

C型慢性活動性肝炎治療時にみられるインターフェロン網膜症の危険因子の検討

宗司 西美¹⁾, 小林 文徳²⁾, 尾羽沢 大¹⁾, 気賀沢一輝¹⁾

白石 光一²⁾, 板倉 勝²⁾, 松崎 松平²⁾

¹⁾東海大学医学部眼科学教室, ²⁾東海大学医学部内科学教室 3

要 約

50例のC型慢性活動性肝炎(C型肝炎)患者に対して、種類・量・投与方法を統一したインターフェロン治療を行うに際して、prospectiveに眼底検査を行い、インターフェロン網膜症の重症度分類(O群：非発症, I群：単数単発型, II群：複数頻発型, III群：群重症型)を試み、インターフェロン網膜症の特徴および危険因子などを検討した。インターフェロン網膜症は50例中43例(86%)と高率に発症し、O群7例(14%), I群17例(34%), II群21例(42%), III群5例(10%)であった。投与開始後8週までに43例中37例(86%)が発症し、早期発症は網膜症重症化の危険因子であることがわかった。1日投与量および連日投与週数が、網膜症重症度とdose dependentの

傾向を示した。基礎疾患(糖尿病・高血圧)を有すると網膜症が重症化しやすいことが示された。今回の検討から、C型肝炎のインターフェロン治療に際しては、投与開始から8週までの眼底検査が重要で、早期発症例、1日投与量・連日投与週数の多い症例、基礎疾患を有する症例は網膜症の重症度を見極め、経過観察することが大切と思われた。(日眼会誌 100:69-76, 1996)

キーワード：C型慢性活動性肝炎, インターフェロン, インターフェロン網膜症, 危険因子, 重症度分類

Evaluation of Risk Factors of Interferon-associated Retinopathy in Patients with Type C Chronic Active Hepatitis

Sumi Soushi¹⁾, Fuminori Kobayashi²⁾, Hajime Obazawa¹⁾, Kazuteru Kigasawa¹⁾, Koichi Shiraishi²⁾, Masaru Itakura²⁾ and Shohei Matsuzaki²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Tokai University School of Medicine

²⁾Department of Internal Medicine 3, Tokai University School of Medicine

Abstract

The risk factors of retinopathy associated with administration of interferon have not been fully clarified. We prospectively examined the retinal condition in 50 patients with type C chronic active hepatitis during α -interferon treatment. 43 patients (86%) were shown to have retinopathy during the course of interferon treatment, and were divided into three groups. Grades I, II and III were patients having a single episode of transient retinopathy with soft exudate or hemorrhage (34%), frequent episodes of retinopathy (42%), and exacerbating retinopathy requiring change or cessation of interferon treatment (10%), respectively. The patients with grade II and III were found to have the first retinal changes within 8 weeks after initiation of the interferon therapy. Early onset of retinopathy and presence of systemic disease such as diabetes

mellitus or hypertension were risk factors for serious retinopathy with statistical significance. The grades of retinopathy were also well correlated with dosage and duration of interferon treatment. These results suggest that careful fundus examination is required up to 8 weeks after initiation of interferon treatment, especially for the patients with risk factors such as early onset of retinopathy, presence of systemic diseases, and large dosages and long duration of interferon therapy, in order to prevent serious ocular complications. (J Jpn Ophthalmol Soc 100:69-76, 1996)

Key words: Type C chronic active hepatitis, Interferon, Interferon-associated retinopathy, Risk factor, Classification

別刷請求先：151 東京都渋谷区代々木1-2-5 東海大学医学部附属東京病院眼科 宗司 西美
(平成7年6月1日受付, 平成7年9月4日改訂受理)

Reprint requests to: Sumi Soushi, M.D. Tokai University School of Medicine, Tokyo Hospital. 1-2-5 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151, Japan

(Received June 1, 1995 and accepted in revised form September 4, 1995)

I 緒 言

本邦では、インターフェロンがC型慢性活動性肝炎(C型肝炎)、B型慢性肝炎の治療に用いられるようになり、インターフェロン投与に伴う全身的副作用とともに、眼科的副作用、特に網膜症が高頻度に発症することがわかり問題となっているが^{1)~6)}、未だ発症の原因、発症機序などは不明である。欧米では、Guyerら⁷⁾の黄斑変性を含む10例のinterferon-associated retinopathyの報告があるが、C型肝炎のインターフェロン投与に伴うインターフェロン網膜症の報告はみられない。

今回我々は、C型肝炎のインターフェロン治療に際して、インターフェロンの種類・量・投与方法を統一して治療を行った50例について、prospectiveに眼底検査を行い、インターフェロン網膜症の重症度分類を試みることにより、インターフェロン網膜症の発症の特徴および危険因子などを検討した。

II 対象と方法

1. 対 象

対象は、1993年5月から1994年3月に東海大学医学部附属東京病院でC型慢性肝炎の初回インターフェロン治療を開始し、定期的に眼底検査を施行してきた50名(男性41名、女性9名)で、年齢は39~68歳、 53.7 ± 8.0 歳(平均値±標準偏差)であった。

