

C型慢性肝炎に対するインターフェロン・ リバビリン併用療法による網膜症

中村 徹¹⁾, 高橋 春男²⁾, 小池 昇²⁾, 南 雅之²⁾, 早田 光孝²⁾, 金 明淑²⁾

¹⁾昭和大学横浜市北部病院眼科, ²⁾昭和大学附属豊洲病院眼科

要 約

目 的 : C型慢性肝炎に対するインターフェロン(以下, IFN)とリバビリンを併用した治療法(以下, IFN・リバビリン併用療法)に生じる網膜症を観察する。

対象と方法 : 対象はC型慢性肝炎に対するIFN・リバビリン併用療法を施行した6例(男性5例, 女性1例)。IFN・リバビリン併用療法開始から投与終了となる6か月目まで, 毎月1回視力検査と精密眼底検査を行い, 眼底写真に記録し経過を観察した。

結 果 : 6例全例において網膜上の軟性白斑が出現し, 5例において網膜上のしみ状出血も認めた。投与期間中に顕著な視力障害, 自覚症状を呈した例はなく, す

べての症例において網膜症は最終的に消退もしくは消退傾向にあった。

結 論 : 今回のIFN・リバビリン併用療法では全例でIFN網膜症を認めた。リバビリンを併用することでIFN網膜症の発症率が高まる可能性が懸念され, 本療法においてはIFN療法以上に慎重な眼底検査が必要と考えられた。(日眼会誌 109 : 748—752, 2005)

キーワード : C型慢性肝炎, インターフェロン網膜症, リバビリン

Retinopathy During Interferon Treatment in Combination with Ribavirin for Chronic Hepatitis C

Toru Nakamura¹⁾, Haruo Takahashi²⁾, Noboru Koike²⁾, Masayuki Minami²⁾
Mitsutaka Soda²⁾ and Myonsugi Kimu²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Showa University Northern Yokohama Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Showa University Toyosu Hospital

Abstract

Purpose : To observe the retinopathy of the patients who received interferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C.

Methods : We observed 6 patients (5 males and 1 female) who received interferon/ribavirin for treatment of chronic hepatitis C. Visual acuity tests and detailed fundus examinations were performed monthly during 6 months of interferon/ribavirin therapy.

Results : All patients developed soft retinal exudate and 5 developed retinal blot hemorrhage. None of the patients exhibited visual impairment or subjective symptoms during the treatment period, and the retinopathy disappeared or decreased in all patients. All of the patients in this study developed

interferon retinopathy while undergoing interferon/ribavirin combination therapy.

Conclusion : Because the combination of ribavirin with interferon may increase the incidence of interferon retinopathy, and cases of severe retinal complications have also been reported, careful fundus examinations should be performed during combination therapy, just as they are performed during conventional interferon therapy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 109 : 748—752, 2005)

Key words : Chronic hepatitis C, Interferon retinopathy, Ribavirin

別刷請求先 : 224-8503 横浜市都筑区茅ヶ崎中央 3-5-1 昭和大学横浜市北部病院眼科 中村 徹
(平成 16 年 12 月 20 日受付, 平成 17 年 3 月 3 日改訂受理)

Reprint requests to : Toru Nakamura, M.D. Department of Ophthalmology, Showa University Northern Yokohama Hospital, 3-5-1 Chigasakichuo, Tsuzuki-ku, Yokohama 224-8503, Japan
(Received December 20, 2004 and accepted in revised form March 3, 2005)

表 1 全症例の眼底と視力経過(視力：右/左).

