

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

難聴

(アミノグリコシド系抗菌薬、白金製剤、  
サリチル酸剤、ループ利尿剤による)

平成22年3月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

#### ○社団法人日本耳鼻咽喉科学会マニュアル作成委員会

竹中 洋	大阪医科大学学長
小林 俊光	東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座 耳鼻咽喉・頭頸部外科学教授
原 晃	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻 聴覚平衡機能制御医学分野教授
高橋 姿	新潟大学大学院医歯学総合研究科感覚統合医学講座 耳鼻咽喉科学分野教授
宇佐美 真一	信州大学大学院医学系研究科・医学部耳鼻咽喉科学教授
萩森 伸一	大阪医科大学感覚器機能形態医学講座耳鼻咽喉科学 准教授

(敬称略)

#### ○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践 医療薬学講座教授
大瀨 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病 院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授

鈴木	義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田	康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学病院医学部長・神経内科主任教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾常任理事・薬学部教授
金澤	實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院名誉院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備をおこなうとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者および臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいていただきたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

#### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

#### 【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

#### 【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

#### 【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

#### 【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)

## 難聴

英語名 : Drug-induced hearing loss

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置しておくとう重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療をおこなう上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

「難聴」は中耳炎の方や高齢者によくみられる症状ですが、医薬品によって引き起こされる場合もあります。原因になりやすい医薬品は、ストレプトマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシンなどのアミノグリコシド系（抗結核薬）という抗菌薬やシスプラチンという抗がん剤、アスピリンなどのサリチル酸剤という解熱消炎鎮痛薬、フロセミドに代表されるループ利尿剤などです。何らかのお薬を服用、注射していて、次のような症状がみられた場合には、医師または薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

「聞こえづらい」、「ピーやキーンという耳鳴りがする」、「耳がつまった感じがする」、「ふらつく」

## 1. 薬剤による難聴とは？

耳は外耳、中耳、内耳に分けられます。外耳、中耳は音、すなわち空気の振動を伝え、内耳はそれを電気信号に変える役割があります。このうち、薬剤による難聴は、医薬品によって内耳が傷害を受けた結果生じます。代表的なものとしてアミノグリコシド系抗菌薬（ストレプトマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシンなど）やシスプラチン（白金製剤）という抗がん剤、アスピリン（サリチル酸剤）などの解熱消炎鎮痛薬、フロセミドなどのループ利尿剤によって引き起こされます。このうち、アミノグリコシド系抗菌薬やシスプラチンでは、一旦生ずると治りづらい難聴が生じます。一方、アスピリンやフロセミドによる難聴は投与を中止するとほとんどが正常に回復します。

症状は薬剤投与後に出現し、徐々にひどくなります。難聴のほかには耳鳴りや耳がつまった感じ、ふらつきが生じることもあります。

以下のような方はこれらの薬剤による難聴が生ずる可能性が高いとされています。

### ○アミノグリコシド系抗菌薬およびシスプラチンによる難聴

- ・ 腎臓の機能が悪い方
- ・ 高齢者

### ○アミノグリコシド系抗菌薬による難聴

- ・ アミノグリコシド系抗菌薬の使用後に高度の難聴を来した血縁関係者がいる方

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

何らかのお薬を服用又は注射していて、「聞こえづらい」、「ピーやキーンという耳鳴り」、「耳がつまった感じ」、「めまいやふらつき」などの症状に気づいた場合には、すみやかに担当医に連絡し、耳鼻咽喉科を受診してください。急に耳が聞こえなくなる突発性難聴や、長期間大きな音に曝されたことによって生ずる騒音性難聴、加齢による難聴などとの鑑別が必要です。いつからどのぐらいの期間、お薬を内服あるいは注射したかがわかれば、その情報もおもちください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。( <http://www.pmda.go.jp/> )



