

## 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

中馬 智巳<sup>1)</sup>, 直井 信久<sup>2)</sup>, 澤田 惇<sup>2)</sup>, 河野 鐵<sup>3)</sup>, 重平 正文<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>古賀総合病院眼科, <sup>2)</sup>宮崎医科大学医学部眼科学教室, <sup>3)</sup>古賀総合病院内科

### 要 約

我々は、インターフェロン投与を受けたC型慢性活動性肝炎、B型慢性肝炎、腎癌の患者50人について眼科的検査を行い、インターフェロンが網膜に及ぼす影響を、血球減少率、全身疾患との関連性について検討した。その結果、投与された患者の46%に出血、軟性白斑を主体とした網膜症を認めた。出血のみが見られたものがそのうちの14名28%、軟性白斑のみが見られたものが5名10%、出血と軟性白斑の両方が見られたものが4名8%であった。これらの網膜症は一過性の経過をたどった。

また、網膜動脈分枝閉塞症を1例に、微小血管瘤を1例に認めた。網膜症発症群では非発症群に比べ、インターフェロン投与中の赤血球の減少率が大きかった ( $p < 0.05\%$ )。糖尿病、高血圧、動脈硬化性網膜症、貧血を合併する患者では、網膜症の発症率が高かった。(日眼会誌 98:616-621, 1994)

キーワード：インターフェロン、網膜症、軟性白斑、網膜出血、赤血球減少

### Interferon-induced Retinal Changes

<sup>1)</sup>Tomomi Chuman, <sup>2)</sup>Nobuhisa Nao-i<sup>2)</sup>, Atsushi Sawada,

<sup>3)</sup>Tetsu Kawano and <sup>3)</sup>Masafumi Shigehira

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Koga General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Ophthalmology, Miyazaki Medical College

<sup>3)</sup>Department of Internal Medicine, Koga General Hospital

### Abstract

Fifty patients treated with interferon for chronic type C hepatitis, chronic type B hepatitis and renal cell carcinoma were examined for retinal complications. Retinal hemorrhages or cotton wool spots were observed in 23 (46%) of the patients. Retinal hemorrhages without cotton wool spots were found in 14 patients, cotton wool spots without retinal hemorrhages in 5 patients, and both hemorrhages and cotton wool spots in four patients. These findings were potentially reversible. There was one case of branch retinal artery occlusion and one case

with microaneurysm. Red blood cell count decreased significantly in the patients with retinopathy compared with those without retinopathy ( $p < 0.05\%$ ). Patients with diabetes, hypertension, retinal arterial sclerosis, and anemia were at risk for retinopathy. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:616-621, 1994)

Key words: Interferon, Retinopathy, Cotton wool spots, Retinal hemorrhage, Red blood cell decrease

### I 緒 言

インターフェロンは糖蛋白の一種で、抗ウイルス作用、免疫調節作用、抗増殖作用を有するサイトカインである。インターフェロンは、我が国では1985年に悪性黒色腫と膠芽腫の2疾患の治療薬として認可された。その後、1986年にB型慢性肝炎に対して、次いで多発性骨髄腫、腎臓癌などの悪性疾患の治療に対して健保の適応が認められてきた。1992年に、その抗ウイルス作用によりC型慢性活動性肝炎に使用されるようになってから、その使用量が急増し、1992年度、1993年度においては、インターフェ

ロン投与の約80%がC型慢性活動性肝炎に対してなされている。また、眼科的にもインターフェロンの新生血管退縮作用に期待して、加齢性黄斑変性症の網膜下新生血管板<sup>1)2)</sup>や糖尿病網膜症の新生血管の退縮への応用<sup>3)</sup>が主に米国において試みられている。

インターフェロンの使用量の急増とともに、精神症状、間質性肺炎、甲状腺炎、自己免疫性肝炎、SLE、糖尿病、血小板減少症、慢性関節リウマチといった副作用が問題となってきている<sup>4)</sup>。また、使用当初は認識されていなかったが、眼科的な副作用の報告もなされてきた<sup>2)5)6)</sup>。

我々は、インターフェロン投与を受けた50人について

別刷請求先：889-16 宮崎県宮崎郡清武町大字木原 5200 宮崎医科大学眼科学教室 中馬 智巳  
(平成5年8月12日受付, 平成6年2月17日改訂受理)

