

ストレプトマイシンとくに複合ストレプトマイシン

治療による聴力変化の統計的観察

久野周一

結核予防会結核研究所

受付 昭和 35 年 1 月 17 日

I 緒言

1944 年 Waksman らによる SM の創製後間もなくその第 8 脳神経に対する毒性が Hinshaw, Feldman¹⁾ (1945) により指摘され、その後とくに前庭機能障害が高率に発生することが判明した。この毒性を軽減せんとして DHSM が発表され、臨床的にも広く使用されるに至つたが、SM とは逆に聴覚障害を強く現わすことが判り、ついでこのように侵襲態度の異なる両剤を少量ずつ混用する試みとして、Hobson^ら 2), Hinshaw^ら 3) (1953) により複合 SM が提唱された。

わが国にも同様の順序でこれらがつぎつぎに導入せられ、現在では DHSM と複合 SM とが生産量全体のほぼ半分ずつを占めている 4)。

一方本剤の投与方法、投与量も初期の短期あるいは大量連日使用、髄腔内注入法などから長期間歇筋注法へと変化している。

この間において SM 等による第 8 脳神経障害は内外において多方面から研究され、その成果はわれわれが患者に使用する場合にも貴重な道標となつていのであるが、初期の使用法のもとでの観察、SM, DHSM のみに基づく統計によつては現状を必ずしも正確に把握できない。

この点を鑑みて主として複合 SM を使用している肺結核患者について、その使用前からの追及による聴力の変化、とくに難聴者の発生頻度と使用 g 数、投与前の聴力像、連日使用、自覚症、腎および肝機能、年齢等との関係、中止後の経過等につき検討を試みたので報告する次第である。

II 検査対象

昭和 30 年 1 月より昭和 32 年 11 月まで研究所附属療養所に入所した患者 1,072 名を対象とした。大部分が入所申複合 SM の週 2 日 1 日 1g 筋注を受けており (大部分 1 日 2 回分注)、手術前後その他特殊の症例で 1 カ月内外の連日投与を併用している。

III 検査方法

測定装置および方法は前報⁵⁾ に準じた。

判定は次の規準にしたがつて行つた。

1) 最初の聴力像が後述の正常範囲内 (表 1) にあるものを聴力正常者とし、いずれかの周波数でこの範囲を越えるものを聴力障害者とした。

2) 複合 SM 使用による聴力の変化を追及する場合には 1,000, 4,000, 6,000, 8,000 サイクルの 4 周波数で観察を行い、4,000 サイクル以上のいずれかで両側に、かつ 2 回以上引続き最初の聴力より 20 db 以上低下したものを聴力低下者とし、また上記 4 周波数ごとに最初の聴力損失よりの変動の平均値をも計算し、その増大の有意性を検討した。聴力損失の減少には負記号を、増大には正記号をつけ、左右両側耳の値を合計して集計した。負記号のものに有意性を示すものがかなりあつたが、これは主として被検者の慣れによると考えられ、検定の対象にはしなかつた。

IV 研究成績

1) 聴力正常範囲の検討

本研究における測定装置および測定の実験条件にて得られる聴閾の正常範囲を知るために、従来 SM 等未使用で耳科疾患歴のない 18 才より 50 才までの肺結核患者 90 名の聴力像を検討し、年齢階層別、耳側別および各周波数ごとの聴閾の平均値ならびに下限界を求めたが (表省略)、年齢、耳側によりとくに有意差は認められないので、実際に当つては 50 才までの場合すべて表 1 の値を聴力正常下限界として用いた。

表 1 50 才以下の聴閾の正常範囲

周波数	125	250	500	1,000	2,000	3,000	4,000	6,000	8,000
正常下限 (db)	25	20	20	20	20	20	25	25	25

2) 繰返し測定による聴力変動範囲の検討

SM 等未使用の結核患者および非結核患者 20 名で 1 日ないし数日おきに 3 回ずつ気導聴力を測定し、慣れその他正常状態における測定値の動揺範囲を検討した。

測定回数別、耳側別、個人別、周波数別に測定値動揺の有意性を検討した結果 (表省略) から聴力の測定を行

う場合の誤差（測定誤差+測定回数による変動）を計算すると、危険率 5% 以下では 11.1 db, 危険率 1% 以下では 14.5 db となる。本研究では 15 db までの変動は正常範囲とみなした。

