

インターフェロン使用中に発症した顔面神経麻痺の2症例

松代直樹

大阪労災病院耳鼻咽喉科

緒言

インターフェロン（以下 IFN）はウイルス性肝炎や悪性疾患に対して使用されている。耳鼻咽喉科領域では難聴・耳鳴が代表的な副作用であるが、IFN 中止により可逆性のことが多く、第Ⅷ脳神経への直接障害と考えられている [1 - 3]、同様に第Ⅶ脳神経においても、IFN 使用中に顔面神経麻痺の報告が散見され [4 - 12]、第Ⅶ脳神経への直接障害であると論じられてきた。しかし散発的な報告であるため、十分な検討はなされていないのが現状である。

顔面神経麻痺は一般的に予後良好であるが、発症早期の治療が予後を左右する。このように緊急疾患であるものの、肝機能異常があれば対応に苦慮することがある。今回ウイルス性肝炎に対し IFN 使用中に発症した顔面神経麻痺を2症例経験した。この麻痺が IFN 投与に起因するものか、IFN を中止する必要があるかを疫学的にも検討したので報告する。

症例

症例 1 : 63 歳、女性、左顔面麻痺。

既往症 : 27 歳出産時に輸血された。平成 5 年より IFN 治療を 3 回受けるも非治癒であった。

現病歴 : 平成 17 年 7 月 29 日よりペグイントロン®とレボトール®の併用を開始した。年末より左頸部痛出現し、平成 18 年 1 月 2 日に左顔面麻痺が出現した。1 月 6 日紹介受診となった。

初診時所見 : 麻痺スコア 10 点（柳原法）、難聴・眼振なく、アブミ骨筋反射・シルマー試験・電気味覚検査は正常であった。

臨床検査所見 : 血液検査では白血球 2,800、CRP 0.29、GOT 49、GPT 56、 γ -GTP 143、他の検査値に異常はなく、ウイルス抗体価（ペア血清）の有意な変動は見られなかった。

画像所見 : MRI にて異常を認めなかった。

治療 : 内科の判断にてペグイントロン®とリバビリン®は中止した。同日入院となりパルトレックス®3000mg 7 日間内服及びソルコーテフ®500mg ~ 100mg まで 8 日間かけ漸減点滴した。ENoG・NET 左右差はそれぞれ 66.4%・ - 0.2mA（1 月 9 日 : 第 8 病日）であり予後良好と判定した。1 月 13 日退院時にはスコア 22 点まで改善した。

退院後経過 : 発症後 1 ヶ月でスコア 40 点となり完治した。

症例 2 : 32 歳、男性、右顔面麻痺。

既往症 : 19 歳時に HBV 陽性を指摘された。平成 16 年に IFN 導入するも非治癒であった。

家族歴 : 母親が B 型慢性肝炎

現病歴 : 徐々に肝機能が悪化し、平成 18 年 4 月 4 日よりイントロン A®を開始した。7 月 12 日から全身倦怠感が出現し、7 月 15 日に肝機能再上昇（GOT 756、GPT 938）を認め緊急入院となった。入院後もイントロン A®と肝庇護剤の投与を受けていたが、8 月 2 日に右顔面麻痺が出現し、8 月 4 日当科紹介受診となった。

初診時所見 : 麻痺スコア 30 点（最悪時 24 点 : 8 月 9 日）、難聴・眼振なく、シルマー試験、電気味覚検査は正常であった。左アブミ骨筋反射のみ 10dB の閾値上昇を認めた。

臨床検査所見 : 血液検査では白血球 2,200、CRP 0.22、GOT 96、GPT 185、 γ -GTP 233。血清の水痘・带状疱疹ウイルス（以下 VZV）抗体価は初回から既に高値（IgG 195、CF 128 : 8 月 4 日、IgG 224、CF 128 : 8 月 11 日）で、後に有意な変動も示した（IgG 36.6、CF 256 : 11 月 8 日）。髄液中の VZV 抗体価には異常を認めなかった。CD3・4・8・16・19・56・CD4 / CD8 にも異常は見られなかった。