## B. 医療関係者の皆様へ

### はじめに

薬剤性難聴とは薬剤の投与によって惹起される難聴を指す。今日の臨床にとって重要と考えられる薬剤性難聴は、アミノグリコシド系抗菌薬（硫酸ストレプトマイシン、カナマイシン、ゲンタマイシン、ハベカシンなど）、白金製剤（シスプラチン）、サリチル酸剤（アスピリン）、ループ利尿剤（フロセミド、トラセミド、ブメタニド、アゾセミド）などです。これらの薬剤による難聴は内耳性であるが、特にアミノグリコシド系抗菌薬およびシスプラチンによる難聴は多くが不可逆であり、したがって難聴が生じた患者の生活の質(Quality of Life; QOL)は大きく低下する。対してサリチル酸剤、ループ利尿剤による難聴は投薬中止により改善する可逆性難聴である。

本マニュアルでは「アミノグリコシド系抗菌薬による難聴」、「白金製剤（シスプラチン）による難聴」、「サリチル酸剤（アスピリン）による難聴」、「ループ利尿剤による難聴」を取り上げ、個々の病態に関する早期発見と早期対応のポイント、副作用の概要、判別が必要な疾患と判別方法、治療方法、典型的症例概要、その他早期発見・早期対応に必要な事項を挙げて解説する。

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 副作用の好発時期

薬剤により異なる。ストレプトマイシンでは1日1g注射で累積投与量20g前後で副作用をみることが多いとされるが、ミトコンドリア遺伝子1555A→G変異をもつ患者では感受性が高く、少量投与あるいは少ない投与回数でも難聴を来す<sup>1,2)</sup>。

また白金製剤（シスプラチン）は投与開始直後から生じ、投与反復により進行する。ループ利尿剤は投与開始直後から10～20分以内に発症。1時間で回復傾向を示し、4～5時間で正常に回復する<sup>3)</sup>。

## (2) 患者側のリスク因子

アミノグリコシド系抗菌薬については遺伝的要素（感受性の違い）があることが知られており、ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異と関連があることが分かっている。

また白金製剤（シスプラチン）は小児、高齢者、腎機能低下、頭部への放射線照射例、投与前の感音難聴の存在<sup>4,5)</sup>がリスク因子となる。

## (3) 投薬上のリスク因子

総投与量上昇、短い投与間隔、耳毒性を有する他の薬剤との併用により障害のリスクは上昇する<sup>5,6)</sup>。

ストレプトマイシンでは1日1g注射で累積投与量20g前後で副作用をみることが多いとされる。しかし、アミノグリコシド系抗菌薬に遺伝的に高感受性をもつ患者では1回の投与でも難聴を来すことがあり注意が必要である<sup>1,2)</sup>。

ループ利尿剤は高用量（1,000～2,000mg以上）、急速な静脈注射や腎機能低下例、血清アルブミンが低値な場合、アミノグリコシド系抗菌薬との併用時などにおいてリスクは上昇する<sup>3,7,8)</sup>。

また、アミノグリコシド系抗菌薬の鼓室内投与では高濃度の薬物が種々の障害を起こしやすい。

シスプラチンは1日投与量80mg/m<sup>2</sup>以上で、総投与量では300mg/m<sup>2</sup>を超えると難聴出現の傾向は顕著となる<sup>7)</sup>。1日投与量が150mgを超えるとほとんどの症例で難聴が出現すると報告されている<sup>9)</sup>。

## (4) 原因となる医薬品

### アミノグリコシド系抗菌薬（注射薬）

ストレプトマイシン、カナマイシン、アミカシン、ゲンタマイシン、ベカナマイシン、リボスタマイシン、ジベカシン、トブラマイシン、イセパマイシン、アルベカシン等

### 白金製剤

オキサリプラチン、カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン等

## サリチル酸剤

アスピリン、サリチル酸ナトリウム等

## ループ利尿薬

アゾセミド、トラセミド、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等

### (5) 患者や家族などが早期に認識しうる症状

- ・ 難聴や耳鳴、耳閉感の訴え。
- ・ 声掛けの際の反応の鈍化、聞き返しの増加。

特に難聴は高音域から始まるため電子音が聞こえないなどの自覚症状に注意する。難聴の自覚の前に耳鳴の自覚が先行することが多いことが報告されており耳鳴は重要な初期症状のひとつである<sup>10)</sup>。

