

Development of Bell's Palsy after Influenza Vaccination

Jung Woo Lee, Jae Hun Lee, Sung Ho Choi and Seok Min Hong

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hallym University College of Medicine, Hwaseong, Korea

독감백신 후 발생한 벨마비

이정우 · 이재훈 · 최성호 · 홍석민

한림대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received March 17, 2013

Revised April 13, 2013

Accepted June 5, 2013

Address for correspondence

Seok Min Hong, MD
Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Hallym University
College of Medicine,
7 Keunjaebong-gil,
Hwaseong 445-170, Korea
Tel +82-31-8086-2670
Fax +82-31-8086-2681
E-mail thecell@medimail.co.kr

Bell's palsy, also known as idiopathic facial palsy, is one of the most common causes of peripheral facial nerve palsy. Many studies of the cause and treatment of Bell's palsy have been performed, but the results are still controversial. Clinical cases of other forms of cranial nerve paralysis after influenza vaccination have also been reported. We herein report a review of literature and a case of a 95-year-old female patient who developed left facial paralysis following influenza vaccination.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:726-9

Key Words Bell's palsy · Influenza vaccination.

서 론

벨마비는 말초성 안면신경마비 중 가장 많은 형태로, 특발성 안면신경마비라고도 한다. 전형적인 임상 양상으로는 안면마비의 갑작스런 빠른 발병, 편측의 모든 안면 근육의 불완전 혹은 완전마비이며, 일반적으로 대부분 양호하게 자연회복 된다.¹⁾ 진단은 다른 진단을 배제하면서 이루어지게 되는데, 선천적, 유전적, 후천적인 안면마비를 일으킬만한 원인을 제외하고, 또한 7번 뇌신경 이외 다른 뇌신경 병변, 다른 중추신경계 질환, 이과질환, 소뇌교각 질환 등의 관련 진단들을 모두 배제하여도, 특별한 안면마비의 원인이 발견되지 않을 때를 일반적으로 벨마비라 한다.²⁾

이전에 벨마비에 관해 발병 원인에서부터 적합한 치료에 이르기까지 많은 연구들이 기술되어 왔다. 확실한 원인으로 밝혀진 것이 없고, 스테로이드, 항바이러스제제를 이용한 내과적 치료 및 외과적 감압술의 효용성에 의한 의견도 아직 논쟁이 많다.³⁾

그러나 2004년 Mutsch 등⁴⁾이 4년 동안 시행한 임상시험에서 특이 부작용 없었던, 열에 약한 불활성 *E.coli* 독소가 포함된

인플루엔자 백신을 비강내로 접종한 이후 발생한 벨마비 환자를 연구하면서, 그 원인에 대해 문헌고찰을 하는 등 현재 많은 보고들이 이루어지고 있다.

이에 저자들도 독감백신 접종 이후 발생한 좌측 안면마비를 주소로 내원한 95세 여자 환자를 경험하여, 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자는 특이 가족력, 사회력 없으며, 기저질환으로 50여년 전 경험한 결핵(old TB)과 4년 전 고혈압이 있는 95세 여자 환자가 좌측 안면마비를 주소로 외래를 방문하였다. 내원 2주 전 보건소에서 근육내 주사로 독감백신접종을 하였고, 접종 2일 후 가족들에 의해 안면마비가 발견되었다. 내원 당시 가벼운 두통과 좌측 안면통을 함께 호소하였다.

환자는 고혈압이 있었으나 조절은 잘 되었고 이외 특이 질환 없이 비교적 건강하게 생활하였으며, 최근 발생한 감염력, 약물 혹은 특이 물질에 대한 과민반응은 없었다.

신체 검사상 구강 및 후두에 특이 소견은 없었으며, 이경 검사상에서도 정상 소견으로 관찰되었다. 청력 감소, 이충만감, 이명, 이통 등의 이과적 증상 호소는 없었으며 백신 접종 이외에 안면마비를 일으킬 만한 특별한 관련 사건 및 증후는 발견되지 않았다.

