Hunt 症候群における抗ウイルス剤の適応と効果

池田 勝久・小林 俊光・草刈 潤・武山 実

高坂 知節¹⁾・桜井 時雄²⁾・菊田 宣男³⁾

小野寺 亮⁴⁾

Indication and Effect of the Antiviral Drugs in Hunt Syndrome

Katsuhisa Ikeda, Toshimitsu Kobayashi, Jun Kusakari,
Minoru Takeyama and Tomonori Takasaka

(Tohoku University)

Tokio Sakurai

(Iwaki General Hospital)

Norio Kikuta

(Sendai City Hospital)

Akira Onodera

(Tohoku Kosai Hospital)

Antiviral drugs (Ara-A and acyclovir) were used in 5 patients with Hunt syndrome. Facial palsy disappeared in 3 patients who were given the antiviral drug in an early stage of illness. The others who were treated after denervation of the facial nerve showed a poor prognosis. These drugs had less effect upon the cochlea and vestibular organ than the facial nerve.

The antiviral drugs were thought to kill varicella-zoster virus and relieve facial palsy when they were given in an early stage of illness. No serious side effect was noted in the 5 patients.

Key words: Hunt syndrome, antiviral drugs, facial palsy, hearing loss

緒 言

顔面神経麻痺の保存的療法としてステロイド剤を中心に、抗ウイルス性抗生物質、低分子デキストラン、血小板凝集抑制剤、ビタミン剤、代謝賦活剤、血管拡張剤など様々な薬剤と星状

節神経ブロックや理学的療法が試みられている。Hunt 症候群は水痘一帯状疱疹ウイルス（以下、VZV と略す）の感染によって発症するが、発症初期においては免疫能の低下を助長しVZVの増殖を促す危険性があるため、大量

1) 東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室 2) 磐城共立病院耳鼻咽喉科

3) 仙台市立病院耳鼻咽喉科 4) 東北公済病院耳鼻咽喉科

のステロイド剤の使用は懸念されており, 発症初期における適切な治療法は確定していない現状にある。

近年, 細胞毒性が低く抗ヘルペス作用の高い薬剤として Ara-A (vidarabine) や acyclovir (acycloguanosine) が開発され, 単純疱疹, 帯状疱疹, ヘルペス脳炎に対して優れた治療効果を示している。我々は Hunt 症候群に対してこれら抗ウイルス剤の使用経験または他科において使用された症例に遭遇したので, それら症例を報告し, さらに Hunt 症候群における顔面神経麻痺, 感音難聴, 平衡障害への治療効果, 本薬剤の投与時期, 副作用などの面から検討した。

症 例

症例1: 46才, 男。

主訴: 顔面神経麻痺, 難聴, 嘔声。

既往歴, 家族歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 昭和57年12月17日に左側顔面神経麻痺, 左側耳痛, 嘔声, 左側難聴に気付き, 近医耳鼻科受診し, 昭和58年1月11日磐城共立病院耳鼻咽喉科へ紹介となった。

初診時所見: 左側顔面神経麻痺スコアは8点(40点満点)で神経興奮性検査(以下, NETと略す)では左側無反応であった。平均聴力損失 44dB hearing level (4分法)の難聴と耳鳴があり, 右向き眼振, カロリックテストで左側半規管機能低下(以下, CPと略す)を認めた。また, 左側反回神経麻痺もあり, 軽度の誤嚥も認められた。血液, 生化学検査では異常なく, 血清ウイルス抗体価はVZV 64倍, 単純ヘルペスウイルス(以下, HSVと略す)4倍以下であった。

経過, 治療: 1月13日から18日まで隔日人免疫グロブリン製剤 2.5g/日を計3日間と1月15日から19日まで連日 Ara-A 300mg/日を計5日間点滴投与した。さらに1月20日から2月20日までベタメタゾン 2mgから開始し, 漸減にて内服投与した。同時に抗めまい剤, ビタミン剤の投与も行なった。治療にもかかわらず, 顔面神経麻痺スコア, 感音難聴, 反回神経麻痺の改善はなかった(表1)。