2. インターフェロン治療

投与したインターフェロンはすべて天然型インターフェロン α (human lymphoblastoid interferon: HLBI)で、1日投与量600または900万単位を、4または6週間連日投与後、週3回隔日投与を合わせて6か月間の治療を行った。

3. 眼底検査および全身検査

眼底検査は、原則として投与前、連日投与時は毎週、隔日投与時は2~4週毎に、投与終了時まで行った。また、血液学的、血清学的検査は全例でインターフェロン投与開始前、入院時は週1~2回、退院後は2~4週毎に行った。

4. インターフェロン網膜症の判定

6か月間のインターフェロン治療終了後、以下の基準に従って眼底所見を検討し、インターフェロン網膜症の重症度分類を試みた。

O群(非発症)：投与期間中、所見を認めなかった症例

I群(単数単発型)：一過性に、単数の白斑または網膜出血を認めた症例(図1)

II群(複数頻発型)：数回にわたり、複数の白斑または網膜出血を認めた症例(図2)

III群(重症型)：病変が進行・悪化傾向を示し、インターフェロン投与の中断・減量などの考慮を要した症例(図3)

5. 検討項目と検討方法

インターフェロン網膜症の発症の有無およびその重症度と、以下の項目の関連について統計学的に検討した。発症率、年齢、発症時期、投与量・方法、基礎疾患(糖尿病・高血圧)、血小板数・ヘモグロビン値・赤血球数・白血球数・トリグリセライド・総コレステロールの変動値と減少率、HCV-RNA量、HCV-subtype、GOT・GPTの上昇。結果は平均値±標準誤差で示した。

統計解析はFisherの直接確率法、Kruskal-Wallis検定(またはWilcoxon検定)、または分散分析法を用いて行い、両側 $p < 0.05$ を有意とした。なお、分散分析法において有意の差が認められた場合には、Dunn法による多量比較を実施した。

ただし、血小板数・ヘモグロビン値・赤血球数・白血球数・トリグリセライド・総コレステロールの変動値と減少率は、インターフェロン投与前値と投与後最低値(トリグリセライドは最高値)から求めた。また、基礎疾患において、糖尿病は食事療法と経口血糖降下剤で空腹時血糖値およびHbA_{1c}は良好にコントロールされており、高血圧も降圧剤でインターフェロン投与前・後ともにコントロールされていた。

III 結 果

1. 発 症 率

インターフェロン網膜症は50例中43例に認められ、発症率は86%と高率であった。インターフェロン網膜症の重症度分類による内訳は、O群7例(14%)、I群17例(34%)、II群21例(42%)、III群5例(10%)であった(表1)。軟性白斑および網膜出血などの所見はインターフェロン継続投与中に出現、自然消退を繰り返す傾向がみられたが、1例において著明な進行悪化を示し、視力障害が危惧されたため投与を一時中断した。投与期間中に視力低下を認めた症例はなかった。

2. 年 齢

インターフェロン網膜症発症群全体の平均年齢は 54.6 ± 1.0 歳(平均値±標準誤差、以下同じ)、非発症群 48.4 ± 4.8 歳で、両者の間に有意差(分散分析法)を認め、年齢が高いことが発症の危険因子の一つであることが示された。重症度分類において、O群に比較してI群とII群はやや年齢が高くなっているが、III群は若い症例にもみられ、有意差はなかった(表2)。

3. 発 症 時 期

インターフェロン網膜症の発症時期と重症度との関係を図4に示す。発症時期は、I群 8.5 ± 1.3 週、II群 4.0 ± 0.4 週、III群 2.6 ± 0.7 週と網膜症が重症であるほど初発が早い傾向を示し、III群とI・II群間に有意差(分散分析法)を認めた。つまり、早期発症はインターフェロン網膜症重症化の危険因子の一つであることが示唆された。発症群全体の発症時期の平均は 5.6 ± 0.7 週で、8週目まで

