

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

由良いづみ¹⁾ 加島 健司¹⁾ 雫 治彦¹⁾ 佐藤 豪²⁾

1) 徳島赤十字病院 耳鼻咽喉科

2) 四国中央病院 耳鼻咽喉科

要 旨

インターフェロンは抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、免疫調節作用を有する生理活性物質で、B型およびC型慢性肝炎に対する治療薬として用いられている。しかし様々な副作用があり、耳鼻咽喉科領域では感音性難聴や耳鳴、ふらつきなどの内耳障害が報告されている。今回我々は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症例を経験した。

症例は59歳、男性。平成8年11月よりC型慢性肝炎でインターフェロン療法施行開始し、平成9年4月に左感音性難聴が出現、メチルプレドニゾロンの点滴にて聴力の改善が見られた。その後、聴力の低下と改善を繰り返していたが、平成13年10月、左高度感音性難聴、回転性眩暈をきたし、メチルプレドニゾロンの点滴を行ったが左聴力は低下したままで回復しなかった。今回の症例では、インターフェロンの長期使用により内耳障害が生じ、不可逆的な難聴をきたす可能性が示唆された。

キーワード：インターフェロン、副作用、内耳障害

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、免疫抑制作用を有する生理活性物質でB型およびC型肝炎に対する治療薬として用いられている。しかし様々な副作用があり耳鼻咽喉科領域では感音性難聴や耳鳴、ふらつきなどの内耳障害が報告されている^{1)~10)}。

今回我々は、IFN治療中に聴力変動を繰り返し、一側の高度難聴に至った1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

患 者：59歳男性

主 訴：突然の左耳鳴、左聴力低下

既往歴：20歳時、心房中隔欠損症で手術を行い、その際輸血を施行された。

52歳時、検診にてC型慢性肝炎を指摘され大学病院にてIFN β を2ヶ月間投与された。

家族歴：特記すべきことなし（難聴家系なし）

現病歴：平成8年11月18日より当院内科に入院しC型肝炎に対し、IFN α -2a 900万単位を6週間連日投与し、その後は近医で週3回の投与が行なわれていた。平成9年4月5日、左耳鳴、聴力低下を自覚し、4月7日に当科に受診した。

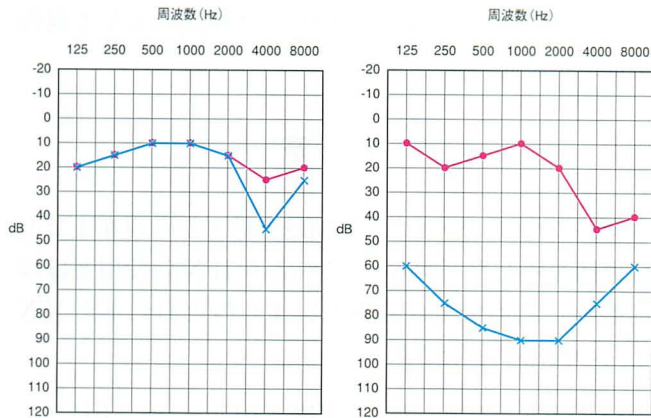
経 過

初診時現症：

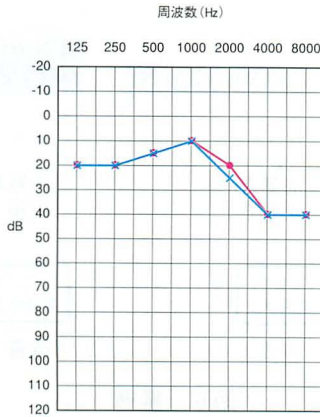
まずIFN療法施行前の聴力を示す(図1a)。初診時、両側の鼓膜は異常なく、眼振も認めなかった。純音聴力検査で左高度感音性難聴を認めた(図1b)。他の神経学的所見や頭部・内耳道CTは異常を認めなかった。

