IFN 療法中に発症した一側性高度難聴

笠井 紀夫・福島 邦博・鶴迫 裕一・菅田 研一
中田 道広・赤木 博文・西崎 和則・増田 游

Sudden Hearing Impairment during Interferon Therapy ;
A Case Report

Norio Kasai, Kunihiro Fukushima, Yuichi Tsurusako, Ken-ichi Sugata,
Michihiro Nakata, Hirofumi Akagi, Kazunori Nishizaki and Yu Masuda
(Okayama University)

A 43-year-old male was admitted to our clinic because of sudden hearing impairment in his left ear. The patient had received intravenous injection of interferon beta for the treatment of HCV hepatitis. On the second day of interferon administration, he complained of ear fullness and tinnitus in his left ear. Pure tone audiometry revealed up-sloping hearing impairment.

An initial high-dose steroid therapy was successful for recovery of hearing loss. Interferon alpha was then administered for HCV hepatitis and hearing loss worsened 10 weeks after secondary interferon therapy. The same steroid regimen was unsuccessful and severe hearing loss developed. Hyperbaric oxygen therapy was then conducted and was the only effective treatment for this progression. One week after the recovery, left hearing impairment thrice occurred and no treatment was effective.

Audiological side effects were reported in 40% of the patients who received interferon administration. The side effects were usually temporary and recovered soon after termination of interferon therapy. The present case revealed that hearing loss found during interferon therapy does not always show a fair prognosis. Further study on the audiological side effects during interferon therapy should be performed.

Key words : sudden hearing impairment, interferon, hyperbaric oxygen therapy, side effect

はじめに

インターフェロン(以下 IFN と略す)は抗ウイルス作用, 抗腫瘍作用, 免疫調節作用などを持つ生理活性物質であり, 臨床的にはC型肝炎などの治療薬として使用されている。しかしその使用頻度の増加とともに様々な副作用が報告されるようになった^{1)~3)}。耳鼻咽喉科領域においては感音性難聴や耳鳴, ふらつきなどの内耳障害がしばしば報告されているが, その大部分は一過性であり, IFN 投与の中止により比較的速やかに回復し, 予後の良いものとされている^{4)~10)}。今回我々は IFN 療法(β お

よび α) 中に片側の急性高度感音性難聴を発症し, 寛解と再発を繰り返しながら最終的に高度難聴に至った症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 42歳, 男性。

主訴: 左難聴。

既往歴: 13歳時, 慢性副鼻腔炎にて両側上顎洞根本術を受けた。17歳時, 慢性扁桃炎にて両側口蓋扁桃摘出術を受けた。27歳時より, 下垂体胚細胞腫による尿崩症で

デスモプレッシン点鼻投与を受けていたが, 28歳時, 下垂体胚細胞腫に対して開頭術での摘出および頭部放射線照射を施行された。その後, 汎下垂体機能低下症となり, 現在に至るまでコルチゾール補充療法を受けている。42歳時, C型肝炎および糖尿病を指摘されたが, スルホニル尿素内服で糖尿病コントロールは良好である。

現病歴: 昭和57年(28歳)9月, 上述のごとく, 下垂体胚細胞腫で開頭術施行されたが, このとき輸血を受けた。平成8年(42歳), 検診で肝機能異常および高血糖を指摘され, C型慢性肝炎および糖尿病と診断された。C型肝炎治療のため, 同年8月26日よりIFN- β 600万単位/日の静脈投与の開始を受けた。しかし翌日より左耳鳴・耳閉感を自覚し, 同月30日(IFN投与開始後5日目)には左聴力低下に気付いたため, IFN- β 投与を中止され, 9月1日当科紹介となった。

初診時所見: 両側鼓膜は異常なし。聴力検査では左耳に中低音域を中心とした感音性難聴を認めた(図1-A)。右耳聴力は正常範囲内であった。自記オーディオメトリーでは右・Jerger I型, 左・Jerger II型, SISI検査は表1に示すように左耳の1 kHzのみリクルートメント陽性であった。めまいの自覚はなく, また眼振も認めなかった。カロリックテストでは左右差を認めなかった。