症例2: 76才, 男。

主訴: 顔面神経麻痺。

表1 症例1の臨床経過・治療

既往歴：十数年来，喘息にて治療していた。
家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：昭和59年6月10日に左側顔面痛出現し，近医より鎮痛剤を処方されたが，喘息発作が出現したため東北大学医学部附属病院第1内科入院し，ステロイド剤を投与された。その後，顔面および耳介の皮疹，疼痛増強し，6月16日同院耳鼻咽喉科紹介となった。

初診時所見：左側顔面，耳介，鼓膜の発赤と浮腫が認められた。顔面神経麻痺はなかったが，歩行時には時々ふらつきがあった。

経過，治療：6月18日より Ara-A (Arase-na-A®, 300mg/日) が12日間連日投与され皮疹は消退した。しかし7月20日左側顔面神経麻痺が出現し，左側高音漸傾型の 50dB hearing level (4分法) の難聴と右向き眼振を認め，カロリックテストでは左CPを示した。また聴性脳幹反応では左側のI波潜時の延長が認められ，内耳障害が示唆された。顔面神経麻痺スコア28点で，NETでは左右差 1.58mA であった。8月7日よりステロイド剤内服投与し顔面神経麻痺は徐々に回復し，8月21日にはほぼ完治した。しかしながら，感音難聴，めまい，歩行時の動揺感は難治性であり，発症1年半後も不変であった(表2)。

症例3：67才，男。

主訴：顔面神経麻痺，難聴，嘔声。
既往歴：昭和59年より高血圧で加療中。
家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：昭和60年6月上旬より感冒症状あり，近医より投薬をうけていた。6月15日に左側顔面神経麻痺と顔面痛が出現し，6月22日仙台市立病院耳鼻咽喉科初診し入院となった。

初診時所見：左側耳介と外耳道皮膚に痂皮の付着があった。左側顔面神経麻痺スコアは18点で，NETでは脱神経の所見はなかった。同側の感音難聴と反回神経麻痺を認めた。またふらつきのため歩行困難であった。

経過，治療：6月22日から26日まで Ara-A (300mg/日)の投与を行ない，27日以後はステロイド剤を投与した。平衡機能検査では左CPを示した以外異常所見はなかった。血清HSV，VZV抗体価はともに32倍であった。顔面神経麻痺は徐々に改善したが，難聴と反回神経麻痺の症状，所見は固定し，歩行時のふらつきも難治性であった(表3)。Ara-A 投与中に軽度の悪心が認められた以外，血液生化学検査には異常は認めなかった。

症例4：65才，男。

主訴：顔面神経麻痺，顔面皮疹。

既往歴：昭和48年に糖尿病を指摘され，食事療法を続けている。

表2 症例2の臨床経過・治療

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：昭和60年11月26日より右側顔面から前胸部にかけて疼痛を伴う皮疹が出現した。また右側難聴も自覚し、近医で薬物療法を受けていた。12月2日にめまいと嘔吐が出現した。12月3日東北大学医学部附属病院皮膚科受診し、同日当科紹介となった。

初診時所見：右側顔面、耳介、外耳道に水疱及び膿疱が存在し、同側の舌にもびらんが認められた。純音聴力検査では20～30dBのA-B gapを有する右側伝音難聴と2, 4 kHzのみの軽度の感音難聴を呈した。また左向きの眼振と右CPがあった。

経過、治療：12月4日より acyclovir 750mg/日

を7日間連日点滴投与し、皮疹は徐々に治癒した。12月6日より右側顔面神経麻痺が出現した。経過中NETでは脱神経は認めず、徐々に顔面神経麻痺は改善し、5ヶ月後には完治した(表4)。

症例5：31才、男。

主訴：顔面神経麻痺。

既往歴、家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：昭和61年3月25日に右側耳痛出現し、3月26日耳下部痛とともに右側顔面神経麻痺に気付き、同日東北公済病院耳鼻咽喉科受診し入院した。

