<症例報告>

C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2a とリバビリン併用療法中に
突発性難聴を来した 1 例北田 拓也^{1)2)*} 成松 孝¹⁾ 山口 誓子¹⁾

要旨：症例は 53 歳，女性．C 型慢性肝炎（セログループ 1，高ウイルス量）に対してペグインターフェロン（PEG-IFN） α 2a，リバビリン（RBV）併用療法を開始したところ，投与 24 週目に立ちくらみ，ふらつきを伴った右難聴が出現し，突発性難聴と診断された．患者の強い希望と血中 HCV-RNA が投与開始 8 週目で陰性（TaqMan HCV）となっておりウイルス学的著効が期待できることなども考慮し，耳鼻咽喉科医との緊密な連携のもと 48 週間の PEG-IFN/RBV 併用療法を完遂したが難聴の増悪は認めず，聴力は日常生活に支障のない程度まで改善した．現時点では突発性難聴の発症と PEG-IFN/RBV 併用療法との直接的な因果関係は明らかではないものの，突発性難聴を含めた聴覚障害は一旦発症すると患者の QOL を著しく損なう可能性を秘めた重大な病態であり，PEG-IFN/RBV 併用療法を実施するにあたっては常にその出現に留意すべきものと考えられた．

索引用語： C 型慢性肝炎 ペグインターフェロン α 2a リバビリン
突発性難聴

はじめに

インターフェロン（IFN）は抗ウイルス作用，抗腫瘍作用，免疫調節作用などを有する生理活性物質であり，C 型慢性肝炎に対して IFN 単独あるいはリバビリン（RBV）併用療法として汎用されている．特に従来は難治性と考えられていた genotype 1b，高ウイルス量の C 型慢性肝炎症例においても PEG-IFN と RBV を併用することで約 50% のウイルス学的著効が得られるようになり，PEG-IFN/RBV 併用療法は難治性 C 型慢性肝炎に対する標準的治療として位置付けられている¹⁾²⁾．IFN を用いた抗ウイルス療法ではインフルエンザ様症状や血球減少など比較的頻度の高いものから間質性肺炎やうつ病，自己免疫疾患など頻度は低いものの重篤なものまで多種多様な副作用が報告されているが，難聴や耳鳴，ふらつきなどの耳鼻咽喉科領域の副作用は比較的頻度が低いと考えられている³⁾⁴⁾．今回我々は C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法中に突発性難

聴を来した 1 症例を経験したので，若干の文献的考察を加え報告する．

症 例

症例：53 歳 女性．

主訴：C 型慢性肝炎の精査・加療．

既往歴：32 年前，分娩後出血にて輸血．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：平成 19 年 11 月，高血圧にて近医を受診した際の血液検査で HCV 抗体陽性を指摘され，精査加療目的で平成 20 年 2 月に当科紹介となった．当科外来での精査にて C 型慢性肝炎と診断され，HCV のセログループは 1 でウイルス量は 6.5 LogIU/ml（TaqMan HCV）と高ウイルス量（Table 1）であったことから同年 4 月より PEG-IFN α 2a 180 μ g/週，リバビリン（RBV）600 mg/日による治療を開始した．投与開始 4 週目頃から RBV の副作用と思われる貧血が出現したが，RBV の減量を必要とするほどではなかった．血中 HCV-RNA は投与開始 4 週目には TaqMan HCV で 1.2 LogIU/ml 未満まで減少し，8 週目には陰性となった．その後も血中 HCV-RNA は陰性を維持し，軽度の倦怠感や労作時の息切れ以外には大きな副作用もなく経過していたが，投与開

1) 府中病院肝疾患センター

2) 現：和泉市立病院消化器内科

*Corresponding author: kitada@izumi-hp.com

<受付日 2009 年 1 月 19 日><採択日 2009 年 4 月 24 日>

Table 1 Laboratory findings

	2008. Feb*	2008. Oct**
WBC (μ l)	6400	4200
RBC ($\times 10^4/\mu$ l)	468	344
Hb (g/dl)	15.3	11.7
Plt ($\times 10^4/\mu$ l)	23.0	13.6
PT (%)	90.9	88.3
TP (g/dl)	8.1	7.2
Alb (g/dl)	5.3	4.7
AST (IU/l)	32	34
ALT (IU/l)	40	34
ALP (IU/l)	245	185
γ -GTP (IU/l)	46	66
T-bil (mg/dl)	0.6	0.8
BUN (mg/dl)	8.6	7.5
Cre (mg/dl)	0.6	0.5
TG (mg/dl)	96	139
T-cho (mg/dl)	171	93
BS (mg/dl)	105	110
CRP (mg/dl)	0.05	0.03
HCV serogroup	1	
HCV-RNA (LogIU/ml)	6.5	(-)
IgG	1260	1178
IgM	42	25
ANA	< 40	< 40
AMA	ND ***	< 40