3) SM 等既使用肺結核患者の聴力

表 2 SM 等既使用肺結核患者の聴力

既往SMの 種類・量	人数	聴力障害者数		聴力損失の平均値 (db)			
				1,000 ~	4,000 ~	6,000 ~	8,000 ~
複合SM	147	11	7.5 %	5.45 ± 0.43	7.50 ± 0.54	8.05 ± 0.71	9.60 ± 0.75 *
~20 g	81	2	2.5 % *	5.35 ± 0.37	5.60 ± 0.57 ***	6.30 ± 0.76 ***	7.85 ± 0.85 *
21 g ~	66	9	13.6 % *	5.60 ± 0.43	9.65 ± 0.93 ***	10.05 ± 1.25 ***	11.50 ± 1.32 *
種類不明	663	49	7.4 %	6.05 ± 0.16	8.60 ± 0.30	9.00 ± 0.32	11.70 ± 0.37 *
~20 g	135	4	3.0 %	6.25 ± 0.36	7.45 ± 0.62	7.40 ± 0.63	9.40 ± 0.65
21 g ~	530	45	8.5 %	6.00 ± 0.17	8.90 ± 0.35	9.40 ± 0.36	12.30 ± 0.43

** 危険率 1% 以下, * 5% 以下で有意差あり

表2に示すごとく聴力障害者の頻度は複合 SM のみを使用した 147 名中 11 名 (7.5%) , SM, DHSM 複合 SM いずれかの単独または混合使用の (種類不明 SM と表記) 663 名中 49 名 (7.4%) で両群の間にはつきりした差はない。

しかし対象中には薬剤使用量 1~2 g 程度の少量のものもあり, また SM 等による難聴発生は 20~30 g 使用後に多いとされている点に鑑みて, 使用量 20 g 以下と 21 g 以上とに分けて観察すると, 複合 SM 群では 20 g 以下で 2.5% , 21 g 以上で 13.6% となり, 5% 以下の危険率で有意差を示している。種類不明 SM 群でも有意差とはならぬが 20 g 以下で 3.0% , 21 g 以上で 8.5% と後者で頻度の大きい傾向がある。

聴力損失の平均値は各群, 各周波数とも正常範囲に比し有意の変動はないが, 薬剤別には 8,000 サイクルで種類不明 SM 群の方が複合 SM 群よりも 5% 以下の危険率で大きく, 使用 g 数別には 4,000 サイクル以上で 21 g 以上の方が聴力損失が大きい傾向がみられる。

つぎに同じ対象で SM 等によると思われる自覚症を調査集計したものが表3であり (調査洩れのあるため総数は 676 名), その自覚症と聴力障害者の頻度との関係を調べたものが表4である。

表4に示すごとく聴力障害者の頻度は聴器自覚症 (耳鳴, 耳閉塞感, 難聴, 眩暈) については「あり」197 名中 28 名 (14.2%), 「なし」479 名中 28 名 (5.8%) と 1% 以下の危険率で有意差を示し, 薬剤別には種類不明 SM 群にその差がでているが, 自覚症全般および一般的自覚症 (頭重, 頭痛, しびれ感, 熱感等) の有無別には薬剤の種類にかかわらず有意差は認められな

初回検査時までにすでに SM 等を使用したことのある肺結核患者 810 名における聴力障害者の頻度と聴力損失の平均値を観察した。伝音系疾患または騒音難聴によると思われる障害者および 51 才以上のものは対象より除外した。

表 3 SM 等注射時の自覚症

自覚症の種類		既往SM		複合SM (140 例)		種類不明 (536 例)	
		難聴	耳閉塞感	2	1.4%	10	1.9%
聴器自覚症	耳鳴	29	20.9%	124	23.2%		
	耳閉塞感	7	5.0%	36	6.7%		
	眩暈	0	0%	28	5.2%		
	頭重・頭痛	35	23.7%	153	28.3%		
一般的自覚症	顔・口辺しびれ感	12	8.6%	150	28.0%		
	熱感・発熱	12	8.6%	39	7.3%		
	倦怠感	4	2.9%	16	3.0%		
	睡眠気	6	4.3%	7	1.3%		
	嘔気	3	2.2%	7	1.3%		
	口渴	1	0.7%	9	1.7%		
	発疹	0	0%	2	0.4%		