初診時所見：顔面神経麻痺スコアは26点で顔面には皮疹を認めず、他の耳鼻科学的所見にも

表3 症例3の臨床経過・治療

表4 症例4の臨床経過・治療

異常なかった。

経過、治療：3月27日よりステロイド剤による漸減療法をしたが、4月1日より右耳に水疱形成が認められ、4月2日にはNETで無反応、顔面神経麻痺スコア6点となった。4月4日から13日まで Ara-A (300mg/日) 連日静注と人免疫グロブリン製剤 2.5g/日 3日間静注をした。またVZV抗体価は40倍であった。しかし、発症後2ヶ月でも顔面麻痺とNET所見の回復は認めなかった(表5)。

考 察

HSVの治療薬として1960年代より iododeoxyuridine が点眼、塗布剤などとして用いられていたが、細胞毒性が強いため全身投与は不可能であった。その後、Ara-A や acyclovir などの抗ウイルス剤の全身投与が可能となり、HSV, VZV に対しての有効性が報告された¹⁾²⁾。これらの薬剤の作用機序は投与された薬剤が thymidine kinase (以下、TK と略す) によって3 磷酸塩となってVZVのDNA dependent DNA polymerase の作用を阻害することにある。これら薬剤のウイルスに対する選択性は Ara-A ではリン酸化された Ara-

ATP が宿主細胞の DNA polymerase に比してウイルスの DNA polymerase を100倍以上の強さで阻害することによって発現されるのに対して³⁾、acyclovir ではウイルス由来のTKのみによって acyclovir がリン酸化され、更に20~30倍の強さでウイルスの DNA polymerase を阻害するという2ヶ所でその選択性が保証されている⁴⁾。しかしながら、acyclovir ではHSVでTK活性の欠如やTK親和性変異などの acyclovir 耐性株を分離したという報告⁵⁾⁶⁾もあるので必ずしも acyclovir が Ara-A に比して選択性が優れているとは限らず、注意を要する。

Hunt 症候群は Aitken と Brain⁷⁾がVZVの感染によるものと報告して以来、現在まで血清学的に証明され確定されている。本症と Bell 麻痺との明確な区別は疑問視されており、その予後の比較についても報告によって意見が分れているが、一般に Bell 麻痺に比して予後は不良としているのが多いようである^{8)~10)}。これは、VZV自体による顔面神経への細胞致死作用、またはそれに付随する細胞変性が予後不良の一因となっている可能性がある。それゆ

表5 症例5の臨床経過・治療

表6 症例の集計

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
抗ウイルス剤 投与時期(日)	27	-20	7	2	9
顔面神経麻痺	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
難聴	(-)	(-)	(±)	(+)	
めまい		(-)	(-)	(+)	
反回神経麻痺	(-)		(-)		
皮膚症状		(+)	(+)	(+)	(+)
副作用	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)

(+)良, (±)やや良, (-)不良; 但し副作用は(-)なし, (+)あり

え, VZVが顔面神経や内耳の細胞に感染する前にVZVの合成を阻止させる治療法は最も合理的と考え, 抗ウイルス剤の使用を試みた。

新井ら¹¹⁾の脳幹症状を伴う本症候群に対するAra-Aの使用報告ではその脳幹症状に対して有効であったが, 末梢性顔面神経麻痺と難聴にはあまり有効ではなかったようである。しかしながら, StaffordとWelch¹²⁾はHunt症候群にacyclovirとステロイド剤の併用によって顔面神経麻痺の改善した5症例を報告し, その有効性を主張している。

本報告の5症例の薬剤投与時期(顔面神経麻痺の発症日を0日とした), 顔面神経麻痺, 感音難聴, めまい, 反回神経麻痺, 皮膚症状の予後, 副作用を集計した(表6)。症例2, 3, 4のように顔面神経麻痺がなく皮疹のみの時点や不全麻痺例に投与された場合では, 顔面神経麻痺は高度にならず, しかも完全に治癒しているが, 症例1と5のようなNETで無反応となっている例ではもはや効果がないようである。VZVは増殖サイクルが短く, 増殖が発症初期に起こるので, 带状疱疹ではできるだけ早期に特に3~5日間以内に投与することが適切と考えられている¹³⁾¹⁴⁾。顔面神経麻痺に関しても同様になるべく早期の投与が効果発現に重要と考えられる。また, 症例2の経過からは顔面神経麻痺の発現に対する予防はできなかった