初回発作時治療：

突発性難聴に準じステロイド（メチルプレドニゾロン375mgより漸減）・プロスタグランジン製剤・ビタミンB12の点滴を施行し、左聴力はほぼ改善した(図1c)。



1a H8.11/18 (IFN開始前) 1b H9.4/8

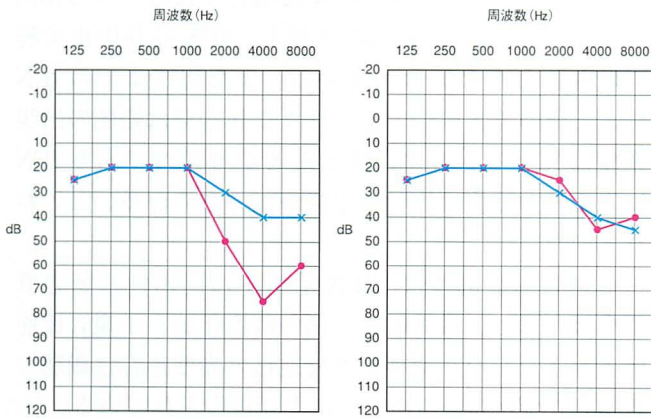


1c H9.5/15

図1 初回発作時の聴力変化

2回目の発作：

平成9年5月14日にIFN治療を終了し、近医にて強力ネオミノファーゲンC(以下SNMCと略す)を投与中、平成10年3月5日より右耳鳴、右難聴を自覚、聴力検査にて右高音部の聴力の低下を認めた(図2a)。外来にてステロイド漸減療法(メチルプレドニゾロン



2a H10.3/5

2b H10.3/12

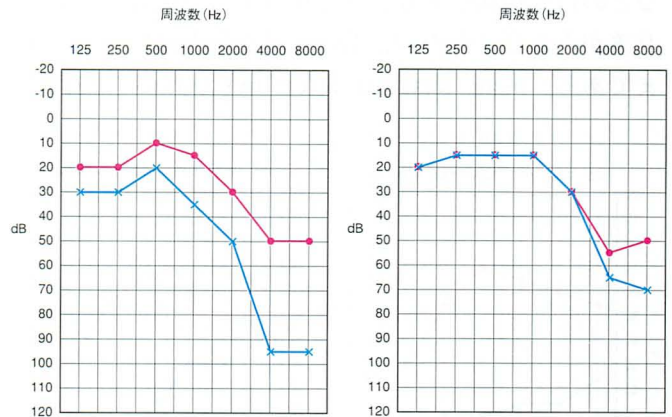
図2 2回目の発作時の聴力変化

125mgより漸減)を施行し、徐々に右高音部の聴力は改善した(図2b)。

その後、約3年間は特に聴力低下は認めなかった。

3回目の発作：

慢性C型肝炎が再燃したため、平成13年4月16日より近医にてIFN療法を開始した。IFN α -2b 600万単位を連日投与中、平成13年8月1日より左耳鳴が増強、聴力検査にて左聴力低下を認めた(図3a)。外来にてステロイド漸減療法(メチルプレドニゾロン250mgより漸減)を施行し、聴力はほぼ改善した(図3b)。



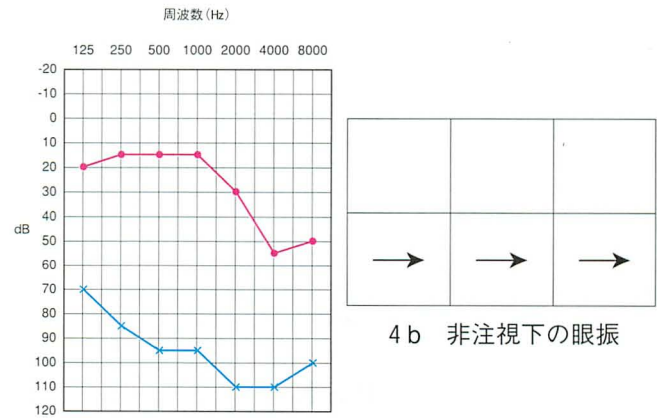
3a H13.8/1

3b H13.8/30

図3 3回目の発作時の聴力変化

4回目の発作：

近医にてIFN α -2b 600万単位を週3回投与中、平成13年10月1日より左の高度聴力低下、回転性のめまいが出現し、10月2日、当院救急外来を受診された。聴力検査にて左高度感音性難聴を認め(図4a)、非注



