

重篤な視力障害を生じたインターフェロンによる 両眼性前部虚血性視神経症

木内 克治, 北川チエミ, 宮代 美樹

大阪府済生会泉尾病院眼科

要 約

背 景: ペグインターフェロン療法中に前部虚血性視神経症を発症した症例を経験した。

症 例: 64 歳, 男性。

所 見: C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療開始前の眼底精査目的にて済生会泉尾病院眼科を受診した。初診時矯正視力は右 0.9, 左 1.0 で水晶体に中等度の混濁がある以外異常はなかった。ペグインターフェロンアルファ-2b およびリバビリン併用療法が開始となったが 6 週後に右眼の矯正視力が低下し, 両眼の視神経乳頭に浮腫が出現した。両眼の前部虚血性視神経症と診断し, インターフェロンを中止して, プレドニゾロン

60 mg から漸減療法を行ったが両眼の視力低下および視野欠損は進行した。最終診察時の矯正視力は右 1.0, 左 0.01 で, 右眼の視野は中心の一部と耳上側周辺部に, 左眼は耳側周辺部に残存するのみとなった。

結 論: インターフェロンによる虚血性視神経症の視力および視野の予後は決して良いとはいえず, 適切な治療法の検討が必要である。(日眼会誌 113: 16—23, 2009)

キーワード: インターフェロン, 前部虚血性視神経症, ペグインターフェロン

Serious Loss of Vision in Bilateral Anterior Ischemic Optic Neuropathy Caused by Interferon

Katsuji Kiuchi, Chiemi Kitagawa and Miki Miyashiro

The Department of Ophthalmology, Osaka Saiseikai Izuo Hospital

Abstract

Background: We treated a patient with anterior ischemic optic neuropathy caused by peginterferon.

Case: Upon medical examination of the eyes before starting interferon therapy for chronic hepatitis C at Saiseikai Izuo hospital, a 64-year-old man showed corrected visual acuity of 0.9 in the right eye and 1.0 in the left. No abnormality was visible in either eye except for mild cataracts. Six weeks after combination therapy with peginterferon α -2b and ribavirin was started, corrected visual acuity was found to have decreased in the right eye, and swelling of the optic nervehead in both eyes was evident. Bilateral anterior ischemic optic neuropathy caused by interferon therapy was diagnosed. Combination therapy with peginterferon α -2b and ribavirin was discontinued, and administration of prednisolone

was started at a dose of 60 mg. However, visual acuity declined in both eyes and the visual field defects worsened. At the most recent examination, visual acuity was 1.0 in the right eye and 0.01 in the left. The visual field included only the temporal periphery in the left eye, and part of the central and upper temporal periphery in the right.

Conclusion: Since the outcome of visual acuity and visual fields in anterior ischemic optic neuropathy caused by interferon can be poor, an effective therapy for this complication needs to be developed. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 113: 16—23, 2009)

Key words: Interferon, Anterior ischemic optic neuropathy, Peginterferon

別刷請求先: 536-0023 大阪市城東区東中浜 6—8—16 木内 克治 E-mail: kkiuchil@yahoo.co.jp

(平成 20 年 2 月 13 日受付, 平成 20 年 8 月 11 日改訂受理)

Reprint requests to: Katsuji Kiuchi, M.D. The Department of Ophthalmology, Osaka Saiseikai Izuo Hospital, 6-8-16 Higashinakahama, Joto-ku, Osaka 536-0023, Japan

(Received February 13, 2008 and accepted in revised form August 11, 2008)

I 緒 言

日本における肝細胞癌の約 8 割が C 型肝炎ウイルス (以後 HCV) による感染であるといわれている¹⁾。HCV の持続感染である C 型慢性肝炎は肝硬変、肝細胞癌へと進行していく症例が多いことから、C 型慢性肝炎の治療は重要といえる。現在、C 型慢性肝炎の治療としては、インターフェロン製剤、ウルソデオキシコール酸 (ウルソ[®])、グリチルリチン製剤 (強力ネオミノファーゲン C[®]、グリチロン[®])、漢方製剤 (小柴胡湯[®]) が使用されている。なかでも抗ウイルス作用をもち、HCV の排除を目的としたインターフェロン製剤は C 型慢性肝炎の中心的な薬剤となっている¹⁾。ここ数年、新しいインターフェロン製剤の開発が進み、従来のインターフェロンアルファにポリエチレングリコール (PEG) を付加させたペグインターフェロンが用いられるようになってきた。これによりインターフェロンアルファに比べてクリアランスの速度が遅く半減期が長くなり、週 1 回の投与で持続的な血中濃度が維持されるようになった²⁾。インターフェロンの副作用としてインフルエンザ様症状や脱

毛、抑うつなどがあり、眼科的な副作用としては、網膜出血および軟性白斑を主な病変とするインターフェロン網膜症について多数の報告がある^{3)~8)}が、前部虚血性視神経症を発症した報告は、本邦では篠原ら⁹⁾のみである。今回、C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法中に両眼の前部虚血性視神経症を発症し、薬剤の中止にもかかわらず進行性の視力および視野障害を来した 1 症例を経験したので報告する。

