

## 症例報告

# 個人輸入した PDE-5 阻害薬の内服後に生じた急性感音難聴の 1 例

假谷 彰文\*\*\*・石原 久司\*・秋定 直樹\*\*\*\*  
濱田 浩司・藤 さやか・赤木 成子  
竹内 彩子\*

個人輸入した PDE-5 阻害薬内服後に急性感音難聴を生じた症例を経験したため報告する。症例は 40 代、男性。インターネット経由で購入したバルデナフィルを使用後に、感音難聴を生じた。プレドニゾロンの全身投与を行い、バルデナフィルを中止したところ、聴力はおおむね改善した。PDE-5 阻害薬は難聴との関連が指摘されているが、わが国では十分に周知されていない。PDE-5 阻害薬はインターネットで簡単に個人輸入できる一方で、偽造薬も数多く出回っており、健康被害も生じている。また、個人輸入薬は処方薬に比して服薬歴の把握が難しい場合があり、薬剤性難聴を疑う場合は詳細な問診を心掛ける必要がある。

キーワード：急性感音難聴、薬剤性難聴、PDE-5 阻害薬、バルデナフィル、個人輸入薬

## はじめに

Phosphodiesterase-5 (以下、PDE-5) 阻害薬は主に勃起不全 (Erectile Dysfunction、以下 ED) の治療薬として世界で広く使用されている薬剤である。疫学的な結論は得られていないものの、PDE-5 阻害薬内服後に感音難聴を来したとする報告が多くあり<sup>1)</sup>、臨床医として注意しておくべき薬剤である。また PDE-5 阻害薬はインターネットで個人輸入が可能となっているが、インターネット上には偽造薬も多く流通しており、偽造薬の内服による有害事象も発生している<sup>2)</sup>。今回われわれは個人輸入した PDE-5 阻害薬を服用した直後に急性感音難聴を発症した症例を経験したので考察を交えて報告する。

## 症 例

症例：40 歳代、男性  
主訴：左難聴、耳鳴

既往歴：高尿酸血症

薬剤歴：ベンズプロマロン、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム配合剤

病歴：X 年 7 月頃に知人に勧められてインターネットを通じてバルデナフィル 20 mg 錠を購入した。本邦での添付文書上は性交渉前に 10 mg 服薬すべきところを、知人の内服方法に従い 1 錠を 4 分割して約 5 mg とし、性交渉の前に時々内服していた。X 年 9 月に 5 回目の内服を行ったところ、内服 30 分後より左耳閉感が生じ、次第に左耳鳴・ふらつきを自覚し自力歩行が不能となった。数十秒の安静後、ふらつきは改善し、自立歩行も可能となったが、2 日後も左耳閉感・左耳鳴が残存したため近医を受診したところ、急性感音難聴を認め、治療目的に同日当科に紹介された。

身体所見・理学所見：意識清明。両鼓膜および鼻咽頭に異常所見を認めなかった。頭位によらない右向き水平性固定性眼振を認めた (図 1)。標準純音聴力検査では左側に高音漸傾型、厚生省高

\* 岡山赤十字病院耳鼻咽喉科、\*\* 姫路赤十字病院耳鼻咽喉科、\*\*\* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学別刷請求：〒 670-8540 兵庫県姫路市下手野 1 丁目 12-1 姫路赤十字病院耳鼻咽喉科 假谷彰文

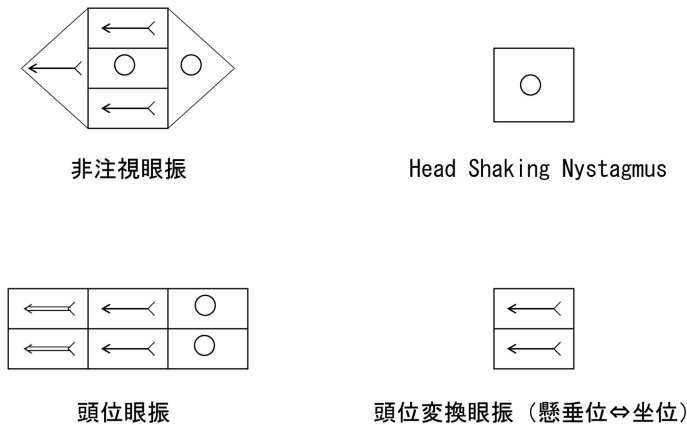


図1 初診時眼振所見

度難聴調査研究班（1998年）による突発性難聴の重症度基準ではGrade 2にあたる感音難聴を認めた（図2）。頭部単純MRIでは聴力低下の原因となり得る所見は認めなかった。