일반 혈액 검사 및 일반 화학 검사, 갑상선 기능검사를 시행하였으며 특이 사항은 관찰되지 않았으며 혈당도 정상이었다. 또한 바이러스 감염에 의한 안면마비 가능성은 확인하기 위해서 혈청학적 검사를 의뢰하였고 anti-VZV IgM, anti-HSV IgM, anti-Mumps IgM, anti-Measles IgM, anti-Rubella IgM, HBsAg, anti-HCV, HIV Ag/Ab, VDRL 등의 viral marker도 모두 음성으로 확인되었다. 자가 면역 질환과 관련된 자가항체 류마토이드양 인자(rheumatoid factor), 보체농도(C3, C4)도 정상 범위였으며 흉부방사선촬영도 정상이었다.

청력 검사는 순음청력검사 상 고음역대 주파수에서 난청이 두드러지는 양상이었고, 우측 71 dB, 좌측 67 dB의 역치 소견 보이는 중증고도의 노인성 난청 소견을 보이고 있었다. 청성뇌간 반응 역시 양측에서 모두 70 dB에서 정상 V파가 형성되었고, 잠복기의 자연소견은 없어 소뇌교각 종양 등의 후미로성 병변은 배제하였다. 그러나 난청이 안면마비로 인해 더 악화된 것은 아니었으며, 이충만감, 이통, 이명 등의 다른 특이 이과적 증상도 호소하지 않았다. 안면마비의 정도는 House-Brackmann Grade를 기준으로 하였을 때 Grade III 정도였다(Fig. 1). 안정시에는 큰 불균형은 없어 보이나, 운동시에 눈의 움직임은 최대한 힘을 주어야 모두 감기는 양상이었고, 입의 움직임은 최대한으로 노력하여도 비대칭을 나타내었으며, 이마 주름 역시 좌측이 잡히지 않았다.

안면마비 발생 13일째 입원하였으며, 입원당일부터 40 kg 인 환자의 몸무게에 준하여 prednisolone 40 mg을 4일, 30 mg을 2일, 20 mg을 2일, 10 mg을 1일 동안 차례로 용량 감량하면서 투여하였고, 항 바이러스 제제인 acyclovir의 정맥주입은 시행 후 발생한 환자의 크레아티닌 상승으로 인해 하루 투여 후 중단하였다. 그 밖에 비타민, 단백질 등의 영양 공급 및 재활의학과 협진 후 물리, 재활치료를 병행하였다.

안면마비 발생 14일째(입원 2일째), 신경전도검사(ENoG)를 시행하였는데, 검사상 좌측 비근에서 motor nerve conductive study의 낮은 진폭을 보였으며, degeneration ratio 70%였다. 근전도검사(EMG)에서는 좌측의 이마근, 비근, 구순근 모두 증가된 삽입전위를 보이며, 최대 근수축시 감소된 motor unit action potential을 보여, 불완전 좌측 안면신경마비 소견을 나타내었다.

입원 3일째, 안면통이 호전되기 시작하였으며, 안면마비는 눈은 작은 힘으로도 감기는 정도로 호전되었고, 좌측 이마의 주

름이 나타나기 시작하였으며, 입의 움직임도 노력하였을 때 약간의 위약만 보이는 House-Brackmann Grade II 정도로 호전된 양상을 보였다.

입원 6일째 퇴원하였으며, 치료 10일째 시행한 신경전도검사(ENoG)에서 degeneration ratio 66%로 감소된 소견을 보였으며, 1개월 후에 추적 관찰시에도 안면마비 Grade II로 확인하였다(Fig. 2), 치료 종료하였다.

