原 著

インターフェロン α によると考えられた急性前庭機能障害症例

菊田 周¹⁾・室伏 利久²⁾・熊川 孝三¹⁾・山根 雅昭¹⁾

Two Cases of Acute Vestibular Dysfunction Associated
with Interferon- α Therapy

Shu Kikuta¹⁾, Toshihisa Murofushi²⁾, Kozo Kumakawa¹⁾, Masaaki Yamane¹⁾

¹⁾ Department of Otolaryngology, Toranomon Hospital

²⁾ Department of Otolaryngology, Tokyo Postal Services Agency Hospital

Interferon- α (IFN α) has been recognized to be effective for the treatment of chronic hepatitis B or C. At the same time, it has been reported that IFN α can cause various side effects such as hearing loss, sensory neuropathy, retinopathy, behavioral changes, and so on. Acute vestibular dysfunction without cochlear symptoms has rarely been reported. We encountered two patients who had acute vestibular dysfunction without cochlear symptoms associated with IFN α therapy for chronic hepatitis. A 53-year-old woman was treated daily with 6 million U of IFN α for hepatitis C. On the second day of IFN α treatment she experienced dizziness. She did not have any cochlear symptoms or other neurological symptoms. On examination, she showed bilateral decreased caloric responses. A 32-year-old man was treated daily with 6 million U of IFN α for hepatitis B. In the third week of IFN α treatment, he experienced spontaneous vertigo without cochlear or any other neurological symptoms. On examination he showed right-beating spontaneous nystagmus and decreased caloric responses on left ear stimulation. After discontinuation of IFN α therapy, caloric responses were recovered in both patients. Although the mechanism of acute vestibular dysfunction associated with IFN α therapy is still unclear, IFN α associated acute vestibular dysfunction might be caused by microvascular problems. We need to be mindful of IFN α associated acute vestibular dysfunction without cochlear symptoms.

Key words:

はじめに

慢性ウイルス肝炎の鎮静化、及びウイルス排除のためにインターフェロン α (以下、IFN) 治療はすでに一般的に行われ、これに伴い様々な副作用も報告されている¹⁾。耳科領域では、急性感音

難聴など、蝸牛症状の報告は多いが、前庭機能障害の報告は少ない。今回我々は、IFN 投与中に急性前庭機能障害が出現した2例を経験したので報告する。

症例 1

53歳、女性

主訴：浮動感

¹⁾ 虎の門病院耳鼻咽喉科

²⁾ 東京逓信病院耳鼻咽喉科

既往歴：12歳時、交通事故にて輸血

現病歴：2003年1月よりC型慢性活動性肝炎にてIFN- α 600万単位の日投与を開始したが、2日後より足が地につかないような気分、浮動感が出現した。経過観察するも軽快しないため、2月7日に虎の門病院耳鼻咽喉科を受診した。

受診時所見：両鼓膜に異常を認めず、難聴、耳鳴の訴えはなく、自発、注視眼振は認めなかった。両足直立検査、足踏検査では明らかな異常を認めなかった。また、一般神経学的所見に異常を認めなかった。純音聴力検査にて両側軽度難聴を認め、10°Cエアカロリックテスト（5 l/min, 60 s）（2月7日）にて、右最大緩徐相速度 5.9°/sec, 左最大緩徐相速度 8.3°/sec であり、両側 CP と判定された（図1）。

経過：エアカロリックテストの結果から、主訴は、両側末梢性前庭機能障害によるものと考え、IFN 投与との関連を疑い、投与12日目に IFN 投与を中止した。その後、浮動感の自覚症状は消失し、その後の2回目のエアカロリックテスト（同条件）（3月4日）にて正常な反応が認められた（図2）。なお、血液検査では IFN 投与前血小板

数235（ $\times 1000$ 個/ μ l）であったが、IFN 投与後の採血では148（ $\times 1000$ 個/ μ l）まで低下した（図3）。

症例2

32歳、男性

主訴：回転性めまい

既往歴：HBV 母子感染

現病歴：2002年8月16日よりB型慢性活動性肝炎に対して、IFN- α 600万単位の日投与したが、3週間目より回転性めまいが出現し、9月11日に虎の門病院耳鼻咽喉科を受診した。