* first visit to our hospital

** one day after the onset of sudden hearing loss

*** ND: not determined

始 24 週目に起床時から右耳の聞こえにくい感じと立ちくらみ、ふらつきを自覚したため他院耳鼻咽喉科を受診した。耳鼻咽喉科で実施された聴力検査では左耳の聴力は正常であるのに対し、右耳の聴力は全周波数で低下し、特に中高音域での低下が著明であった (Fig. 1A)。四分法による右耳の平均純音聴力は 83.8 dB であり、頭部 MRI では明らかな異常を認めなかったことなどから右突発性難聴と診断され、直ちにリン酸ベタメタゾンや ATP 製剤、ビタミン B12、プロスタグランジン E1 製剤 (アルプロスタジル) による加療が開始された。リン酸ベタメタゾンは 8 mg/day から開始し 8 mg $\rightarrow$ 6 mg $\rightarrow$ 4 mg $\rightarrow$ 2 mg $\rightarrow$ 1 mg と 3 日ごとに漸減し、リン酸ベタメタゾンの全投与期間は 15 日間であった。突発性難聴発症の翌日に当科を受診した際に、突発性難聴の発症と PEG-IFN/RBV 併用療法との因果関係が完全に否定できないことおよび抗ウイルス療法の継続によって聴覚障害がさらに悪化する可能性を十分に説明し、PEG-IFN/RBV 併用療法の休止や中止も示唆したが患者は強く治療の継続を希望した。このような患者の強い希望に加え、PEG-IFN/RBV 併用療法開始後 8 週目で血中 HCV-RNA が陰性化しておりウイルス学的著効も期待できることから、耳鼻咽喉科医との緊密な連携のもと、少しでも聴力の悪化傾向が認められれば PEG-IFN/RBV 併用療法を中止するという条件で抗ウイルス療法を継続した。その後は立ちくらみやふらつきの再発は認めず、右耳の聴力も突発性難聴発症後 1 カ月後

Fig. 1 [A] Pure-tone audiograms at the time of onset of hearing loss. Pantonal moderate to severe sensorineural hearing loss was observed (rt ear). [B] Audiograms four weeks after the onset of hearing loss. Although hearing thresholds significantly improved, hearing loss did not fully resolve.

Fig. 2 Clinical course

の聴力検査にて日常生活に支障のない程度まで改善(四分法で 50.0 dB)したもの (Fig. 1B), 48 週間にわたる PEG-IFN/RBV 療法の終了後も聴力の完全な回復は見られなかった. なお血中 HCV-RNA は PEG-IFN/RBV 療法終了時においても陰性 (TaqMan HCV) を維持している (Fig. 2).

考 察

IFN 治療中の有害事象は非常に多岐にわたっており³⁾⁴⁾, その一つとして聴覚障害に関する報告も徐々に増加している. 1994 年 Kanda らは従来型 IFN の投与を受けた 49 症例を調査し, 耳鳴, 難聴などの蝸牛症状の発現率は 45%, 聴力検査で急性感音性難聴を認めた頻度は 37% であったと報告した⁵⁾. さらに症例数を増やした検討で Kanda らは聴覚障害の大部分は片側性で, 20-45 dB 程度の聴力低下が主として高音域を中心として見られること, 聴覚障害の発現率に IFN α と IFN β の間で明らかな差がないこと, および治療期間の後期に聴覚障害が出現する傾向にあったものの, 多くの症例では 1-2 週間 IFN を中断することで聴覚障害は回復することを報告している⁶⁾. しかしその後, IFN を中止しても聴力の改善が得られず, 最終的に高度難聴に至った症例も

報告され⁷⁾⁸⁾, 必ずしも IFN 投与中に生じた聴覚障害が可逆的で予後の良いものばかりではないことが明らかになった.