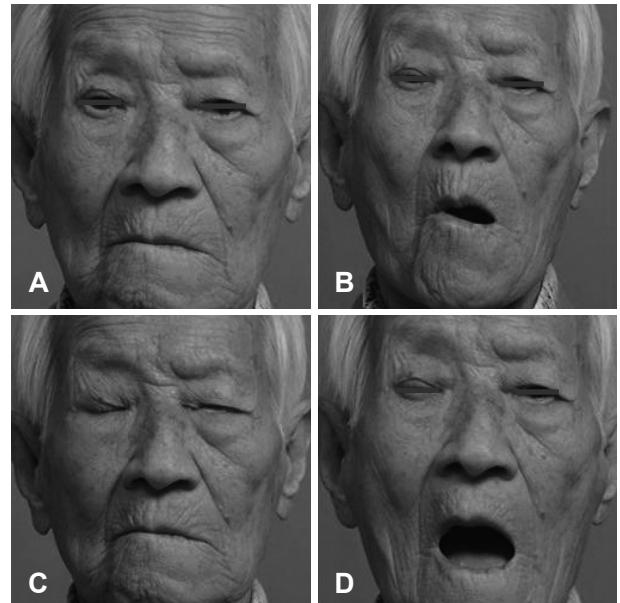


Fig. 1. On admission, there was no substantial asymmetry. House-Brackmann grade III. Unable to lift left eyebrow (A). Limited movement of left mouth angle (B). Complete eye closure with maximal effort (C). Incomplete left eye closure with minimal effort (D).

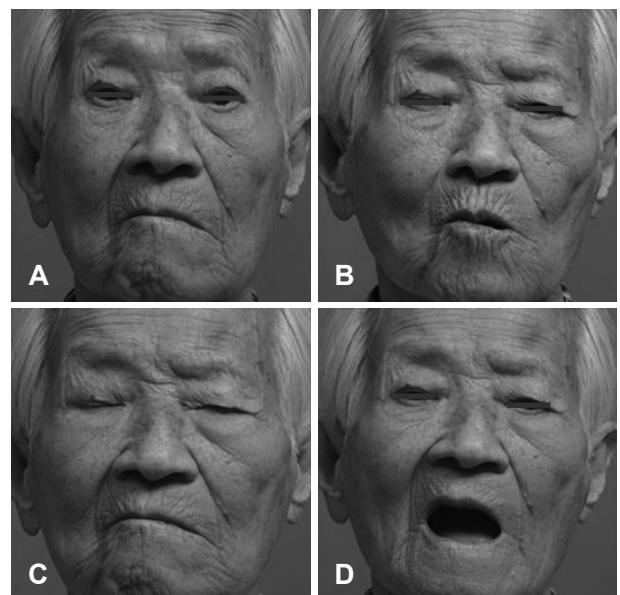


Fig. 2. One month after discharge, left side weakness noticeable only on close inspection. House-Brackmann grade II. Able to lift both eye-brow (A). Slight asymmetry of mouth with maximal effort (B). Complete eye closure with minimum effort (C and D).

고 찰

벨마비의 원인에 대한 가설로 바이러스 감염, 허혈성 혈관 질환으로 인한 마비, 당뇨로 인한 동맥경화 등의 혈관장애, 자가면역질환과 한랭 노출 등 다양한 연구가 이어져 왔다.⁵⁾

McGovern와 Hansel⁶⁾은 자율적인 혈관의 불안정성과 영양 소동맥의 경련으로 인한 허혈, 신경 부종 등이 신경의 이차적 인 압박을 초래할 수 있다는 가설을 주장하였다. Antoni는 급 성 감염성 청각안면 뇌성다발신경염이라는 용어를 사용하여 급성 감염으로 인한 안면마비 이론을 제시하였다.⁷⁾

Murakami 등⁸⁾은 최근 벨마비의 급성기에 경유양동 신경 감압술(transmastoid nerve decompression)을 시행받은 14명의 신경내액(endoneurial fluid)을 채취하였는데, 이 중 11명에서 중합효소 연쇄반응(PCR)을 통해 단순 헤르페스바이러스(HSV-1)의 DNA를 발견하였다. 이 표본에서 대상포진 바이러스(HZV) 혹은 엡스타인바 바이러스(EBV)는 발견되지 않았다. 측두골 골절이나 종양으로 수술을 받은 대조군의 체액에서도 HSV, HZV가 발견되지 않았다. 램제이 헨트 증후군 환자의 체액에서도 HZV는 발견되었지만 HSV는 발견되지 않았다. 이 연구를 바탕으로 Schirm과 Mulkens⁹⁾는 슬상신경절(geniculate ganglion)에 있던 HSV genome의 재활성화가 벨마비에서 가장 중요원인이 될 것이라고 주장하였다.