画像所見 : MRI にて異常を認めなかった。

治療及び経過 : 肝機能亢進にてイントロン A®の中止は不可能かつステロイド使用不可との内科判断より、メチコパール®のみ投与した。VZV 抗体価高値が判明した 8 月 9 日よりパルトレックス®3000mg 7 日間を開始した。8 月 11 日には右耳介に 1 ヶ小水疱を認めた。ENoG・NET 左右差は 84.4%・ - 0.2mA（第 8 病日）、60.0%・ - 0.4mA（第 10 病日）であり予後良好と判定した。従ってステロイド投与は施行しなかった。麻痺スコアは 24 点まで低下するも、8 月 17 日退院時には 34 点まで改善した。

退院後経過 : 発症後 3 週間でスコア 40 点となり完治した。

考察

IFN は抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、免疫調整作用などの生物活性を有するサイトカインである。IFN は感染細胞内でウイルスの翻訳過程を阻害し、ウイルス合成を抑制する（IFN - α 、 β の作用）。また NK 細胞の活性化や、MHC class I 抗原提示を増強させ、CD8 + killerT 細胞に対する感受性を増加させる作用もある。この様に IFN の抗ウイルス作用は免疫を賦活化させることであり、ウイルスを直接不活性化させるものではない。

本症例では顔面神経麻痺に対して多角的に評価ができた。ウイルス学的検討にて症例1は狭義のベル麻痺、症例2は不全型 Hunt 症候群と診断した。また電気生理学的検査は共に良好で、1ヵ月以内に治癒に至った。症例2では肝障害が高度である背景と麻痺が軽度であったことから、ステロイドは使用しなかった。発症数日間で顔面神経麻痺は進行する場合があるので、完全麻痺に移行するようならステロイド導入を再検討する予定であった。後日 VZV 抗体価高値が判明したため、バルトレックスを追加投与した。その後に耳介疱疹が認められたことから、腎排泄のバルトレックスは発症早期から使用しておくべきであった。VZV 抗体価高値にもかかわらず完全麻痺とならなかった要因として、IFN による免疫賦活化状態が影響していた可能性も考えられる。

さて IFN 使用中の顔面神経麻痺が IFN の副作用か否かを検証するには、①発症頻度、②性質や特徴、③ IFN 中止の有無にて予後が異なるか、の3項目での検討が必要となる。

まず IFN 使用中の顔面神経麻痺の発症頻度に関しては、国内で使用された IFN のうち、ウイルス性肝炎を適応疾患に含むもの全てを対象として調査した (IFN - ,)。治験時・市販後調査においても顔面神経麻痺は見られ、総投与人数から発症率が算定できた (表1)。今回判明した 13.8/10 万人という発症率は、様々な誤差を考慮しても、20 ~ 30 人 / 10 万人 / 年 [13, 14] という顔面神経麻痺の自然発症率と同程度あるいは少ないといえる。つまり IFN 投与群で顔面神経麻痺の発症率は上昇しておらず、IFN の副作用とは考えられない。

表1 各種 IFN における顔面神経麻痺症例数 (平成 19 年 3 月末時点) 総投与症例数は販売実績からの推定人数である。IFN は 24 ~ 48 週連続投与かつ終了後半年間の観察期間を要するため、IFN 投与人数・発症率は 1 年間の母数・発症率と概算できる。

種類	薬剤	承認時	市販後 (特別調査)	発症数/総投与症例数 (発症率 [対10万人])
α	ロフェロン	0/ 845	1/ 1,699	不明
	スミフェロン	0/ 1,343	4/ 6,846	15/ 約 14 万人 (10.7)
	イントロンA	0/ 1,055	1/ 6,489	18/ 約 11 万人 (16.4)
	イントロンA+レバートル	0/ 271	0/ 311	8/ 約 55,000 (14.4)
	キャンフェロン	0/ 571	1/ 2,310	不明
	ベガシス	1/ 178	0/ 101	3/ 約 2 万人 (15.0)
	ベガシス+コヘガス ヘザイントロン+レバートル	0/ 199 1/ 332	実施中 3/ 507	× 12/ 約 6 万人 (20.0)
β	フェロン	1/ 1,214	1/ 4,359	7/ 約 8 万人 (8.75)
	IFNβ モチダ	0/ 799	1/ 1,183	2/ 約 2 万人 (10.0)
コンセンサス	アドバフェロン	0/ 227	0/ 952	3/ 約 15,000 (20.0)

次に初発症状・治療内容・最終経過までが記載された報告をもとに、麻痺の性質や特徴を検討した (表2)。患側は右 11 例、左 5 例と右側に多く、男女比は男性 13 例、女性 3 例と男性に多い傾向がみられた。顔面神経麻痺に対し積極的治療がされていないものが多かった。病初期にステロイド療法を行えた症例では全例 1 ヶ月以内に治癒していた。ウイルス学的検討は殆どなく、本症例 2 以外にも Hwang [10] の 1 例