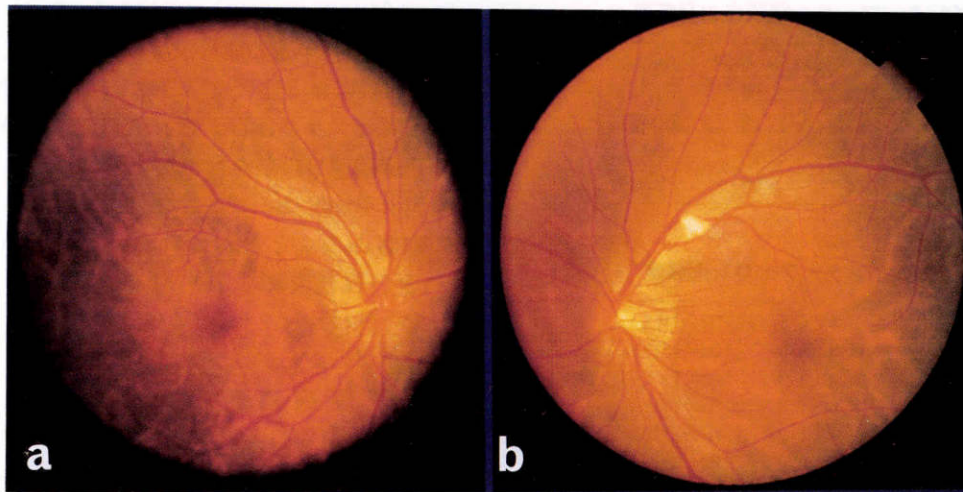


図1 インターフェロン網膜症の重症度分類I群(単数単発型).
a: 症例2. 投与後12週に網膜出血を認めた. b: 症例40. 投与後3週に軟性白斑を認めた.

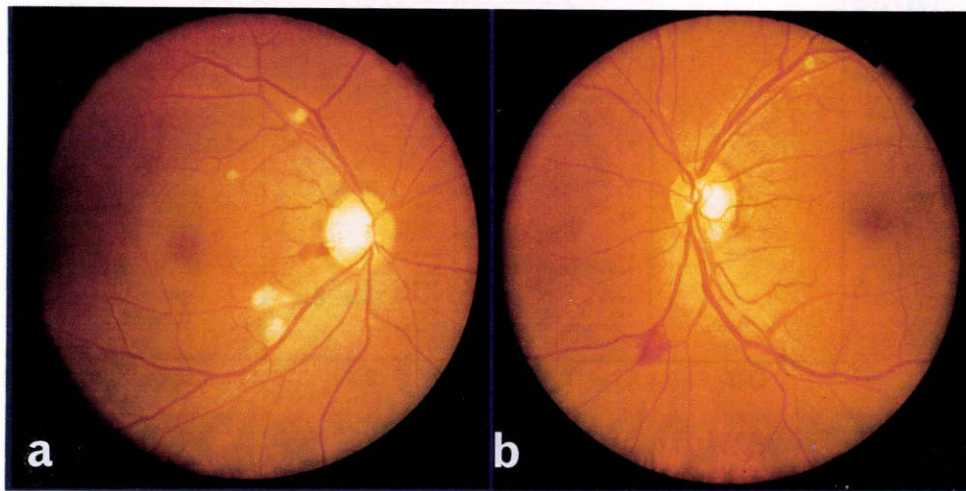


図2 インターフェロン網膜症の重症度分類II群(複数頻発型).
a: 症例10. 投与後5週から白斑と出血を繰り返し認めた(投与後8週). b: 症例18. 投与後4週から白斑と出血を数回認めた(投与後6週).

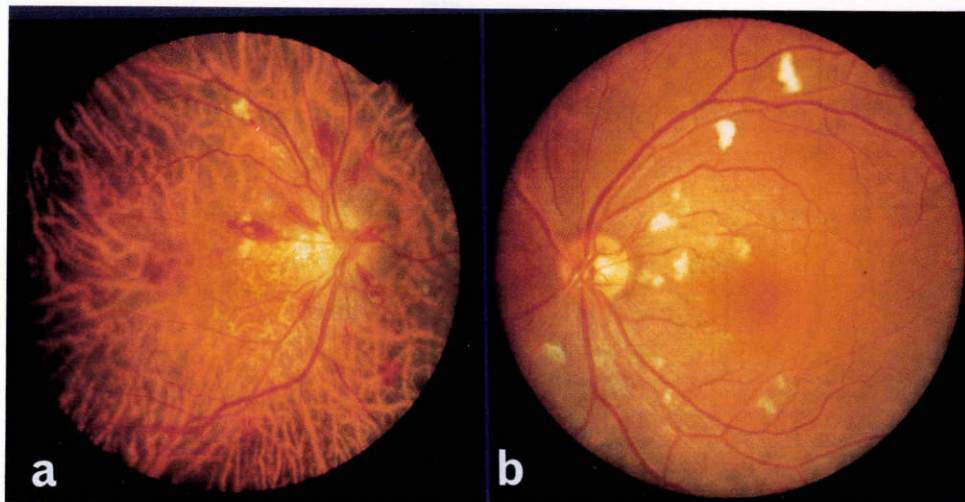


図3 インターフェロン網膜症の重症度分類III群(重症型).
a: 症例28. 投与後2週から次第に出血が増加し, 約1か月間投与を中断した(投与後8週). b: 症例26. 投与後2週から多数の白斑を認めたが, 徐々に消失した(投与後8週).