본 증례에서는 평소 특이 신경학적 병변이 없던 환자가 인플루엔자 HA 백신(Boryung Pharm Co., Ltd, Seoul, Korea)을 예방적으로 접종하고, 2일 후 좌측 안면마비가 발견되었다. 백신의 주성분은 인플루엔자 바이러스 “A형 및 B형” 주의 헤마클루티닌이었으며, 각각의 성분은 A/Moscow/10/99(H3N12)-like strain(A/Panama/2007/99 Resvir 17)과 B/Sichuan/379/99-like strain(B/Guangdong/20/90IVR-116)이었다.

약물과 약물의 부작용 사이의 인과관계를 증명하는 것은 쉽지 않다. 대개, 시간적 선후관계, 생물학적 개연성 그리고, 용량-반응 관계 등이 중요한 근거로 작용한다.¹⁰⁾ 외국의 경우 드물지만 수차례의 보고가 있으며,^{4,11)} 국내 보고는 아직 없는 상태이다. 본 증례의 경우 백신접종 2일 후 안면마비가 발생하였으며, 95세의 고령인데다 체중이 40 kg에 지나지 않아, 백신 내의 불활성 바이러스가 신경학적 독성을 나타내는 데 기여했을 가능성이 높다. 따라서, 독감백신 외에 환자의 안면신경에 신경학적 병변을 일으켰다고 할 다른 요인을 찾아볼 수 없어 독감백신에 의한 특발성 안면마비인 벨마비로 진단하는 것이 적합하다고 사료되었다.

그 동안의 연구에서 안면마비는 HSV, 라임병, EBV, 길랑 바레증후군(GBS), 중이염 등과 함께 연관되어 연구되어 왔는데, 인플루엔자 백신접종 후 발생한 안면마비에 대한 기전은

아직 불확실하다.¹²⁻¹⁴⁾ 그러나 백신접종 이후 부작용으로 안면마비가 발생한 증례 보고는 종종 발표되고 있다. Chou 등¹¹⁾은 인플루엔자 백신 이후 발생한 벨마비 2예를 보고하였고, Mutsch 등⁴⁾ 역시 백신 이후 발생한 벨마비에 대한 증례들을 모아 상관관계를 연구하였다. 그는 *E.coli*가 함유된 인플루엔자 백신의 비강내 주입 후 발생한 안면마비를 연구하면서, 비강내 주입 법이 다른 체내주입법보다 안면마비의 위험이 훨씬 더 높다고 보고하였다.

벨마비는 대부분 일측성이며 좌우측에 동일하게 발생한다.¹⁾ Cano 등¹⁵⁾은 인플루엔자 백신 이후 발생한 안면마비 역시 좌우측을 동일한 빈도로 침범한다고 보고하였다. 또한 인플루엔자 접종 후에, 7번 뇌신경인 안면신경의 마비만 발생하는 것이 아니라 다른 뇌신경 마비의 임상 사례도 보고되고 있다. de Almeida 등¹⁶⁾은 인플루엔자 백신 접종 후 3번 뇌신경 마비로 인해 우측의 안구통을 동반한 복시, 안검하수, 안근마비를 호소하는 환자의 증례를 보고하였고, Manzotti 등¹⁷⁾ 역시 MMR 백신 접종 후 3번 뇌신경이 마비된 소아의 증례를, Cheng 등¹⁸⁾은 MMR, VZV 백신 이후 발생한 6번 뇌신경 마비 증례를 발표하였다.

또한, 백신 접종이후 발생한 안면신경마비가 인플루엔자 백신에 의한 것에 국한되지 않고, Hepatitis B 백신, DTP 백신, MMR 백신 등 다양한 백신에 의해 발생할 수 있다.^{19,20)} Chou 등¹¹⁾은 1976~1977년 돼지 독감(swine influenza) 예방접종 권장기 이후 길랑바레 증후군(GBS)이 유행한 적이 있었는데, 그 원인은 축삭(axon)을 덮고 있는 수초(myelin sheath)가 손상을 입고 탈수초화 되면서 급성마비를 일으키는 것으로, 백신으로 인한 신경마비의 기전 역시 유사할 것이라고 주장하였다.