II 症 例

患者：64 歳、男性。

初診：2007 年 5 月 7 日。

主訴：C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療開始前の眼科的検査の依頼。

現病歴：2007 年 3 月 13 日に心窩部痛の訴えにて大阪社会医療センター付属病院内科を受診し、胃潰瘍と診断され入院治療となった。入院時の採血にて HCV 抗体が陽性であったため精密検査を行ったところ、セロタイプ 2 型、HCV-RNA 量が 350,000 IU/ml と高値であり、C 型慢性肝炎と診断された。インターフェロン治療の適応

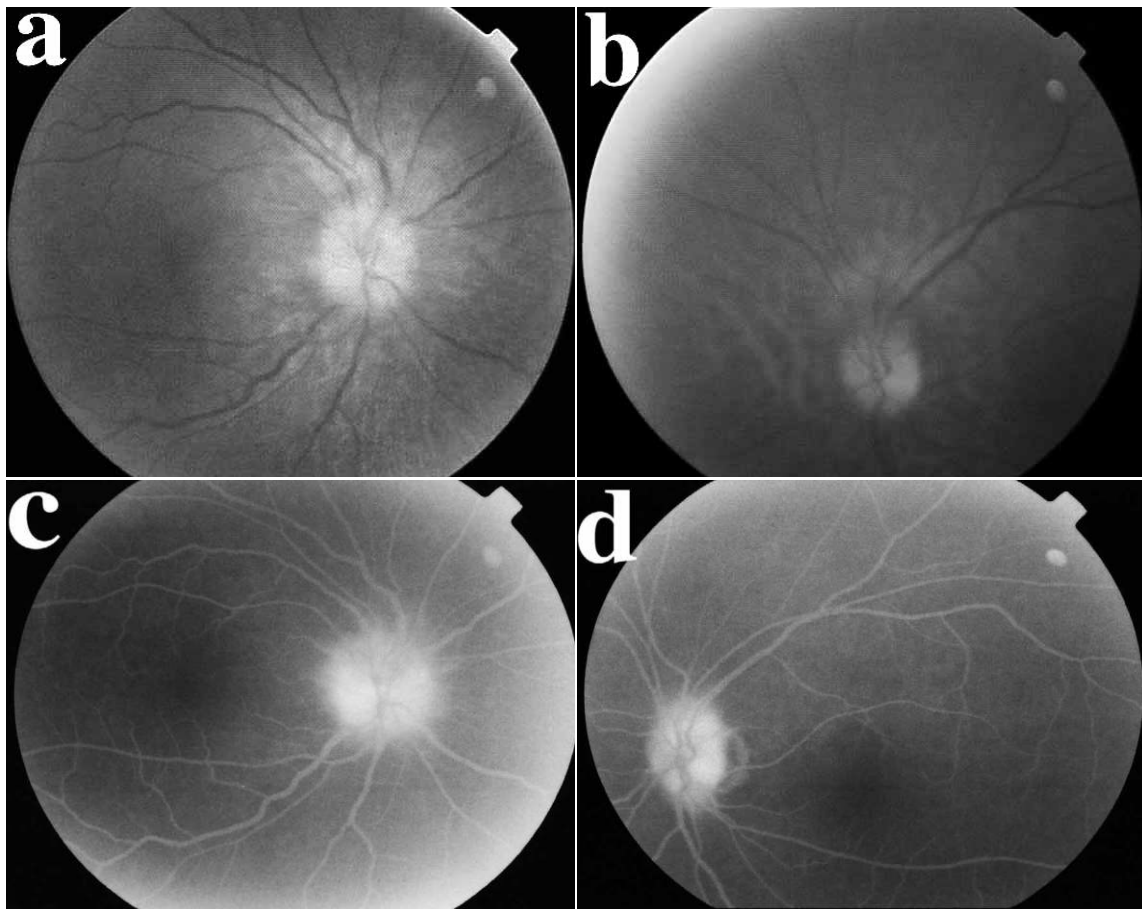


図 1 6 月 23 日の眼底および蛍光眼底造影所見。

- a : 右眼。視神経乳頭の辺縁は不鮮明で浮腫がある。矯正視力は 0.5 である。
- b : 左眼。視神経乳頭の上方に浮腫がある。矯正視力は 1.0 である。
- c : 右眼の蛍光眼底造影。視神経乳頭の下半分に色素の過蛍光と漏出をみる。
- d : 左眼の蛍光眼底造影。視神経乳頭全体からの色素の過蛍光をみる。

