

# 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

(令和4年2月改定)

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、一般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。

○ 一般社団法人日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会マニュアル作成委員会

村上 信五	名古屋市立東部医療センター病院長
宇佐美 真一	信州大学医学部人工聴覚器学講座特任教授
山嵜 達也	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻 感覚運動機能講座耳鼻咽喉科・頭頸部外科学分野教授
欠畑 誠治	山形大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座教授
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・頭頸部外科学専門教授

(敬称略)

○ 一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
若林 進	杏林大学医学部附属病院薬剤部

(敬称略)

○ 重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文

昭和大学名誉教授

新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長

※五十嵐 隆

国立成育医療研究センター理事長

犬伏 由利子

一般財団法人消費科学センター理事

薄井 紀子

東京慈恵会医科大学教授

笠原 忠

自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授

川名 三知代

公益社団法人日本薬剤師会理事

木村 健二郎

独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長

城守 国斗

公益社団法人日本医師会 常任理事

黒岩 義之

財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授

齋藤 嘉朗

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長

多賀谷 悦子

東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野

教授・基幹分野長

滝川 一

帝京大学医療技術学部学部長

西谷 敏彦

日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長

林 昌洋

国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役

森田 寛

お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※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。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

## 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、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 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。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

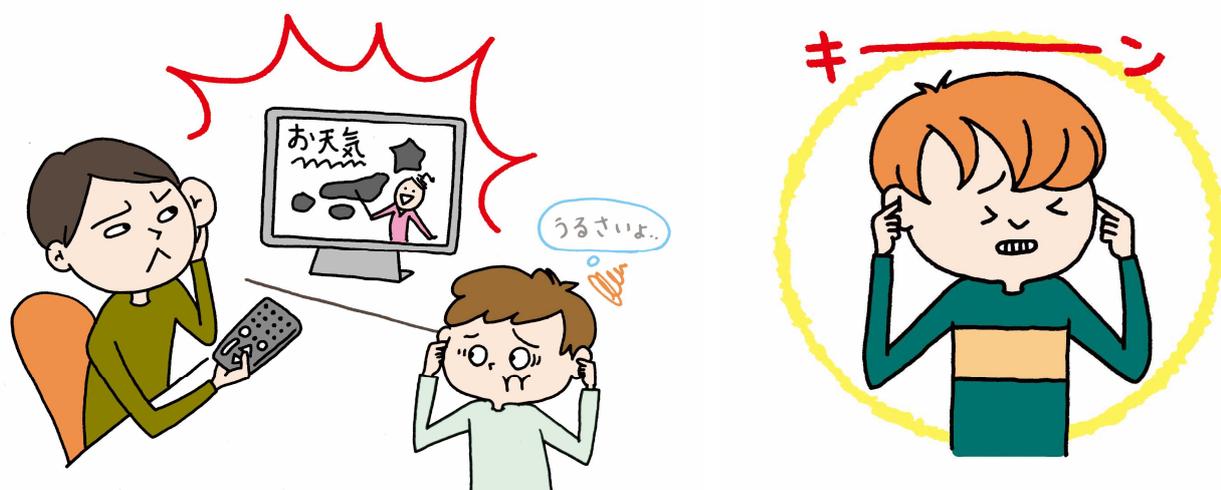
- ・腎臓の機能が悪い方
- ・高齢者

### ○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、その情報も受診の際におもちください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

[https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai\\_camp/index.html](https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html)

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

## 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（ストレプトマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、アルベカシン硫酸塩など）、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）などである。これらの薬剤による難聴は内耳性が障害される感音難聴であるが、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硫酸塩では1日1g注射の場合、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m.1555A>G変異およびm.1494C>T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>。

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分以内に発症し、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背景（感受性の違い）の関与があることが知られており、感受性を増加させるものとしてミトコンドリア遺伝子 m. 1555A>G 変異および m. 1494C>T 変異が知られている。最近の報告では一般の日本人 1000~1500 人に一人はミトコンドリア遺伝子 m. 1555A>G 変異を有するとされている<sup>4)</sup> (Maeda et al., 2020)。