이처럼 백신접종 이후 발생할 수 있는 부작용 중 하나인 신경마비의 원인 바이러스가 다양하고, 병변이 되는 신경이 안면신경뿐만 아니라, 다른 뇌신경, 혹은 중추 및 말초 신경에도 영향을 끼칠 수 있음을 알 수 있다. 본 저자들은 인플루엔자 백신 접종 이후 발생한 좌측 안면마비를 경험한 환자의 증례를 체험하였기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Gilden DH. Clinical practice. Bell's Palsy. N Engl J Med 2004;351(13):1323-31.
- 2) Lorch M, Teach SJ. Facial nerve palsy: etiology and approach to diagnosis and treatment. Pediatr Emerg Care 2010;26(10):763-9; quiz 770-3.
- 3) Gantz BJ, Rubinstein JT, Gidley P, Woodworth GG. Surgical management of Bell's palsy. Laryngoscope 1999;109(8):1177-88.
- 4) Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, Bopp M, Chen RT, Linder T, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. N Engl J Med 2004;350(9):896-903.
- 5) Vrabec JT, Coker NJ. Acute paralysis of the facial nerve. In: Bailey B, Johnson J, eds. Head and Neck Surgery - Otolaryngology. Phila-

- adelphia, PA: Lippincott; 2006. p.2139-54.
- 6) McGovern FH, Hansel JS. Decompression of the facial nerve in experimental bell's palsy. *Laryngoscope* 1955;71:1090.
 - 7) Friedman RA. The surgical management of Bell's palsy: a review. *Am J Otol* 2000;21(1):139-44.
 - 8) Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med* 1996;124(1 Pt 1): 27-30.
 - 9) Schirm J, Mulkens PS. Bell's palsy and herpes simplex virus. *APMIS* 1997;105(11):815-23.
 - 10) Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
 - 11) Chou CH, Liou WP, Hu KI, Loh CH, Chou CC, Chen YH. Bell's palsy associated with influenza vaccination: two case reports. *Vaccine* 2007;25(15):2839-41.
 - 12) Piercy J. Bell's palsy. *BMJ* 2005;330(7504):1374.
 - 13) Morgan M, Nathwani D. Facial palsy and infection: the unfolding story. *Clin Infect Dis* 1992;14(1):263-71.
 - 14) Bleicher JN, Hamiel S, Gengler JS, Antimarino J. A survey of facial paralysis: etiology and incidence. *Ear Nose Throat J* 1996;75(6):355-8.
 - 15) Cano M, Lewis P, Ou AC, Sharma D, Vellozzi C, Broder KR. Bell's Palsy Cases Following Administration of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *J Vaccines Vaccin* 2012;3(2):134.
 - 16) de Almeida DF, Teodoro AT, Radaeli Rde F. Transient oculomotor palsy after influenza vaccination: short report. *ISRN Neurol* 2011; 2011:849757.
 - 17) Manzotti F, Menozzi C, Porta MR, Orsoni JG. Partial third nerve palsy after Measles Mumps Rubella vaccination. *Ital J Pediatr* 2010; 36:59.
 - 18) Cheng DR, Crawford NW, Hayman M, Buckley C, Buttery JP. Recurrent 6th nerve palsy in a child following different live attenuated vaccines: case report. *BMC Infect Dis* 2012;12:105.
 - 19) Alp H, Tan H, Orbak Z. Bell's palsy as a possible complication of hepatitis B vaccination in a child. *J Health Popul Nutr* 2009;27(5): 707-8.
 - 20) Rath B, Linder T, Cornblath D, Hudson M, Fernandopulle R, Hartmann K, et al. All that palsies is not Bell's -the need to define Bell's palsy as an adverse event following immunization. *Vaccine* 2007;26(1):1-14.