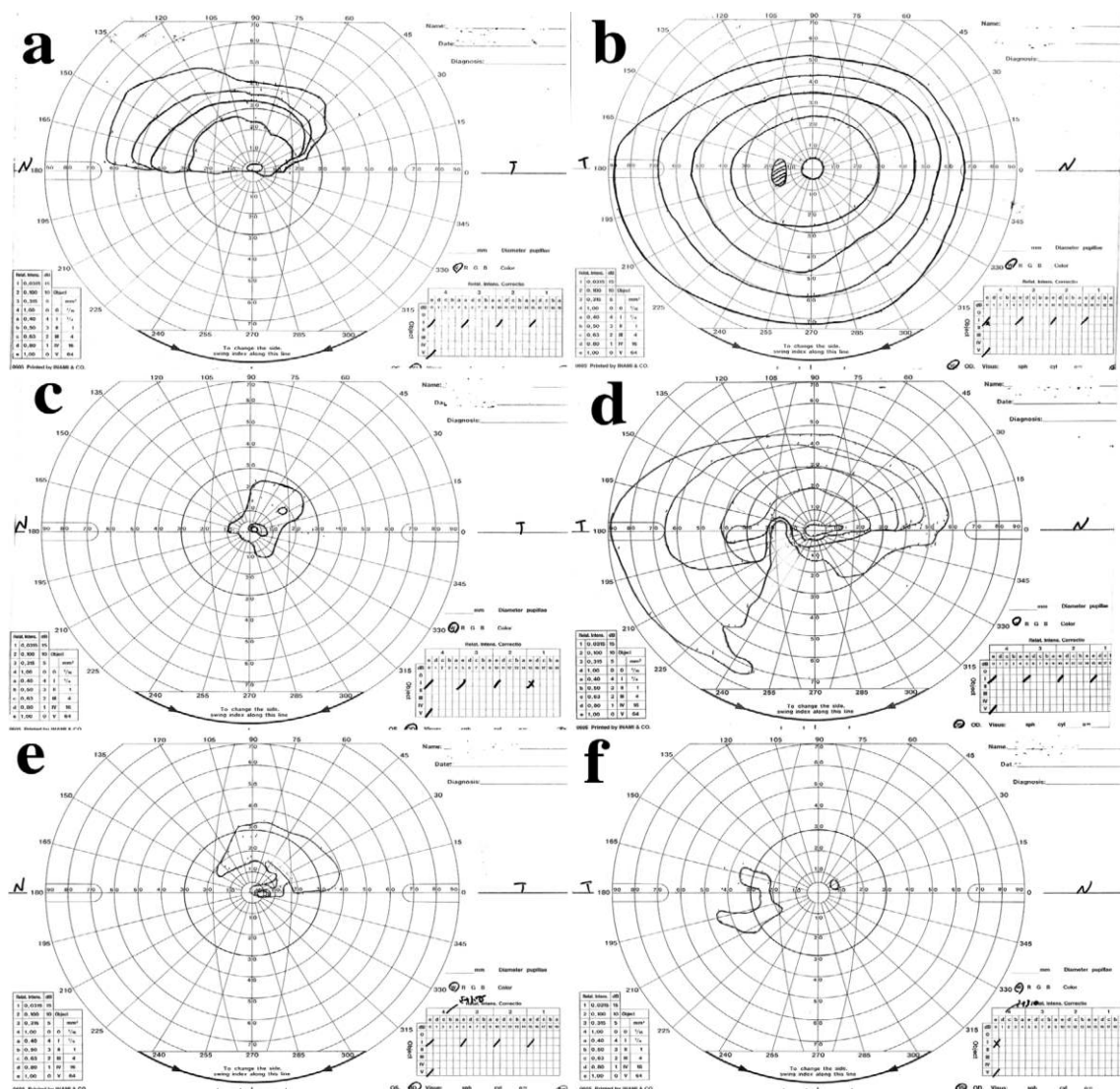


図 2 Goldmann 動的視野の経時的変化。

- a : 6 月 23 日, 右眼. 水平半盲がある。
 b : 6 月 23 日, 左眼. 異常はない。
 c : 7 月 17 日, 右眼. 再入院時. 視野欠損の進行がある。
 d : 7 月 17 日, 左眼. 再入院時. 鼻側下四分の一の欠損がある。
 e : 10 月 30 日, 右眼. 白内障手術後. 中心視野の一部と耳上側周辺部に視野が残存している。
 f : 10 月 30 日, 左眼. 白内障手術後. 耳側周辺部に視野が残存している。

があり, 治療開始前の眼科的検査目的にて大阪府済生会泉尾病院眼科(当科)を紹介され受診した。

既往歴: 2007 年 4 月 17 日, 大腸ポリープに対し内視鏡的摘出術。

家族歴: 特記すべきことなし。

嗜好歴: 喫煙は 1 日 15 本程度を 44 年間, アルコールは日本酒 1 日 5 合を 44 年間継続している。

初診時所見: 視力は右 0.08 ($0.9 \times -2.25 \text{ D} \odot \text{cyl} - 1.0 \text{ D Ax } 90^\circ$), 左 0.3 ($1.0 \times -3.0 \text{ D} \odot \text{cyl} - 1.5 \text{ D Ax } 90^\circ$), 眼圧は右が 12 mmHg, 左が 13 mmHg であった。両眼とも前眼部および前房内は透明で, 水晶体に中等度の混濁があった。眼底に異常はなく, 視神経乳頭の境界は明瞭で色調は正常であった。

