研 究

Cisplatin の聴器毒性について

森田 一郎・細川 智
平出 文久・井上 鐵三

Cisplatin Ototoxicity

Ichiro Morita, Satoru Hosokawa,
Fumihisa Hiraide and Tetsuzo Inouye
(National Defense Medical College)

The electrophysiological and histopathological changes in the cochleas caused by the administration of cis-DDP (cis-diamminedichloroplatinum) were studied in guinea pigs. Hearing function was evaluated by ABR, and morphological studies were conducted by scanning electron microscope. The sensitivity of the cochlea to cis-DDP was dose-dependent. Hearing impairment was stronger in the group treated with a single high dose than in the group treated with multiple injections, and it was stronger in the group given 4 doses of 3 mg/kg cis-DDP twice a week than in the group given 12 doses of 1 mg/kg. Recovery of the ABR occurred in some animals given a single dose of 9 mg/kg cis-DDP intramuscularly. The outer hair cells in the basal and second turns were mainly damaged, especially those in the first and the second rows. The inner hair cells were rarely damaged. There was a close correlation between the loss of cochlear hair cells and suppression of ABR; however, mild cochlear damage was observed in the guinea pigs which had no hearing impairment.

は じ め に

シスプラチンは睾丸腫瘍、膀胱癌、卵巣癌、子宮癌など泌尿生殖器系悪性腫瘍や頭頸部癌などにその抗腫瘍性が認められ、近年広く臨床応用されているが、その毒性として骨髄抑制、腎毒性、胃腸障害とともに聴器毒性が報告され¹⁾、臨床的にも動物実験によっても近年その報告が積み重ねられている。今回われわれはこのシスプラチンをモルモットに投与して聴性脳幹反応（以下ABR）による聴覚生理学的変化を経時的に観察し、走査型電子顕微鏡を用いて蝸牛障害の状態を形態学的に観察し、電気生理学的変化と形態学的変化との相関について検討することを目的とした。

実 験 方 法

体重300~600 gのプライエル耳介反射正常な白色成熟モルモットを用い、1回大量投与群と少量分割投与群に分けた。1回投与量は12.5 mg

/kg、9 mg/kgおよび7 mg/kgの3通りで、分割投与は総量を12 mg/kgとして、1 mg/kg、2 mg/kgおよび3 mg/kgをそれぞれ12回、6回および

4 回に分けて 3～4 日毎に筋注する方法をとった。

ABR はモルモットをネンブタール 25～35 mg/kg 腹腔内注射により麻酔し、針電極を用いて記録した。すなわち、陰極を眉間正中部に、陽極を頭頂部に、そしてアースを体幹皮下におく正中誘導を用い、測定は電氣的に遮蔽された部屋で行なった。音刺激装置としてはダナジャパン DA-505 を用いて、4KHz の正弦波をクリック音としてスピーカー (ONKYO-D3020 A) より発生させて、フリーフィールドで 1 m の距離にモルモットを置いた。最高 90dB SPL までの音を聞かせ、フィルターを 0.3KHz から 5KHz に設定して誘導電位をプリアンプリファイヤーと DC アンプリファイヤーで増幅し、解析時間を 10msec として誘導波形を X-Y レコーダー (WX-441) で記録した。加算回数は 64 回および 256 回を基本として、 N_1 潜時の明らかに確認できる最小音圧レベルを域値として求

め聴力レベルとした。

シスプラチン投与前に ABR を記録し、1 回大量投与群では投与後 2 日目および 7 日目に ABR を記録した。分割投与群では総量投与終了日から 3～4 日後に ABR を記録した。ABR の記録終了直後にモルモットを断頭し、迅速に蝸牛を含む骨包を摘出して走査型電子顕微鏡用の試料を作成した。すなわち、骨包を開いて蝸牛を露出し、蝸牛頂を破壊した後に蝸牛窓より 2.5% グルタルアルデヒド液で蝸牛内を還流して 24 時間から数日間同液内で固定した。次に 1% オスミウム酸カコジレート緩衝液で 2 重固定し、エタノール上昇系列 (45～99%) で脱水し、酢酸イソアミル液に置換後臨界点乾燥をした。さらに、実体顕微鏡下に蝸牛の骨壁を破壊して膜迷路を露出し、らせん器を観察するようにトリミングを行なって、イオンスパッタリングで金コーティングをした後に走査型電子顕微鏡 (JSM-T20) で観察した。

結 果

各投与群について域値の変動をみると、1 回

大量投与群では投与量と障害の程度との間に相

図 1 12.5mg/kg 投与群で 2 日目に 70dB SPL まで域値が上昇した例 (横軸は 10 msec, 縦軸の 1 目盛は 0.3 μ V)。

関がみられた。12.5mg/kg 投与群では全例が 2 日目、7 日目、9 日目で 50dB SPL 以上の域値の上昇を示し、7 日目でもほとんど変動がなかった (図 1)。9 mg/kg 投与群では域値に変化のないものから、12.5mg/kg 投与群と同様に 50dB SPL 以上の上昇を示すものまであり、個体による差がみられ

図 2 9 mg/kg投与群で中等度に域値が上昇した例.