表1 インターフェロン網膜症の発症率

発症率	43/50 症例 (86%)	
重症度分類	0群	7例 (14%)
	I群	17例 (34%)
	II群	21例 (42%)
	III群	5例 (10%)

表2 年齢とインターフェロン網膜症

非発症率	48.4±4.8 (歳)	(n=7)] p<0.05
発症群	54.6±1.0	(n=43)	
重症度分類	0群	48.4±4.8] NS
	I群	52.6±1.8	
	II群	57.4±1.2	
	III群	49.6±2.6	

NS:有意差なし n:症例数 検定:分散分析法

に43例中37例(86%)が発症した。

4. 1日投与量と連日投与週数

1日投与量と連日投与週数と網膜症の重症度との関係を三次元グラフ(図5)で示す。1日投与量が900万単位で6週間連日投与を行った症例がII群とIII群に多く、網膜症の重症度はインターフェロンと dose dependent の傾向があることが示された(Kruskal-Wallis 検定)。特に、連日投与週数について6週間連日投与例が4週間連日投与例に比べて有意(Wilcoxon 検定)に網膜症が重症化しやすいことがわかった。

5. 基礎疾患

対象の50例のうち、基礎疾患(糖尿病・高血圧)を有したのは11例(糖尿病2例,高血圧8例,両者を有するもの1例)で、網膜症の重症度との関連を検討した。図6にお

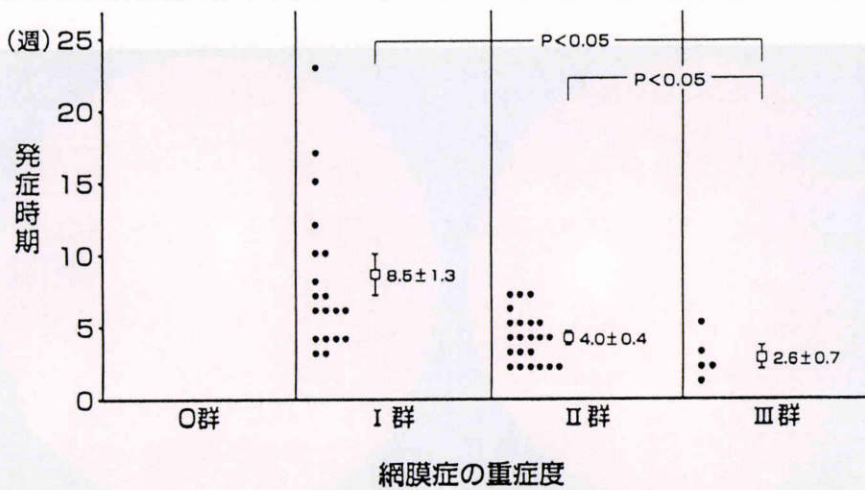


図4 インターフェロン網膜症の発症時期。

III群はI・II群より早期発症傾向を示した。8週までに86%が発症し、8週以降に発症した症例はすべてI群に属していた(検定:分散分析法, Dunncan 法による多重比較)。平均値±標準誤差

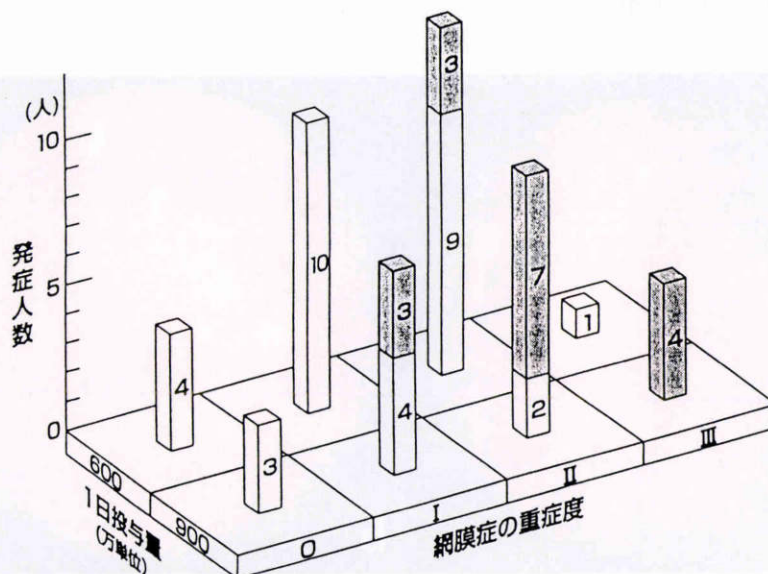


図5 1日投与量・連日投与週数とインターフェロン網膜症。

II・III群に900万単位・6週連日投与の症例が多く、網膜症の重症度はdose dependentの傾向がみられた。
■:連続投与週数6週 □:連続投与週数4週

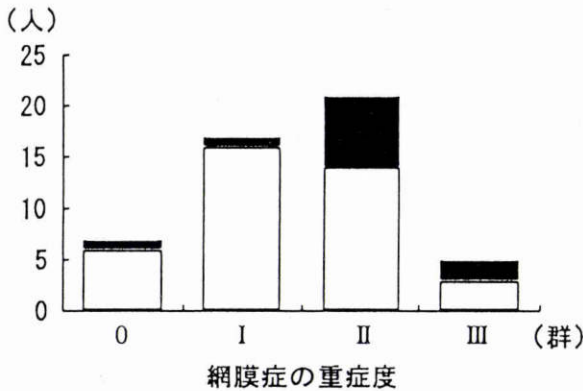


図6 基礎疾患とインターフェロン網膜症。

基礎疾患(糖尿病・高血圧)を有すると有意に網膜症が重症になりやすいことが示された。

基礎疾患 ■:(+) □:(-)

