抗ウイルス剤アシクロビルが奏効した Bell 麻痺の 2 例

伊賀 弘起・日下 淳・玉谷 哲也
中城 公一・吉田 秀夫・佐藤 光信Two cases of Bell's palsy responding to treatment with
the antiviral agent acyclovirHiroki IGA・Jun KUSAKA・Tetsuya TAMATANI
Koh-ichi NAKASHIRO・Hideo YOSHIDA・Mitsunobu SATO

Abstract: The most common cause of acute idiopathic peripheral facial nerve paralysis (Bell's palsy) remains unknown. Recent studies have shown that herpes simplex virus type 1 (HSV-1) is one of the most common causes of Bell's palsy. We describe two cases of Bell's palsy that responded to treatment with the antiviral agent acyclovir. Although infectious HSV and HSV-DNA could not be detected in saliva samples obtained from either patient, serological studies indicated that the paralysis was attributed to reactivation of HSV-1. The patients were given acyclovir and prednisolone for 2 weeks. Neural symptoms resolved gradually, and facial nerve paralysis disappeared after 3 weeks.

These two cases suggest that early treatment with acyclovir and prednisolone is effective in patients with Bell's palsy.

Key words: Bell's palsy (Bell 麻痺), herpes simplex virus type 1 (単純ヘルペスウイルス 1 型), acyclovir (アシクロビル)

緒 言

末梢性顔面神経麻痺の約60~70%は、原因不明の特発性顔面神経麻痺 (Bell 麻痺) が占め、その発症率は人口10万人あたり、30~40人といわれている¹⁾。近年、この Bell 麻痺の原因が単純ヘルペスウイルス 1 型 (herpes simplex virus type 1 : 以下 HSV-1 と略す) の再活性化であることが明らかにされつつあり^{2, 3)}、それに伴って治療法もこれまでのステロイド剤を中心とした薬物療法に加えて、抗ウイルス剤も多く併用されるようになってきた。

今回われわれは、2 例の Bell 麻痺に対して抗ウイルス剤とステロイド剤を併用することで良好な結果が得られたのでその概要を報告する。

症 例

症例 1

患 者 : 35歳, 女性.

徳島大学歯学部口腔外科学第二講座
(主任 : 佐藤光信教授)

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Tokushima University School of Dentistry
(Chief: Prof. Mitsunobu Sato)

受付日 : 平成13年 3 月 7 日

初診日 : 平成12年 9 月 ■■■.

主 訴 : 右側顔面の違和感.

既往歴 : 家族歴 : 特記事項認めず.

現病歴 : 平成12年 9 月 ■■■より右側上顎臼歯部に疼痛を覚え、9 月 ■■■, 近在の歯科医院を受診し、右側上顎第一大臼歯の抜髄処置を受けた。疼痛は軽減するも、翌日の夕方右側顔面に違和感が出現したため、9 月 ■■■同院を受診。顔面神経麻痺症状を呈していたことから、当科での精査加療を勧められ、同日来科した。

現 症 : 顔面は左右非対称で、右側閉眼不能、口笛不能が認められた (写真 1)。また軽度の前額部皺形成不全と鼻唇溝消失を認め、さらには味覚障害も訴えていた。

顔面神経麻痺の評価 : 初診時の顔面神経麻痺を評価するため、40点法 (柳原法)⁴⁾を用いて表情筋スコアを算出した。この方法は顔面表情機能を安静時の対称性と 9 つの運動機能に区分して、それぞれを 4 点、2 点、0 点の 3 段階スケールで点数化し、その合計を表情筋スコアとするもので、本症例は16点であった。

臨床検査所見 : 血液検査では、白血球数 $4.3 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、赤血球数 $3.93 \times 10^6 / \mu\text{l}$ 、血小板数 $2.39 \times 10^5 / \mu\text{l}$ 、Hb 12.2g/dl といずれも正常範囲内で、CRP も 0.06mg/dl 以下と

表 1 初診時の血液検査値

	症例 1	症例 2	
WBC	4.3×10 ³	7.4×10 ³	(／μl)
RBC	3.93×10 ⁶	5.29×10 ⁶	(／μl)
Hb	12.2	16.0	(g/dl)
Ht	37.5	46.7	(%)
PLT	23.9×10 ⁴	25.4×10 ⁴	(／μl)
末梢血液像 (%)			
Neut	58.7	58.8	
Eos	0.8	1.4	
Baso	0.4	0.2	
Mono	10.7	6.8	
Ly	29.4	32.8