		投薬前	1 か月	2 か月	3 か月	4 か月	5 か月	6 か月
症例 1 55 歳男性	軟性白斑	—	+	+	+	+	+	+
	出血	—	—	—	—	+	+	+
	視力	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2
症例 2 66 歳男性	軟性白斑	—	—	—	—	+	+	+
	出血	—	—	—	—	—	+	+
	視力	1.2/0.8	1.2/0.8	1.2/0.8	1.2/0.8	1.2/0.7	1.2/0.8	1.2/0.8
症例 3 66 歳男性	軟性白斑	—	+	+	+	+	+	+
	出血	—	—	—	—	+	+	+
	視力	1.0/1.0	1.0/1.0	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2	1.0/1.0	1.2/1.2
症例 4 56 歳男性	軟性白斑	—	+	+	+	+	—	—
	出血	—	+	+	+	+	—	—
	視力	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.2
症例 5 71 歳男性	軟性白斑	—	+	+	+	+	+	+
	出血	—	—	—	—	—	—	—
	視力	1.2/0.5	1.2/0.5	1.2/0.4	1.2/0.3	1.2/0.3	1.2/0.3	1.2/0.4
症例 6 67 歳女性	軟性白斑	—	—	+	+	+	+	+
	出血	—	—	—	+	+	+	+
	視力	1.2/1.2	1.2/1.2	1.2/1.0	1.0/1.0	1.0/1.0	1.0/1.0	1.0/1.0

I 緒 言

近年 C 型慢性肝炎の治療として、これまでのインターフェロン(以下、IFN)療法に広域な DNA, RNA ウィルス増殖抑制作用を有するリバビリンを併用した IFN・リバビリン併用療法が本邦でも保険適応になり広く行われるようになった¹⁾。IFN 療法では投与開始後から網膜上に軟性白斑やしみ状出血といった、いわゆる IFN 網膜症が生じる報告がこれまで国内外で多くなされてきた^{2)~25)}。しかし、IFN・リバビリン併用療法における網膜症の報告は少ない。今回、我々は IFN・リバビリン併用療法における眼底の経過を観察したので報告する。

II 対象と方法

対象は、昭和大学附属豊洲病院消化器科で、2002 年 2 月から翌年 5 月までの間に C 型慢性肝炎に対する IFN・リバビリン併用療法を施行し、同院眼科外来で眼底の経過観察を治療開始前から 6 か月目まで行うことができた全 6 例(男性 5 例, 女性 1 例), 年齢 55~71 歳(平均年齢 63.5 歳)である。IFN・リバビリン併用療法は入院した上で、14 日間 IFN α -2b を 600 万~1,000 万単位連日筋肉注射し、リバビリン 600~800 mg を連日内服した。以後外来通院で、IFN α -2b を同量週 3 回筋肉注射し、リバビリンは同量を連日内服し 6 か月間の治療を行った。投与開始直前と投与開始から 1 か月毎に投与終了の 6 か月目まで視力検査、検眼鏡による眼底検査を行い、網膜の変化を観察し眼底カメラで記録した。なお、6 例中 2 例(症例 3, 5)は糖尿病を認め、症例 3 は食事療法のみで HbA_{1c} 7.1%, 症例 5 は内服加療中で HbA_{1c} 3.7% で

あった。

III 結 果

6 例全例で軟性白斑の出現を認め、平均すると投与開始から 1.7 か月で発症した。うち 1 例は投与開始から 6 か月以内に軟性白斑は消失し、他の 5 例は 6 か月後も残存した。また、6 例中 5 例でしみ状出血の出現を認め、投与開始から平均 3.4 か月で発症した。このうち 1 例は投与開始から 6 か月以内に消失し、4 例は 6 か月目にも残存した。経過中、全例において自覚症状は認められなかった。視力は 5 例では安定していたが(表 1), 1 例(症例 5)は片眼のみ視力の変動がみられた。