経過：急性感音難聴として、直ちにプレドニゾロンの全身投与を60mg/日より開始した。初めの5日間は入院の上で点滴投与し、6日目からは外来治療に切り替えて内服での投与を行い、計8日間の漸減投与を行った。また、薬剤性難聴の可能性を考慮しバルデナフィルの内服は中止するように指導した。治療開始後より次第に聞こえにくさは改善し、聴力検査上も徐々に改善を認めた。厚生省特定疾患急性高度難聴調査研究班（1984年）の判定基準では治癒にあたる程度まで改善を認めたが、8,000Hzにおける閾値上昇、および左耳鳴は残存した（図3）。二次治療としてステロイド鼓室内投与の追加を提案したが、症状が強くないことから希望しなかったため、実施しなかった。現在、治療終了後1年経過しているが、症状・聴力に変化のないまま経過している。

## 考 察

急性感音難聴は耳鼻咽喉科外来でしばしば遭遇する症状であるが、中には薬剤性に引き起こされる場合がある。原因薬剤としてプラチナ系薬剤や

アミノグリコシド系抗菌薬などが知られているが、ループ利尿薬<sup>3)</sup> やサリチル酸製剤<sup>4),5)</sup> 等、日常的に頻用されている薬剤によっても難聴が引き起こされる場合があり、難聴を主訴に受診した患者の服薬歴には注意する必要がある。PDE-5阻害薬も感音難聴を起こす可能性を指摘されている薬剤のうちの一つである。

PDE-5は一酸化窒素（NO）の細胞内セカンドメッセンジャーであるcyclic GMP（cGMP）を分解する酵素であり、PDE-5阻害薬はPDE-5の作用を競合的に阻害する作用を持つ<sup>2)</sup>。PDE-5阻害薬は、EDの薬物治療における第一選択薬として世界的に普及している薬剤である。近年では肺高血圧や前立腺肥大症へとその適応が広がっている。ED治療薬としては、本邦では1999年にシルデナフィル（商品名：バイアグラ<sup>®</sup>）、2004年にバルデナフィル（商品名：レビトラ<sup>®</sup>）、2007年にタダラフィル（商品名：シアリス<sup>®</sup>）の販売が開始された。

PDE-5阻害薬の発売以降、服用後の聴力低下や耳鳴、前庭障害の報告が相次ぎ、2007年には米国では連邦食品医薬品局（the Food and Drug Administration：FDA）により、すべてのPDE-5阻害薬に副作用として急性難聴が起こり得ることを明示するよう義務付けられた<sup>1)</sup>。本邦でも

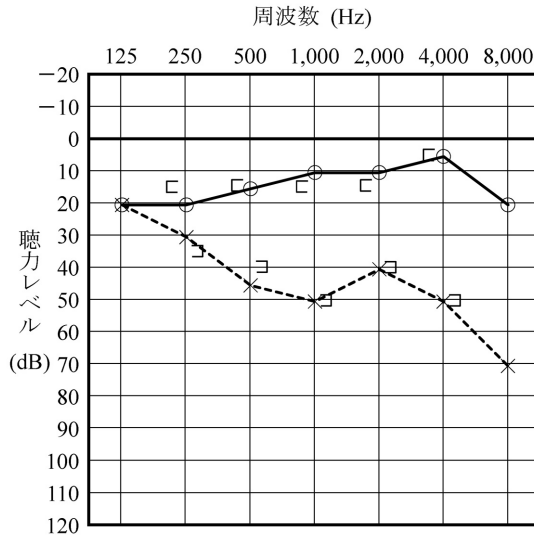


図 2 初診時純音聴力検査

PDE-5 阻害薬内服後に急性感音難聴を来した症例が報告<sup>6)</sup>されているが、日本の添付文書上は、2021 年 8 月現在、レビトラ<sup>®</sup>・シアリス<sup>®</sup>は「その他の注意」欄に投与後に急激な聴力低下/突発性難聴が報告されている旨の記載があるものの、バイアグラ<sup>®</sup>では記載がなされていない。

Liu らによる 2,334,955 人を対象とした後ろ向きコホート研究<sup>7)</sup>では、PDE-5 阻害薬を現在服用（週 1 回以上）している群、服用歴のある群、服用していない群では 1 万人あたりの急性感音難聴発症数はそれぞれ 4.35 人、5.58 人、2.38 人と服用群では急性感音難聴発症リスクが上がることを示唆されている。しかし、PDE-5 阻害薬服用患者の中で自然発生した急性感音難聴例を拾い上げていくに過ぎない可能性があるとの指摘もあり<sup>1)</sup>、結論は得られていない。また、PDE-5 阻害薬が難聴を引き起こす分子生物学的機序として、cGMP および NO が蝸牛内に蓄積する<sup>8)</sup>、あるいは caspase-3 の活性化するなどの機序により内耳障害を引き起こされると考えられている<sup>9)</sup>が、逆に PDE-5 阻害薬がマウスの騒音性難聴を予防したとする実験<sup>10)</sup>も報告されている。また、一般

