

シスプラチンによる聴力障害と末梢神経障害についての臨床的検討

弘前大学医学部産科婦人科学教室

横山 良仁 二神 真行 小口 隆明 福士 義将
坂本 知巳 佐藤 重美 齋藤 良治

The Clinical Study on CDDP-induced Ototoxicity and Peripheral
Neuropathy in Patients with Gynecological Malignancies

Yoshihito YOKOYAMA, Masayuki FUTAGAMI, Takaaki OGUCHI, Yoshiyuki FUKUSHI,
Tomomi SAKAMOTO, Shigemi SATO and Yoshiharu SAITO
Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki

概要 術後 CAP 療法が施行された卵巣癌患者31例と子宮内膜癌患者10例の計41例を対象として、シスプラチン(CDDP)投与によって引き起こされる聴力障害と末梢神経障害につき、その発生頻度ならびに投与量・投与間隔との関係、障害の程度、可逆性の有無などを検討した。卵巣癌患者には、術中に CDDP 100 mg/m²を腹腔内に投与した後、cyclophosphamide 300mg/m², doxorubicin 30mg/m², CDDP 50mg/m²からなる CAP 療法を3週間ごと3コースの寛解導入療法と3カ月ごと7コースの周期的維持療法を行うことを原則とした。また、子宮内膜癌患者には、臨床進行期 Ic 期以上の症例に、CAP 療法を卵巣癌の場合と同様の方法で施行した。聴力障害の有無については、各コースごとに CDDP 投与前後に標準純音聴力検査を施行し、1 周波数でも 20dB 以上の悪化を示したものを聴力障害ありと判定した。また、末梢神経障害については、WHO の副作用判定基準に従って分類した。

1. 対象41例中聴力障害をみたのは、12例(29.3%)、うち両側障害例3例、一側障害例9例であり、聴力不変は29例(70.7%)であった。聴力障害はすべて高音急墜型の感音性障害であった。
2. CDDP 総投与量が、200mg/m²台を越えた時点で、36例中5例(13.9%)に聴力障害が出現し、さらに500 mg/m²を越えた場合には12例中5例(41.7%)に聴力障害が出現した。これらは、寛解導入療法終了時と周期的維持療法終了時にほぼ一致していた。
3. 聴力障害を来した12例中聴力が回復した例は1例のみであった。聴力障害12例のうち耳鳴や耳痛などの自覚症状を訴えた例は4例、33.3%にすぎなかった。
4. 末梢神経障害を来した例は、41例中9例、22.0%であった。grade 1が7例、grade 2が1例、grade 3が1例であった。これら9例中6例で症状が回復した。grade 3の1例は不可逆性進行性の下肢の筋力低下を来した。この症例の神経学的検査は、軸索変性を示唆した。
5. 聴力障害と末梢神経障害を予測する因子は認められなかった。

CDDP による聴力障害と末梢神経障害は不可逆性である場合が多く、CDDP 併用の抗癌化学療法を行う際には、dose limiting factor としてのみならず、患者の QOL 維持の面からも早期に発見し対処することが重要と思われる。

Abstract Objectives : To evaluate cisplatin (CDDP) ototoxicity and peripheral neurotoxicity.

Methods : Thirty-one patients with epithelial ovarian cancer and 10 with endometrial cancer who have been treated at our institution since 1996 were enrolled in this study. They have received combination chemotherapy consisting of CDDP 50 mg/m², doxorubicin 30 mg/m² and cyclophosphamide 300 mg/m² as post surgical treatment. Before and after treatment, they underwent audiometric and clinical neurologic examinations.

Results : Twelve of 41 patients (29.3%) suffered from ototoxicity, and especially the high frequency ranges were impaired. When total doses of CDDP administration exceeded 200 mg/m² and 500 mg/m²,

audiometric impairment increased and scarcely recovered. Peripheral neuropathy was found in 9 of 41 patients (22.0%) and soon recovered after cisplatin discontinuation, but peripheral nerve damage in the patient who suffered earlier from CDDP-induced peripheral neuropathy was progressive. There was also no predictive factor for the occurrence of ototoxicity and peripheral neurotoxicity of CDDP.

Conclusion : Ototoxicity and peripheral neurotoxicity are likely to become the major dose-limiting toxicities of combination chemotherapy including CDDP when higher doses of CDDP are administered with granulocyte-colony stimulating factor.