注: 百分率は各自覚症ごとの総数に対するもの

つた。

4) 複合 SM 使用前後の聴力の変化

50 才以下の対象で複合 SM 使用前からの追求による聴力の変化を検討した。

表5に示すごとく投与前聴力正常で複合 SM 40 g 以下使用者には聴力低下者はない。ただしこの群の 2 名は使用量がさらに増してから低下を示した。41 g 以上使用した 305 名では 7 名 (2.3%) の低下者が認められた。投与前に伝音性難聴を思わせる障害のあつたもの (一側のみ, 気導のみまたは中, 低音域のみの障害者) では 40 g 以下の使用で 71 名中 1 名 (1.4%) , 41 g 以上で 75 名中 1 名 (1.3%) が低下しているが投与前

表4 SM等既使用肺結核患者の注射時自覚症と聴力障害者の頻度

既往SMの種類 自覚症の有無	複合SM	種類不明	計
調査総数	143(11 7.9%)	536(45 8.4%)	676(56 8.3%)
自覚症あり	73 8 11.0%	352(32 9.1%)	425(40 9.4%)
全般なし	67 3 4.5%	184(15 7.1%)	251(16 6.4%)
聴器あり	35 3 8.6%	162(25 15.4%)*	197 28 14.2%*
自覚症なし	105(8 7.6%)	374(20 5.4%)*	479(28 5.8%)*
一般的あり	51(5 9.8%)	273(17 6.2%)	324(22 6.8%)
自覚症なし	89(6 6.7%)	263(28 10.6%)	352(34 9.7%)

注：括弧内は聴力障害者数と百分率
** 1%以下の危険率で有意差あり

聴力正常のものに比し差は認められない。しかるに授与前より両側の高音域を含む気・骨導の低下を示しているものでは40g以下の使用で16名中1名(6.2%)、41g以上で15名中2名(13.3%)が低下し有意差にはならぬが低下者の出現頻度が大きくなっている。とくに41g以上の場合にその差は5%の危険率の水準にきわめて接近しており、さらに例数を増せば有意差になるうと考えられる。

聴力損失の変動の平均値でも両側障害者群で41g以上使用時の6,000サイクルの値は授与前聴力正常群のそれに比し5%以下の危険率で大きく、同じく41g以上使用時の8,000サイクルおよび40g以下使用時の6,000サイクルの値も有意差とはならぬが同様の傾向を示し、問題を含んでいる。

なお授与前聴力正常のものにおける聴力の変化と過去のSM歴との関係を検討したが、過去におけるSM使用の有無およびその種類との間に特別な相関はなかつ

表5 複合SM使用前後の聴力の変化

授与前の聴力像	複合SMの量	人数	聴力低下者	授与前に対する聴力損失変動の平均値 (db)			
				1,000 ~	4,000 ~	6,000 ~	8,000 ~
正 常	1 ~ 40g	244	0 0%	-1.19±0.27	-1.44±0.27	-1.03±0.29	+0.14±0.36
	41 ~ 210g	305	7 2.5%	-1.20±0.24	-1.40±0.25	-0.90±0.30*	+0.50±0.39
一側のみ、気導のみ、または中・低音のみの障害	1 ~ 40g	71	1 1.4%	-2.30±0.20	-1.70±0.39	+0.25±0.69	+0.10±0.68
	41 ~ 210g	75	1 1.3%	-1.75±0.71	-1.85±0.70	-1.05±0.72	+2.19±0.96
両側高音域における気・骨導両方の障害	1 ~ 40g	16	1 6.2%	-1.85±0.89	-0.15±1.80	+2.51±1.38	+0.45±1.41
	41 ~ 210g	15	2 13.3%	-1.00±0.95	-0.50±2.12	+5.00±2.31*	+2.50±1.54

* 5%以下の危険率で有意差あり

た(表省略)。

またはつきりした聴力低下をきたさぬ者でも複合SM使用量の増加に従わずかずつでも聴力損失の増大を示すか否かを検討するため、授与前聴力正常で100g使用に至るも低下者と判定されなかつた35名において複合SM20g使用ごとの授与前に対する聴力損失の変動を集計した。その結果どのg数段階(20g, 40g……)でも各周波数とも有意の増大を示していない(表省略)。