経過: 内科の診察で間質性肺炎, 甲状腺疾患, 自己免疫性肝炎, 糖尿病, 抑うつ症状が除外されたため, 5 月 8 日からペグインターフェロンアルファ-2b(ペグイントロン®) $80 \mu\text{g}$ の週 1 回の皮下注射およびリバビリン(レベトール®) 600 mg/日 の内服が開始となった。眼科的には投与後 4 週目の定期診察時には自覚症状, 他覚所見ともに異常はなかったが, 約 6 週後の 6 月 19 日頃から右眼の視力低下を自覚し症状の改善がみられないため, 6 月 23 日に当科を受診した。

6 月 23 日の視力は右 ($0.5 \times -2.25 \text{ D} \odot \text{cyl} - 1.25 \text{ D Ax } 90^\circ$), 左 ($1.0 \times -3.0 \text{ D} \odot \text{cyl} - 0.5 \text{ D Ax } 90^\circ$) と右眼の矯正視力が低下していた。前眼部および中間透光体は初診時と比較して変化がなかった。眼底には, 網膜出血

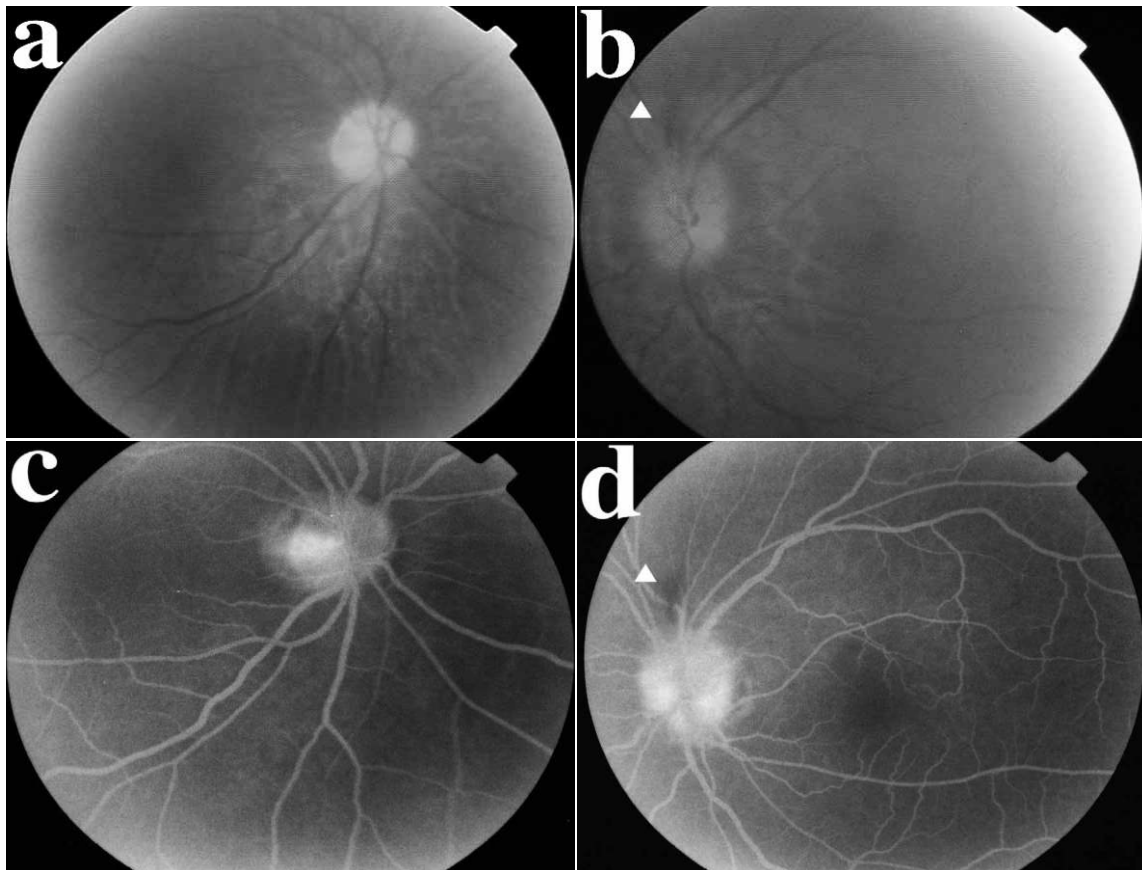


図 3 7 月 20 日の眼底および蛍光眼底造影所見。

- a : 右眼。視神経乳頭の色調は軽度蒼白であり浮腫は軽減している。矯正視力は 0.2 である。
 b : 左眼。視神経乳頭の浮腫の増悪とはけ状の網膜出血(矢頭)がある。矯正視力は 0.8 である。
 c : 右眼の蛍光眼底造影。視神経乳頭の耳側に色素の過蛍光がわずかにある。
 d : 左眼の蛍光眼底造影。視神経乳頭全体から色素の過蛍光と漏出がある。はけ状の網膜出血(矢頭)の部位は低蛍光である。