### (6) 難聴の初期症状を訴えてきた際の対応のポイント

投与中止の検討と耳鼻咽喉科への紹介、診療依頼。

### (7) 早期発見に必要な検査と実施時期

患者側もしくは投薬上のリスクがある場合、投薬前に聴力検査をおこなう。症状の訴えがあれば、直ちに聴力検査をおこなう。特にアミノグリコシド系抗菌薬について、家族歴のある場合には代替えの抗菌剤を使用するか、あらかじめ遺伝子検査をすることが望ましい。

## 2. 副作用の概要

### (1) 自覚症状

通常は徐々に進行することが多いが、ループ利尿剤の場合は8割が投薬開始後急速に進行する<sup>8,11)</sup>。ピー、キーンなどの高周波音をともなう耳鳴、耳閉感をともなうことがあるが、めまいやふらつきの訴えはない。電子アラーム音が聞き取りづらいことがある。

しかし、アミノグリコシド系抗菌薬の場合のみ、めまいを訴え、難聴の自覚の前に耳鳴の自覚が先行することが多い<sup>10)</sup>。また、アミノグリコシド

系抗菌薬は聴覚障害とともに前庭障害を来すことが知られており、特に硫酸ストレプトマイシンは前庭障害を来すことが多いことが知られている。ただ、ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異をもつ患者ではめまいを訴える症例は少なく、温度眼振検査でも異常を示さないことが多い<sup>1)</sup>。

## (2) 他覚症状

会話中に聞き返しが多い、聞き落としを認める。

## (3) 検査成績

### アミノグリコシド系抗菌剤

難聴は一般的に両側性、対称性、高音障害型～水平型で、耳鳴を伴うことが多い<sup>1)</sup>。初期には4,000–8,000Hzのみが障害される場合が多く自覚症状がなく聴力検査で初めて発見される場合も多い。1555A→G変異をもつ難聴患者の自記オーディオグラム、聴性脳幹反応(ABR)、語音聴力検査などの聴覚検査の結果からも難聴はおそらく内耳由来であることが推測されている<sup>1)</sup>。

### 白金製剤

純音聴力検査で高音域からの進行性感音難聴がみられる。耳鳴検査では高音域の耳鳴を認めることが多い。通常は両側性である。

### サリチル酸剤

純音聴力検査では通常軽度から中等度の水平型または高音漸傾型の感音難聴を両側に生じる<sup>7,12)</sup>。

### ループ利尿薬

水平型または高音漸傾型の感音難聴を両側に生じる。

## (4) 病態

### アミノグリコシド系抗菌剤

分子遺伝学的にミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異とアミノグリコシド系抗菌薬に対する高感受性との関連性が明らかになる一方で、ミトコンドリア遺伝子の立体構造や転写翻訳機能が明らかになるにつれアミノグリコシ

ド系抗菌薬による聴器毒性のメカニズムが細胞レベルで急速に解明されつつある。

ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異をもつ患者がなぜアミノグリコシド系抗菌薬に対して高感受性をもつかの説明として、従来から 1555 位の塩基が A から G に変異することによりバクテリアと類似した立体構造となりアミノグリコシド系抗菌薬との結合性が高くなると推測されていた<sup>13,14)</sup>。最近、実際にヒトリボゾームのハイブリッドリボゾームを用いた実験で、1555A→G 変異をもつミトコンドリアではアミノグリコシド系抗菌薬による翻訳阻害、誤ったアミノ酸の取り込みが高頻度で起きる可能性が示唆されている<sup>15,16)</sup>。

ヒト側頭骨病理および動物実験ではアミノグリコシド系抗菌薬による障害部位はコルチ器の有毛細胞、特に外有毛細胞が易受傷性が高く、次いで内毛細胞が障害を受け、引き続いてラセン神経節が変性することが知られている。またこれらの障害は蝸牛の基底回転から始まり次第に上方回転に及ぶことが知られている<sup>17)</sup>。この形態的变化は初期には高音障害型の聴力像を呈し、進行するにしたがい中低音域も障害されるという臨床像とよく一致する。硫酸ストレプトマイシンには前述の聴覚障害に比較し平衡障害を来すことが多いことが知られている。