このほか1ヵ月程度の連日授与の有無、腎および肝機能の指標としての尿蛋白およびヘパトサルフェレイン試験成績と聴力低下者発生頻度との相関をも検討したが、いずれにおいてもとくに有意の関係を認めえなかつた(表省略)。

5) 51才以上の肺結核患者における複合SM使用前後の聴力の変化

耳科疾患歴のない51才以上の患者7名で複合SM32~73gを週2日筋注した場合の聴力を観察した。年齢は51~60才6名, 65才1名である。

授与前の聴力は50才以下の場合に比しかなり上昇していたが、複合SM使用により聴力の低下をきたしたものは1名もなく、また聴力損失の変動の平均値も有意の増大を示さなかつた(表省略)。

6) 複合SM授与中止後の聴力の変化

複合SM授与中止までに聴力の低下をきたさなかつた68名において授与中止後再び聴力検査を行った。

授与前聴力正常の56名では中止後検査までの期間を表6のごとくに分け、また授与前より障害のあつた12名では中止後1~6ヵ月の間に検査したが、どの群、どの時期においても聴力損失は中止時に対し有意の増大を示さなかつた。

7) 複合SM使用により聴力低下をきたした症例

表 6 授与中低下を示さなかつた例における複合 SM 授与中止後の聴力の変動

最初の聴力像	複合 SM 中止後の期間	人数	周波数	中止後の中止時に対する聴力損失変動の平均値 (db)			
				1,000	4,000	6,000	8,000
正	1 ~ 3 カ月	35		- 0.30 ± 0.60	+ 0.90 ± 0.67	- 0.10 ± 0.75	- 0.55 ± 0.83
	4 ~ 6 カ月	17		+ 0.75 ± 0.88	+ 0.45 ± 1.05	- 1.20 ± 1.17	- 1.60 ± 1.28
	7 ~ 12 カ月	11		0 ± 1.07	+ 0.45 ± 1.50	+ 0.70 ± 1.46	+ 1.35 ± 1.57
常	13 ~ 30 カ月	6		- 1.65 ± 1.37	- 2.50 ± 1.09	- 2.90 ± 0.92	- 1.65 ± 2.17
障害あり 1 ~ 6 カ月		12		- 0.20 ± 1.17	+ 1.25 ± 1.34	- 1.90 ± 1.25	+ 1.25 ± 1.38

本調査において観察したものは表 5 に示すごとく ~4 に示した。12 例であるが、そのうち 4 例の Audiogram を図 1

図 1 症例 1 : K.E. 男 49 才, 銀行員, 初回検査時聴力正常, 既往 SM なし 複合 SM 総使用量 100 g

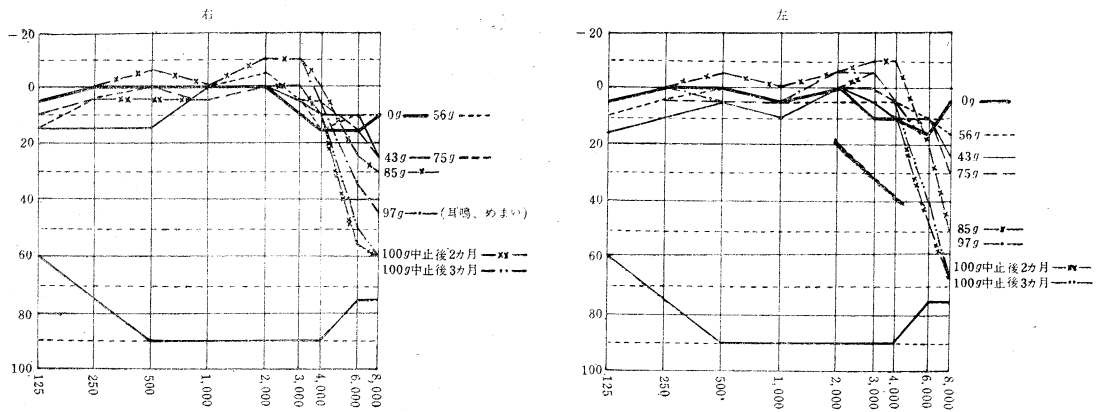


図 2 症例 2 : S.S. 男 29 才, 鉄道員, 初回検査時聴力正常, 既往複合 SM 4 g (下記使用量にはこれを含まず), 複合 SM 総使用量 187 g