で不全型 Hunt 症候群であった可能性が示唆された。一般的な顔面神経麻痺におけるベル麻痺・Hunt 症候群の割合と、IFN 投与群の顔面神経麻痺にも特徴的な偏りは無かった。

最後に IFN を中止したものの治癒までに 3 ヶ月以上かかったものが 2 症例あった。これらには麻痺スコアや後遺症に対する記載がなく、ステロイド療法は施行されていなかった。病状が許されるなら、発症早期の積極的治療の重要性が示唆される。前述の検討にて、IFN は顔面神経麻痺発症の原因ではなく、特徴的な性状も無いことを踏まえると、顔面神経麻痺が発症しても IFN を中止する必要がないことは容易に推測できる。事実 IFN を中止しなかった 5 症例では全例 1 ヶ月以内に治癒している。さらに寥の症例 [4] と Hwang の症例 [10] では、中止後 IFN を再開しているが顔面神経麻痺の再発を認めていない。IFN による耳鳴・難聴では再投与による再発が見られる事からも、IFN が顔面神経を直接障害していないことを支持するものである。予後に関しては一般的な顔面神経麻痺よりもやや良好である傾向も示された。これは IFN により既に抗ウイルス状態になっているため、単純ヘルペスウイルスや VZV の再活性化とされるベル麻痺や Hunt 症候群が重症化せずに経過できた可能性が考えられた。

表2 IFN 使用中に発症した顔面神経麻痺の報告例 IFN 中止の有無で治癒までに差は無く、IFN 再投与しても再発は認めない。ステロイド使用にて早期治癒している。

著者・発表年次	年齢・性	患側	肝炎の有無	IFN 種類	中止の有無	麻痺スコア	ステロイド・抗ウイルス剤	経過	特記事項
廖 (1993)	38 歳男	右	○	α-2a	中止	不全麻痺	×	約 1 ヶ月	中止 1 ヶ月後に IFN 再開 (再発なし)
富田 (1994)	35 歳男	右	B	α-2b	中止	不全麻痺	×	1 ヶ月	
土屋 (1996)	64 歳男	右	○	α-2b	中止せず	30/90	×	1 ヶ月	軽度の流涎低下・味覚低下
山下 (1999)	35 歳女	右	○	α-2b	中止	28/40	×	5 ヶ月	
Ogundipe (2000)	43 歳女	右	○	α-2b	中止	記載なし	ステロイド	約 1 ヶ月	
	49 歳男	左	B+○	α-2b+Rib	中止せず	記載なし	×	数週間	
大貫 (2002)	60 歳男	右	○	α-2b	中止	20/40	×	1 ヶ月	
Hwang (2004)	49 歳男	右	○	α-2b+Rib	中止	記載なし	抗ウイルス剤	3 ヶ月	中止 6 ヶ月後に IFN + Rib 再開 (再発なし)
	42 歳女	右	○	α-2b+Rib	中止	記載なし	ステロイド	1 ヶ月	3 日前に VZV 感染歴
Artaza (2004)	61 歳女	左	○	Pegα+Rib	中止せず	記載なし	×	3 週間	
	40 歳男	左	○	Pegα+Rib	中止せず	記載なし	ステロイド	20 日	
Hoare (2005)	55 歳男	右	○	α-2a+Rib	中止	記載なし	×	3 週間	
	43 歳男	右	○	α-2a+Rib	中止	記載なし	×	4 週間	1993 年に左側顔面神経麻痺
	51 歳男	左	○	α-2b+Rib	中止	記載なし	×	6 週間	1996 年に右側顔面神経麻痺
松代 (2007)	63 歳女	左	○	Pegα+Rib	中止	10/40	ステロイド・抗ウイルス剤	1 ヶ月	
	31 歳男	右	B	α-2b	中止せず	24/40	抗ウイルス剤	3 週間	VZV IgG-OF 高値 (2SH)

まとめ

1. IFN 使用中の顔面神経麻痺を 2 症例経験した。1 例は狭義のベル麻痺であり、他症例は不全型 Hunt 症候群であった。国内の IFN 投与データからも、IFN 投与による副作用とは考えられなかった。
2. 肝機能異常があるものの、顔面神経麻痺の程度に応じた病初期の積極的治療により早期に治癒した。IFN を中止しなくても顔面神経麻痺の予後に影響はないと考えられる。