Key words : CDDP · Ototoxicity · Peripheral neuropathy

緒 言

シスプラチン(CDDP)は卵巣癌をはじめとする婦人科癌患者の治療に対し高い有効性が認められ、最も多用されている薬剤である。CDDP 投与に際しての副作用のうち、骨髄機能抑制に対してはG-CSF、嘔吐に対してはグラニセロン製剤などの対策が行われるようになった結果、CDDP の大量又は長期投与が可能となり、より大きい抗癌効果が得られるようになった¹⁾²⁾。一方、それに伴って、CDDP に特異的な副作用と考えられている聴力障害や末梢神経障害など神経毒性発生の増加が予想されている²⁾。そこで、今回我々は、CDDP 投与によって引き起こされた聴力障害と末梢神経障害につき、その発生頻度ならびに投与量・投与間隔との関係、障害の程度、可逆性の有無などを検討した。

研究方法

1996年以降当科で術後に CAP 療法が施行された卵巣癌患者31例と子宮内膜癌患者10例の計41例を対象とした。対象患者の年齢分布は、21歳から69歳であり、平均48.2歳であった。当科での標準的抗癌化学療法は、卵巣癌の場合には、術中に CDDP 100mg/m²を腹腔内に投与した後、cyclophosphamide 300 mg/m²、doxorubicin 30 mg/m²、

CDDP 50mg/m²からなる CAP 療法を3週間ごと3コースの寛解導入療法と3カ月ごと7コースの周期的維持療法を行うことを原則としている。また、子宮内膜癌の場合には、臨床進行期 Ic 期以上の症例に対して、CAP 療法を卵巣癌の場合と同様の方法で施行している。

聴力障害の有無については、各コースごとに CDDP 投与の前後で標準純音聴力検査を施行し、その前後で1周波数でも20dB 以上の悪化を示したものを聴力障害ありと判定した。また、末梢神経障害については、WHO の副作用判定基準に従って分類した。

研究成績

1. 聴力障害の発生頻度

対象41例中聴力障害をみたのは、12例(29.3%)、うち両側障害例3例、一側障害例9例であり、聴力不変は29例(70.7%)であった。なお、これを耳数でみると、41例82耳中15耳(18.3%)に聴力障害がみられた。聴力障害12例15耳の CAP 療法前後の平均聴力とその差を Table 1 に示した。2,000Hz までの聴力にはほとんど変化はみられなかったが、4,000Hz 以上では周波数が高くなるに従って閾値の上昇が明らかとなり、高音急墜型の感音性聴力障害を示した。

Table 1 Mean hearing levels at each frequency before and after CDDP administration

frequency (Hz)	125	250	500	1,000	2,000	4,000	8,000
before CDDP administration (dB)	15.0±2.3	15.9±1.9	15.0±3.9	11.8±3.0	13.2±3.2	14.1±2.1	19.1±5.1
after CDDP administration (dB)	20.9±3.5	19.8±4.2	19.3±5.8	17.0±4.9	17.5±5.0	24.5±5.1	49.3±6.7
difference (dB)	5.9	3.8	4.3	5.2	4.3	10.4*	30.2**