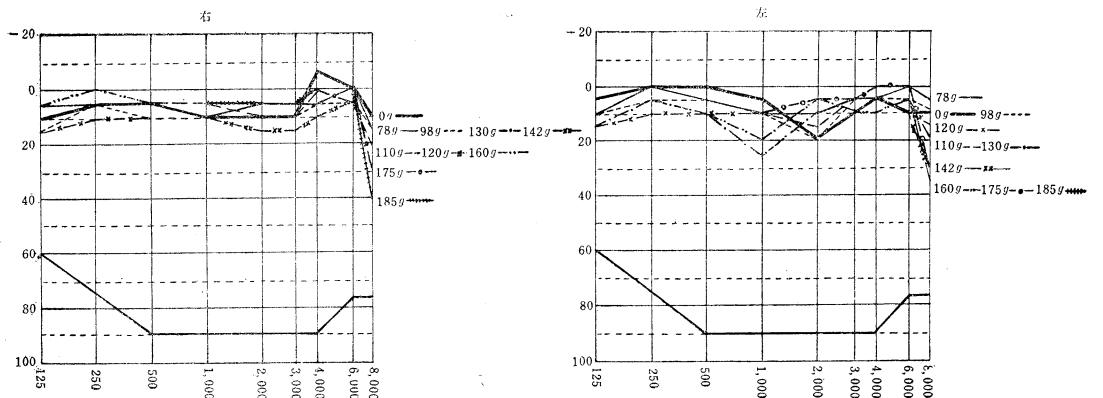


図3 症例3: K.H. 男 30 才, 鉄道員, 初回検査時聴力障害あり (気導のみ)
既往 SM 等 6g, 複合 SM 総使用量 52g

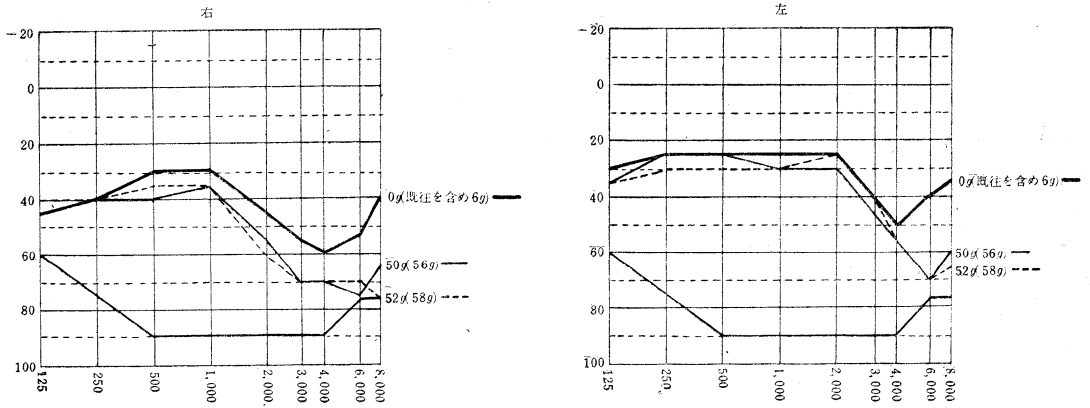
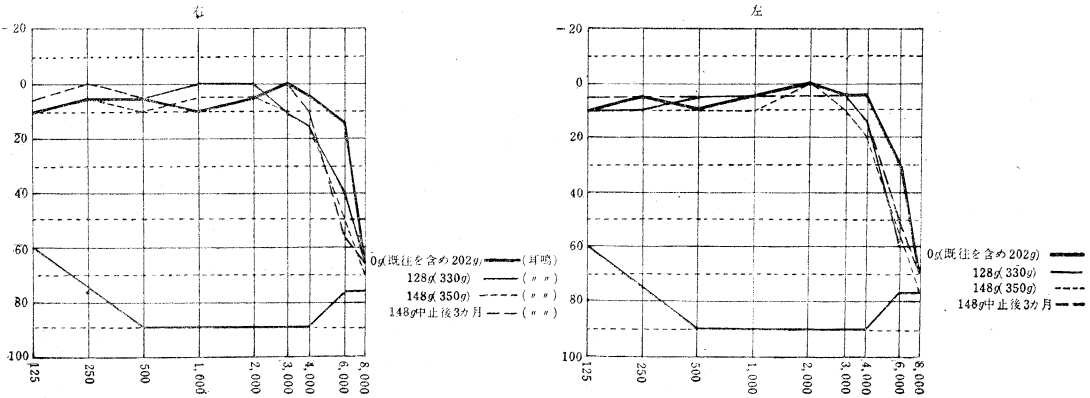