に薬剤性難聴は両側性である場合が多いが、これまでの PDE-5 阻害薬による難聴の報告では一側性難聴が多い<sup>1)</sup>。本症例も一側性の難聴を呈していた。耳毒性が明らかとされているアミノグリコシド系薬剤による難聴においても一側性難聴を来すことがあり<sup>11)</sup>、薬剤性難聴であっても片側のみに難聴を来し得るが、その機序は明らかではない。突発性難聴の病態として、内耳の循環障害によるものとする説やウイルス感染によるものとする説が従来挙げられていたが、近年 nuclear factor  $\kappa$  B (NF- $\kappa$  B) と呼ばれる転写因子による細胞内ストレス制御機構の異常亢進が突発性難聴の機序であるとする説が提唱されている<sup>12)</sup>。NF- $\kappa$ B の活性化は片側のみに起こり得ることが Merchant ら<sup>13)</sup>によって示されている。PDE-5 阻害薬が難聴を引き起こす機序としても、NF- $\kappa$ B を含む NO 代謝経路の下流分子の関与が指摘されており<sup>1)</sup>、PDE-5 阻害薬による難聴の大多数が片側に起き得ることを説明し得る仮説として期待される<sup>8)</sup>。

PDE-5 阻害薬が実際に難聴を引き起こすか否か、また引き起こす場合どのような機序で難聴に

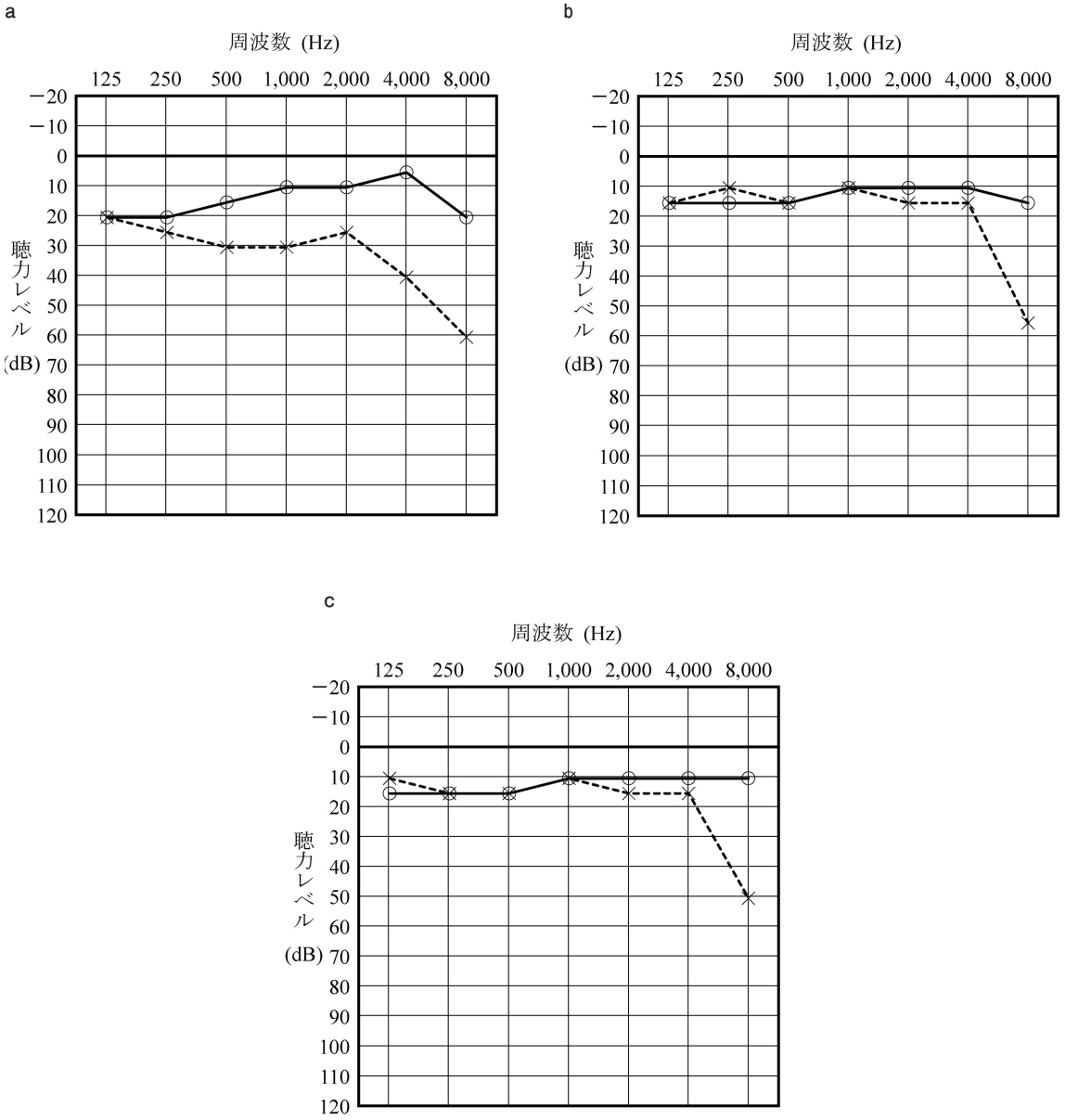


図 3 純音聴力検査 (a: 初診より 2 日後、b: 初診より 14 日後、c: 初診より 110 日後)

至るのかについては明らかにはなっておらず、コンセンサスは得られていないのが現状である。しかし、本邦の ED 診療ガイドライン<sup>2)</sup>では、PDE-5 阻害薬服用中の患者が聴覚の異常を訴えた場合には PDE-5 阻害薬の使用を直ちに中止し、耳鼻咽喉科医を受診させるべきと明記されており、現時点ではわれわれ耳鼻咽喉科医としても注意が必要な薬剤であることは間違いない。