が, 不全麻痺で済んでおり症状を軽度にする予防的効果があったと判断できる。さらに, 投与量を多くすれば顔面神経麻痺の発症を回避できた可能性もある。

顔面神経に比して, 第Ⅷ脳神経の症状は今回の症例では難治性であった。Hunt症候群に合併する感音難聴は簗和田¹⁵⁾によれば顔面神経麻痺に比して不良で, 阿部ら¹⁶⁾や杉山ら¹⁷⁾は高度の障害のものを除けば比較的良好と報告している。またHarbertら¹⁸⁾やBylら¹⁹⁾は感音難聴の予後良好の因子として, 蝸牛性障害, 若年者, 軽症例, めまいを伴わない場合などを挙げている。Hunt症候群の感音難聴の障害部位については異論があり¹⁶⁾¹⁸⁾²⁰⁾²¹⁾, 今回の症例では症例2のみ内耳性障害と判定された以外はその障害部位の精査はなされておらず, 他の要因も合わせて第Ⅷ脳神経症状の抗ウイルス剤の効果在今后検討する必要がある。

皮膚症状のない带状疱疹(Zoster sine herpete)や血清学的にVZV, HSV抗体が証明されたBell麻痺なども報告されており^{22)~25)}, 抗ウイルス剤の適用が一層検討されるべき状況にある。しかし, 前述したように, 発症初期の投与が望ましく皮膚症状に欠けた場合はウイルス感染の診断が遅れがちとなり, 早期診断法の確立が待たれる²⁶⁾。

抗ウイルス剤の副作用として消化管症状, 発疹, 発熱また大量投与で脳神経症状などが報告されているが, 今回用いた程度の量では安全に使用できると報告されており²⁷⁾, 今回の症例からもその安全性が確認できた。また催奇形性, 発癌性は動物実験でも認められてはいないが, 幼小児や妊婦への投与は避けるべきで, 免疫能の低下した症例, 重篤例, 老人などには積極的に試みて有用な治療法と考えられた。