図4 症例4: K.T. 男 38 才, 鉄道員, 初回検査時聴力障害あり (気・骨導とも)
既往 SM 等 202g, 複合 SM 総使用量 148g



V 考 案

SM 等による難聴の発生頻度について自覚症の有無と他覚的聴力障害の関係を調べた結果, SM, DHSM 複合 SM いずれかの単独または混合使用の群で聴器自覚症のあるものに聴力障害者が多くみられたが(表4)従来耳鳴についてしばしば報告^{8) 9)}せられているごとき聴力低下の前駆または随伴現象としてとくに有意の自覚症を決定するには至らなかった。

すでにある程度 SM 等を使用した患者の他覚的聴力検査には正確度に限界があると考えられるが, この調査では伝音性疾患, 騒音難聴および年齢変化等の原因によるものを極力除外して 7.4 ~ 7.5 % 程度の聴力障害者を発見した(表3)。

薬剤による難聴の発生をできるだけ正確に知る方法として一定の規準に従い複合 SM 投与前からの聴力像を追求し, 投与前から両側高音部の骨導を含む低下のある例以外で 1.3 ~ 2.3 % の聴力低下者を発見した(表5)。これは DHSM 使用の場合が 7.75⁶⁾ ~ 76⁹⁾とされ

るのに比し低率ではあるが, すでに Wier¹⁰⁾, 隅田ら¹²⁾, 向野ら¹³⁾ その他の報告にも示されるごとく, 複合 SM 使用によつても Hinshaw³⁾, Shubin¹⁴⁾ の成績に反して聴力障害率は必ずしも 0 でないことを物語っている。

投与前より両側高音域の気・骨導低下例では聴力低下者発現率は 13.3 % と高率であり(表5), O'conner⁹⁾, Wier¹⁰⁾ その他が各種 SM で確認した事実と一致する。ただしこの群の患者は過去において SM 等を使用したものが大部分であり, 最初に認められた障害はすでに用いた SM 等によるものかもしれない, またはなんらかの他の原因による聴神経障害に基くものかもしれない。SM 等によるものとすればすでに発生しかけていた SM 難聴がそのまま進行し続けたか, あるいは複合 SM の追加使用によりその程度を増強したものと考えられる。

SM 等既使用者のうち複合 SM を 21g 以上使用した群で 13.6 % もの聴力障害者が見出されており, (表3), 伝音性難聴, 騒音難聴の可能性を極力除外した

うえでのこの数値は説明にやや困難を感じるのであるが、もしこの対象に最初より両側高音部の気・骨導低下例が含まれていたか、途中で発生しかけた複合 SM による聴力低下を無視して投与を継続したためとすれば一応の説明はつくであろう。

複合 SM 使用による低下例は大部分が高音のみの潜在性難聴に止まり、その Audiogram も最終的には 12 例ともすべて高音急墜型を示し、dip 型となつたものはない。

難聴発生までの使用 g 数は従来他種の SM で報ぜられた量¹¹⁾等よりも幾分大量であり、とくに症例 2 (図 2) は軽度ながら百数十 g 使用後に低下している。

投薬中止後の晩発性難聴の発生がしばしば報告されているが⁹⁾等、若干例を除き中止までに低下をきたさなかつた群では複合 SM 中止後聴力の著しい変動はなかつた (表 6)。

その他投与方法⁷⁾等、年令^{9) 15)}等、腎・肝機能障害^{6) 15)}等 SM 難聴に影響を与えるとされる因子についても検討したが、とくに有意の結論に達しなかつた。