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>5,6)</sup>がリスク因子となる。また ACYP2 などの遺伝子多型がシスプラチンに対する感受性に影響するとの報告がある<sup>7,8)</sup>。

## (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>5,9)</sup>。

ストレプトマイシン硫酸塩では1日1g注射の場合、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高感受性をもつ遺伝的背景を有する患者では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>3,10,11)</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>10)</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>12)</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硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、アミカシン硫酸塩、ゲ

ンタマイシン硫酸塩、ジベカシン硫酸塩、トブラマイシン、イセパマイシン、アルベカシン硫酸塩等

#### 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

#### ループ利尿剤

アゾセミド、トラセミド、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>13)</sup>。

### (6) 難聴の初期症状を訴えてきた際の対応のポイント

被疑薬の投与中止を検討し、耳鼻咽喉科への紹介、診察を依頼する。

### (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、あらかじめ遺伝学的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>11,14)</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>13)</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、特にストレプトマイシン硫酸塩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 m. 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、耳鳴を伴うことが多い<sup>1)</sup>。全周波数が障害されるが、初期には4,000–8,000Hz（高音域）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。m. 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内耳性の難聴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徐々に障害される進行性の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感音難聴を両側に生じる<sup>10, 15)</sup>。一般的に難聴は全周波数にわたり認められる。またそれに加え高音域がより高度に障害される難聴を呈することもある。

### ループ利尿剤

一般的に難聴は全周波数にわたり両側に生じる。またそれに加え高音域がより高度に障害される難聴を呈することもある。

#### (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 m. 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 m. 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>16,17)</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、m. 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>18,19)</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、特に外有毛細胞の受傷性が高く、次いで内有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>20)</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。ストレプトマイシン硫酸塩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、フラジオマイシン硫酸塩>アミカシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩>トブラマイシン、ゲンタマイシン硫酸塩、ストレプトマイシン硫酸塩。

前庭毒性はストレプトマイシン硫酸塩>ゲンタマイシン硫酸塩>トブラマイシン、カナマイシン硫酸塩、アミカシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩の順に強いと報告されている<sup>21)</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>19)</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 m. 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 m. 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>21)</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>22)</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>10)</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>23)</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。

### ループ利尿剤

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>24)</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>25, 26)</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>27)</sup>、白金製剤 (シスプラチン) は 10%程度<sup>10)</sup>、サリチル酸剤 (アスピリン) は 1%程度<sup>10, 15)</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>10)</sup>。

アミノグリコシド系抗菌薬はミトコンドリア遺伝子 m. 1555A>G 変異および m. 1494C>T 変異を有する患者においては、高感受性となるため少量であっても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  $80\text{mg}/\text{m}^2$  以上で、総投与量では  $300\text{mg}/\text{m}^2$  を超えるとその傾向は顕著となる<sup>10)</sup>。さらに 1 日投与量が  $150\text{mg}$  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>12)</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  $10\text{dB}$  をこえることはない。高齢者において、薬剤投薬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（ある特定の周波数のみの障害）、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  $3,000\sim 6,000\text{Hz}$  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) 薬剤性難聴が疑われる場合には、原則として被疑薬の投与を中止する。

イ) 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>28)</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>21)</sup>。

ウ) 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>15, 29)</sup>。しかし、不可逆的難聴を来したとの報告<sup>30, 31)</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>11, 25)</sup>。

### (2) 予防

ミトコンドリア m. 1555A>G 変異および m. 1494C>T 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いる場合にはミトコンドリア遺伝子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>32)</sup>。