本症例ではベンズプロマロンの内服歴があった。ベンズプロマロンは尿酸トランスポーター URAT1 を阻害することにより尿酸の尿中への排出を促進する薬剤<sup>14)</sup>だが、耳毒性の報告はない。ベンズプロマロンは主として肝代謝酵素 CYP2C9 によって代謝され、CYP2C9 の阻害作用をもつ<sup>14)</sup>。一方バルデナフィルは主に CYP3A4 によって代謝される薬剤<sup>15)</sup>であり、両薬剤の相互作用により難聴を来した可能性は低いと考えている。

本症例で服用されていたバルデナフィルは、インターネットを通じて海外より患者自身が個人輸入した薬剤であった。2021 年 10 月現在、PDE-5 阻害薬はインターネットを通じて個人輸入が可能となっている。個人輸入の医薬品は医薬品医療機器等法に基づく品質・有効性・安全性などの確認が保証されておらず、中には正規品を騙った偽造製品も含まれるとして、厚生労働省のウェブサイトにおいて注意喚起がなされている<sup>16)</sup>。PDE-5 阻害薬についても偽造薬の流通が問題視されており、偽造 PDE-5 阻害薬による健康被害も国内外で複数例報告されている<sup>17), 18)</sup>。2016 年の製薬会社 4 社による合同調査<sup>19)</sup>では、インターネットで入手した PDE-5 阻害薬の約 4 割が偽造品であったとされており、偽造 PDE-5 阻害薬中の含有有効成分は 0 - 200% と大きなばらつきがあったとの報告<sup>20)</sup>もある。本症例においては偽薬か真薬かの鑑定はしておらず、服用されていた薬剤がバルデナフィルをどれほど含有していたかは不明であるが、その危険性を十分認識せずに内服に至っていた点は問題である。

今回われわれは患者の自己申告により PDE-5 阻害薬の内服を把握することができたが、個人輸入である本薬剤は「お薬手帳」等への記載がなく、自己申告がなければ服薬歴の把握は困難である。急性感音難聴を発症した患者に対しては薬剤性難聴の可能性も考慮し正確な問診を心掛ける必要があると考える。