*p<0.05, **p<0.0001

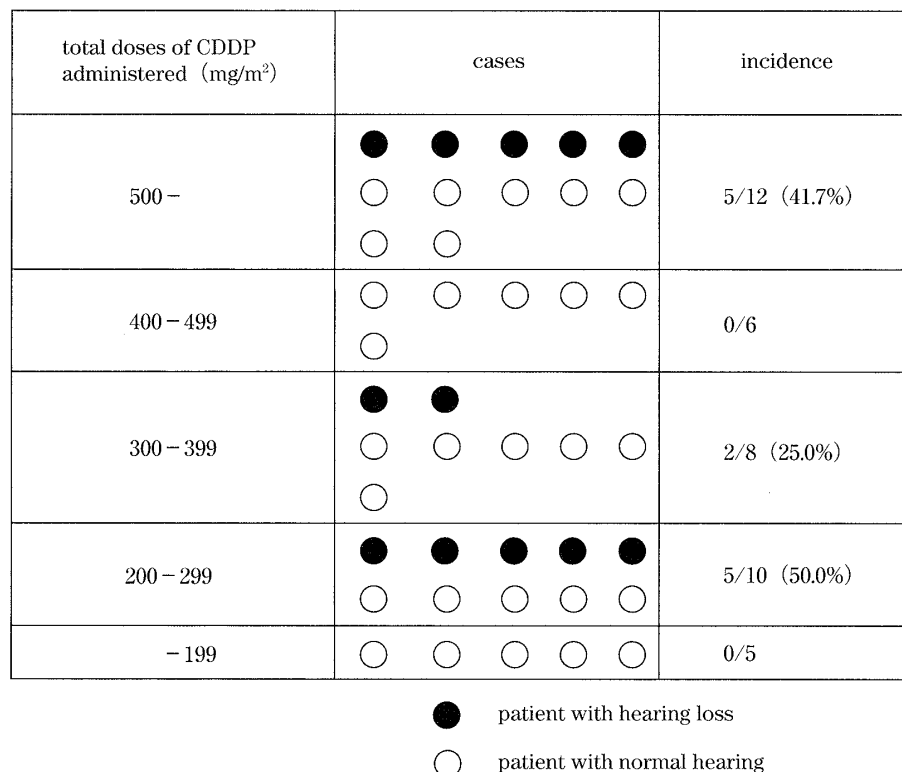


Fig. 1 Relationship between CDDP administration and expression of hearing loss

Table 2 Hearing prognosis in patients with hearing loss

age	hearing loss	ringing	change of drug	prognosis of hearing
45	unilateral 20dB (8 kHz)	+	CBDCA	stationary
58	unilateral 40dB (8 kHz)	+	CBDCA	stationary
66	unilateral 20dB (8 kHz)	-	CBDCA	stationary
60	unilateral 20dB (8 kHz)	-	CBDCA	recovery
54	bilateral 40dB (8 kHz)	+	CBDCA	stationary
57	unilateral 20dB (8 kHz)	-	CBDCA	progressive
51	unilateral 25dB (8 kHz)	-	CBDCA	stationary
27	bilateral 20dB (8 kHz)	-	finished	stationary
23	unilateral 100dB (all frequencies)	+	abandoned	stationary
36	unilateral 20dB (8 kHz)	-	CBDCA	stationary
44	bilateral 20dB (8 kHz)	-	CBDCA	stationary
40	unilateral 20dB (8 kHz)	-	finished	stationary

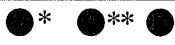
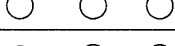
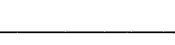
2. CDDP 総投与量と聴力障害発生頻度との関係

CDDP 総投与量と聴力障害発現頻度との関係を検討してみた。CDDP 総投与量が、200mg/m²以下では聴力障害は出現しなかった。CDDP 総投与量が200mg/m²台を越えると、36例中5例(13.9%)に聴力障害が発現した。さらに CDDP 総投与量が500mg/m²を越えた場合には12例中5例(41.7%)

に聴力障害が出現した(Fig. 1)。

3. CDDP による聴力障害の予後

CDDP 投与によって引き起こされた聴力障害の予後を調べてみた(Table 2)。聴力障害を示した12例中9例は、カルボプラチン(CBDCA)へ薬剤変更を行ったうえ抗癌化学療法を継続した。2例は周期的維持療法が終了し、1例は片側の聴力をほぼ消失したため以後の抗癌化学療法を中止した。こ

total doses of CDDP administered (mg/m ²)	cases	incidence
400-	   	3/18 (16.7%)
300-399	 	3/8 (37.5%)
200-299	 	2/10 (20.0%)
-199	 	1/5 (20.0%)
total		9/41 (22.0%)

 patient with peripheral neuropathy
 patient without peripheral neuropathy
 * cases with coexisting hearing loss
 ** case with facial palsy

Fig. 2 Relationship between CDDP administration and expression of peripheral neuropathy

れら CDDP 投与により聴力障害を来した12症例は CDDP 最終投与後3カ月以上にわたり経過を観察したが、聴力障害を来した12例中聴力が回復した例は1例のみであり、10例は聴力不変、1例がさらに聴力悪化を来した。なお、これら聴力障害12例のうち耳鳴や耳痛などの自覚症状を訴えていた例は4例、33.3%にすぎなかった。