Case 1

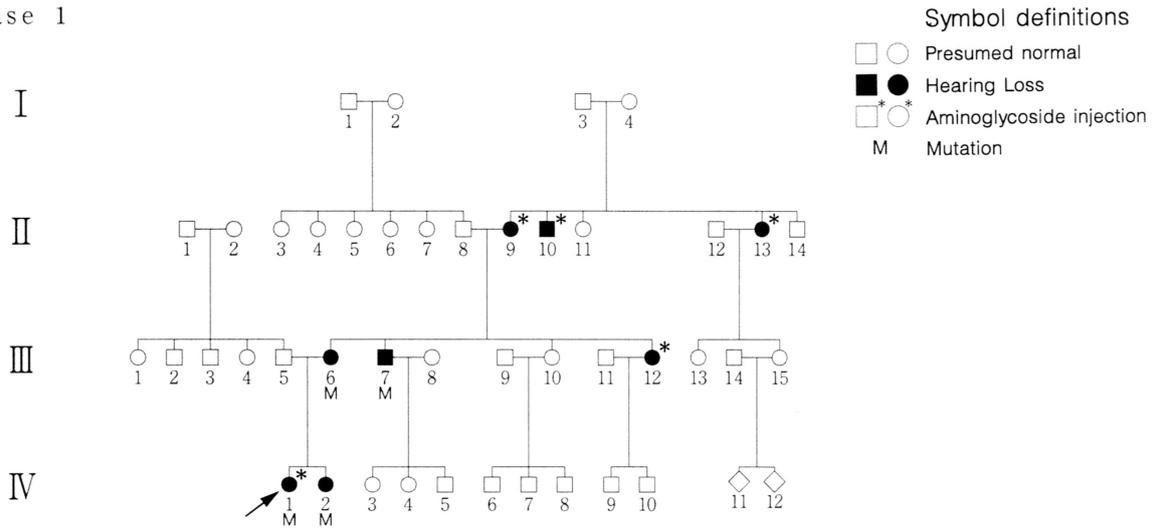


図2 症例（IV-1）の家系図

母方の家系に難聴者が多い（□○：正常聴力、■●：難聴、\*：明らかなアミノグリコシド系抗菌薬投与歴あり）<sup>1)</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硫酸塩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、可能であれば遺伝学的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. 遺伝学的検査

現在、ミトコンドリア遺伝子 m. 1555A>G 変異の遺伝学的検査は保険適応となっており、臨床検査の受託検査として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) Maeda Y, Sasaki A, Kasai S, Goto S, Nishio SY, Sawada K, Tokuda I, Itoh K, Usami, Matsubara A. Prevalence of the mitochondrial 1555 A>G and 1494 C>T mutations in a community-dwelling population in Japan. *Hum Genome Var* 7:27, 2020.
- 5) Schweitzer VG : Ototoxicity of chemotherapeutic agents. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 759-789, 1993.
- 6) 斎藤武久: 抗悪性腫瘍薬による聴覚障害. *JOHNS* 22: 931-935, 2006.
- 7) Xu H, Robinson GW, Huang J, Lim JY, Zhang H, Bass JK, Broniscer A, Chintagumpala M, Bartels U, Gururangan S, Hassall T, Fisher M, Cohn R, Yamashita T, Teitz T, Zuo J, Onar-Thomas A, Gajjar A, Stewart CF, Yang JJ. Common variants in ACYP2 influence susceptibility to cisplatin-induced hearing loss. *Nat Genet.* 47:263-6, 2015.
- 8) Tserga E, Nandwani T, Edvall NK, Bulla J, Patel P, Canlon B, Cederroth CR, Baguley DM. The genetic vulnerability to cisplatin ototoxicity: a systematic review. *Sci Rep* 9:3455, 2019.
- 9) 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.
- 10) 原 晃: 薬剤による難聴の臨床. *日本醫事新報* 4140: 42-47, 2003.
- 11) 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.
- 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) 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.
- 14) 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.
- 15) 山唄達也: サリチル酸化合物による聴覚障害. *JOHNS* 22: 941-944, 2006.
- 16) 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.
- 17) Cortopassi G, Hutchin T. A molecular and cellular hypothesis for aminoglycoside-induced deafness. *Hear Res* 78: 27-30, 1994.
- 18) 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.
- 19) 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.