血液検査では, 末梢血算値・生化学・出血凝固系いずれも異常は認めず, 免疫学的検査も表2に示すように正常範囲内であった。画像検査では, 頭部・内耳道MRI

に異常なく, 側頭骨CTでも形態学的な異常を認めなかった。

治療経過: 平成8年9月2日より, ステロイド(ヒドロコルチゾン 500 mg より漸減)・循環改善剤(ヒドロキシエチルデンプン)・代謝改善剤(ATP)・ビタミン剤(メコバラミン)の点滴を開始した。同月6日頃(点滴開始後5日目)より自覚的・他覚的に聴力の改善を認め(図1-B), 同10日(9日目)にはほぼ左右差がなくなるまでに回復した(図1-C)。同11日で点滴を終了し, 聴力の観察を続けたが特に変化は認めなかったため, 当科での治療を終了し, 経過観察とした。

退院後, 肝炎の治療について本人の強い希望があり, 9月30日(発症1カ月後)よりIFN- α 600万単位/日の筋注を開始した。2週間の連日投与の後, 週3回投与を続けた。この間週1回程度の聴力検査を施行したが, 有意な聴力の変化は認めなかった。

同年12月18日夜(IFN- α 投与後10週目)より, 特に誘因なく左耳に音が割れる感じと耳鳴が始まり, 翌日朝には耳閉感および高音の響く感じを自覚した。同月20日の聴力検査では9月と同様の中低音域を中心とした感音性難聴を認めた(図2-A)。同月18日よりIFN- α の筋注は中止し, ステロイド内服(プレドニゾロン 60 mg/日より漸減)を試みるも改善せず, 25日当科再入院となった。

表1 SISI検査

	右	左
(Hz)		(%)
500	0	10
1000	0	75
2000	0	25
4000	0	0

表2 免疫学的検査

IgG 1123 (1000-2100)	CH ₅₀ 28 (30-50)
IgA 206 (100-500)	RF 17.7 (<18)
IgM 79.1 (44-290)	抗核抗体 <20 (<20)
C ₃ 47.7 (45-87)	抗DNA抗体 1.20 (<6.0)
C ₄ 22.7 (12-37)	免疫複合体 1.3 (<3.0)

( ) 内は正常範囲

図1 初回入院時の左耳聴力の変化

(A) H8/09/01

(B) H8/09/06

(C) H8/09/10

図2 退院後再入院までの左耳聴力の変化

(A) H8/12/20 (B) H8/12/30
(C) H9/01/02 (D) H9/01/05

同日より、前回同様の点滴治療を開始し、緩徐ではあったが聴力の改善傾向が認められていた(図2-B)。しかし平成9年1月2日(再入院後9日目)に再度左耳閉感を自覚し、聴力検査で左耳中音域を中心に聴力低下を認めたため(図2-C)、点滴中のステロイドを再度増量した後漸減し、プロスタグランディン点滴およびL-V療法を追加した。しかし左耳の聴力はその後も徐々に低下し、同年1月5日(12日目)には約90 dBの水平型難聴となった(図2-D)。

変動する低音障害型感音性難聴のエピソードより蝸牛型メニエール病の可能性も疑い、同月11日にグリセロールテストを施行したが有意な聴力改善は認めなかった。そこで同月20日より高圧酸素療法(プロスタグランディン点滴・星状神経節ブロック併用)を開始したところ、翌日より自・他覚的に改善を認め(図3-B)、7日後(高圧酸素療法9回施行後)には低音域はほぼ正常に回復した。その後も高圧酸素療法を計20回施行し、中高音域に軽度難聴を残す形で聴力の固定をみたため(図3-C)、2月7日退院となった。

その後IFNは使用せずビタミン剤(メコバラミン)・代謝改善剤(ATP)の内服で経過を観察していたが、同月13日(退院後6日目)より左耳に低音の難聴を自覚し、聴力検査にて水平型の高度感音性難聴を認めた(図4-

図3 再入院後の左耳聴力の変化

(A) H9/01/15 (B) H9/01/23
(C) H9/02/05

図4 最終的な左耳聴力の変化

(A) H9/02/17 (B) H9/03/23

A)．同月18日より高圧酸素療法(計20回、プロスタグランディン点滴・星状神経節ブロック併用)、21日より点滴(循環改善剤・代謝改善剤・ビタミン剤)およびプロスタグランディン内服を行ったが聴力に改善は認めず、3