結 語

抗ウイルス剤(Ara-A, acyclovir)を投与されたHunt症候群5症例について検討を加えた結果, 次の結論を得た。

1) 顔面神経麻痺に対しては, 早期投与の症

例ではその予後は良好であったが、神経学的に顔面神経が脱神経となつてからは効果は期待できなかった。

2) 第Ⅷ脳神経症状への効果は今回の症例では不良であったが、さらに症例を重ねる必要がある。

3) 副作用がほとんどなく、Hunt 症候群の早期には合目的な治療薬であり、症例をよく吟味して使用すれば非常に有効な治療効果が得られると考えられる。

参考文献

- Whitey RJ, Soong S-J, Dolin GJ, et al : Adenosine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. *N Engl J Med* 297 : 289~297, 1977.
- Elion BG, Furman PA, de Milanda, et al : Selectivity of action of antiherpetic agent, 9- (2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* 74 : 5716~5720, 1977.
- Miller WEG and Falke D : Cellular and herpes virus polymerases : their significance for chemotherapy. *Adv Ophthalmol* 38 : 187~196, 1979.
- DeClercq E, Descamps J, Verhelst G, et al : Comparative efficacy of antiherpes drugs against various strains of herpes simplex virus. *J Infect Dis* 141 : 563~574, 1980.
- Coen D and Schaffer PA : Two distant loci confer resistance to acycloguanosine in herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 77 : 2265~2269, 1980.
- Field HJ : The problem of drug induced resistance in viruses. In : Problem of antiviral therapy (ed by Stuart-Harris CH and Oxford J). Academic Press, London, 1983.
- Aitken RS and Brain RT : Facial palsy and infection with zoster virus. *Lancet* 1 : 19~22, 1933.
- 柳原尚明, 岸本正生, 西村宏子, 他 : Ramsey Hunt 症候群の臨床像特にその予後について. *耳鼻臨床* 69 : 756~760, 1976.
- 島野圭司, 中山堯之, 四宮真男, 他 : 顔面神経麻痺に対する Hydrocortisone Succinate (Solu-cortef®) の使用経験. *耳鼻臨床* 69 : 768~772, 1976.
- 水越鉄理 : Hunt 症候群 (病因・病態と治療方針). 顔面神経障害. 基礎と臨床(富田 寛監修). 224~238頁, 現代医療社, 東京, 1984.
- 新井寧子, 小関芳宏, 馬場広太郎, 他 : 抗ウイルス剤 Ara-A が奏効した脳幹症状を伴うハント症候群の1例. *Equilibrium Res* 44 : 204~210, 1985.
- Stafford FW and Welch AR : The use of acyclovir in Ramsey Hunt syndrome. *J Laryngol Otol* 100 : 337~340, 1986.
- Whitley RJ, Soong S-J, Dolin R, et al : Early vidarabine therapy to control the complications of herpes zoster in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 307 : 971~975, 1982.
- 久木田淳, 太田和男, 佐久間昭, 他 : 悪性腫瘍患者に併発した帯状疱疹に対する Vidarabine (Ara-A) の二重盲検比較試験成績. *Chemotherapy* 33 : 53~73, 1985.
- 簗和田寛子 : 顔面神経麻痺の臨床的研究. *耳鼻臨床* 62 : 103~165, 1966.
- 阿部 隆, 立木 孝 : ハント症候群の聴力障害について. *臨床耳科* 6 : 48~49, 1979.
- 杉山貴志子, 瀧本 勲, 石神寛通, 他 : ハント症候群に伴う急性感音難聴について. *Audiology Japan* 28 : 395~396, 1985.
- Harbert F and Young IM : Audiological findings in Ramsey Hunt syndrome. *Arch Otolaryngol* 85 : 76~85, 1967.
- Byl FM and Adour KK : Auditory symptoms associated with herpes zoster or idiopathic facial paralysis. *Laryngoscope* 87 : 372~379, 1977.
- Blackley B, Friedmann I and Wright I : Herpes zoster auris associated with facial nerve palsy and auditory nerve symptoms. *Acta Oto-Laryngol* 63 : 533~550, 1967.
- 武山 実, 高橋邦明, 川瀬哲明, 他 : Ramsey-

- Hunt 症候群の A B R 所見. 臨床耳科 13: 86~87, 1986.
- 22) Lewis GW: Zoster sine herpete. Brit Med J 2: 418~422, 1958.
- 23) Tomita H, Hayakawa W and Hondo R: Varicella-zoster virus in idiopathic facial palsy. Arch Otolaryngol 95: 364~368, 1972.
- 24) Djupesland G, Degré M, Stien R, et al: Acute peripheral facial palsy-part of a cranial polyneuropathy? Arch Otolaryngol 103: 641~644, 1977.
- 25) 森 弘, 北原一明, 北 真行, 他: 帯状疱疹ウイルスの抗体価よりみた Bell 麻痺と Ramsey-Hunt 症候群—いわゆる sine Herpes について—. 耳鼻臨床 72: 367~377, 1979.
- 26) 荻野 敏: 顔面神経麻痺と水痘帯状疱疹ウイルス (第1報) —血清抗体価, および皮内反応について—. 日耳鼻 83: 189~200, 1980.
- 27) 大谷杉士: 抗ウイルス剤開発の現況—特に単純ヘルペスウイルス治療問題を中心とした解説—. 基礎と臨床 19: 2555~2568, 1985.
- (原稿採択: 昭和61年7月10日 急載)
(別刷請求先: 池田勝久
〒980 仙台市星陵町1-1
東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室)