や軟性白斑はなかったが、右眼の視神経乳頭の辺縁は不鮮明で浮腫があった(図 1 a)。左眼には視神経乳頭の上方に部分的な浮腫があった(図 1 b)。

蛍光眼底造影検査を行ったところ、右眼では造影早期から視神経乳頭の下半分に色素の過蛍光と漏出がみられ(図 1 c)、左眼では視神経乳頭全体の過蛍光がみられたが漏出はなかった(図 1 d)。Goldmann 動的視野検査では、右眼に水平半盲がみられた(図 2 a)。左眼に異常はなかった(図 2 b)。中心フリッカ検査では、右眼が平均 31.9 Hz、左眼が平均 40.4 Hz と右眼の軽度低下がみられ、右眼の相対的入力瞳孔反射異常(以後 RAPD)は陽性であった。

全身検査所見：頭部磁気共鳴画像(MRI)および心電図は正常であった。採血にて白血球数 4,300/ μ l、赤血球数 398 万/ μ l、血色素量 13.8 g/dl、血小板数 20.6 万/ μ l、血糖 93 mg/dl、フォンビルブラント因子、抗カルジオリピン抗体、抗核抗体、ループスアンチコアグラントは陰性であった。赤沈の亢進はなかった。

両眼の前部虚血性視神経症の診断にて即日入院の上、プレドニゾロン 60 mg の点滴投与と循環改善薬(カリク

ロモン[®])およびビタミン B₁₂(メチコバル[®])の内服を開始した。プレドニゾロンの投与は 60 mg を 3 日間行った後、40 mg に減量し 3 日間行った。その後 30 mg を内服で 3 日間行い、20 mg に減量した時点で退院となった。7 月 9 日の退院後の視力は、右 (0.7 $\times$ -2.75 D $\subset$ cyl-1.0 D Ax 90 $^{\circ}$)、左 (1.0 $\times$ -2.5 D $\subset$ cyl-0.75 D Ax 90 $^{\circ}$)で、両眼の視神経乳頭の浮腫の程度は不変であった。中心フリッカ値は右眼が平均 35.0 Hz、左眼が平均 42.5 Hz であった。前部虚血性視神経症の発症を引き起こすような動脈炎や、動脈硬化、糖尿病、高血圧などの循環障害を引き起こしうる疾患がなかったことからインターフェロンが発症原因と推察し、内科主治医に連絡をとり 7 月 11 日をもってベグインターフェロンアルファ-2b およびリバビリンの投与を中止した。ベグインターフェロンアルファ-2b は中止までに計 10 回投与されていた。

プレドニゾロンは徐々に漸減し、循環改善薬、ビタミン B₁₂を内服していたが、7 月 20 日の視力は右 (0.2 $\times$ -2.25 D $\subset$ cyl-1.0 D Ax 90 $^{\circ}$)、左 (0.8 $\times$ -2.25 D $\subset$ cyl-0.75 D Ax 90 $^{\circ}$)と両眼の矯正視力の低下が進行した。右

眼の視神経乳頭の色調は軽度蒼白で、乳頭下方にあった浮腫は軽減していたが(図 3 a), 左眼の視神経乳頭の浮腫が増悪し、上方にはけ状の網膜出血がみられた(図 3 b). 左眼の RAPD は陽性であった. 蛍光眼底造影検査で右眼は色素の過蛍光が耳側にわずかにみられるのみであったが(図 3 c), 左眼は造影早期から視神経乳頭全体から色素の過蛍光と漏出がみられた(図 3 d). Goldmann 動的視野検査にて、右眼の視野欠損の進行(図 2 c)と、左眼の鼻側下四分の一の欠損(図 2 d)がみられた. 前部虚血性視神経症の増悪と診断し 7 月 21 日に入院の上、プレドニゾロン 60 mg の点滴投与を開始した. プレドニゾロンは 60 mg を 7 日間行った後、内服にて 40 mg を 3 日間、30 mg を 3 日間、20 mg を 3 日間行い、15 mg に減量した時点で退院となったが、左眼の矯正視力の低下および視野欠損は進行した. 8 月 15 日の退院後の視力は、右 0.1 (0.3 × -4.0 D), 左 0.02 (0.03 × -2.25 D) で、前眼部および前房内は透明であったが、白内障が進行した. 眼底は両眼とも視神経乳頭の浮腫は消失し、辺縁は整であったが色調は蒼白であった. 中心フリッカ値は右眼が平均 28.3 Hz, 左眼は測定不能であった. プレドニゾロンは徐々に漸減し、9 月 12 日に中止した. その後は循環改善薬およびビタミン B₁₂ の内服のみにて経過観察を行っていたが、白内障が進行したため、9 月 18 日および 25 日に超音波水晶体乳化吸引術および眼内レンズ挿入術を両眼に施行した. 手術後に行った Goldmann 動的視野検査では、右眼は中心視野の一部と耳上側に視野が残存し(図 2 e), 左眼では耳側周辺部に視野が残存するのみとなっていた(図 2 f). 11 月 30 日の視力は右 (1.0 × -1.5 D), 左 0.01 (矯正不能) で、視神経乳頭は両眼とも辺縁は整であるが色調は蒼白(図 4 a, b)であり、ひきつづき循環改善薬およびビタミン B₁₂ の内服のみにて経過観察を行っている.