図 3 9 mg/kg投与群の無変化例.

た(図2, 3). また, 7日目で域値の回復を示すものも認められた(図4). 7 mg/kg投与群では域値に変化のないものと, 軽度低下するものがあった. 中に2日目で変化がなく, 7日目で50dB SPL まで域値が上昇したものがあったが断頭後中耳骨包内に中耳炎の所見がみられた(図5). 少量分割投与群をみると, 1 mg/kg

12回投与群では域値に変動がみられず, 2mg/kg 6回投与群では10~20dB SPL と極軽度の域値の上昇がみられた. さらに, 3 mg/kg 4回投与群では20~30dB SPL とその障害の程度が増したが, 1回大量投与群に比べると障害の程度は軽くなっていた(図6).

形態学的な変化は主に外有毛細胞にみられ,

図4 9 mg/kg投与群の回復例.

図5 1回大量投与群の聴力域値の変動. 投与前の域値を0dB SPLとした.

内毛細胞にはほとんど障害がみられなかった (図7~10). 12.5mg/kg 1回投与群では基底回転と第2回転が主に障害され, 第1, 2列の聴毛の消失あるいは変性が連続性または散在性に見られたが, これらの変化は上方回転にいくに従って軽度となった. 9mg/kg 投与群では基底回転と第2回転に聴毛の消失あるいは変性が散

在性に見られ, 障害の程度は 12.5mg/kgに比べて軽度であった. また, 外毛細胞が第1列を中心に侵されているものが多かったが, 第3列の障害の強いもの, 第1列から第3列まではほぼ均等に障害されるものもあった. 7mg/kg 投与群では基底回転に散在性の聴毛の変性や消失がみられ, 障害の程度は極軽度であった. 聴毛の

図6 少量分割投与群の聴力域値の変動.

図7 12.5mg/kg投与群. 基底回転の外有毛細胞を示す (×3,500).

図8 12.5mg/kg投与群. 第2回転の内・外有毛細胞を示す (×1,000).

障害の割合を回転別に棒グラフで表わしたもののいくつかを図11に示した。

少量分割投与群では、3 mg/kg 4 回投与群で第2回転まで散在性の外有毛細胞の障害がみられたが、2 mg/kg 6 回投与群ではこれらの変化はほとんど基底回転に限られ、1 mg/kg 12回投与群ではさらに障害の程度は軽かった。すなわち、これらの形態学的な変化は基底回転で最も強く、上方回転に行くに従って軽度となり、1 回投与量の多いものほど障害が強くなる傾向が

得られた。また、域値の上昇の大きいものほど変化が強いが、域値に変化のなかったものにも軽度の聴毛の変性や消失がみられた。

図9 9 mg/kg投与群. 第2回転の内・外有毛細胞を示す (1×1,000).

図10 7 /kg投与群. 基底回転の内・外有毛細胞を示す (×1,000).

図11 聴毛の障害の割合を回転別に棒グラフで表わした。

考 察

シスプラチンの聴器毒性は臨床的には耳鳴、難聴が主な症状であり、高周波領域から障害されていくのが特徴である²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。聴覚障害は投与量に比例して重篤となり、1回大量投与の方が持続点滴静注や小量分割投与よりも障害の程度が強い²⁾³⁾⁵⁾⁶⁾。そして、腎障害があると聴覚障害の程度が強くなるという³⁾。また、聴力低下が一過性で可逆性を示す場合もある⁴⁾⁵⁾。

動物実験は主にモルモットを用いて行なわれている。投与方法および聴力検査の方法による差異はあるが、1回投与によって聴力障害を惹起するのに必要なシスプラチンの量は10から12.5mg/kg⁷⁾⁸⁾⁹⁾であり、少量の分割投与では総量で12~40mg/kg⁸⁾¹⁰⁾である。本実験の結果から1回投与によって確実に聴力低下を来す量は12.5mg/kgであり、9mg/kgと12.5mg/kgとの間にED₅₀がある。少量分割投与群をみると1mg/kg 12回投与群と2mg/kg 6回投与群ではほとんど聴力障害は起こらず、3mg/kg 4回投与群では軽度の聴力低下がみられた。この結果から総量は同じでも1回投与量が少ないほど聴力障害が起きにくいといえる。