聴器毒性はネオマイシン、フラジオマイシン>アミカシン、カナマイシン>トブラマイシン、ゲンタマイシン、ストレプトマイシン、前庭毒性はストレプトマイシン>ゲンタマイシン>トブラマイシン、カナマイシン、アミカシン、フラジオマイシンの順に強いと報告されている<sup>18)</sup>。このような薬剤による聴器毒性の違いはおそらく薬剤によって立体構造が異なるために翻訳阻害の程度が異なるためと考えられている<sup>16)</sup>。

アミノグリコシド系抗菌薬投与により高度難聴を来した 1555A→G 変異症例に人工内耳を施行し良好な成績が得られたことが報告されているが、これは 1555A→G 変異による難聴が蝸牛神経やその聴覚中枢によるものではなく内耳に由来していることを示唆している<sup>18)</sup>。

## 白金製剤

蝸牛に障害が生じる。ヒト側頭骨病理では、有毛細胞と血管条に変性・消失がみられる<sup>19)</sup>。シスプラチンの投与によって蝸牛内で脂質過酸化や一酸化窒素、ミエロペルオキシダーゼ活性の上昇が報告されている。これら蝸牛内に発生したフリーラジカルによって、主に外有毛細胞にアポトーシスが引き起こされるものと考えられている<sup>7)</sup>。

## サリチル酸剤

蝸牛に障害が生じる。サリチル酸剤によってアラキドン酸代謝が阻害されていることはよく知られている。この作用が直接蝸牛障害を引き起こすのか、あるいは血流障害などによって二次的に引き起こされるのかは不明である。光学顕微鏡での観察では組織障害が認められない<sup>20)</sup>。生理学的には外有毛細胞の細胞膜特性の変化が示唆されている。

## ループ利尿薬

蝸牛に障害が生じる。実験的にフロセミドの投与によって、20秒以内に蝸牛内電位（endocochlear potential: EP）は低下傾向を示し、数分で最低値に達することが知られている<sup>21)</sup>。これはフロセミドが蝸牛のエネルギー産生部位である血管条を傷害することを示唆する。動物を用いた実験では、フロセミド投与直後から血管条に可逆性の浮腫が観察される<sup>22, 23)</sup>。

## (5) 副作用の発現頻度

アミノグリコシド系抗菌薬は数%~10数%<sup>24)</sup>、白金製剤（シスプラチン）は10%程度<sup>7)</sup>、サリチル酸剤（アスピリン）は1%程度<sup>7, 12)</sup>、ループ利尿剤は0.7%程度に難聴が出現すると考えられている<sup>7)</sup>。

アミノグリコシド系抗菌薬はミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異を有する患者において、基礎実験から推測される高感受性から考え全例で難聴を来すと考えられる。白金製剤（シスプラチン）では投与量の増加に伴い聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では80mg/m<sup>2</sup>以上で、総投与量では300mg/m<sup>2</sup>を超えるとその傾向は顕著となる<sup>7)</sup>。さらに1日投与量が150mgを越えるとほとんどの症例で難聴が出現すると報告されている<sup>9)</sup>。

### 3. 難聴の診断手順

薬剤を投与後、耳鳴、難聴、めまいを訴えた場合は、薬剤性の難聴発現を疑う。鼓膜所見は正常で、純音聴力検査では高音障害型～水平型（アミノグリコシド系抗菌薬・ループ利尿剤）、高音域からの進行性（白金製剤）の感音難聴がみられることが多い。

### 4. 判別（鑑別）が必要な疾患

#### （1）老人性難聴

加齢に伴う難聴である。高音から始まる感音難聴がみられ、耳鳴も高音中心である。老人性難聴の進行は薬剤性による難聴に比べはるかに遅く、1年間に10dBをこえることはない。高齢者において、薬剤投与前から症状がある場合には、老人性難聴の可能性がある。

#### （2）突発性難聴

原因不明の高度の感音難聴である。ある日突然難聴を自覚し、高率に耳鳴を合併する。難聴は数時間から数日の間に進行し、めまいを伴うこともある。通常は一側性である。純音聴力検査の像は高音漸傾型、高音急墜型、谷型、水平型、dip型、聾型など様々である。