PEG-IFN/RBV 療法中に生じた突発性難聴の報告は未だ少なく, 我々が検索しえた範囲では本論文投稿時点で海外の症例を含め 13 例^{9)~15)}にとどまっていた (Table 2). それらの報告を見る限りでは突発性難聴患者間で年齢や性別の偏りはなく, 突発性難聴の発症時期も PEG-IFN/RBV 療法開始後 24 時間後から 40 週後までと大きな幅があり一定の傾向は認められなかった. 突発性難聴発症後の対応としては 5 例で PEG-IFN/RBV 療法が中止されており, 他の 8 例では突発性難聴発症後も PEG-IFN/RBV 療法が継続されていた (2 例では 1 週間休薬後再開) が, いずれの場合でも更なる聴覚障害の悪化したした症例は認めなかった. 自験例においても十分なインフォームド Consent と耳鼻咽喉科医との緊密な連携のもと PEG-IFN/RBV 併用療法を継続したが, 明らかな聴覚障害の増悪は認めず 48 週間の抗ウイルス療法を完遂できた.

IFN 投与中に聴覚障害を来した場合の対処については現時点では明確なコンセンサスが得られていない. 飯野¹⁶⁾は従来型 IFN 投与中に生じた聴覚障害 27 例を詳

Table 2 Reported cases of hearing loss during PEG-IFN/RBV therapy for chronic hepatitis C

Case	Age/Gender	PEG-IFN α (μ g/wk)	RBV (mg/day)	onset of symptom*	side**	antiviral therapy	auditory disability	reference
1	49 M	2a (180)	1000	4wk	R	stopped	not improved	9
2	55 M	2a (180)	1000	23wk	L	stopped	improved	9
3	32 M	2a (180)	n.d	36wk	L	stopped	improved	9
4	28 M	2b (1.5 μ g/kg)	1000	24h	L	continued	improved	9
5	39 M	2a (180)	1000	25wk	L	continued	improved	9
6	47 F	2a (180)	1200	40wk	R/L	continued	improved	9
7	45 F	2b (1.5 μ g/kg)	1000	8wk	R	stopped	improved	10
8	27 F	2b (120)	1000	10wk	R/L	continued	improved	11
9	47 M	2a (180)	800	22wk	L	continued	resolved	12
10	57 M	2b (150)	600	2wk	R/L	stopped	improved	13
11	51 M	2b (150)	400	6wk	L	continued	resolved	14
12	sixties F	2b (n.d)	n.d	13wk	R	continued	resolved	15
13	fifties M	2b (n.d)	n.d	28wk	R	continued	improved	15
14	53 F	2a (180)	600	23wk	R	continued	improved	our case

* after initiation of antiviral therapy, ** side of hearing loss, R = right, L = left, n.d: not described

細に検討した結果、中等度から高度の難聴が生じた際には IFN 投与は中止したうえで肝炎の増悪をモニターしながらステロイドの投与が望ましいと述べている。これに対して Table 2 に示したように PEG-IFN/RBV の投与を中止しても必ずしも難聴の完全な回復が得られない場合も少なくない一方で、PEG-IFN/RBV の投与を継続しても症状の更なる増悪が見られないことから、聴覚障害出現時に IFN による抗ウイルス療法を中止もしくは継続するかは治療担当医の臨床的判断に委ねられるべきとする意見⁹⁾もある。これらを踏まえると、現時点では IFN 投与中に聴覚障害が出現した際の対応としては、IFN 投与を継続することによって期待できる効果に加え、聴力障害がさらに悪化する可能性を含めた IFN 継続のリスクについて十分な説明を行った上で、聴覚障害の程度や耳鼻咽喉科医の意見、患者の希望などを総合的に勘案して IFN 継続の可否を決定するのが妥当と考えられる。また IFN 療法を継続する場合には定期的な聴力検査や耳鼻咽喉科医による経過観察が不可欠である。

自験例において C 型慢性肝炎の治療に用いられた PEG-IFN や RBV が突発性難聴の発症に何らかの役割を演じたか否かは不明である。これまでのところ RBV が何らかの耳毒性を有するという報告はないものの、IFN が聴覚障害を惹起する可能性を示唆する報告は少なくない。Kanda ら⁵⁾⁶⁾は IFN 投与中の聴覚障害の出現率が