4. CDDP 投与による末梢神経障害

CDDP に起因すると思われる末梢神経症状を訴えたのは、対象41例中9例、22.0%であった(Fig. 2)。内訳は、grade 1が7例、grade 2が1例、grade 3が1例であった。この9例のうち3例に聴力障害の併発がみられた。末梢神経障害が出現した9例中2例は、CAP 療法の3コース目に上下肢のしびれ感を訴えた。また、6例は、CAP 療法5コース以降に症状が発現した。さらに1例は CAP 療法の2コース目に下肢のしびれ感と知覚障害を訴えるようになり、その後薬剤を CDDP から CBDCA に変更し抗癌化学療法を3コース追加したが、歩

行障害を来すまでの進行性の筋力低下を来した。この症例の神経伝導検査で、F 波の頻度低下と振幅の減少を認め軸索変性が示唆された。この症例については CAP 療法中止後、33カ月経過したが、その歩行障害は不可逆性である。末梢神経症状を示したこれら9例に対し、CDDP の減量あるいは CBDCA への変更を行った結果、前述の歩行障害まで来した1例と症状が不変の2例を除き6例で症状が回復した。

また、抗癌化学療法との因果関係は不明であるが、CAP 療法6コース目当日に、末梢性片側性の顔面神経麻痺を来した症例が1例認められた。顔面神経麻痺スコア(麻痺程度評価スケール、柳原法)は12点で、完全麻痺例であった。この症例の麻痺症状は3カ月後に自然回復し、以後 CBDCA に変更し抗癌化学療法を行ったが、顔面神経麻痺の再発は起こらなかった。

5. CDDP 投与による聴力障害や末梢神経障害発生の予測について

Table 3 Predictive factors in occurrence of hearing loss

	age	total doses of CDDP administered (mg/m ²)	creatinine clearance (ml/min) value for one hour	incidence of G-CSF administration	gastrointestinal symptoms (grade)
patients with neurotoxicity 18 cases	47.6±12.7	395±159	79.3±13.3	40.0%	1.2
patients without neurotoxicity 23 cases	48.8±11.5	360±140	81.5±18.2	42.3%	1.0

聴力障害と末梢神経障害を来した18症例について、年齢、CDDP 総投与量、腎機能、骨髄抑制、消化器症状を神経障害が発現しなかった23症例と比較し、神経障害の発現を予測しうる因子があるかどうかを検討した。両群間で有意差を示した因子は認められなかった (Table 3)。

考 案

G-CSF の開発などで CDDP の大量投与や長期投与が可能となり、卵巣癌をはじめとして婦人科悪性腫瘍患者の予後の改善が達せられつつある¹⁾²⁾。一方、それに伴って、今後、いまだ決定的な対策がない聴力障害と末梢神経障害などに代表される CDDP による神経毒性発現の増加が予想される。患者の QOL を維持する観点から、CDDP による神経毒性の発現頻度や程度をより明らかにすることは重要なことと思われる。

聴力障害の発生頻度は、41例中12例、29.3%であった。また、その障害の性質は、4,000Hz 以上の高音域で閾値の上昇が明らかとなる高音急墜型の感音性聴力障害であった (Table 1)。これまでも、4,000, 8,000Hz の高周波数の音域レベルが障害されると指摘する報告が多く^{3)~5)}、本研究の結果もそれらとよく一致する。聴力障害の発現率について、聴力障害の程度を本研究と同じ20dB 以上と規定した報告例^{4)~7)}をみると、26.1%から38.1%であり、この点でも本研究の結果はそれらと大差は認められなかった。

CDDP 投与量と聴力障害発現との関係を調べた結果では、CDDP 総投与量が200mg/m²以下では聴力障害が出現しなかった。しかし、200mg/m²を越えた時点と500mg/m²を越えた時点で高頻度 (各々50.0%, 41.7%) に聴力障害が出現した (Fig. 1)。これらのうち CDDP 総投与量が200mg/m²の時期

は、3週間ごと3コースの寛解導入療法が終了する時期に一致しており、また CDDP 総投与量が500mg/m²の時期は、CAP 療法8回目前後に一致している。聴力障害が発現するかしないかの要因は、薬剤を投与される側の個体に問題があることは当然であるが、本研究の結果から、比較的短期間に CDDP の総投与量が200mg/m²を越える場合と長期間にわたり CDDP が投与される場合には、聴力障害の発生する危険が高いと考えるべきと思われる。これまでの報告では、総あるいは一回投与量といった CDDP の投与量と聴力障害との関係として論じられてきたが^{7)~11)}、今回の結果から、CDDP による聴力障害には CDDP の投与間隔も重要な要因になることが示唆された。