症例 6 の経過を以下に示す。

症例 6: 68 歳, 女性。1976 年, 子宮筋腫手術の際に輸血既往があった。2002 年 11 月, 頭痛を主訴に昭和大学附属豊洲病院内科を受診したところ, 血液検査で肝機能障害(AST 109 U/l, ALT 51 U/l)が判明, C 型肝炎ウイルス(以下, HCV)-RNA 抗体陽性であった。同消化器科へ紹介受診となり, C 型肝炎の診断で 2003 年 9 月から IFN・リバビリン併用療法を開始し, 開始直前に同眼科へ紹介受診となった。9 月 1 日から消化器科入院の上, IFN α -2b(600 万単位)の筋注と, リバビリン 600 mg の内服を 2 週間連日行った。同 15 日から通院で IFN α -2b(600 万単位)の筋注を週 3 回と, リバビリン 600 mg の内服を連日で 22 週間投与した。治療開始直前の眼底検査では異常を認めなかった。投与開始 2 か月目に軟性白斑を認めた(図 1)。4 か月目にしみ状出血を認め(図 2), 投与終了時まで軟性白斑としみ状出血は残存したものの, 自覚症状, 視力障害は認めなかったため,

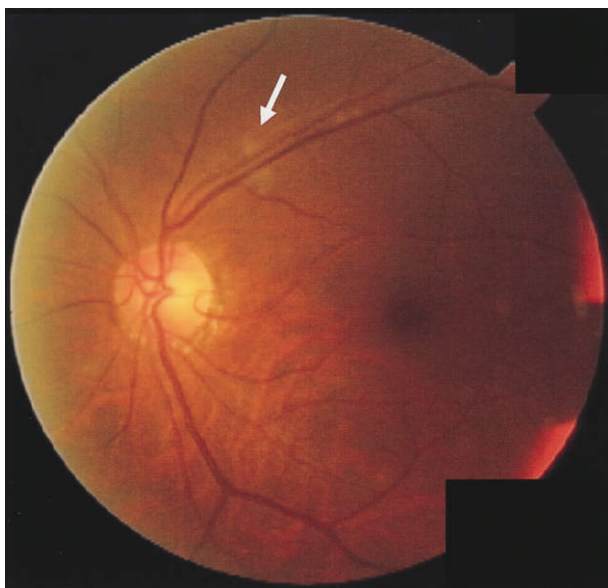


図 1 症例 6 の投与開始 2 か月目の左眼底。
軟性白斑が出現(矢印)。

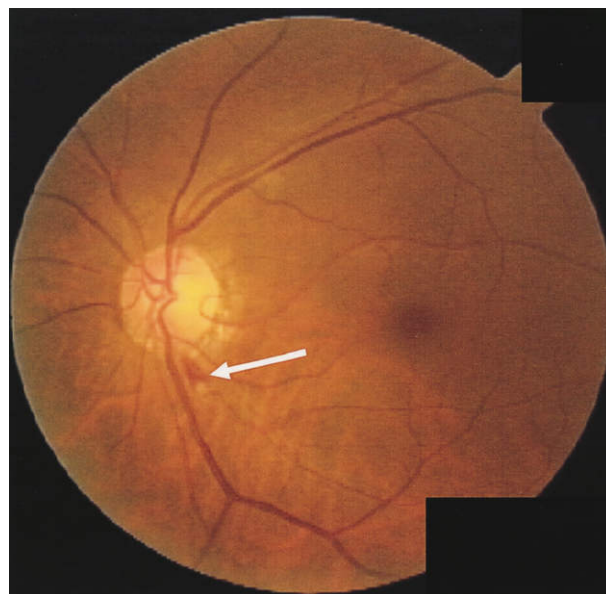


図 2 投与開始 4 か月目。
しみ状出血が出現(矢印)。

IFN・リバビリン併用療法は中止せず予定通りに終了した。

IV 考 按

1990年に池辺ら²⁾によってC型慢性肝炎に対するIFN療法に伴う網膜症が報告されて以来、これまで国内外でIFN網膜症についての報告は多くなされてきた。坪田ら³⁾によると、C型慢性肝炎に対するIFN療法の著効率は、欧米で15~20%、国内で約30~40%である。特に問題となるのは国内のC型慢性肝炎患者の7割を占めるHCV-RNA genotype 1bであり、その中でも抗ウイルス量(分岐鎖プロブ法で1MEq/ml以上)を有する患者群はIFN抵抗性、IFN難治性のC型慢性肝炎と呼ばれ、この患者群は国内では50%に及ぶ。このため、IFN治療に変わる治療法として近年欧米では、IFNにリバビリンを併用したIFN・リバビリン併用療法が行われるようになっており、IFN療法よりも著効率が高いとの報告^{26)~28)}がなされている。リバビリンはプリンヌクレオシドアナログ(核酸構造類似体)で*in vitro*において広範囲のRNAウイルス、DNAウイルスの増殖を阻害する。HCVなどのRNAウイルスについては、RNA依存性RNAポリメラーゼ活性の阻害、細胞内グアニンプールの減少、ウイルスmRNAのキャッピング構造形成阻止によって増殖抑制が細胞培養により証明されている²⁶⁾。しかし、リバビリン単独療法の欧米における臨床試験では血清トランスアミナーゼの改善はみられるものの、HCV-RNA陰性化および肝組織の改善効果は全く認められなかった。その後1998年にIFNとリバビリンの併用療法が、IFN単独療法より有意に抗ウイルス効果があったとの臨床試験成績が欧米で報告³⁾さ