- 20) Schuknecht HF: Disorders of intoxication. In: Pathology of the ear, ed by Schuknecht HF. Harvard University Press, Massachusetts, pp273-290,1974.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Perez de Moura LF, Hayden RC Jr : Salicylate ototoxicity: A human temporal bone report. *Arch Otolaryngol* 87: 368-372, 1968.
- 24) Pike D, Boshier SK : The time course of the stria changes produced by intravenous furosemide. *Hear Res* 3: 79-89, 1980.
- 25) 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.
- 26) Rybak LP : Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 829-844, 1993.
- 27) Matz GJ. Aminoglycoside cochlear ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 26: 705-712, 1993.
- 28) 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.
- 29) Myers EN, Bernstein JM : Salicylate ototoxicity: A clinical and experimental study. *Arch Otolaryngol* 82: 483-493, 1965.
- 30) Kapur YP : Ototoxicity of acetylsalicylic acid. *Arch Otolaryngol* 81: 134-138, 1965.
- 31) Quick CA, Hoppe W : Permanent deafness associated with furosemide administration. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 84: 94-101, 1975.
- 32) 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 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）**

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10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) 医薬品医療機器等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、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 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
2018年度 (2021年 4月集計)	難聴 (片耳難聴も含む。)	アスピリン	6
		フロセミド	4
		フラジオマイシン硫酸塩・メチルプレドニゾロン	3
		クラリスロマイシン	2
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	2
		プレガバリン	2
		その他	31
		合計	50
2019年度 (2021年 4月集計)	難聴 (片耳難聴も含む。)	フロセミド	5
		オシメルチニブメシル酸塩	3
		組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）	3
		レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール	3
		トファシチニブクエン酸塩	3
		ミロガバリンベシル酸塩	3
		その他	65
		合計	85

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.0 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、医学的状态等) 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、薬機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
OPT : 基本語 (Preferred Term) 一過性難聴	Deafness transitory
OLLT : 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
OPT : 基本語 (Preferred Term) 永久難聴	Deafness permanent
OLLT : 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
OPT : 基本語 (Preferred Term) 外傷性難聴	Deafness traumatic
OLLT : 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
OPT : 基本語 (Preferred Term) 感音性難聴	Deafness neurosensory
OLLT : 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	Sensorineural hearing loss High tone sensori-neuronal hearing loss Sensorineural hearing loss, unspecified Neural hearing loss Central hearing loss Deafness labyrinthine Cochlear function disorder

蝸牛神経損傷 蝸牛神経難聴	Cochlear nerve damage Cochlear nerve deafness
OPT : 基本語 (Preferred Term) 混合性難聴	Mixed deafness
OllT : 下層語 (Lowest Level Term) 伝音および感音、混合性難聴	Mixed conductive and sensorineural deafness
OPT : 基本語 (Preferred Term) 職業性難聴	Deafness occupational
OllT : 下層語 (Lowest Level Term) ボイラー製造工難聴	Boiler maker's deafness
OPT : 基本語 (Preferred Term) 先天性難聴	Deafness congenital
OllT : 下層語 (Lowest Level Term) 遺伝性難聴	Hereditary deafness
遺伝性聴覚欠損	Inherited hearing loss
OPT : 基本語 (Preferred Term) 伝音難聴	Conductive deafness
OllT : 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
OPT : 基本語 (Preferred Term) 突発性難聴	Sudden hearing loss
OllT : 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
OPT : 基本語 (Preferred Term) 難聴	Deafness
OllT : 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 中毒性難聴 難聴NOS	No hearing Deafness total High frequency deafness Unspecified deafness Low frequency deafness Deafness toxic Deafness NOS
OPT : 基本語 (Preferred Term) 片耳難聴	Deafness unilateral
OllT : 下層語 (Lowest Level Term) 右耳難聴 左耳難聴	Deafness right ear Deafness left ear

OPT : 基本語 (Preferred Term) 両耳難聴	Deafness bilateral
OPT : 基本語 (Preferred Term) 老人性難聴	Presbycusis
OPT : 基本語 (Preferred Term) ムンプス難聴	Mumps deafness
OPT : 基本語 (Preferred Term) 新生児難聴	Neonatal deafness
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 新生児完全ろう	Complete neonatal hearing loss

### 参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

#### ○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J) ver. 23.1に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成27年～令和元年度 （令和3年3月集計）	●難聴	主としてグラム陽性菌に作用するもの(611)	2
		主としてグラム陰性菌に作用するもの(612)	2
		ワクチン類(631)	1
		合計	5

※ 副作用救済給付の決定に関する情報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において公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

## 参考4 医薬品副作用被害救済制度について

### ○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

### ○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

### ○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合  
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政

法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)