これら聴力障害が可逆性か不可逆性かの問題について、本研究では、聴力障害発現後少なくとも3カ月以上にわたり経過を観察しているが、聴力が回復した例は12例中1例にすぎず、11例は聴力障害が不変か悪化しており、この障害は不可逆性変化と思われた (Table 2)。斎藤ら⁴⁾は聴力障害発現例の50%が可逆性であったと述べているが、これらは総投与量が100mg/m²までの症例であり、大量投与例では回復しなかったと述べている。渡辺¹²⁾も CDDP 投与量188mg/m²以上で聴力障害が発生した例では、聴力は改善しなかったと報告しているように、前述した危険投与量と考えられる200mg/m²を越えた場合に発生した聴力障害は、不可逆性のものと考えられる。さらに注意すべきは、本研究の聴力障害例12例のうち、耳鳴や耳痛などの自覚症状を訴えた例は4例、33%にすぎず、CDDP 投与中には、たとえ自覚症状がなくとも、回復した聴力検査を行うことが重要と思われる。

末梢神経障害の発生頻度について、神経学的、

電気生理学的にみた Chaudhry et al.¹³⁾や Cavaletti et al.¹⁴⁾の報告では、CDDP 投与が75mg/m²から発生し、頻度としては95.2%から100%であったとのことである。また、臨床所見と振動感覚計を用いて検討した伏木ら¹⁵⁾の報告でも CDDP の累積投与が100mg/m²を越したレベルから末梢神経障害が発生し、61.2%の頻度で認められたとのことである。本研究結果の22.0%(Fig. 2)は、それら報告と比べると低率であった。これらの違いは、本研究では、CDDP の一回投与量が50mg/m²と比較的低量なことが関係しているかもしれない。これまでの報告^{13)~15)}では、重篤な感覚麻痺や運動麻痺はみられず、手先の微細な動作をするうえで障害が残った例はあるものの、ほとんどの例で、CDDP 投与終了後には症状は回復している。その点、本研究の中で、CDDP の累積投与量が100mg/m²を越えた時点で下肢のしびれ感から始まり、進行性に下肢の筋力低下を来した症例があることは注目すべきことと思われる。この症例に対し、神経伝導検査、体制感覚誘発電位、筋電図の諸検査が行われ、四肢末端の末梢神経の障害が確認され、その原因として軸索変性であることが示唆された。末梢神経障害の原因は、神経軸索変性と二次的ミエリン損傷のためであろうと推察されている¹⁶⁾が、本症例も同様の所見であった。今後このような症例の積み重ねがCDDP の副作用発生の機序解明の一助になるものと思われる。顔面神経麻痺の発症について、舌癌での浅側頭動脈へのCDDP 動注療法後に発生した報告例¹⁷⁾があるが、これはCDDP 注入による血管炎が主たる原因と考察されている。本研究での例は、CDDP 投与直後の発症であり、Bell 麻痺なのかCDDP 誘導性の麻痺なのかの原因は特定できないが、CDDP 投与時には、どの部位にも神経障害は起こりうると考えてよいかもしれない。

CDDP による聴力障害は、内耳の有毛細胞レベル特に基底回転の外有毛細胞の障害に起因していると考えられてきた¹⁸⁾が、さらに最近、CDDP 投与によって蝸牛内のグルタチオン量の低下と抗酸化システムの変化が引き起こされ、そのための過酸化状態によって有毛細胞が障害され聴力障害の原

因になっているという生化学的なデータが示され¹⁹⁾、抗酸化剤の投与がCDDP による聴力障害を防止できるのではと期待されている。一方、末梢神経障害の予防と対策について、放射線防止剤であるS-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid(WR-2721)の同時投与²⁰⁾やACTH 投与²¹⁾の有用性が報告されているが臨床応用には至っておらず、ビタミンB12やステロイド、代謝賦活剤などを対症療法的に使用しているのが現状である。