月18日より5日間アミドトリゾアート(ウログラフィン) 20 ml/日の静注を行った。しかし聴力に変化はみられず(図4-B), 積極的な治療は終了した。

平成11年3月現在, 左耳聴力は低下固定している。

考 察

IFN による副作用としては, 発熱, 間質性肺炎, 精神神経症状, 自己免疫現象などの多様な全身症状が知られており^{1)~3)}, その1つとして聴覚障害に関する報告も散見されるようになった。しかし Kanda ら⁴⁾⁵⁾によればそのほとんどは一過性であり, IFN 投与の中止や突発性難聴に準じた治療により比較的速やかに正常に回復するとされる。大部分が片側性で, 20~45 dB 程度の聴力低下が主として高音域を中心に起こるとされ, 性や年齢, 全身状態にはあまり関係ないといわれている。発現頻度については諸説あるが, IFN 投与群の約40%に耳鳴を含めた聴覚障害が起こるといわれており⁵⁾, 臨床的に問題とされないようなごく軽度のものも含めるとその頻度は決して低くないと考えられる。IFN- β は一般に静脈投与され, IFN- α は筋肉注射されるが, そのいずれにおいても聴覚障害が報告されている^{6)~12)}。本症例では IFN- α と IFN- β の両者が投与されているが, 聴覚障害の発生時期において, IFN- β 投与開始後ごく早期(2日目)であったことに対し, IFN- α においては投与開始後比較的時間が経過してから(10週後)にみられたという違いがあったのみで, いずれでも聴覚障害が発生している。従来の報告と本症例の経過の最も大きな違いは, 比較的良好とされていた IFN 難聴の聴力予後が, 本症例においては最終的には高度難聴に至り, 予後不良であった点にある。今後 IFN による肝炎その他の疾患の治療がより一般化するに従って, 聴覚障害例も増えてくることが予想されるが, このように IFN 投与群には, 厳重な聴覚の管理が必要であると考えられる。本症例は汎下垂体機能低下症, 糖尿病など, 多彩な合併症を有しており, こうした全身的な合併症の存在が不良な聴覚予後に関連していた可能性が考えられるが, いずれもそのコントロール自体は良好であり, どのような因子が予後を不良とする患者背景因子となっていたかを推測することは困難である。ただし, 本症例のように何らかの合併症を持つ症例においては特に聴覚予後不良の臨床経過をたどる可能性があるとするれば, 合併症の種類によってはそのリスクについて事前に十分検討・評価する必要があると思われる。

こうした IFN による難聴の原因は, 様々なものが推定されているがいまだ不明である。これまでの報告では, 1)内耳微小循環障害(主として血小板減少による), 2)自己免疫現象, 3)内耳・聴神経への直接毒性, などが挙げられている^{4)~7)9)~11)}。

内耳微小循環障害に関しては, 例えば IFN 投与中に網膜微小循環障害から眼底出血を起こすことがしばしば報告されており, 血小板減少や中性脂肪の増加に起因し, 糖尿病や高血圧の合併はそのリスクが高くなるとされている¹¹⁾¹³⁾。また, 最近自己免疫による内耳障害が注目されているが, 村橋ら¹²⁾は IFN- α により抗核抗体陽性となり, ステロイド依存性感音難聴となった症例を報告している。実際, IFN の長期投与により, 50%以上の例に自己抗体が出現するといわれており, その結果血管内皮細胞が障害されるとの説¹⁴⁾もある。しかし本症例においては, 少なくとも抗核抗体をはじめとする自己抗体は経過中検出されず, またステロイド治療に対する反応も一樣でないため, 自己免疫の機序を積極的に示唆する所見には乏しいと考えられる。また, IFN 投与に伴う副反応として, 様々な中枢性・末梢性の神経症状が起こることが報告されており^{1)~3)}, IFN 自体が, 聴覚の末梢—中枢経路に直接的作用を有する可能性は否定できない。突発性難聴の治療に IFN 投与が有効であったとする報告や¹⁵⁾¹⁶⁾, 実験的には IFN 投与により ABR の I-V 波間潜時が延長したことから, IFN が後迷路性に作用する可能性を示唆する報告¹⁷⁾もある。本症例においては, これらの仮説のうちいずれかを強く示唆する所見は認められないため, どのような機序によって難聴が発生したかを推定するのは困難である。しかし, アミノ配糖体系抗生物質による難聴者の検討から, ミトコンドリア DNA の 1555AG 変異が発見されているが, 最近の報告ではこの変異が従来原因不明とされてきた家族性進行性感音性難聴にも関与している事実が報告されてきている¹⁸⁾。これと同様に, IFN 難聴についてもその臨床像と発症機序を知ることは, さらに幅広い聴覚のメカニズム解明へとつながる可能性もあり, 今後の研究の進展が期待される。