いて、基礎疾患を有する症例がII群とIII群に多く、基礎疾患の有無別の網膜症の重症度に有意差(Wilcoxon検定)が認められ、基礎疾患を有すると網膜症が重症化しやすいことが示された。基礎疾患の有無と網膜症の発症の関連は認められなかった(Fisher直接確率法)。

6. 変動値と減少率

以下の6項目(血小板数・ヘモグロビン値・赤血球数・白血球数・トリグリセライド・総コレステロール)のインターフェロン投与前・後の変動値と減少率を検討した。各項目において非発症群(O群)と発症群(I・II・III群)間の変動値と減少率に有意差(分散分析法)は認められなかった(表3)。インターフェロン網膜症の重症度分類における各群間の比較は、表3のごとく、ヘモグロビン値(赤血球数)のO群・I・II群とIII群間に、さらに、トリグリセライドのO群・I群とIII群間に有意差が認められた。血小板数はインターフェロン投与後早期に著明に減少する症例が多くみられ、減少率においてO群で60%以上を示す

症例がある一方、II群・III群で少ない症例もみられ、非発症群と発症群間、および網膜症の重症度との関係はみられなかった。

7. その他の項目

HCV-RNA量、HCV-subtype、GOT・GPTの上昇などの項目において、非発症群と発症群、およびインターフェロン網膜症の重症度分類の各群間に有意差は認められなかった(表4)。

IV 考 按

今回の研究の最も新しい点は、全例に対して同種類のインターフェロンを規定した投与方法で使用したこと、インターフェロン網膜症の重症度分類を試み、各群を比較することにより、発症の特徴や危険因子などを検討したことである。これまでの報告では、インターフェロンの種類や投与方法が一定しておらず、発症群と非発症群を比較するのに多少問題があると思われる。また、インターフェロン網膜症を数多く観察してみると、非常に軽微な所見から視力に影響を与えるかも知れない重度な病変までみられ、両者の症例を同じ発症群として扱うのではなく、網膜症の重症度分類に従い比較した方が特徴や危険因子が検出しやすいと考えた。

インターフェロン網膜症の発症率86%は、これまでの報告²⁾³⁾⁶⁾⁸⁾と比べて最も高く、これは眼底検査を投与期間中一人平均13回と頻回に行ったことと、インターフェロンの1日投与量および連日投与回数が多いことが原因と思われた。本研究を開始する時点では、まだインターフェロン網膜症が発症しやすい時期や適切な観察の頻度についての報告があまりみられず、また、一過性の小さい白斑は2~3週で消失するため、検査の間隔が長いと見逃す場合もあることを想定し、できる限り頻回に眼底検査を行った。また、インターフェロンの投与量については

表3 インターフェロン投与前後の変動値と減少率の比較

		非発症群 (0群)	I 群	II 群	III 群	発症群 (I・II・III群)
血小板数 10 ⁴	△ ^{a)}	7.2±0.9 ^{c)}	7.7±0.7	7.2±0.4	8.3±1.2	7.6±0.4
	△% ^{b)}	40.7±4.5	41.4±2.0	44.2±2.9	9.5±6.8	43.7±1.8
ヘモグロビン値 ^{d)}	△	1.4±0.2 ^{A)}	2.1±0.2 ^{B)}	2.0±0.2 ^{C)}	3.2±0.5 ^{A)B)C)}	2.1±0.1
	△%	10.1±1.8 ^{A)}	13.4±1.0 ^{B)}	13.9±1.1 ^{C)}	22.4±4.3 ^{A)B)C)}	14.7±0.9
赤血球数 10 ⁴	△	23.0±6.6 ^{A)}	30.9±6.1 ^{B)}	45.3±4.8 ^{C)}	75.4±13.4 ^{A)B)C)}	43.1±4.2
	△%	5.1±1.4 ^{A)}	6.3±1.2 ^{B)}	10.1±1.1 ^{C)}	17.3±3.7 ^{A)B)C)}	9.4±1.0
白血球数	△	1,714.3±284.9	1,670.6±229.4	1,871.4±166.5	1,900.0±158.1	1,795.3±122.0
	△%	33.4±5.0	31.9±2.9	37.5±2.5	41.7±2.7	35.8±1.7
トリグリセライド ^{e)}	-△	61.4±18.7 ^{A)}	64.2±11.6 ^{B)}	79.8±12.5	130.4±55.0 ^{A)B)}	79.5±10.0
	-△%	77.7±16.4 ^{A)}	65.7±13.9 ^{B)}	89.0±11.9	101.0±14.7 ^{A)B)}	81.0±8.3
総コレステロール ^{e)}	△	26.0±4.1	26.9±5.2	21.8±4.0	22.8±8.8	24.0±3.0
	△%	15.0±2.0	14.4±2.6	13.5±2.3	15.8±6.1	14.2±1.6

a): 変動値 b): 減少率 c): 平均値±標準誤差 d): (g/dl) e): (mg/dl)
A)B)C): p<0.05 (分散分析法, Dunncan 法による多重比較)