写真 1 症例 1 の顔貌写真
上段：閉眼時，下段：口笛時

平成12年	9／	9／	9／	9／	9／	10／
	抜髄	発症	初診日	6 病日	13病日	22病日
右側閉眼不能			++	+	—	—
口笛不能			++	+	—	—
味覚障害			+	—	—	—
右側耳介部の違和感			+	—	—	—
治療						
ACV			1000mg／日		1000mg／日	
プレドニゾロン			100mg／日→60mg／日		40mg／日→10mg／日	
			5 日間		7 日間	
ウイルス分離			—			
HSV DNA (PCR 法)			—			
VZV DNA (PCR 法)			N.D.			
HSV CF 抗体価			64倍			32倍
HSV-1 NT 抗体価			64倍			32倍
VZV CF 抗体価			4 倍			4 倍

N.D.: not done

図 1 症例 1 の臨床経過とウイルス学的検査結果

炎症所見は認められなかった (表 1).

ウイルス学的検査：初診時に口腔内ぬぐい液からのウイルス分離と polymerase chain reaction (以下 PCR と略す) 法による HSV DNA の検出を試みたがすべて陰性であった (図 1). また初診時の HSV に対する補体結合 (Complement fixation: 以下 CF と略す) 抗体価と HSV-1 に対する中和試験 (Neutralization test: 以下 NT と略す) 抗体価がいずれも 64 倍と高値を示し、回復期には 32 倍と低下した (図 1). 一方、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: 以下 VZV と略す) に対する CF 抗体価は、初診時、回復期ともに 4 倍で、有意な上昇は認められな

かった (図 1).

臨床診断名：Bell 麻痺 (右側顔面神経麻痺).

経過と治療：初診時の顔面表情機能評価が 20 点以下であったことから抗ウイルス剤とステロイド剤の併用療法を開始した. すなわちアシクロビル (Acyclovir: 以下 ACV と略す) 1000mg／日とプレドニゾロン 100mg／日を投与し、プレドニゾロンは 5 日間で 60mg まで漸減した. 6 日後に症状は軽減したが、軽度の閉眼不能と口笛不能が残存していたことから、さらに ACV (1000mg／日) とプレドニゾロン (40mg／日) を 7 日間継続し、プレドニゾロンは 10mg／日まで漸減して薬物療法を終了した (図 1). その結果、3 週後には神経麻痺症状は完全に消失した (写真 1).

症例 2

患 者：58 歳，女性.

初診日：平成 13 年 1 月.

主 訴：右側顔面および耳介部の違和感.

既往歴：高血圧症にて平成 13 年 2 月より Ca 拮抗剤 (4 mg／日) を服用中.

現病歴：平成 13 年 1 月に右側耳介部から顎下部にかけて違和感を覚え、翌日には違和感の範囲が後頭部にまで拡大し、自発痛も出現してきたため 1 月に当科を受診した. なお、発症の 1 週間前に一過性の血圧上昇

平成13年	1 / ■	1 / ■	1 / ■	2 / ■	2 / ■	2 / ■
	血圧上昇	発症	初診日	7 病日	14病日	21病日
右側閉眼不能			++	+	—	—
口笛不能			++	+	—	—
耳介部の疼痛			+	—	—	—
			ACV	1000mg / 日	1000mg / 日	
(治療)			プレドニゾロン	60mg / 日→40mg / 日	40mg / 日→10mg / 日	
			7 日間	7 日間		
ウイルス分離			—			—
HSV DNA (PCR 法)			—			—
VZV DNA (PCR 法)			—			—
HSV CF 抗体価			32倍			16倍
HSV-1 NT 抗体価			16倍			8倍
VZV CF 抗体価			8倍			4倍