高率であることや IFN 投与の中止によって速やかに聴覚障害が改善することなどから、難聴を含めた聴覚障害が IFN によってもたらされたものである可能性が高いと述べている。しかしその一方で、突発性難聴に限ればその発生率が IFN 投与例と一般人口の間で有意な差がないことから、IFN 治療中の突発性難聴発症に IFN が直接的な役割を担っているか否かについては更なる検討が必要とする慎重な意見⁹⁾¹⁵⁾もある。

これまでの研究から IFN 投与中の聴覚障害の発生機序としては IFN による血小板減少や自己免疫機序による内耳の微小循環障害のほか、ウイルスなどの感染症、IFN の直接的な耳毒性などが想定されている。内耳の微小循環障害については、IFN 投与に伴う血小板減少が誘因となって内耳出血や内耳の微小血管障害を来す可能性⁹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾や、IFN 投与によって惹起された自己免疫機序によって内耳の微小循環障害が起こる可能性¹⁹⁾²⁰⁾が示唆されている。しかし自験例においては突発性難聴発症時の血液検査 (Table 1) にて血小板数は正常下限であり、また検索しえた範囲では各種自己抗体が経過を通して陰性であったことなどを考慮すれば、内耳の微小循環障害が自験例での突発性難聴発症に重要な役割を演じた可能性は低いと考えられる。また IFN 開始後は原則週 1 回の定期的診察を行っているが突発性難聴の誘因となる可能性が示唆されているマイコプラズマや単純ヘルペス、EB ウイルス、サイトメガロウ

イルスなどの細菌・ウイルス感染の徴候は認めず、感染症が自験例の突発性難聴発症の主因として考えることも困難である。さらに HCV が直接的に聴覚障害を引き起こすという報告はなく、また自験例においては、突発性難聴が発症した時点ですでに血中 HCV-RNA が陰性になっていたことを考慮しても HCV が直接的に聴覚障害を引き起こした可能性は極めて低いと思われる。最後に IFN による直接的な耳毒性の可能性であるが、IFN が培養神経ニューロンの興奮性を高めることが報告されており²¹⁾、IFN が聴覚の末梢・中枢経路に直接的な作用を来す可能性は完全には否定できない。しかし一方で突発性難聴の治療に IFN が有効であるとする報告²²⁾もあり、IFN と聴覚障害の関連については未だ一定の見解が得られておらず、自験例においても最終的に突発性難聴発症の原因を特定するのは困難であった。

結 語

PEG-IFN/RBV 併用療法中に突発性難聴を来した症例の報告は未だ少なく、現時点では突発性難聴発症と PEG-IFN/RBV 併用療法との直接的な因果関係は明らかではないものの、突発性難聴を含めた聴覚障害は一旦発症した場合には患者の QOL を著しく損なう場合も少なくない重大な病態であり、PEG-IFN/RBV 併用療法を実施するにあたっては常にその出現に留意すべきものと考えられた。

文 献

- 1) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 他. Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロン α -2b とリバビリン 48 週併用療法の有効性—インターフェロン α -2b とリバビリン 6 ヶ月併用療法との retrospective な比較. 肝胆膵 2004 ; 49 : 1099—1121
- 2) Kuboki M, Iino S, Okuno T, et al. Peginterferon α -2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 645—652
- 3) 福井 博, 吉川正英, 辻井 正, 他. IFN の副作用とその対策. 臨床消化器内科 1994 ; 9 : 687—693
- 4) Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. J Hepatol 1996; 25: 283—291
- 5) Kanda Y, Shigeno K, Kinoshita N, et al. Sudden