ま と め

1. インターフェロン β および α 投与中に急性高度感音性難聴を発症した症例を報告した。

2. 様々な治療により回復と増悪を繰り返しながら最

最終的には高度難聴に至ったが、その原因を明らかにすることはできなかった。

3. インターフェロンの使用にあたっては、予後不良の聴覚障害発症の可能性に留意すべきと考えられた。

本論文の要旨は第59回耳鼻咽喉科臨床学会(平成9年6月, 京都)にて口演した。

参考文献

- 1) 三宅和彦, 横山喜恵, 牧田 明, 他: インターフェロンの副作用とその対策. 臨床消化器内科 **8**: 930~938, 1993.
- 2) 妻神重彦, 日野邦彦, 下田和美, 他: C型慢性肝炎 IFN 療法における副反応による治療中止例の臨床統計と分析—自験例および最近報告例を中心に—. 日本臨床 **52**: 1889~1894, 1994.
- 3) 星野 潮, 周防武昭, 川崎寛中: C型慢性肝炎のインターフェロン療法における副作用のアンケート調査. 肝臓 **36**: 506~510, 1995.
- 4) Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, et al: Interferon-induced sudden hearing loss. Audiology **34**: 98~102, 1995.
- 5) Kanda Y, Shigeno K, Kinoshita N, et al: Sudden hearing loss associated with interferon. Lancet **343**: 1134~1135, 1994.
- 6) 中川 圭, 吉崎智一, 古川 似: インターフェロン投与により発生した急性感音性難聴の1例. 耳鼻臨床 **85**: 17~20, 1995.
- 7) 小谷和彦, 石川浩太郎: C型慢性肝炎のインターフェロン治療中に発生する難聴・耳鳴に対する1考察. 消化器科 **20**: 398~402, 1995.
- 8) 石田 孝, 玉川雄也, 喜多村健: インターフェロンによる聴覚障害について. Audiology Japan **37**: 487~488, 1994.
- 9) 外山勝浩, 森満 保, 牛迫泰明, 他: インターフェロンによる聴覚障害. 耳鼻 **42**: 756~760, 1996.
- 10) 片野宏明, 飯野ゆき子, 澤木誠司, 他: インターフェロン投与中に感音難聴を生じた3症例. 耳喉頭頸 **68**: 1040~1045, 1996.
- 11) 廣芝新也, 岩永迪孝: インターフェロンによる聴覚障害—血中脂質濃度及び網膜病変との相関性—. Audiology Japan **39**: 279~283, 1996.
- 12) 村橋けい子, 池田流美: インターフェロン投与後に発症した両感音難聴症例. Otol Jpn **3**: 401, 1993.
- 13) 岸本直子, 有地美和, 山田紫織, 他: C型慢性肝炎治療経過中に見られたインターフェロン網膜症. 臨眼 **49**: 155~159, 1995.
- 14) 北見啓之, 駒田敏之, 清水秀剛, 他: 薬剤による自己免疫の誘導. 肝胆膵 **26**: 797~801, 1993.
- 15) 金丸眞一, 福島英行, 中村 一, 他: インターフェロンによる突発性難聴の治療—ステロイド非使用例の検討—. 耳鼻臨床 **88**: 1123~1127, 1995.
- 16) 高橋晴雄, 内藤 泰, 野々村光栄, 他: 突発性難聴のインターフェロン少量療法. 耳鼻臨床 **88**: 711~714, 1995.
- 17) 東野哲也, 外山勝浩, 牛迫泰明, 他: インターフェロンによるマウス ABR の変化. 急性高度難聴調査研究班平成8年度研究業績報告書: 39~41, 1997.
- 18) el-Schahawi M, Lopez de Munain A, Sarrazin AM, et al: Two large Spanish pedigrees with nonsyndromic sensorineural deafness and the mtDNA mutation at nt 1555 in the 12s rRNA gene; evidence of heteroplasmy. Neurology **48**: 453~456, 1997.

(原稿受付: 平成11年3月29日
原稿採択: 平成11年4月28日
別刷請求先: 笠井紀夫
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
岡山大学耳鼻咽喉科学教室)