Ⅲ 考 按

インターフェロンの C 型慢性肝炎における主な作用機序としては、ウイルスの mRNA の分解および蛋白質合成阻害による抗ウイルス作用があり、その他にも免疫調節作用、アポトーシスによる感染細胞の排除、抗悪性腫瘍作用がある¹⁾. リバビリンはプリン体系核酸構造類似体で、種々のウイルスに対し幅広い抗ウイルス活性を示し、インターフェロンとの併用により良好な成績をおさめている²⁾.

インターフェロンの重大な副作用として間質性肺炎、抑うつ、糖尿病、甲状腺炎、自己免疫現象による症状の発症などがあり¹⁰⁾、眼科的には網膜出血および軟性白斑を主な病変とするインターフェロン網膜症について多数の報告がある^{3)~8)}. 網膜症以外では、C 型慢性肝炎に対するインターフェロンの投与中に Vogt-小柳-原田病を発症した報告¹¹⁾¹²⁾¹³⁾や前部虚血性視神経症を発症した報

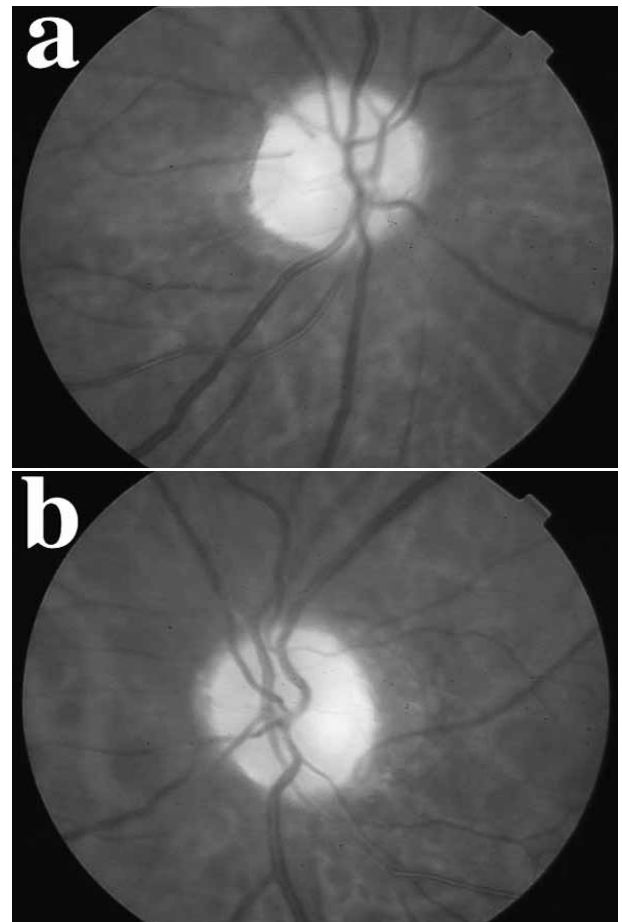


図 4 11 月 30 日の眼底所見.

- a : 右眼. 視神経乳頭の色調は蒼白である. 矯正視力は 1.0 である.
b : 左眼. 視神経乳頭の色調は蒼白である. 視力は 0.01 (矯正不能) である.

告^{9)13)~20)}がある. 本邦でのインターフェロンによる前部虚血性視神経症の発症については、篠原ら⁹⁾の報告のみである. 篠原らはインターフェロン α による前部虚血性視神経症についての報告をしており、ペグインターフェロンによる前部虚血性視神経症の報告は Sene ら¹³⁾, Vardizer ら¹⁹⁾, Chan²⁰⁾ の 3 報告のみで本邦では報告がない(表 1).

