 100~104, 1974.
 - 12) Schaefer, S.D., Wright, C.G., Post, J.D. and Frenkel, E.P. : Cis-platinum vestibular toxicity. *Cancer*. 47 : 857~859, 1981.
 - 13) Piel, I.J., Meyer, D., Perlia, C.P., et al. : Effects of cis-diammine dichloroplatinum on hearing function in man. *Cancer Chemother. Rep.* 58 : 871~875, 1974.

原稿到着 : 昭和59年2月13日 急載

別刷請求先 : 斎藤 等

〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23の3
福井医科大学耳鼻咽喉科学教室