形態学的には障害は主に外有毛細胞に起こり、基底回転、第2回転の順に障害され上方回転にはほとんど障害はみられない⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。また、内側第1列から障害されるという⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

¹³⁾。本実験でもこれらの外有毛細胞の障害は基底回転に最も強く起こり、量が増加するにつれて障害の程度は強くなり、上方に及んでいくことが観察された(図11)。この理由としてScott¹¹⁾は基底回転に近いほど血流が多いとか、基底回転ほど血流が遅いなどの点を挙げている。また、シスプラチンは有毛細胞を散在性に障害するのが特徴とされている⁹⁾¹⁰⁾が、大量投与では連続性となることが本実験より観察された。

モルモットのABRで可逆性を示したり⁹⁾、サルを用いた実験で聴力像に可逆性を示した¹²⁾という報告があるが、本実験でも9mg/kg 1回投与群の中に域値が回復したもの(図4, 5)があり、シスプラチンの聴覚障害には可逆性を示すものがあることが示された。

電気生理学的変化と形態学的変化との関係を見ると各投与群で域値の上昇の大きなものほど形態学的な障害の程度も強く、よく相関している。しかし、ABRで域値の上昇のなかったものにも形態学的には外有毛細胞の変性がみられており、形態学的な変化の方が鋭敏であると思われる。シスプラチンの蝸牛障害には有毛細胞以外にらせん神経節と蝸牛神経の変性がある²⁾というが、聴覚障害の程度や可逆性を論ずる上で今後蝸牛神経についても検討が必要と思われる。

ま と め

1. シスプラチンをモルモットに投与して電気生理学的にはABRを記録し、形態学的には走査型電子顕微鏡を用いて蝸牛障害の状態を検討した。
2. 蝸牛障害には量的依存性が認められた。また、総量が同じでも分割投与の方が障害が少なく、分割投与で総量が同じでも1回の投与量が少ないほど障害は少なくなった。
3. 聴力の変化に可逆性を示すものがあった。
4. 形態学的には基底回転、第2回転の外有毛細胞が主に障害され、内有毛細胞はほとんど障害されなかった。
5. 生理学的な変化と形態学的な変化はほぼ相関したが、聴力に変化のないものや回復を示したものにも軽度の形態学的な変化がみられた。

参 考 文 献

- 1) Lippman AJ, et al : Clinical trials of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875). *Cancer Chemother Rep* 57 : 191~200, 1973.
- 2) Strauss M, et al : Cis-platinum ototoxicity : Clinical experience and temporal bone histopathology, *Laryngoscope* 93 : 1554~1559, 1983.
- 3) Piel IJ, et al : Effects of cis-diamminedichloroplatinum (NSC-119875) on hearing function in man. *Cancer Chemother Rep* 58 : 871~875, 1974.
- 4) Aguilar-Markulis NV, et al : Auditory toxicity effects of long-term cis-dichlorodiammineplatinum II therapy in genitourinary cancer patients. *J Surg Oncol* 16 : 111~123, 1981.
- 5) Reddel RR, et al : Ototoxicity in patients receiving cisplatin : Importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep* 66 : 19~23, 1982.
- 6) Vermorken JB, et al : Ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum(II) : Influence of dose, schedule and mode of administration. *Eur J Cancer Clin Oncol* 19 : 53~58, 1983.
- 7) Kommune S, et al : Pathophysiology of the ototoxicity of cis-diamminedichloroplatinum. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89 : 275~282, 1981.
- 8) Fleischman RW, et al : Ototoxicity of cis-dichlorodiammine platinum(II) in the guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 33 : 320~332, 1975.
- 9) Nakai Y, et al : Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin. An experimental study. *Acta Otolaryngol* 93 : 227~232, 1982.
- 10) 村上嘉彦, 他 : Cisplatin の聴器毒性について—第1報, 蝸牛ラセン器の病態—. *耳展* 23 : 521~526, 1980.
- 11) Scott EA, et al : Cis-diamminedichloroplatinum (II) ototoxicity in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89 : 638~645, 1981.
- 12) Stadnicki SW, et al : Cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) : Hearing loss and other toxic effect in rhesus monkeys. *Cancer Chemother Rep* 59 : 467~480, 1975.
- 13) Konishi T, et al : Ototoxicity of cis-dichlorodiammine platinum (II) in guinea pigs. *Am J Otolaryngol* 4 : 18~26, 1983.

原稿到着：昭和59年8月28日
別刷請求先：森田一郎
〒359 所沢市並木3-2
防衛医科大学耳鼻咽喉科学教室