前部虚血性視神経症は、短後毛様動脈の急激な循環障害により、視神経乳頭部以前の視神経が虚血に陥った状態で、動脈炎性と非動脈炎性がある. 本邦では側頭動脈炎による動脈炎性のものは少なく、糖尿病、高血圧、動脈硬化などの原因による非動脈炎性のものが多く、比較的高齢者の片眼に発症することが多い²¹⁾. 過去の報告ではインターフェロンによる前部虚血性視神経症の発症年齢は 40~64 歳(平均値 $\pm$ 標準偏差: 52 ± 9 歳, 表 1)と比較的若く、本症例では 64 歳と平均発症年齢よりも高齢であったが、インターフェロン投与開始前の内科の診察で糖尿病、高血圧、動脈硬化などの循環障害を引き起こしうる疾患はなかった. また、採血にてフォンビルブラ

ント因子、抗カルジオリピン抗体、抗核抗体、ループスアンチコアグラントは陰性であったことから自己免疫疾患の存在は除外された。そこでペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法が開始となったが、投与開始から6週目に両眼の前部虚血性視神経症を発症した。過去の報告からの検討で、インターフェロンの投与から前部虚血性視神経症の発症までの期間は投与開始後1~32週(平均値±標準偏差:16±11週,表1)であった。インターフェロンによる前部虚血性視神経症の病態として、インターフェロンの投与によりサイトカインが血管の炎症反応を惹起して虚血を引き起こす機序¹⁷⁾や自己抗体の産生によって免疫複合体が視神経周囲血管に沈着することによる虚血の機序¹⁴⁾¹⁷⁾が考えられている。またラットを用いた実験で、インターフェロンの投与により白血球の血管壁への粘着能が増加し、微小血管に捕捉されることによって循環障害を起こすという報告²²⁾があることから、白血球の血管壁への粘着能の増加も短後毛様動脈に虚血を引き起こす可能性があると考えられる。Hayrehら²³⁾は夜間低血圧の存在と虚血性視神経症の関連について述べているが、本症例では夜間の血圧を測定しておらず、関連性は不明であった。

インターフェロンによる前部虚血性視神経症に対する治療として発症原因がインターフェロンによるものと特定できた時点で中止とすることは、インターフェロンの中止により視力改善が得られた報告¹⁵⁾¹⁸⁾²⁰⁾があることから治療の原則であると考えられる。また、一度中止したインターフェロンを再開することによって症状の増悪がみられた報告¹⁴⁾があることから、たとえインターフェロンの投与を中止して眼科的症状が軽快したとしても安易に再開するべきではないと考えられた。本症例では両眼の前部虚血性視神経症と診断し入院治療を開始したとき、まずMRIや採血など全身の検索を行ったが明らかな異常は見つからず発症原因がペグインターフェロンと推定できた時点で中止とした。しかし、ペグインターフェロンおよびリバビリンの中止後も視力低下および視野欠損は進行した。過去の報告でもインターフェロンもしくはペグインターフェロンの中止後も視力低下および視野欠損が進行したという報告がある¹⁷⁾¹⁹⁾。本症例でペグインターフェロンの中止後も視力低下および視野欠損が進行した理由として、体内での消失半減期が2~5時間のインターフェロンと比較してペグインターフェロンでは半減期が40時間程度と長いため、白血球、赤血球および血小板への影響が中止後も持続したのではないかと¹⁾と考えられた。

副腎皮質ステロイド薬の主な作用機序として抗炎症作用および免疫抑制作用があるが、本症例ではインターフェロンによる免疫機構の障害が考えられることと視神経の浮腫を改善させる目的にて、プレドニゾロン60mgからの漸減療法と循環改善薬およびビタミンB₁₂の内服

を行ったが、両眼の視力低下および視野欠損は進行し、最終的に白内障手術および眼内レンズの挿入後の右眼の矯正視力は1.0となったが、視野は中心視野の一部と耳上側に残存するのみとなり、左眼の視力は0.01(矯正不能)で視野は耳側周辺部に残存するのみとなった。過去の報告でもインターフェロンの中止と同時に高濃度の副腎皮質ステロイド薬の全身投与を行った報告がある⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁹⁾が、視力および視野の予後は決して良いとはいえない。副腎皮質ステロイド薬以外では血小板凝集抑制薬であるベラポロストナトリウム⁹⁾やアスピリン¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁹⁾、免疫抑制作用のあるシクロスポリン¹⁷⁾、抗血栓作用のあるヘパリン¹⁷⁾、血管拡張作用を有するプロスタグランジンE₁であるアルプロスタジルの投与⁹⁾などがインターフェロンの中止後に単独もしくは副腎皮質ステロイド薬と併用して投与されてきた(表1)。しかし、視力予後が不良¹³⁾¹⁷⁾な症例や、本症例と同様に視力の改善が得られても視野欠損が残存した症例⁹⁾¹⁴⁾¹⁹⁾²⁰⁾があり、今後は症例の蓄積を重ねて適切な治療法の検討を行っていく必要があると考えられた。篠原ら⁹⁾はインターフェロン網膜症に比べ前部虚血性視神経症の報告数は少なく、自覚症状がなく看過されている可能性について述べている。インターフェロンを投与する前にはあらかじめ前部虚血性視神経症を引き起こす危険因子の有無について全身の検索を行い、インターフェロンの投与開始後は視力低下などの自覚症状がなくても定期的に眼科受診を行うことの重要性が再認識された。また、前部虚血性視神経症は発症すると重篤な視力および視野障害を残すことがあるので、頻度が少なくてもこのような副作用があるということを経験した内科医にも啓蒙する必要がある。