利益相反：本症例発表に関し利益相反に該当する事項はない。

## 文 献

- 1) Manna S et al : Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Inhibitors and Ototoxicity - A Systematic Review -. *Otol Neurotol* **40** : 276-283, 2019.
- 2) 日本性機能学会・日本泌尿器科学会 : 6 治療. ED 診療ガイドライン第 3 版. 44-55 頁, リッチヒルメディカル, 東京, 2018.
- 3) 南 吉昇・根本聡彦 : フロセמידによると思われる難聴症例. *臨床耳科* **12** : 188-189, 1985.
- 4) 秋定直樹他 : アセチルサリチル酸中毒による内耳障害の 1 例. *岡山赤十字病院医誌* **29** : 73-76, 2018.
- 5) 村山正和他 : アスピリン大量摂取による可逆性薬剤性難聴の 1 例. *昭和学士会誌* **80** : 188-194, 2020.
- 6) 林 祐志他 : PDE5 阻害薬による急性感音難聴例. *耳鼻臨床* **110** : 505-509, 2017.
- 7) Liu W et al : Risk of sudden sensorineural hearing loss in adults using phosphodiesterase type 5 inhibitors - Population-based cohort study -. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **27** : 587-595, 2018.
- 8) Maddox PT et al : Sudden hearing loss from PDE-5 inhibitors - A possible cellular stress etiology -. *Laryngoscope* **119** : 1586-1589, 2009.
- 9) Bakir S et al : Histopathologic results of long-term sildenafil administration on rat inner ear. *Am J Otolaryngol* **33** : 667-672, 2012.
- 10) Jaumann M et al : cGMP-Prkg1 signaling and Pde5 inhibition shelter cochlear hair cells and hearing function. *Nat Med* **18** : 252-259, 2012.
- 11) Matz GJ et al : Aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* **7** : 117-119, 1986.
- 12) 小川 郁他 : Ⅲ各論 1 突発性難聴. 急性感音難聴診療の手引き 2018 年版. 一般社団法人日本聴覚医学会編, 38-64 頁, 金原出版, 東京, 2018.
- 13) Merchant SN et al : Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* **26** : 151-160, 2005.
- 14) トーアエイヨー株式会社 : ユリノーム<sup>®</sup>錠 25 mg・50 mg インタビューフォーム. 2020 年 4 月改定 (第 5

- 版) <https://med.toaeiyo.co.jp/products/urinorm/pdf/if-urn.pdf> (2022.1.10)
- 15) バイエル株式会社：レビトラ<sup>®</sup>錠 5 mg・10 mg・20 mg インタビューフォーム. 2021 年 2 月改定 (第 18 版) [https://pharma-navi.bayer.jp/sites/g/files/vrxlpx9646/files/2021-12/LEV\\_IVF\\_202112240.pdf](https://pharma-navi.bayer.jp/sites/g/files/vrxlpx9646/files/2021-12/LEV_IVF_202112240.pdf) (2022.1.10)
- 16) 厚生労働省：医薬品等を海外から購入しようとされる方へ. [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyakuhin/kojinyunyu/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kojinyunyu/index.html) (2021.10.7)
- 17) Kao SL et al : An unusual outbreak of hypoglycemia. *N Engl J Med* **360** : 734-736, 2009.
- 18) 出雲博子他：偽造シアリス<sup>®</sup> (タダラフィル) により重篤な低血糖症を来たした一例. *糖尿病* **54** : 906-909, 2012.
- 19) ファイザー株式会社：偽造 ED 治療薬 4 社合同調査結果. [https://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2016/2016\\_11\\_24\\_02.html](https://www.pfizer.co.jp/pfizer/company/press/2016/2016_11_24_02.html) (2021.10.7)
- 20) Jackson G et al : Counterfeit phosphodiesterase type 5 inhibitors pose significant safety risks. *Int J Clin Pract* **64** : 497-504, 2010.
- (受付 2021 年 10 月 9 日、受理 2021 年 11 月 22 日)

## Acute sensorineural hearing loss after using a privately imported PDE-5 inhibitor : A case report

Akifumi KARIYA<sup>\*,\*\*</sup>, Hisashi ISHIHARA<sup>\*</sup>, Naoki AKISADA<sup>\*,\*\*\*</sup>, Koji HAMADA, Sayaka FUJI, Seiko AKAGI and Ayako TAKEUCHI<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Department of Otorhinolaryngology, Japanese Red Cross Okayama Hospital, Okayama 700-8607, Japan

<sup>\*\*</sup>Department of Otorhinolaryngology, Japanese Red Cross Society Himeji Hospital, Himeji 670-8540, Japan

<sup>\*\*\*</sup>Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan

We herein report a case of acute sensory deafness that occurred immediately after taking a privately imported phosphodiesterase-5 inhibitor. A man in his 40s developed sensorineural hearing loss after using vardenafil purchased over the Internet. He received systemic prednisolone and discontinued vardenafil, which generally improved his hearing. Although it has been pointed out that phosphodiesterase-5 inhibitors are associated with deafness, this fact is not well known in Japan. It is easy to import phosphodiesterase-5 inhibitor for personal use via the Internet. However, many counterfeit drugs of phosphodiesterase-5 inhibitor are distributed online, causing health hazards. We should always be alert for any medications that need to be discontinued.