受診時所見：両鼓膜に異常を認めず、難聴、耳鳴は認めなかった。フレンツェル眼鏡下にて、右向き水平回旋性混合性眼振を認め、足踏検査にて右への90°偏倚を認めた。一般神経学的所見に異常を認めなかった。純音聴力検査では難聴を認めず、5°Cエアカロリックテスト（5 l/min, 60 s）（9月20日）では、右 CP 42%であった（図4）。

経過：IFN による末梢性前庭機能障害と考え、投与27日目に IFN を中止した。その後回転性めまいの自覚症状は軽快し、2回目のエアカロリックテスト（同条件）（10月23日）では CP を認め

図1 症例1，眼振所見と純音聴力検査

図2 症例1, IFN 投与後, 中止後のエアカロリックテスト
IFN 投与によって両側 CP を認めたが, 中止後は正常に反応した。

図3 症例1, 血小板数とめまい発現時期の推移
血小板数の低下に伴って, めまい症状が発現している。

なかった (図5)。血液検査上, IFN 投与前血小板数235 (×1000個/ μ l) であったが, IFN 投与にて107 (×1000個/ μ l) まで最大低下した (図6)。

考 察

IFN は, 現在 $\alpha, \beta, \gamma, \omega$ 型の4型に分類され発現が誘導されるが, その遺伝子が多彩なため, 多様

図4 症例2，眼振所見と純音聴力検査

な生物学的作用を有し，C 型肝炎をはじめ，B 型肝炎，悪性腫瘍とその適応範囲はひろがりつつある。それに伴い，様々な副作用が報告されてきている²⁾³⁾。副作用は，発熱，悪寒，頭痛，筋肉痛，全身倦怠感などといった IFN の性質として避けられない一般的なものと，精神症状，間質性肺炎，自己免疫異常，眼疾患など重篤なものまで報告されており，症状の発現程度によっては IFN 治療に影響を与える場合がある。

耳科領域においては難聴，耳鳴，めまいが知られており，Kanda ら⁴⁾ は IFN による難聴を報告している。ほとんどが一過性，片側性，軽度障害で，蝸牛症状の発生頻度は約45%にのぼるという。前庭症状に関しては，報告者によって0.8%～1.4%で認められ⁵⁾⁶⁾，一般的にめまい症状は難聴，耳鳴といった蝸牛症状に比し，報告は少ない。文献的には，IFN による感音難聴症例26例中，めまい症状は4例（約15%）に随伴し，前庭機能障害のみの報告は4例のみで⁷⁾⁸⁾，これらは投与期間短縮または中止によって全例軽快していた。前庭症状は機能障害が持続していても，中枢性代償に

よって症状としては軽快する可能性もあるが，検討し得る症例の中で，カロリックテストで異常が持続していた例はなかった。また，症状発現時期については，IFN 投与後3日から22週間と一定の傾向を認めなかった⁹⁾。難聴，耳鳴は IFN 投与を中止すると1週間以内に改善したという報告がある反面，聴力改善に長期を要した例や改善が軽度の例もあった。

これら症状に関する発症機序の解明は治療継続を判断する上で，重要と考えられるが，今までのところ結論は得られていない。IFN による内耳機能障害の機序は，1. 血小板減少による内耳微小血管障害，2. 自己免疫機構の異常，3. 蝸牛神経，有毛細胞への直接毒性¹⁰⁾ が考えられている。

自己免疫機序に関しては，本症例において自己抗体などの検索が行われておらず，その関与の可能性については肯定も否定もできない。蝸牛神経，有毛細胞への直接毒性による障害では，IFN が血液脳関門を通過，脳神経の興奮性を有意に高め，神経細胞に対して毒性を有することから¹¹⁾¹²⁾，血液内耳関門の通過によって，有毛細胞に直接作用

図5 症例2，IFN 投与後，中止後のエアカロリックテスト
IFN 投与によって右 CP 42%を認めたが，中止後は正常に反応した。

図6 症例2，血小板数とめまい発現時期の推移
血小板数の低下に伴って，めまい症状が発現している。

すると考えられるが，可逆性の前庭障害であることから，関与は低いか，あるいはアミノ配糖体などの薬剤による内耳障害とは異なった機序で作用

しているのかもしれない。
血小板減少による内耳微小血管障害はまだ証明されていないが，網膜微小循環障害からの眼底出

IFN投与後	IFN中止後
症例1 右 5.9° /sec 左 8.3° /sec	右 21.5° /sec 左 18.6° /sec
症例2 右 7.6° /sec(補正值) 左 18.6° /sec(補正值) (右自発眼振1.5° /sec)	右 26.1° /sec 左 31.9° /sec