4a H13.10/3の聴力

4b 非注視下の眼振

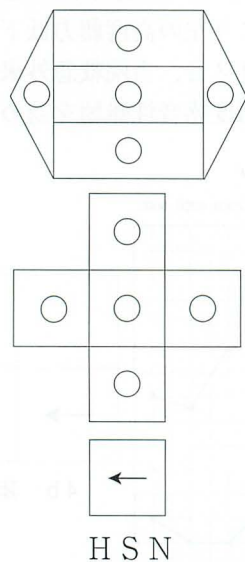
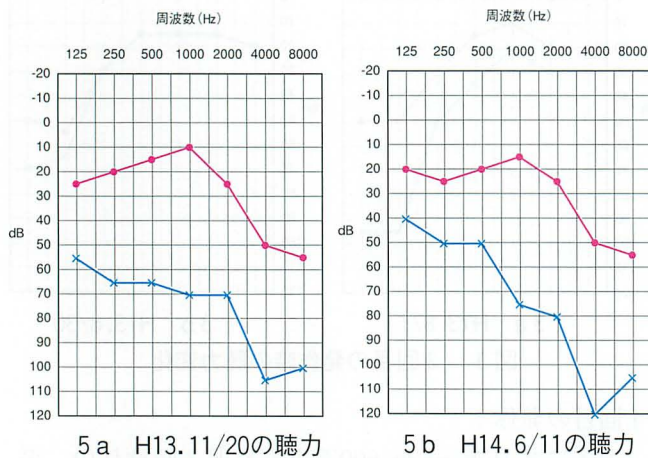
図4 4回目の発作時

視下に左向きの眼振を認めた (図 4 b)。同日、当科に入院され、ステロイド漸減療法 (メチルプレドニゾン250mg より漸減) を施行した。入院中は内科医と相談し、IFN は中止した。ステロイドの点滴開始2週間後も著明な聴力改善は認めなかった。

内リンパ水腫、自己免疫性難聴、聴神経腫瘍などの鑑別診断のため各種検査を行ったが、グリセロールテスト陰性、抗核抗体陰性、脳 MRI は異常を認めなかった。

現在までの経過：

退院後、現在までの聴力検査の聴力の経過を示した (図 5 a、5 b)。現在、左耳鳴、左耳閉感、ふらつきなどの自覚症状があり、聴力検査でも左低音部は少し改善がみられるものの、右に比べ左聴力は低下したままである。head shaking after nystagmus で右向き



5c 注視・非注視下の眼振

図 5 現在までの経過

の眼振を認め (図 5 c)、カロリック検査にて左半規管機能低下を認めた。

考 察

今回の症例について、初回聴力低下から現在までの経過図を示した (図 6)。これより IFN の使用とほぼ同時期に聴力低下がみられ、4 回の聴力低下と IFN 使用の関連が示唆された。

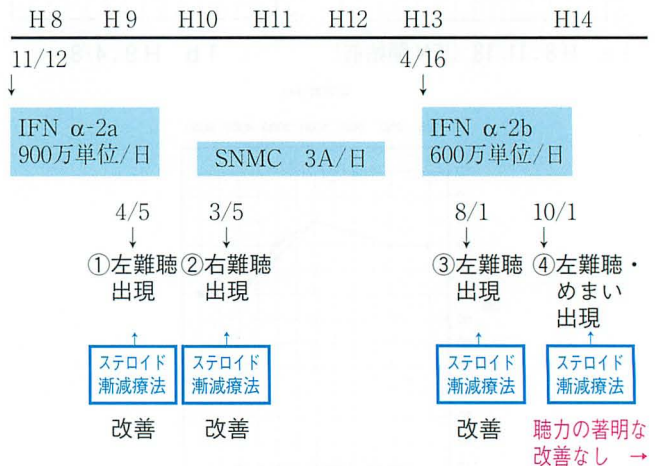


図 6 経過

IFN は抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、免疫抑制作用を有する生理活性物質で、近年 B 型および C 型肝炎に対する治療薬として盛んに用いられている。しかし発熱、インフルエンザ様症状、白血球・血小板減少、抑うつ、間質性肺炎、急性膵炎、眼底出血、自己免疫現象などの様々な副作用が報告されており¹¹⁾¹²⁾、耳鼻咽喉科領域では感音性難聴や耳鳴、ふらつきなどの内耳障害が報告されている^{1)~10)}。

Kanda ら¹⁾によれば、IFN 使用した49例のうち18例 (約37%) に感音性難聴が出現し、IFN 投与中止で聴力は改善したといわれている。また現在までの IFN による聴力障害についての様々な報告では難聴の出現頻度は異なるものの、ほとんどが可逆性であり IFN による聴力障害は比較的予後が良いものが多いといわれていた^{1)~3)}。

しかし本症例では、IFN 治療中に両側性に聴力低下を繰り返し、最終的に一側の高度難聴、半規管機能低下をきたした。同様に不可逆性の高度感音性難聴をきたした症例は、笠井ら⁶⁾により報告されている。

過去の文献では IFN による聴力障害の原因として (1) 内耳微小循環障害、(2) 自己免疫現象、(3)