図 2 症例 2 の臨床経過とウイルス学的検査結果

写真 2 症例 2 の顔貌写真
上段：閉眼時，下段：口笛時

(170/100mmHg) を認め、通院中の内科にて投薬加療を受けたとのことであった。

現 症：顔面は非対称で、右側閉眼不能と口笛不能が認められた(写真 2)。また右側耳介部から後頸部にかけての鈍痛と違和感を訴えていた。

顔面神経麻痺の評価：症例 1 と同様に 40 点法にて顔面表情機能を評価した結果、表情筋スコアは 18 点であった。

臨床検査所見：血液検査では、白血球数 $7.4 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、赤血球数 $5.29 \times 10^6 / \mu\text{l}$ 、血小板数 $2.54 \times 10^5 / \mu\text{l}$ 、Hb 16.0g/dl と異常所見は認めず、CRP も 0.06mg/dl 以下であった(表 1)。

ウイルス学的検査：初診時の口腔内ぬぐい液からのウイルス分離と PCR 法による HSV DNA、さらには VZV DNA

の検出も試みたがすべて陰性であった(図 2)。また血清学的検査では、HSV CF 抗体価が 32 倍と上昇しており、3 週後には 16 倍と低下した(図 2)。一方、VZV に対する CF 抗体価は、8 倍、4 倍と推移し、有意な上昇は認められなかった(図 2)。

臨床診断名：Bell 麻痺(右側顔面神経麻痺)。

処置および経過：症例 2 においても初診時の顔面表情機能評価が 20 点以下であったことから、ACV 1000mg/日とプレドニゾロン 60mg/日で治療を開始し、プレドニゾロンは 40mg/日まで漸減した。そして治療開始 7 日目には耳介部から後頸部にかけての鈍痛と違和感は消失したが、軽度の閉眼不能と口笛不能が残存していたことから ACV (1000mg/日)とプレドニゾロン (40mg/日)を継続し、プレドニゾロンは 7 日間で 10mg まで漸減して薬物療法を終了した(図 2)。その結果、3 週後に神経麻痺症状は、ほぼ消失した(写真 2)。

考 察

末梢顔面神経麻痺をきたす疾患はさまざまであり、その約 10~15% を占める Ramsay Hunt 症候群は、VZV の再活性化によって発症することが知られており、近年の抗ウイルス剤の発展に伴い、その治癒率は著しく向上してきた⁵⁾。一方、Bell 麻痺は、Ramsay Hunt 症候群、外傷、腫瘍など麻痺の原因が明らかなものを除外した特発性顔面神経麻痺の総称として用いられており、これまでその原因は明らかにされていなかった。しかし Bell 麻痺患者の顔面神経内液やその支配筋から PCR により高率に単純ヘルペスウイルス 1 型のゲノムが検出されること⁶⁾、また Bell 麻痺患者の抗 HSV IgG 抗体保有率が有意に高いことなどが報告され⁷⁾、本症の大部分が HSV-1 の再活性化による神経炎であるとの説が有力視されるようになってきた。すなわち顔面神経の膝神経節に潜伏感染している HSV-1 が、寒冷、歯科治療などのさまざまな刺激やストレスによって再活性化され、ウイルス性神経炎をきたし顔面神経管内で浮腫が生じて麻痺にいたるとするものである。今回の自験例も歯科治療直後と血圧の上昇後に発症しており、これらのストレスが HSV-1 の再活性化につながったと考えられる。

このように Bell 麻痺の原因が HSV である可能性が強く

なったことにより、ACVを用いた報告も多くみられるようになってきた。De Diegoら⁸⁾は、ACVとプレドニゾロンのおおの単独の投与群を比較した二重盲検試験を行い、両者に転帰の差はなかったとしている。しかしAdourら⁹⁾はプレドニゾロン単独治療群とACV併用群で比較すると有意に併用群が有効であったと報告しており、近年ではステロイド剤とACVの併用療法の有効性が多く報告されている^{10, 11)}。羽藤らは、53例のBell麻痺に対してACV-プレドニゾロン併用内服を行い、92.5%の治癒率が得られたこと、特に発症3日以内の早期治療開始症例においては、100%の治癒率が得られたことを報告している¹²⁾。今回経験した2例も発症後3日以内に併用療法が開始され、麻痺の残存もなく良好な結果が得られており、治療開始時期が予後を左右する因子であることが強く示唆される。