れ、我が国においても臨床試験でその効果が認められ、2001年にIFN・リバビリン併用療法が承認された¹⁾。

IFN・リバビリン併用療法では、これまでに全身副作用として溶血性貧血²⁶⁾、脳出血などが報告されている。溶血性貧血の程度は個人差があるが、治療開始後4週までにヘモグロビン(以下、Hb)値の底値がみられる³⁾。脳出血は国内で19例が報告されており、そのうち死亡例は6例報告されている。これに伴い眼合併症も懸念されるが、国内外ともに眼合併症の報告²⁹⁾³⁰⁾は数少ない。

IFN網膜症の発症原因は、これまで血小板減少および貧血説⁴⁾、またIFNの血管攣縮作用⁵⁾³¹⁾、HCVに対する免疫複合体の血管壁への沈着による血管閉塞⁶⁾などの諸説がある。一般に貧血網膜症はHbが6g/dl以下、ヘマトクリット(以下、Ht)30%以下で生じやすく、さらに血小板数が5万/mm³以下でも発症しやすいといわれている^{27)~9)32)}。今回、IFN・リバビリン併用療法の6症例の血液検査では、Hb値の低下は6例中5例で認め、症例2が10.1g/dlと最小値であったが、6g/dl以下には至らなかった。Ht値は全例低下したが、最小値が症例5の32.3%で30%を上回った。血小板数は、増加したのが1例、低下したのは5例であるが、症例6が血小板数8.1万と最小値で、いずれも5万/mm³以下にはならなかった。以上から、本6症例では貧血が主因の網膜症とはいえないと考えられた。

一方、血管攣縮およびIFN免疫複合体の血管壁沈着などによる血管閉塞および循環障害説においては、本6症例では蛍光眼底造影検査は行われなかったために確かめられなかった。IFN投与中の患者においては、IFNの副作用としての発熱、気分不快などの感冒症状を呈して眼科受診していることが多いため、積極的に蛍光眼底

表 2 既報 9 文献の IFN 網膜症の発症率と、本調査の網膜症発症率との有意差検定 (Fisher 直接確立計算法)

文献	総数(人)	発症(人)	無発症(人)	発症率(%)	p(確立変数)
瀧川ら	11	2	9	18	0.022
陳ら	34	12	22	35.5	0.048
猪阪ら	20	8	12	40	0.013
岸本ら	24	10	14	42	0.013
中馬ら	50	23	27	46	0.015
高峯ら	20	10	10	50	0.035
二見ら	69	40	29	58	0.047
阿部ら	30	22	8	73.3	0.19
宗司ら	50	43	7	86	0.43

IFN：インターフェロン

造影検査を行うことはしなかった。秋澤ら¹⁰⁾は循環障害の主座を radial peripapillary capillaries (RPCs) にあると報告しているが、本調査では言及できない。以上から、いわゆる貧血説、血小板減少説が否定的なことから循環障害に伴って網膜症が生じたことが本調査の範囲では最も考えやすかった。