今後頻用されられると思われるCDDP と paclitaxel の併用療法によって引き起こされる聴力障害と末梢神経障害も paclitaxel によるよりも大部分がCDDP に起因することが証明されており²²⁾、現時点でCDDP の神経毒性に対する決定的な予防や治療法がないことやCDDP の神経毒性を予測する因子がない(Table 3)ことから、CDDP 併用の抗癌化学療法を行う際には、dose limiting factor としてのみならず、患者のQOL維持の面からも、できるだけ早期に発見し対処することが重要と思われる。

文 献

1. Umesaki N, Tanaka T, Muso H, Kawamura N, Kanaoka Y, Honda K, Deguchi M, Ishiko O, Ogita S. Intermittent cisplatin therapy for stage-III ovarian cancer patients following clinical remission. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 139—143
2. Inoue M, Fujita M, Enomoto T, Tanizawa O. Long-term follow-up of patients with advanced ovarian cancers treated with intermittent administration of combination chemotherapy with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 374—380
3. Helson L, Okonkwo E, Anton L. Cisplatin ototoxicity. *Clin Toxicol* 1978; 13: 469—478
4. 斎藤 等, 斎藤 章, 日向 誠. シスプラチンの聴力障害. *耳鼻臨床* 1984; 77: 1387—1393
5. 大西裕美子, 深谷 卓, 小田 恂. シスプラチンによる内耳障害. *耳喉* 1984; 56: 937—942
6. 中西 弘, 榎本雅夫, 岩橋大介. Cisplatin による聴力障害について. *耳展* 1987; 30: 61—67
7. 喜連照夫, 青柳 優, 布施建生. シスプラチンによる聴力障害について. *耳鼻臨床* 1991; 51: 57—63
8. Sako K, Razak MS, 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* 1978 ; 136 : 529—533
9. Reddel RR, Kefford RT, Grant JM. Ototoxicity in patient receiving cisplatin : Importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep* 1982 ; 66 : 19—23
 10. McHaney VA, Thibadoux G, Hayes FA. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *J Pediatrics* 1983 ; 102 : 314—317
 11. 佐藤信二, 堀口正之, 和田裕一, 矢嶋 聡, 井手宏, 菊池 章. シスプラチンによる聴力障害について. *産と婦* 1988 ; 55 : 1897—1902
 12. 渡辺聡哉. シスプラチンによる聴力障害の臨床的検討. *岩手医誌* 1996 ; 48 : 149—159
 13. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy : Clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994 ; 35 : 304—311
 14. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Tredici G, Colombo N, Parma G, Miceli MD. Long-term peripheral neurotoxicity of cisplatin in patients with successfully treated epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 1994 ; 14 : 1287—1292
 15. 伏木 弘, 藤村正樹, 泉 陸一. シスプラチンによる末梢神経障害について. *日癌治* 1994 ; 29 : 703—711
 16. Thompson SW, Davis LE, Kornfeld M. Cisplatin neuropathy : clinical, electrophysiologic, morphologic, and toxicologic studies. *Cancer* 1984 ; 54 : 1269—1275
 17. 上村隆一郎, 吉田昭男, 佐藤彰芳, 森末まり. 舌癌に対するシスプラチン動注療法により顔面神経麻痺と難聴を生じた1症例. *耳喉頭頸* 1993 ; 65 : 843—847
 18. 佐藤喜一, 末永 通, 田中克彦. シスプラチン難聴症例の側頭骨病理組織所見. *臨床耳科* 1983 ; 10 : 40—41
 19. Ravi R, Somani SM, Rybak LP. Mechanism of cisplatin ototoxicity : antioxidant system. *Pharmacol Toxicol* 1995 ; 76 : 386—394
 20. Mollman JE, Glover DJ, Hogan WM. Cisplatin neuropathy : risk factor, prognosis, and protection by WR-2721. *Cancer* 1988 ; 61 : 2192—2195
 21. 薬師寺道明, 田中博志. CDDP により誘発される末梢神経障害への対策—ACTH アナログによる神経障害の克服について. *Oncology & Chemotherapy* 1993 ; 9 : 224—227
 22. Cavaletti G, Bogliun G, Crespi V, Marzarati L, Zincone A, Marzola M, Rota S, Galli A, Tredici P, Tredici G. Neurotoxicity and ototoxicity of cisplatin plus paclitaxel in comparison to cisplatin plus cyclophosphamide in patients with epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 199—206 (No. 8039 平10・12・9 受付, 平11・6・7 採用)