#### （3）騒音性難聴

一定以上の騒音環境下で長年生活することで生ずる難聴である。高音から始まる感音難聴がみられるが、その初期は3,000～6,000 Hzを中心としたdip型感音難聴が生じる。また耳鳴も高音中心である。難聴は騒音曝露開始後数年から15年程度かけて徐々に進行する。騒音曝露を避けると進行しない。長期にわたる騒音曝露歴がある患者で、薬剤投与前から症状がある場合には、騒音性難聴の可能性がある。

## 5. 治療方法／予防方法

### (1) 有効な治療法

ア) アミノグリコシド系抗菌薬、白金製剤（シスプラチン）による難聴は非可逆的で一旦難聴を来たすと難聴の回復は困難である。ステロイドなど薬物療法が有効であったとする報告はない。

シスプラチン投与中におけるアミフォスチン（国内未発売）使用が有効との報告<sup>25)</sup>があるが、現在のところ確立した治療方法はない。したがって、症状や障害が軽微なうちに本難聴を診断し、原疾患との兼ね合いで可能であれば白金製剤投与を中止することが望ましい。中等度難聴に関しては補聴器が、また補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳が適応となる<sup>18)</sup>。

イ) サリチル酸剤（アスピリン）、ループ利尿剤による難聴の多くは投与中止により聴力は正常域まで回復する<sup>12, 26)</sup>。しかし、不可逆的難聴を来たしたとの報告<sup>27, 28)</sup>もあるので、注意を要する。治療は投与中止が原則である。ループ利尿剤をやむを得ず継続投与する場合、4 mg/min 以下の速度でフロセミドを緩徐に静脈投与すると難聴は回避される<sup>8, 22)</sup>。

### (2) 予防

ミトコンドリア 1555A→G 変異に伴う難聴に関してはアミノグリコシド系抗菌薬の投与を避けることにより高度難聴の予防が可能であることから、アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者が血縁者にはミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異の有無を検査し、薬物カードを配付し予防に努めることが重要である<sup>29)</sup>。

## 6. 典型症例概要

20 歳代女性、以前に難聴なし。1994 年 7 月、9 月に外傷、その都度アミノグリコシド系抗菌薬（イセパマイシン）の注射による投与を受ける。同年 10 月ごろより両側の耳鳴、難聴を自覚。アミノグリコシド系抗菌薬を中止した後も聴力は徐々に悪化している（図 1）。