IFN 療法に伴う IFN 網膜症の発症率は、これまで 20～86% と多くの報告があった。今回の IFN・リバビリン併用療法を施行した 6 例の観察では、全例に IFN 網膜症を発症した。本結果と、過去の国内での IFN 療法に伴う IFN 網膜症の発症に関する報告とを網膜症の発症率について比較してみると、9 篇の報告^{7)~9)11)~16)}のうち 7 篇の報告文献^{7)~9)11)~14)}において本調査の発症率の方が高率であったとの有意差を認めた(表 2)。無論本調査では症例数は少なく、他の報告とは IFN の使用条件なども違いがあるため一概に比較できるものではない。しかし、リバビリンの併用により IFN 網膜症の発症率がこれまでよりも上昇する可能性が懸念される。また、IFN にリバビリンを追加することで貧血を助長する報告³⁾²⁶⁾²⁷⁾²⁹⁾がなされているが、本調査での網膜症は先に述べた通り貧血が主因とは考えにくい。これまでの知見から唯一、リバビリンの併用が網膜の循環障害を助長することにより網膜症が増強するのではないかと推測された。なお、症例 5 では左眼のみ視力変動を認めしたが、治療開始時前から左眼白内障による視力障害を有し、経過中黄斑部や視神経乳頭部の異常は認めず、今回の治療に伴う視力変動とは断定できない。

これまでの IFN 療法での網膜症報告では、軟性白斑、網膜しみ状出血の出現を認めても、その多くは視力障害を生じることなく終息していくと一般に考えられている。しかし、網膜中心静脈閉塞症、網膜動脈分枝閉塞症、硝子体出血、動眼神経麻痺、顔面神経麻痺、全眼球炎など強い合併症例を呈した報告¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾³³⁾³⁴⁾もある。また、IFN・リバビリン併用療法において片眼の黄斑出

血による視力障害を来し、投与中止となった症例が国内で報告²⁹⁾された。以上から、IFN・リバビリン併用療法においても今後強い眼合併症をもたらす可能性を十分に踏まえて慎重に経過観察をしていかなければいけないと考えられた。

文 献

- 1) 早坂依里子：インターフェロン網膜症。臨眼 56：663—667, 2002.
- 2) 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来した 1 例。眼紀 41：2291—2296, 1990.
- 3) 坪田昭人, 熊田博光：C 型肝炎ウイルス：interferon と ribavirin 併用療法。内科 87：1158—1161, 2001.
- 4) 萩原実早子, 高橋寛二, 岡見豊一：インターフェロン α 投与例にみられた網膜症。臨眼 48：1222—1223, 1994.
- 5) 宮本和久, 須田秩史, 本倉雅信, 恵美和幸, 張野正誉, 田野保雄：インターフェロン α 投与中に見られた網膜血管障害の検討。あたらしい眼科 10：497—500, 1993.
- 6) 荒川 明, 高塚忠宏：網膜無灌流域が消失したインターフェロン網膜症の 1 例。臨眼 52：429—433, 1998.
- 7) 陳 麗理, 大西礼子, 河野千枝美, 八木郁子, 篠崎和美, 小暮美津子：インターフェロン投与患者における網膜病変。眼紀 47：1263—1268, 1996.
- 8) 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.
- 9) 岸本直子, 有地美和, 山田紫織, 白紙靖之, 上原雅美：C 型慢性肝炎治療経過中にみられたインターフェロン網膜症。臨眼 49：155—159, 1995.
- 10) 秋澤尉子, 佐々木秀次, 石田佳子：Radial peripapillary capillaries の循環障害が主因と考えられたインターフェロン網膜症。臨眼 53：1533—1537, 1999.