図7 両症例のカロリックテストの推移

血の報告¹³⁾や、血小板減少率35%以上はIFN網膜症発症の危険因子とする報告¹⁴⁾がある。血小板減少による内耳出血、内耳微小血管障害の可能性も考えられた。血小板減少が誘因となり、同様の機序が内耳で起こることで、IFNの血管系への作用(血管内皮細胞増殖、遊走阻害、血管攣縮)¹⁵⁾¹⁶⁾や、微小血管障害、虚血性変化が惹起された可能性がある。しかし、内耳の感覚細胞は血管を介するよりコルチリンパを介する好氣的代謝によりエネルギーを得ており、代謝回路に異常が生じ、内耳障害が出現した可能性も否定できない。さらに、血管病変と内耳障害の関連は否定的であるという報告もある。複数の原因が内耳障害に関与し、微小血管障害はその一部であるとも考えられる。また、前庭症状、蝸牛症状出現の原因が本質的に同様であっても、発現頻度に差を認める理由については不明である。

蝸牛、前庭系の副作用と考えられる障害が発生した時、IFNを中止するか否かは難しい問題である。前庭障害に関しては、IFNによる他の副作用同様、症状の程度によって抗めまい薬を併用、経過観察し、改善が認められない場合は、程度に応じIFNの減量を試み、一回の投与量を減らしたら、臨床効果をあげるために投与期間の延長を考慮することが望ましい。また、蝸牛症状を伴う場合は、特に高音域の中等度以上の難聴は不可逆性の変化を起こす可能性があるため、中止したほうがよいと思われる。IFNは慢性活動性肝炎のみな

らず、悪性腫瘍にも適用があり、その多彩な生理活性から今後も、その改良とともに使用頻度の増大が予想される。我々は、今後とも、IFNの内耳に対する副作用、特に蝸牛症状を伴わない前庭機能障害にも注意していく必要がある。

まとめ

1. IFN投与中に、前庭機能障害が出現した2例を報告した。
2. 1例は両側性、1例は一側性であった。
3. 両症例とも、IFN α 投与中止により障害の回復をみた(図7)。
4. IFN α 投与による前庭機能障害の機序について考察した。

文 献

- 1) Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 321: 1501-1506, 1989
- 2) 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. 臨消内科 8: 930-938, 1993
- 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, Kinoshita N, et al: Sudden hearing loss associated with interferon. Lancet 343: 1134-1135, 1994

- 5) 廣芝新也, 岩永迪孝: インターフェロンによる聴覚障害について. *Audiol Jpn* 38: 343-344, 1995
- 6) 妻神重彦, 日野邦彦, 下田和美: 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. *日臨* 52: 205-210, 1994
- 7) 飯野ゆき子: インターフェロンと内耳障害. *JOHNS* 15 No 3: 343-346, 1999
- 8) Murofushi T, Takeuchi N, Ozeki H, et al: Acute vestibular dysfunction associated with interferon- α therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 255: 77-78, 1998
- 9) 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. *Audiol Jpn* 37: 487-488, 1994
- 10) 笠井紀夫: IFN 投与中に発症した一側性高度難聴. *耳鼻臨床* 92: 941-945, 1999
- 11) Calvet MC, Gresser I: Interferon enhances the excitability of cultured neurones. *Nature* 278: 558-560, 1979
- 12) Smith RA, Norris F, Palmer D, et al: Distribution of alpha interferon in serum and cerebrospinal fluid after systemic administration. *Clin Pharmacol Ther* 37: 85-87, 1985
- 13) 猪阪優子: インターフェロン投与中に眼底病変をきたした 8 症例. *日眼紀* 44: 1054-1058, 1993
- 14) 関 孝一: C 型慢性活動性肝炎の Interferon 治療と眼底出血. *肝臓* 34: 385-391, 1993
- 15) Sidky YA, Borden EC: Inhibition of angiogenesis by interferons: effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular responses. *Cancer Res* 47: 5155-5161, 1987
- 16) Stout AJ, Gresser I, Thompson WD: Inhibition of wound healing in mice by local interferon alpha/beta injection. *Int J Exp Pathol* 74: 79-85, 1993

原稿到着: 平成16年 2 月10日

別刷請求先: 菊田 周

〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

虎の門病院耳鼻咽喉科