家族歴：母方に難聴者が多く、祖母は結核罹患時にストレプトマイシンを投与された後、難聴が起きている（図2）。



図1 聴力の経過

高音障害型の感音難聴を示し、投薬中止後も進行している<sup>12)</sup>。

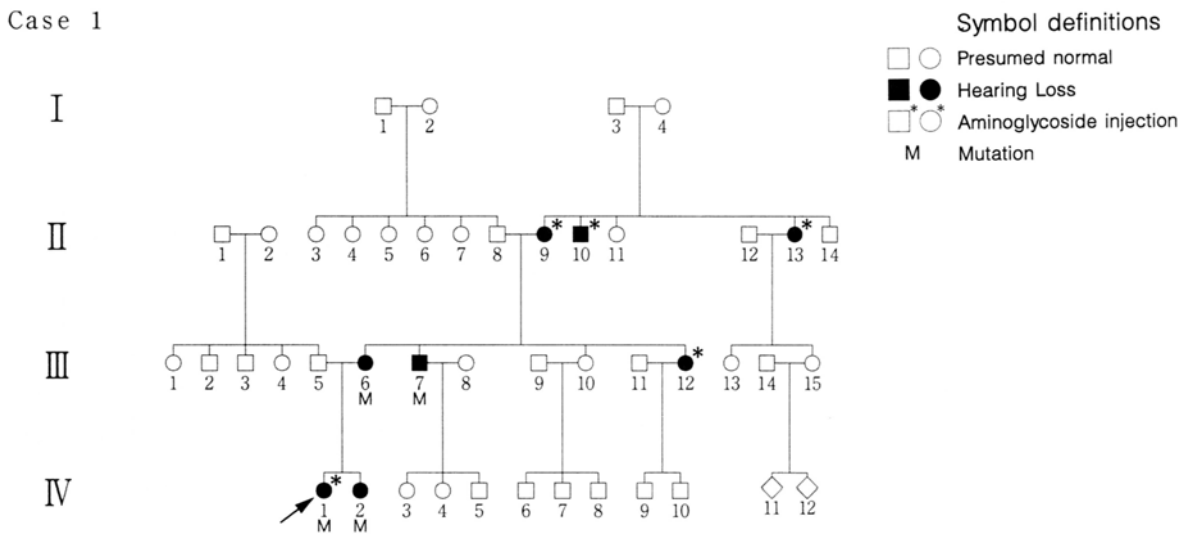


図2 症例 (IV-1) の家系図

母方の家系に難聴者が多い (\*: 明らかなアミノグリコシド系抗菌薬投与歴あり)<sup>12)</sup>

この症例の診断のポイントはまず家族歴である。母方に難聴者が多く、特に祖母はストレプトマイシンによる難聴患者である。患者のアミノグリコシド系抗菌薬に感受性が高いという現病歴と実際得られた両側性、対称性、高音障害

型の感音難聴で、耳鳴を伴っているという難聴のタイプもこの遺伝子変異に伴う難聴の特徴と一致している。現在のところ難聴に対する根本的な治療法はない。この患者は現在補聴器を装用しているが、この遺伝子変異による難聴では進行例も認められることから定期的に聴力検査をおこない、経過観察をおこなっている。補聴効果の認められない高度難聴に関しては人工内耳の適応になることが多い。

## 7. その他、早期発見と早期対応に必要な事項

### (1) 投薬前における患者への説明

一般に、投与前に難聴や耳鳴の有無を十分に問診し、投与前からこれらの症状を有する患者、投与により難聴が生ずるリスクが高い患者には、投与前に耳鼻咽喉科にて聴覚検査を受けておくよう指示する。また、薬剤投与中は難聴や耳鳴などの出現に注意し、これらの症状が生じた際にはすみやかに担当医に相談するよう説明する。

また、アミノグリコシド系抗菌薬に関しては、表1にハイリスク患者を見つけ出すポイントについてまとめた。患者の遺伝的背景に留意しながら家族歴を聞き、副作用を避ける必要がある。