- 11) 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.
- 12) 猪阪優子, 西 泰雄, 伊藤芳晴, 関 孝一: インターフェロン投与中に眼底病変を来した 8 症例. 眼紀 44: 1054-1058, 1993.
- 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) 高峯行男, 松野公彦, 貫野 徹, 三木徳彦: インターフェロン投与により網膜障害を生じた症例の検討. あたらしい眼科 11: 807-810, 1994.
- 15) 宗司西美, 小林文徳, 尾羽沢 大, 気賀沢一輝, 白石光一, 板倉 勝, 他: 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. 日眼会誌 100: 69-76, 1996.
- 16) 阿部 徹, 櫻木章三, 小野 剛, 小松眞史, 正宗 研: C 型慢性肝炎患者におけるインターフェロン網膜症の検討. 眼紀 47: 1525-1532, 1996.
- 17) 角 環, 岡田 幸, 渡邊牧夫, 岸 茂, 川島朱美, 福島敦樹, 他: インターフェロン投与により網膜中心静脈閉塞症様所見を呈した糖尿病網膜症の 1 例. あたらしい眼科 20: 399-402, 2003.
- 18) 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.
- 19) Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J, et al: Interferon-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 111: 350-356, 1993.
- 20) Sugano S, Yanagimoto M, Suzuki T, Sato M, Onmura H, Aizawa H, et al: Retinal complications with elevated circulating plasma C5a associated with Interferon- α therapy for chronic active hepatitis C. Am J Gastroenterol 89: 2054-2056, 1994.
- 21) 奥野裕康, 弘田登志也, 塩崎安子, 井上恭一, 萩原実早子, 菅澤啓二, 他: IFN 網膜症-IFN 療法に伴う眼底病変. 日本臨床 52: 1919-1923, 1994.
- 22) 久保江理, 都筑昌哉, 小林達二, 藤井千雪, 森和彦, 赤木好男: インターフェロン網膜症の 6 例. 眼紀 45: 886-890, 1994.
- 23) Kawano T, Shigehira M, Uto H, Nakama T, Kato J, Hayashi K, et al: Retinal complications during interferon therapy for chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 91: 309-313, 1996.
- 24) Hayasaka S, Nagaki Y, Matsumoto M, Sato S: Interferon associated retinopathy. Br J Ophthalmol 82: 323-325, 1998.
- 25) 堤千佳子, 坂本泰二, 石橋達朗, 猪俣 孟, 遠城寺宗近, 中牟田誠, 他: C 型慢性肝炎患者におけるインターフェロン網膜症発症の検討. 臨眼 55: 499-503, 2001.
- 26) 各務伸一: IFN/ribavirin の併用効果: 日本臨床 59: 1320-1325, 2001.
- 27) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 339: 1485-1492, 1998.
- 28) Davis GL, Mur RE, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. N Engl J Med 339: 1493-1499, 1998.
- 29) 井口 綾 国広和人 大鹿哲郎: インターフェロン・リバビリン併用療法中に網膜症および黄斑部出血を来した 1 例. あたらしい眼科 20: 559-563, 2003.
- 30) Jain K, Lam WC, Waheeb S, Thai Q, Heathcote J: Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. Br J Ophthalmol 85: 1171-1173, 2001.
- 31) Quesada JR, Talpaz M, Rios A, Kurzrock R, Gutterman JU: Clinical toxicity of interferons in cancer patients. J. Clin. Oncology 4: 234-243, 1986.
- 32) Rubenstein RA, Yanoff M, Albert DM: Thrombocytopenia, anemia, and retinal hemorrhage. Am J Ophthalmol 65: 435-439, 1968.
- 33) Bauherz G, Scur M, Lustman F: Oculomotor nerve paralysis induced by alpha II interferon. Acta Neurol Belg 90: 111-114, 1990.
- 34) 吉利 尚, 三枝 圭, 渡辺 朗, 北原健二, 山田弘徳, 溝渕杏子, 他: インターフェロン投与中に全眼球炎を来した 1 例. 臨眼 48: 692-693, 1994.