表4 インターフェロン治療症例のまとめ

症例	年齢(歳)	性別	投与量・方法 (万単位×週間)*	発症時期 (週)	網膜症重症度 (群)	基礎疾患	HCV-subtype (型)	HCV-RNA量 (コピ-/ml)	GOT・GPT上昇 (投与後)
1	60	女	900×4	5	II	DM			-
2	47	男	900×6	12	I		4	10 ⁹	+
3	39	男	900×4	-	0		2	10 ⁸	+
4	63	男	600×4	2	II	DM・HT	4	10 ⁹	-
5	57	女	600×4	2	II	HT	2	10 ¹⁰	+
6	68	男	600×4	2	II				-
7	52	男	600×4	-	0		2	10 ⁷	-
8	44	男	600×4	10	I	HT	2	10 ¹⁰	+
9	58	男	600×4	3	II		2	10 ¹⁰	-
10	51	女	900×6	5	II		2	10 ¹⁰	+
11	53	女	900×6	2	II		2	10 ⁶	+
12	55	男	900×6	7	II		2	10 ¹⁰	+
13	49	男	900×6	6	II		4	10 ⁹	+
14	43	男	900×4	-	0		4	10 ⁹	-
15	57	男	900×4	4	I				-
16	48	男	600×6	7	II		3	10 ⁸	-
17	67	女	600×4	-	0		4	10 ⁷	-
18	57	男	600×4	4	II			10 ⁴	-
19	45	男	900×4	7	I		2	10 ¹⁰	+
20	58	男	600×4	4	I		2	10 ¹⁰	-
21	60	男	600×4	7	II	HT	2		-
22	42	男	900×8	5	III		2	10 ¹⁰	-
23	49	男	900×4	15	I		2	10 ⁹	-
24	65	男	600×4	6	I		2	10 ⁷	+
25	54	男	600×4	8	I		2	10 ⁷	-
26	50	男	900×6	2	III	HT	2	10 ⁹	-
27	62	女	600×4	-	0		2	10 ⁸	+
28	51	男	900×6	2	III		2	10 ⁹	+
29	55	男	600×4	4	II	HT	3	10 ⁴	+
30	58	男	900×6	3	III	HT	2	10 ⁸	+
31	62	女	600×4	5	II		2	10 ⁵	+
32	51	男	900×6	6	I		2	10 ⁹	-
33	49	男	900×6	3	I		2	10 ¹⁰	-
34	58	男	600×4	6	I		2	10 ⁷	-
35	44	男	600×4	4	I		2	10 ⁷	-
36	45	男	900×4	-	0	HT	2	10 ¹⁰	-
37	39	男	600×4	6	I		2	10 ⁹	-
38	60	女	900×6	3	II		2	10 ¹⁰	-
39	47	男	600×4	1	III		2	10 ⁷	-
40	55	男	900×4	3	I		3	10 ⁵	+
41	59	男	600×4	2	II		2	10 ⁹	+
42	31	男	600×4	-	0		2	10 ⁶	-
43	60	男	600×4	17	I		2	10 ⁶	-
44	60	男	600×4	23	I			10 ¹⁰	-
45	64	男	900×6	4	II		2	10 ⁹	-
46	59	男	600×4	10	I		2	10 ¹⁰	-
47	61	男	900×6	2	II		2	10 ¹⁰	-
48	54	男	900×6	5	II	DM	2	10 ⁹	-
49	63	男	600×6	4	II	HT	2	10 ⁸	+
50	49	女	900×4	3	II		2	10 ⁶	-

*：1日投与量と連続投与週数を示す DM：糖尿病 HT：高血圧

300~600万単位を2~4週連日投与する方法が一般的であるが、当施設では比較的大量のインターフェロン(600~900万単位)を長期間(4~6週間)連日投与し良好な効果を得ている。

発症時期については、投与開始後1~23週(平均5.6±0.7週)と一定の傾向はみられないが、投与開始後8週までに43例中37例(86%)が発症しており、さらに、イン

ターフェロン網膜症の発症時期と重症度の関連として、重症群は2.6±0.7週に発症しており、早期発症が重症化の危険因子の一つであることが示された。したがって、投与開始から8週までは頻回の眼底検査を行い、非発症の場合は検査の間隔は長くても良く、発症した場合は重症度分類の型を見極めて検査間隔を決めるべきと思われる⁸⁾。