文 献

内耳・聴神経への直接毒性などが推測されている²⁾⁻⁸⁾。(1)については血小板の減少や中性脂肪の増加で内耳の微小循環障害が生じるのではないかとされている³⁾⁻⁵⁾。本症例では、聴力変動と血小板低下の相関性はなく、中性脂肪の増加は認めなかった。(2)についてはIFN使用中に約50%に自己抗体が出現するとの報告¹³⁾があり、この自己抗体により血管内皮細胞が傷害され内耳障害を引き起こすのではないかとされている。村橋ら¹⁰⁾もIFN投与後、抗核抗体陽性となり両側感音難聴となった症例を報告している。本症例では抗核抗体は陰性であった。(3)についてはIFNの副反応により末梢・中枢神経症状が起こることが報告されている¹¹⁾。IFNの少量投与が突発性難聴の治療に有効であったという報告¹⁴⁾もあり、IFN自体が聴覚の末梢-中枢経路に直接、何らかの影響を及ぼす可能性があるのではないかと推測される。しかし今回の症例では聴力障害の原因は明らかにできなかった。

当院ではIFN治療を行う慢性C型肝炎患者は全例、耳鼻咽喉科を受診し、聴力検査を行っている。IFN開始前に一度聴力検査を行い、治療中、特に自覚症状の出現がなければ、はじめは2週間ごとに、その後は1ヶ月ごとに聴力検査を行い、定期的な聴覚管理に努めている。IFN治療中に聴力低下、耳鳴、めまいなど何らかの蝸牛・前庭症状が出現した際にはすぐ受診するように勧めている。当院では慢性C型肝炎に対するIFN治療を平成4年から平成13年までに約300例行っているが、軽度の聴力低下や耳鳴の増強をきたした症例は数例あるものの、高度難聴をきたした症例は本症例のみであった。

ま と め

今回、我々はインターフェロン治療中に聴力変動を繰り返し、最終的に一側の高度感音性難聴に至った症例を経験した。過去の症例ではインターフェロンの難聴は可逆性であったという報告がほとんどであったが今回の症例のように、不可逆的な聴力障害を来すことがあるため、インターフェロン使用中は定期的な聴力検査を行い、何らかの自覚症状が出現した際には早期の対応が必要であると思われた。

本稿の要旨は第38回日本赤十字社医学会総会にて発表した。

- 1) Kanda Y, Shigeno K, Kinoshita N et al: Sudden hearing loss associated with interferon. *Lancet* 343: 1134-1135, 1994
- 2) 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
- 3) 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 Jpn* 39: 279-283, 1996
- 4) 中川 圭, 吉崎智一, 古川 侃, 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* 85: 17-20, 1995
- 5) 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* 47: 431-434, 2001
- 6) 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* 92: 941-945, 1999
- 7) 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. *耳鼻喉頭頸* 68: 1040-1045, 1996
- 8) 飯野ゆき子: インターフェロンと内耳障害. *JOHNS* 3: 343-346, 1999
- 9) 石田 孝, 玉川雄也, 喜多村健, 他: インターフェロンによる聴覚障害について. *Audiology Jpn* 37: 487-488, 1994
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 金丸眞一, 福島英行, 中村一人, 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

A Case of Severe Unilateral Hearing Loss, in which Changes in Hearing were Repeatedly Fluctuated during Interferon Therapy

Izumi YURA¹⁾, Kenji KASHIMA¹⁾, Haruhiko SIZUKU¹⁾, Go SATO²⁾

1) Division of Otorhinolaryngology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Otorhinolaryngology, Shikoku Central Hospital

Interferon is a biogenic substance with antiviral, antitumor, and immunomodulative actions. It is also used to treat chronic hepatitis B and C. However, interferon produces various side effects. In this article, we reported a patient who eventually developed severe unilateral hearing loss during interferon therapy.

The patient was a 59-year-old man. Interferon therapy for chronic hepatitis C was initiated from November 1996, after that he developed severe left sensorineural hearing loss in April 1997. After drip infusion of methylprednisolone, his hearing was improved tentatively. However his hearing repeatedly fluctuated thereafter, the patient developed severe left sensorineural hearing loss and vertigo in October 2001. Decreased left hearing was not recovered, despite drip infusion of methylprednisolone. This case suggests the possible occurrence of irreversible hearing loss by severe inner ear disorders during long-term interferon therapy.

Key words : interferon, side effects, inner ear disorders

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 8 : 84-88, 2003