参考文献

1. Kanda Y et al: Sudden hearing loss associated with interferon. Lancet 343:1134-5, 1994.
2. 外山勝治 他: インターフェロンによるマウス ABR の変

- 化 耳喉頭頸 70:529 532 ,1998 .
- 3 . 佐藤美奈子 他 : 聴覚障害をきたす薬物 インターフェロンによる聴覚障害 JHNS 22:949 951 ,2006 .
 - 4 . 廖昭銘 他 : インターフェロン - 2a 治療中に、運動神経障害を呈した C 型慢性活動性肝炎の 2 例 . 肝臓 34:904 9 ,1993
 - 5 . 富田栄一 他 : B 型慢性肝炎におけるインターフェロン長期投与中に顔面神経麻痺をきたした 1 例 . 肝臓 35(Suppl . 3):104 ,1994 .
 - 6 . 土屋喜裕 他 : インターフェロンアルファ - 2b 投与中に末梢性顔面神経麻痺をきたした C 型慢性肝炎の 1 例 . 診断と治療 84:834 ,1996 .
 - 7 . 山下善正 他 : C 型慢性肝炎のインターフェロン治療中に末梢性顔面神経麻痺をきたした 1 例 . 肝臓 40:512 515 ,1999 .
 - 8 . Ogundipe O et al: Bell 's palsy during interferon therapy for chronic hepatitis C infection in patients with haemorrhagic disorders . Haemophilia 6(2):110 2 ,2000 .
 - 9 . 大貫純一 他 : IFN 治療中に末梢性顔面神経麻痺を生じた 1 例 . 耳鼻咽喉科臨床(補冊)108:59 60 2002 .
 - 10 . Hwang I et al: Bell 's palsy: a rare complication of interferon therapy for hepatitis C . Dig Dis Sci 49:619 20 2004 .
 - 11 . de Artaza T et al: Peripheral facial paralysis during interferon treatment in hepatitis C: recovery without antiviral therapy withdrawal . Gastroenterol Hepatol 27: 434 5 2004 .
 - 12 . Hoare M et al: Bell 's palsy associated with IFN alpha and ribavirin therapy for hepatitis C virus infection J Interferon Cytokine Res 25(3):174 6 2005 .
 - 13 . 杉田俊明 他 : 愛媛県におけるベル麻痺、ハント症候群の疫学的調査 - 第 2 報 - . FNR 7 :139 142 ,1987 .
 - 14 . Adour KK et al: Incidence and management of Bell 's palsy(Fisch U 編 , Facial Nerve Surgery) , Kugler Medical Publications , B . V . Amstelveen: pp319 36 ,1977 .

CASES OF BELL 'S PALSYP AND A RAMSAY HUNT SYNDROME DURING INTERFERON THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C AND B INFECTION.

Naoki Matsushiro

Department of Otolaryngology , Osaka Rosai Hospital , Osaka , Japan

Two adult patients suffering from chronic hepatitis C and B were started on interferon 2b treatment . One , a 63 year old female , developed Bell 's palsy and the other 32 year old male suffered from Ramsay Hunt syndrome . The first patient withdrew from her treatment while the second patient continued interferon . In both cases the peripheral facial palsy improved within 1 month . Electroneurography (ENoG) > 60% and a nerve excitability test (NET) of 0 mA indicate good prognosis in both cases . The incidence of facial palsy using interferon is about 13.8/100,000/year in Japan from my investigation . On the other hand , that of idiopathic facial palsy is about 20.3/100,000/year . Moreover the prognosis was almost same whether interferon was withdrawn or not . When steroid and/or anti viral therapy was administered , a better prognosis was achieved regardless of discontinuing interferon . In conclusion we feel that the speculation regarding direct interferon mediated neurotoxicity to the VIIth cranial nerve is not adequate . This is the first report in which the association of peripheral facial palsy with interferon therapy is not a side effect of interferon and has the same rate and character as idiopathic facial palsy . Furthermore in cases when it does occur , we need not discontinue the interferon therapy .

Address : 1179-3 , Nagasone-chou , Kita-ku , Sakai city , Osaka 591-8025 , Japan

FAX : 072-255-3349

E-mail : matsushiro@orh.go.jp