1日投与量と連日投与週数は、インターフェロン網膜症の発症率に関与していると考えられるとともに、網膜症の重症度との関連もみられ、特に、インターフェロン(HLBI)は1回投与よりも、連日投与することにより数倍の血中濃度が得られることが実験で示されており⁹⁾、連日投与週数が長期の場合は網膜症発症後の進行に注意する必要があることが示唆された⁸⁾¹⁰⁾。

網膜に循環障害を来し得る基礎疾患として糖尿病・高血圧症を合併する症例のインターフェロン投与についてはいくつかの報告がみられ、特に、糖尿病網膜症の悪化の症例が経験されている¹¹⁾¹²⁾。今回基礎疾患を有した11例は、インターフェロン投与前には眼底に何ら所見はみられず、投与中の血糖および血圧もコントロールされていたものの、投与後インターフェロン網膜症が比較的重症化し、基礎疾患を有することが危険因子の一つであることがわかった。

インターフェロン網膜症の成因の一つとして、血小板数の減少および減少率が報告¹³⁾されている。確かに、インターフェロン投与により多くの症例で血小板数は著明に減少するが、非発症群で著しい変動を示す症例があれば、発症群でほとんど変動を示さない症例もあり、統計学的に有意差は認められなかった。血小板数の変動に比べて、ヘモグロビン値(赤血球数)の変動は少なく目立たないが、III群は他群に比べて有意に変動していることがわかった。ただし、ヘモグロビン値(赤血球数)の変動は、血小板数や白血球数の変動に比べて緩徐で、発症に遅れて最低値を示すこともあり、網膜症発症の直接の因子とは考えにくいものの、網膜症重症化と何らかの関連があるのかも知れない¹³⁾。今回の50例中インターフェロンの投与を中断したIII群の1例は、血小板の減少はみられず、ヘモグロビンが12.9~7.8g/dlへと減少していた。

インターフェロン投与によりトリグリセライドが増加することが報告^{14)~16)}され、関ら²⁾はインターフェロン網膜症発症群で有意に高値を示したと述べている。今回の検討でもトリグリセライド値は、III群はO群・I群に比べて有意に増加していた。インターフェロン投与による急激なトリグリセライド上昇の結果、凝固線溶系に異常が起こり、血栓形成傾向が助長され¹⁷⁾、網膜の微小血管循環に影響をもたらす可能性が考えられる。

インターフェロン網膜症の発症機序としていくつかの仮説がある。阿部ら⁴⁾⁵⁾¹⁸⁾はGOT・GPT上昇およびC型肝炎ウイルス(HCV)と関連すると報告したが、インターフェロン網膜症はC型肝炎に限らず、腎腫瘍、悪性黒色腫、老人性黄斑変性などのインターフェロン治療に際しても発症することが明らかにされ⁷⁾¹⁹⁾、インターフェロン網膜症はC型肝炎の治療時にのみ特異的に発症するのではなく、疾患にかかわらずインターフェロンの副作用の一つとして起こると考えられる。池辺ら¹⁾は著明な血小板減少と貧血を、宮本ら³⁾は血管への免疫複合体の沈

着や免疫機構の障害による血管閉塞を、Guyerら⁷⁾も免疫複合体が血管内に沈着し白血球浸潤により血管閉塞が起こる可能性を推測しているが、未だ成因は不明である。さらに、インターフェロン投与を受けていないC型肝炎患者にインターフェロン網膜症と多少の違いはあるものの、類似した網膜症(C型肝炎ウイルス関連網膜症)がみられることが報告¹⁸⁾され、両者の発症機序の相違点が注目される。実験的にサイトカインであるインターフェロン- γ (IFN- γ)は血管内皮細胞に対して、HLA Class II抗原を発現させ、接着分子である intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)の発現を誘導するなどの作用を持っていることがわかっている²⁰⁾²¹⁾。慢性肝炎患者では、時にIFN- γ や tumor necrosis factor- α (TNF- α)が血清中に有意に増加していることがあり²²⁾²³⁾、おそらく、C型肝炎患者の血管内皮細胞にも影響を与えていると思われる。つまり、C型肝炎患者の網膜血管内皮細胞はIFN- γ などのサイトカインで preincubate された状態にあり、そのため、時に微小血管の循環障害・組織の虚血・閉塞が生じ、網膜病変が出現するのではないだろうか。さらに、インターフェロン治療はサイトカインネットワークに大きな影響をもたらす血管内皮細胞にも強い刺激を与え、トリグリセライド上昇による凝固線溶系の異常も加わり、投与後早期に病変が起こるのではないかと推測する。今後、動物モデルなどを用いた発症機序の解明が必要と思われる。