表1. ハイリスク患者を見つけ出すポイント

- ① 家族歴：アミノグリコシド系抗菌薬による難聴者がいないか？
- ② 家族歴：母系に難聴者がいないか？
- ③ 両側高音障害型難聴、進行性の難聴がないか？

※①の場合、投与前に耳鼻咽喉科において聴力検査を行い、可能であれば遺伝子検査を行い慎重投与する必要がある。②、③の場合、慎重投与が望ましい。

### (2) 耳鼻咽喉科への連絡

製剤投与の計画（量および期間）を知らせ、聴覚検査などを依頼する。また難聴出現時には直ちに連絡がとれるようあらかじめ整備しておく。

## 8. 遺伝子検査

現在、ミトコンドリア遺伝子 1555A→G 変異の遺伝子検査は保険適応になっていないが、臨床検査の受託検査として外注検査が可能になっている。

## 9. 引用文献・参考資料

- 1) Usami S, Abe S, Kasai M, Shinkawa H, Moeller B, Kenyon JB, Kimberling WJ. Genetic and clinical features of sensorineural hearing loss associated with the 1555 mitochondrial mutation. *Laryngoscope* 107: 483-490, 1997.
- 2) Usami S, Abe S, Akita J, Shinkawa H, Kimberling WJ. Sensorineural hearing loss associated with the mitochondrial mutations. *Adv Otorhinolaryngol* 56: 203-211, 2000.
- 3) 南 吉昇, 根本聰彦: 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.
- 4) Schweitzer VG: Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 759-789, 1993.
- 5) 斎藤武久: 抗悪性腫瘍薬による聴覚障害. *JOHNS* 22: 931-935, 2006.
- 6) Usami S, Abe S, Tono T, Komune S, Kimberling WJ, Shinkawa H. Isepamicin sulfate-induced sensorineural hearing loss in patients with the 1555 A→G mitochondrial mutation. *ORL* 60:164-169, 1998.
- 7) 原 晃: 薬剤による難聴の臨床. *日本醫事新報* 4140: 42-47, 2003.
- 8) 高山雅裕, 角南貴司子, 山根英雄: 利尿薬による聴覚障害. *JOHNS* 22: 937-939, 2006.
- 9) 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.
- 10) Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto Y, Usami S. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114:153-160, 2005.
- 11) 立木 孝, 南 吉昇: 血管条性難聴の臨床的研究 (その 1) . 利尿薬の臨床. *Audiology Japan* 42: 697-703, 1999.
- 12) 山唄達也: サリチル酸化合物による聴覚障害. *JOHNS* 22: 941-944, 2006.
- 13) Hutchin T, Haworth I, Higashi K, Fischel-Ghodsian N, Stoneking M, Saha N, Arnos C, Cortopassi G. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 21:4174-4179, 1993.
- 14) Cortopassi G, Hutchin T. A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 78: 27-30, 1994.
- 15) Hobbie SN, Bruell CM, Akshay S, Kalapala SK, Shcherbakov D, Böttger EC. Mitochondrial deafness alleles confer misreading of the genetic code. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 3244-3249, 2008.

- 16) Hobbie SN, Akshay S, Kalapala SK, Bruell CM, Shcherbakov D, Böttger EC. Genetic analysis of interactions with eukaryotic rRNA identify the mitoribosome as target in aminoglycoside ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 20888-20893, 2008.
- 17) Schuknecht HF: Disorders of intoxication. In: *Pathology of the ear*, ed by Schuknecht HF. Harvard University Press, Massachusetts, 1974, pp273-290.
- 18) Tono T, Ushisako Y, Kiyomizu K, Usami S, Abe S, Shinkawa H, Komune S. Cochlear implantation in a patient with profound hearing loss with the A1555G mitochondrial mutation. *Am J Otol* 19: 754-757, 1998.
- 19) 小山 悟, 加我君孝, 原 誠, 南風原英之: 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.
- 20) Perez de Moura LF, Hayden RC Jr : Salicylate ototoxicity: A human temporal bone report. *Arch Otolaryngol* 87: 368-372, 1968.
- 21) Pike D, Bosher SK : The time course of the stria changes produced by intravenous furosemide. *Hear Res* 3: 79-89, 1980.
- 22) Rybak LP, Whitworth C, Weberg A, Scott V : Effects of organic acid on the edema of the stria vascularis induced by furosemide. *Hear Res* 59: 75-84, 1992.
- 23) Rybak LP : Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 829-844, 1993.
- 24) Matz GJ. Aminoglycoside cochlear ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 705-712, 1993.
- 25) Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, et al : Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 26: 3749-55, 2008.
- 26) Myers EN, Bernstein JM : Salicylate ototoxicity: A clinical and experimental study. *Arch Otolaryngol* 82: 483-493, 1965.
- 27) Kapur YP : Ototoxicity of acetylsalicylic acid. *Arch Otolaryngol* 81: 134-138, 1965.
- 28) Quick CA, Hoppe W : Permanent deafness associated with furosemide administration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 84: 94-101, 1975.
- 29) Usami S, Abe S, Shinkawa H, Inoue Y, Yamaguchi T. Rapid mass screening method and counseling for the 1555A->G mitochondrial mutation. *J Hum Genet* 44: 304-307, 1999.

## 参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 12.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成19年度	難聴 (片耳難聴も含む。)	フロセミド	6
		シクロスポリン	3
		ペグインターフェロン アルファ-2b	2
		塩酸バンコマイシン	2
		塩酸アミトリプチリン	1
		メシル酸イマチニブ	1
		硫酸ストレプトマイシン	1
		クエン酸シルデナフィル	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		メシル酸パズフロキサシン	1
		シスプラチン	1
		テオフィリン	1
		アレンドロン酸ナトリウム水和物	1
		トラスツズマブ（遺伝子組換え）	1
		カルバマゼピン	1
塩酸バラシクロビル	1		
	合計	25	
平成20年度	難聴 (片耳難聴も含む。)	フロセミド	8
		シクロスポリン	2
		メチルドパ	1
		アガルシダーゼ アルファ（遺伝子組換え）	1
		塩酸バンコマイシン	1
		ザナミビル水和物	1