文 献

- 1) 北村正樹: ペグインターフェロン製剤—ペグインターフェロン α -2b を中心に—. 耳展 48: 323—326, 2005.
- 2) 平松直樹, 林 紀夫: C型慢性肝炎の治療の最前線 ペグインターフェロン(インターフェロン)/リバビリン併用療法. 総合臨床 54: 512—518, 2005.
- 3) 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.
- 4) Abe T, Nakajima A, Satoh N, Koizumi T, Sakuragi S, Ono T, et al: Clinical characteristics of hepatitis C virus-associated retinopathy. Jpn J Ophthalmol 39: 411—419, 1995.
- 5) 穴田克己, 宇野敏彦, 石川明邦, 上甲武志, 大橋裕一: 広範な無灌流領域を生じたインターフェロン網膜症の1例. 臨眼 55: 1575—1579, 2001.
- 6) 浜本順次, 殿本美奈子, 河野通盛, 山田 稔, 小林淳子: C型肝炎に対するインターフェロン・リバビ

- リン併用療法中にみられた網膜症の 4 症例. 松江市立病院医学雑誌 8 : 49—53, 2004.
- 7) **Willson RA** : Visual side effects of pegylated interferon during therapy for chronic hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol* 38 : 717—722, 2004.
 - 8) **Esmali B, Koller C, Papadopoulos N, Romaguera J** : Interferon-induced retinopathy in asymptomatic cancer patients. *Ophthalmology* 108 : 858—860, 2001.
 - 9) 篠原花奈, 瀬口次郎, 曾我部由香 : インターフェロン投与中に前部虚血性視神経症を発症した 1 症例. 臨眼 59 : 699—703, 2005.
 - 10) 飯野四郎 : インターフェロン, ribavirin 治療の副作用とその対策. 内科 93 : 499—502, 2004.
 - 11) **Kasahara A, Hiraide A, Tomita N, Iwahashi H, Imagawa A, Ohguro N, et al** : Vogt-Koyanagi-Harada disease occurring during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 39 : 1106—1109, 2004.
 - 12) **Touitou V, Bodaghi B, Cassoux N, Tran THC, Rao NA, Cacoub P, et al** : Vogt-Koyanagi-Harada disease in patients with chronic hepatitis C. *Am J Ophthalmol* 140 : 949—952, 2005.
 - 13) **Sene D, Touitou V, Bodaghi B, Saadoun D, Perlemuter G, Cassoux N, et al** : Intraocular complications of IFN- α and ribavirin therapy in patients with chronic viral hepatitis C. *World J Gastroenterol* 13 : 3137—3140, 2007.
 - 14) **Purvin VA** : anterior ischemic optic neuropathy secondary to interferon alfa. *Arch Ophthalmol* 113 : 1041—1044, 1995.
 - 15) **Shahidullah AB, Cerulli MA, Berman DH** : Interferon may cause retinopathy during hepatitis therapy. *Am J Gastroenterol* 90 : 1543, 1995.
 - 16) **Norcia F, Maria AD, Prandini F, Redaelli C** : Natural interferon therapy : optic nerve ischemic damage? *Ophthalmologica* 213 : 339—340, 1999.
 - 17) **Lohmann CP, Kroher G, Bogenrieder T, Spiegel D, Preuner J** : Severe loss of vision during adjuvant interferon alfa-2 b treatment for malignant melanoma. *Lancet* 353 : 1326, 1999.
 - 18) **Gupta R, Singh S, Tang R, Blackwell TA, Schiffman JS** : Anterior ischemic optic neuropathy caused by interferon alpha therapy. *Am J Med* 112 : 683—684, 2002.
 - 19) **Vardizer Y, Linhart Y, Loewenstein A, Garzoni H, Mazawi N, Kesler A** : Interferon- α -associated bilateral simultaneous ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 23 : 256—259, 2003.
 - 20) **Chan JW** : Bilateral non-arteritic ischemic optic neuropathy associated with pegylated interferon for chronic hepatitis C. *Eye* 21 : 877—878, 2007.
 - 21) 宮崎茂雄 : 若年者にも発症する虚血性視神経症. あたらしい眼科 20 : 1057—1062, 2003.
 - 22) **Nishiwaki H, Ogura Y, Miyamoto K, Matsuda N, Honda Y** : Interferon alfa induces leukocyte capillary trapping in rat retinal microcirculation. *Arch Ophthalmol* 114 : 726—730, 1996.
 - 23) **Hayreh SS, Zimmerman B, Podhajsky P, Alward WLM** : Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 117 : 603—624, 1994.