稿を終えるにあたり、統計解析に御協力いただきました住友製薬(株)医薬情報部半田 修氏に感謝申し上げます。

本論文の要旨は、第48回日本臨床眼科学会(平成6年11月5日幕張)、第29回日本肝臓学会東部会(平成6年11月10日東京)で発表した。

文 献

- 1) 池辺 徹, 中塚和夫, 後藤正雄, 酒井義生, 蔭山昭二郎: インターフェロン投与中に視力障害をきたした1例. 眼紀 41: 2291-2296, 1990.
- 2) 関 孝一, 伊藤芳晴, 西 泰雄, 猪坂優子: C型慢性活動性肝炎の Interferon 治療と眼底出血. 肝臓 34: 385-391, 1993.
- 3) 宮本和久, 須田秩史, 本倉雅信, 恵美和幸, 張野正誓, 田野保雄: インターフェロン α 投与中にみられた網膜血管障害の検討. あたらしい眼科 10: 497-500, 1993.
- 4) 阿部 徹, 小野 剛, 倉光智之, 小松真史, 政宗 研, 桜木章三: C型肝炎ウイルスが関与した網膜症. 臨眼 47: 297-300, 1993.
- 5) 阿部 徹, 徐 魁煒, 内山博之, 藤盛圭太, 桜木章三, 小野 剛, 他: インターフェロン投与によるC型肝炎ウイルス関連網膜症の誘発性. あたらしい眼科 10: 1963-1967, 1993.
- 6) 二見壽子, 中馬智巳, 直井信久, 澤田 惇, 重平正文, 坪内博仁: インターフェロン投与患者にみられた眼合併症. 臨眼 48: 533-537, 1994.
- 7) Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J, et al: Interferon-

- associated retinopathy. Arch Ophthalmol 111: 350-356, 1993.
- 8) 今泉寛子, 竹田宗泰, 奥芝詩子, 阿部法夫, 田宮宗久, 中平洋政, 他: インターフェロン投与患者にみられた網膜血管障害. 臨眼 48: 171-175, 1994.
 - 9) 木村禧代二: 共同研究による HLBI の悪性腫瘍に対する Phase I-II Study. 癌と化学療法 11: 1324-1331, 1984.
 - 10) 大内雅之, 永松良介, 前田耕志: C型肝炎のインターフェロン投与中にみられる網膜病変の検討—その投与量について—. あたらしい眼科 11: 1631-1633, 1994.
 - 11) 宮村昌孝, 有馬美香, 滝川 純, 宮村直孝, 太田東実, 田岡 香, 他: 慢性C型肝炎に対するインターフェロン投与中にみられた糖尿病網膜症憎悪症例の検討. あたらしい眼科 11: 1065-1068, 1994.
 - 12) 川本英三, 原 岳, 小島孚允: インターフェロン投与後発症した網膜中心静脈閉塞症. あたらしい眼科 11: 1135-1141, 1994.
 - 13) 中馬智巳, 直井信久, 澤田 惇, 河野 鐵, 重平正文: インターフェロン投与患者にみられた眼合併症について. 日眼会誌 98: 616-621, 1994.
 - 14) Ruiz-Moreno M, Carreño V, Rúa MJ, Cotonat T, Serrano B, Santos M, et al: Increase in triglycerides during α -interferon treatment of chronic viral hepatitis. J Hepatol 16: 384, 1992.
 - 15) Graessle D, Bonacini M, Chen S: Alpha-interferon and reversible hypertriglyceridemia. Ann Int Med 118: 316-317, 1993.
 - 16) 斉藤貴史, 新沢陽英, 富樫 整, 若林博人, 山田伸夫, 中村東一郎, 他: C型慢性肝炎のインターフェロン治療における血清トリグリセライド値の変動に関する検討. 診療と新薬 31: 133-137, 1994.
 - 17) 秦 葭哉: 高トリグリセリド血症と動脈硬化. 日内会誌 81: 1795-1805, 1992.
 - 18) 阿部 徹, 桜木章三, 小野 剛, 倉光智之, 小松真史, 正宗 研: C型肝炎ウイルス関連網膜症と肝機能の関係. 臨眼 48: 271-274, 1994.
 - 19) 瀧川秀一, 川久保洋, 湯沢美都子, 松井瑞夫, 大久保仁, 荒川泰行: β 型インターフェロンによるインターフェロン網膜症. 眼科 36: 189-193, 1994.
 - 20) Huynh HK, Dorovini-Zis K: Effects of interferon- γ on primary cultures of human brain microvessel endothelial cells. Am J Pathol 142: 1265-1278, 1993.
 - 21) Wang J, Beekhuizen H, Van Furth R: Surface molecules involved in the adherence of recombinant interferon-gamma (rIFN- γ)-stimulated human monocytes to vascular endothelial cells. Clin Exp Immunol 95: 263-269, 1994.
 - 22) Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, et al: Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. Gastroenterology 103: 264-274, 1992.
 - 23) 綾田喜一郎, 森田 翼, 伊藤哲史, 黒河内和貴, 高瀬泰造, 有馬啓治, 他: C型慢性肝炎における末梢血単核球のサイトカイン産生能に関する検討. 消化器と免疫 27: 207-210, 1992.