	テイコプラニン	1
	メシル酸デフェロキサミン	1
	ドセタキセル水和物	1
	レボドパ・カルビドパ	1
	パクリタキセル	1
	塩酸ミノサイクリン	1
	硫酸アミカシン	1
	硫酸ストレプトマイシン	1
	硫酸フラジオマイシン・メチルプレドニゾロン	1
	ボリコナゾール	1
	メシル酸イマチニブ	1
	リネゾリド	1
	ジクロフェナクナトリウム	1
	塩酸テルビナフィン	1
	合計	28

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの「添付文書情報」から検索することができます。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.12.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記には「難聴」を含むMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。なお、MedDRAではHLT (高位用語) に「難聴」があるので、このHLTの下位のPTを検索に利用することも可能である。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) には、「聴覚障害 (SMQ)」があり、これを利用すればMedDRAでコーディングされたデータから包括的な症例検索を実施することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 一過性難聴	Deafness transitory
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 一過性完全難聴 一過性虚血性難聴 一過性部分的難聴 可逆性難聴	Deafness transitory total Transient ischaemic deafness Deafness transitory partial Deafness reversible
○PT：基本語 (Preferred Term) 永久難聴	Deafness permanent
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 永久完全難聴 永久部分的難聴	Total permanent deafness Deafness permanent partial
○PT：基本語 (Preferred Term) 外傷性難聴	Deafness traumatic
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 音響性外傷 外傷性難聴 (騒音性) 耳の音響性外傷 (爆発性) 騒音性難聴	Acoustic trauma Traumatic deafness (noise induced) Acoustic trauma (explosive) to ear Noise-induced hearing loss
○PT：基本語 (Preferred Term) 感音性難聴	Deafness neurosensory
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 感音難聴 高音障害型感音難聴 詳細不明の感音性難聴 神経性難聴 中枢性難聴 内耳性難聴 蝸牛機能障害 蝸牛神経損傷 蝸牛神経難聴	Sensorineural hearing loss High tone sensori-neuronal hearing loss Sensorineural hearing loss, unspecified Neural hearing loss Central hearing loss Deafness labyrinthine Cochlear function disorder Cochlear nerve damage Cochlear nerve deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 混合性難聴	Mixed deafness

○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 伝音および感音、混合性難聴	Mixed conductive and sensorineural deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 職業性難聴	Deafness occupational
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ボイラー製造工難聴	Boiler maker's deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 先天性難聴	Deafness congenital
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 遺伝性難聴	Hereditary deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 伝音難聴	Conductive deafness
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 外耳性伝音難聴 鼓膜性伝音難聴  詳細不明の伝音性難聴 中耳型難聴 中耳性伝音難聴 中耳難聴 伝音難聴 (耳硬化症を除く) 部分的伝音難聴	Conductive hearing loss, external ear Conductive hearing loss, tympanic membrane Conductive hearing loss, unspecified Deafness middle ear type Conductive hearing loss, middle ear Deafness middle ear Conductive deafness (excl otosclerosis) Partial conductive deafness
○PT：基本語 (Preferred Term) 突発難聴	Sudden hearing loss
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 急性難聴 詳細不明の突発難聴 突発難聴NOS	Acute deafness Sudden hearing loss, unspecified Sudden hearing loss NOS
○PT：基本語 (Preferred Term) 難聴	Deafness
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ろう 完全ろう 高音障害型難聴 詳細不明の難聴 低音障害型難聴 難聴NOS	No hearing Deafness total High frequency deafness Unspecified deafness Low frequency deafness Deafness NOS
○PT：基本語 (Preferred Term) 片耳難聴	Deafness unilateral
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 右耳難聴 左耳難聴	Deafness right ear Deafness left ear
○PT：基本語 (Preferred Term) 両耳難聴	Deafness bilateral
○PT：基本語 (Preferred Term) 老人性難聴	Presbycusis