一方、Bell麻痺の治癒率は、無疱疹性帯状疱疹(zoster sine herpette: 以下ZSHと略す)の治療成績に左右されとの指摘もある¹³⁾。このZSHはVZVの再活性化によって発症するRamsay Hunt症候群の不全型で、帯状疱疹や内耳神経障害を伴わないことから臨床的にBell麻痺に含まれる難治性の疾患である。今回の自験例2例ともに唾液からのウイルス分離が陰性でHSV-1 DNAも検出できなかったことからZSHの可能性も否定できないが、初診時のHSV-1に対するCF抗体価が上昇していたことと抗VZV CF抗体価の上昇がみられなかったことから、最終的に両症例をHSV-1の再活性化によるBell麻痺と診断した。Furutaらは臨床的にBell麻痺と診断した症例についてretrospectiveに抗体測定とPCR検査を行い、3割弱の症例がZSHであったこと⁷⁾、またステロイド療法のみでのZSHの治癒率は53%ときわめて低いものの、アシクロビルを併用することで良好な改善率が得られたことを報告している¹³⁾。すなわちACV-プレドニゾロン併用療法はBell麻痺に含まれるZSHにも奏効し、さらにこれまでの大量ステロイド療法による副作用も軽減できることからきわめて有効な治療法であると考ええる。

すでにACVは、安全かつ有効な抗ウイルス剤として広く使用されており、本療法によって今後のBell麻痺の治癒率も著しく向上することが予想されるが、一方で薬剤耐性の観点から自然治癒が望めるBell麻痺に対して安易な抗ウイルス剤の使用は慎むべきであるとの意見もある。これについて村上ら¹⁴⁾は、初診時の顔面表情機能を40点法(柳原法)にて評価し、軽症例(20点以上)に対してはステロイド剤単独療法を、中等、重症例(20点以下)に対しては抗ウイルス剤との併用療法を提唱しており、自験例も20点以下であったことから積極的にACVを使用した。すなわち初診時の顔面神経麻痺を確実に評価することが抗ウイルス

剤の適切な使用にもつながると思われる。

現在、2症例ともに麻痺は完全に消失しており、特に症例1については、その後の歯科治療も問題なく行われているが、知覚神経領域でのHSV-1の回帰発症は、繰り返す傾向にあることから、再発に対しても十分な経過観察が必要と考える。

引用文献

- 1) 小池吉郎, 高橋伸郎, 他: 顔面神経麻痺の疫学. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (JOHNS) 16: 310-314 2000.
- 2) Baringer, J.R.: Herpes simplex virus and Bell palsy. *Ann Intern Med* 124: 63-65 1996.
- 3) Furuta, Y., Fukuda, S., et al.: Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J Med Virol* 54: 162-166 1998.
- 4) 本多伸光, 暁 清文, 他: 顔面神経麻痺の評価法. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (JOHNS) 16: 315-318 2000.
- 5) Murakami, S., Hato, N., et al.: Treatment of Ramsay Hunt syndrome with acyclovir-prednisone: significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 41: 353-357 1997.
- 6) Murakami, S., Mizobuchi, M., et al.: Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA on endoneural fluid and muscle. *Ann Intern Med* 124: 27-30 1996.
- 7) Furuta, Y., Ohtani, F., et al.: High prevalence of varicella-zoster virus reactivation in herpes simplex virus-seronegative patients with acute peripheral facial palsy. *Clin Infect Dis* 30: 529-533 2000.
- 8) De Diego, J.I., Prim, M.P., et al.: Idiopathic facial paralysis: a randomized, prospective, and controlled study using single-dose prednisone versus acyclovir three times daily. *Laryngoscope* 108: 573-575 1998.
- 9) Adour, K.K., Ruboyianes, J.M., et al.: Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105: 371-378 1996.
- 10) Steiner, I. and Matlan, Y.: Bell's palsy and herpes viruses: to (acyclo) vir or not to (acyclo) vir? *J Neurol Sci* 170: 19-23 1999.
- 11) 高橋宏尚, 本多伸光, 他: HSV-1 顔面神経麻痺モデルに対するアシクロビルの効果. *Facial N Res Jpn* 19: 37-38 1999.
- 12) 羽藤直人, 村上信吾, 他: Bell 麻痺に対するアシクロビル-プレドニゾロン併用療法. *Facial N Res Jpn* 18: 143-145 1998.
- 13) 古田 康: Bell 麻痺におけるウイルスの役割. *医学のあゆみ* 192: 860-861 2000.
- 14) 村上信吾, 宮本直哉, 他: α ヘルペスウイルス感染の臨床- α ヘルペスウイルスによる顔面神経麻痺-. *日本臨床* 58: 150-155 2000.