- hearing loss associated with interferon. Lancet 1994; 343: 1134—1135
- 6) Kanda Y, Shigeno K, Matsuo H, et al. Interferon-induced sudden hearing loss. Audiology 1995; 34: 98—102
- 7) 笠井紀夫, 福島邦博, 鶴迫裕一, 他. IFN 治療中に発症した一側性高度難聴. 耳鼻臨床 1999 ; 92 : 941—945
- 8) 由良いづみ, 加島健司, 零 治彦, 他. インターフェロン治療中に聴力変動を繰り返し, 一側高度難聴に至った 1 例. Tokushima Red Cross Medical Journal 2003 ; 8 : 84—88
- 9) Formann E, Stauber R, Denk D-M, et al. Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. Am J Gastroenterol 2004; 99: 873—877
- 10) Wong VK, Cheong-Lee C, Ford J-AE, et al. Acute sensorineural hearing loss associated with peginterferon and ribavirin combination therapy during hepatitis C treatment: outcome after resumption of therapy. World J Gastroenterol 2005; 11: 5392—5393
- 11) Piekarska A, Jozefowicz-Korczynska M, Wojcik K, et al. Sudden hearing loss in chronic hepatitis C patient suffering from Turner syndrome, treated with pegylated interferon and ribavirin. Int J Audiol 2007; 46: 345—350
- 12) Elloumi H, Houissa F, Hadi NB, et al. Sudden hearing loss associated with peginterferon and ribavirin combination therapy during hepatitis C treatment. World J Gastroenterol 2007; 13: 5411—5412
- 13) Johnson K, Sargent LA, Galizio C, et al. Interferon- α -2b/ribavirin-induced vestibulocochlear toxicity with dysautonomia in a chronic hepatitis C treatment. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 1110—1114
- 14) Le V, Bader T, Fazili J. A case of hearing loss associated with pegylated interferon and ribavirin treatment ameliorated by prednisone. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2009; 6: 57—60
- 15) 岸本幸廣, 西向栄治, 向山智之, 他. ペグインターフェロン/リバビリン併用療法中に突発性難聴を発症した C 型慢性肝炎の 2 例—PEG-IFN/Riba 併用療法は突発性難聴の直接的原因か—. 肝臓 2007 ; 48 : A599
- 16) 飯野ゆき子. インターフェロンと内耳障害. JOHNS

- 1999 ; 15 : 343—346
- 17) 中川 圭, 吉崎智一, 古川 匏, 他. 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 1995 ; 85 : 17—20
- 18) 森合重誉, 唐崎玲子, 金谷健史, 他. インターフェロン治療中に発症した両側難聴症例. 耳鼻 2001 ; 47 : 431—434
- 19) Cadoni G, Marinelli L, De Santis A, et al. Sudden hearing loss in a patient hepatitis C virus (HCV) positive on therapy with alpha-interferon: a possible autoimmune-microvascular pathogenesis. J Laryngol Otol 1998; 112: 962—963
- 20) 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 1994 ; 37 : 487—488
- 21) Calvet MC, Gresser I. Interferon enhances the excitability of cultured neurons. Nature 1979; 278: 558—560
- 22) Kanemaru S, Fukushima H, Nakamura H, et al. Alpha-interferon for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 1997; 254: 158—162

Sudden hearing loss in a patient with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon $\alpha 2a$ and ribavirin

Takuya Kitada*, Takashi Narimatsu, Seiko Yamaguchi

Pegylated interferon (PEG-IFN) in combination with ribavirin (RBV) has been widely used for the treatment of chronic hepatitis C. Systemic side effects are common during the therapy such as flu-like symptoms, hematologic change, autoimmune and psychiatric problems. However, the influence of PEG-IFN/RBV therapy on auditory sensitivity has not been well understood. Here, we report a case of sudden hearing loss occurring in a patient with chronic hepatitis C during PEG-IFN and RBV therapy.

A 53-year-old woman with chronic hepatitis C developed sudden hearing loss on the right ear 24 weeks after start of the treatment with PEG-IFN $\alpha 2a$ (180 μ g/week) and RBV (600 mg/day). Audiometry showed a right-sided, pantonal, moderate to severe sensori-neural hearing loss. Because the patient did not want to stop the treatment, PEG-IFN/RBV therapy was continued under a careful follow up by an otorhinolaryngologist. Her auditory function significantly improved from mean value of 83.8 dB to 50.0 dB after 4 weeks on treatment, but did not completely recover.

Although it is still unclear whether PEG-IFN and RBV can cause sudden hearing loss, clinicians should pay attention to auditory function during antiviral therapy with PEG-IFN and RBV.

Key words: chronic hepatitis C pegylated interferon $\alpha 2a$ ribavirin sudden hearing loss

Kanzo 2009; 50: 371—376

Izumi Municipal Hospital

*Corresponding author: kitada@izumi-hp.com