VI 結 論

1. 複合 SM 週 2 日 1 日 1 g 筋注を行つている入院肺結核患者 1,072 名の聴力検査を行つた。

2. SM 等未使用で耳科疾患歴のない 18 才より 50 才までの 90 名で聴力の正常範囲を検討した。

3. 結核患者および非結核患者 20 名で繰返し測定による聴力測定値の動揺を検討し、15 db 以内の動揺は正常とみなした。

4. SM 等をすでに使用した 50 才以下で耳科疾患歴のない 810 名の聴力を検討し、複合 SM のみを使用した群で 7.5 %、各種 SM を使用した群で 7.4 % の聴力障害者を見出した。両群ともすでに使用した SM の量が 21 g 以上のものにその頻度が大きい。またこれらについて注射時自覚症と聴力障害者の頻度との関係を検討し、聴器自覚症のある群で 14.2 %、ないもので 5.8 % の障害者を見出し、その差はとくに各種 SM 使用の群にはつきりしていた。

5. 50 才以下の対象で複合 SM 使用前からの聴力の変化を追求し、投与前聴力正常者では 40 g 以下使用時に 0 %、41 g 以上使用後に 2.3 % の聴力低下者を見出した。投与前に伝音性難聴を思わせる障害のあつたものでは 40 g 以下で 1.4 %、41 g 以上で 1.3 % が低下し、また投与前より両側高音域を含む気・骨導の低下のある群では 40 g 以下で 6.2 %、41 g 以上で 13.3 % が低下した。

投与前聴力正常のものについて過去における SM 使用歴の有無、複合 SM 連日使用の有無、聴器自覚症の有無、尿蛋白およびヘパトサルフェレン試験成績と聴力低下の頻度との関係を検討したが特別の相関は認めら

れなかつた。また非低下例で 100 g 使用に至るまで 20 g ごとに聴力損失の変動を検討した結果も有意の成績を示さなかつた。

6. 耳科疾患歴のない 51 才以上の患者 7 名で複合 SM 使用前後の聴力を検討したが、聴力低下例はなく、聴力損失の平均値にも著しい変動はなかつた。

7. 複合 SM 中止時までに聴力の低下を示さなかつた患者 68 名で中止後の聴力の変化を追求したが、中止後聴力損失の著しい増大は認められなかつた。

8. 複合 SM 使用により聴力の低下した 4 症例の Audiogram を図示した。

稿を終るに臨み御指導、御校閲を賜つた東京大学医学部美甘教授、切替教授ならびに結核予防会結核研究所隈部所長、岩崎研究部長に心から感謝致します。また御協力を賜つた結核研究所所員の方々、とくに聴力検査実施に当つて御尽力戴いた石原とみ子氏に厚く御礼申し上げます。

主要文献

- 1) Hinshaw, Feldman : Proc. Staff Meeting, Mayo Clinic, 20 : 313, 1945.
- 2) Poutsiaika, Thomas, Linegar, Hobson : Trans. 12 Conf. Chemotherapy Tub., V.A., 291, 1953.
- 3) Heck, Hinshaw : Trans. 12 Conf. Chemotherapy Tub., V.A., 294, 1953.
- 4) 厚生省薬務局篇 : 薬事工業生産動態統計年報 (昭和29, 30, 31年版)
厚生省薬務局篇 : 薬事工業生産動態統計月報 (昭和32年1~8月版)
- 5) 久野 : 結核研究の進歩, 13, 73, 昭31.
- 6) 川口 : 耳鼻臨, 49 (8) : 353, 昭31.
- 7) Hobson, Lynch, Hinshaw : Trans. 13 Conf. Chemotherapy Tub., V.A., 376, 1954.
- 8) Brown, Hinshaw : Proc. Staff Meeting, Mayo Clinic, 21 : 347, 1946.
- 9) O'conner, Christie, Howlett : Am. Rev. Tub., 63 (3) : 312, 1951.
- 10) Wier, Storey, Curry, Schless : Dis. Chest, 30 (6) : 628, 1956.
- 11) 高藤・降矢 : 日耳鼻, 56 (9) : 713, 昭28.
- 12) 隅田他 : 治療, 38 (7) : 833, 昭31.
- 13) 向野他 : 日耳鼻, 58 (11) : 1341, 昭30.
- 14) Shubin, Heiken, Glaskin, Pennes, Chakravatry, Rutberg : Dis. Chest, 28 (1) : 447, 1955.
- 15) Tempel, Pitts, Miller, Sands, Fitzpatrick, Wisner : Trans. 12 Conf. Chemotherapy Tub., V.A., 80, 1953.