Reprint requests to: Tomomi Chuman, M.D. Department of Ophthalmology, Miyazaki Medical College, 5200 Kihara, Kiyotake-machi, Miyazaki-Gun Miyazaki-ken 889-16, Japan

(Received August 12, 1993 and accepted in revised form February 17, 1994)

眼科の検査を行い、その網膜症の発症頻度、また、その発症要因を発症群、非発症群に分けて比較検討したのでここに報告する。

## II 対象および方法

対象は、1992年2月～1993年4月まで古賀総合病院、宮崎医科大学附属病院、済生会日向病院でインターフェロン投与を受けた男性39名、女性11名、計50名である。投与対象疾患は、C型慢性活動性肝炎45名、B型慢性肝炎1名、腎臓癌4名で、投与開始後1か月以上経過しており、投与終了後3か月以内に眼科検査を行うことができた患者を対象とした。投与薬剤の内訳は、遺伝子組み換え型IFN(インターフェロン)- $\alpha$ 2aが12名、同IFN- $\alpha$ 2bが16名、天然型IFN- $\alpha$ が21名、同IFN- $\beta$ が1名であった。投与量は、C型慢性活動性肝炎に対しては、症例により最初の2週間に連続600～1,000万単位投与し、計6か月間300～1,000万単位週に3回投与を続けた。B型慢性肝炎1名に対しては最初の2週間に連続1,000万単位投与し、計6か月間600万単位週に3回投与を続けた。腎臓癌に対しては、最初の2週間に連続300万単位投与し、その後同量を週に1～2回投与を続けた。対象の中には、糖尿病6名、境界型糖尿病1名、高血圧5名、高血圧と糖尿病を持つ患者1名、貧血4名の患者が含まれていた。高血圧の患者は食事療法のみ指導されている軽症例、もしくは降圧剤の投与でコントロール良好な症例であり、また、糖尿病の患者は、投与前に網膜症のなかった1例の境界型糖尿病を含め、HbA1cが6.0前後のコントロール良好なものが5例、HbA1cが7.0以上のコントロール不良なものは3例であった。貧血の患者は、4名ともHbが10g/dl前後の軽度の貧血症例であった。各症例とも投与前、投与後1週間目、2週間目、3週間目、その後1か月置きに血液、生化学的検査を行った。対象患者に対しては、視力、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定などの眼科一般検査を行った後、散瞳して眼底検査を行った。異常の有無にかかわらず、眼底写真を撮影し、眼底に異常の認められた症例では適宜蛍光眼底検査を行った。眼科検査は、初めて受診した月から2週間目、その後は1か月ごとに行った。投与前から観察できた17症例(34%)では投与後1週間目、2週間目、3週間目、その後1か月置きに眼底検査を行った。眼底検査で網膜出血または軟性白斑が見られた場合にインターフェロン網膜症陽性とした。糖尿病患者など出血、白斑が投与前から存在する場合は、出血、白斑の明らかな増加、あるいは新しい出現をもってインターフェロンの影響のある症例と考えた。

## III 結果

眼科検査の結果、23名(46%)にインターフェロンによる影響と考えられる網膜症を認めた。眼底所見の頻度

を表1に示す。網膜出血(図1)が見られたものがそのうちの14名28%、軟性白斑(図2)が見られたものが5名10%、出血と軟性白斑の両方が見られたものが4名8%であった。また、網膜動脈分枝閉塞症を1例に認めた。さらに蛍光眼底造影で微小血管瘤を1例に確認し、静脈の怒張(図3)を3名に認めた(表1)。この眼底造影で微小血管瘤を1例に確認し、静脈の怒張(図3)を3名に認めた(表1)。これらの病変はC型慢性活動性肝炎の患者の42%に、腎臓癌の患者では4名中全例に認められた。使用した薬剤別では、遺伝子組み換え型IFN- $\alpha$ 2aの12名中5名41.7%、遺伝子組み換え型IFN- $\alpha$ 2bの16名中9名56.2%、天然型IFN- $\alpha$ の21名中9名42.9%、天然型IFN- $\beta$ の1名中0名に網膜病変が認められた。

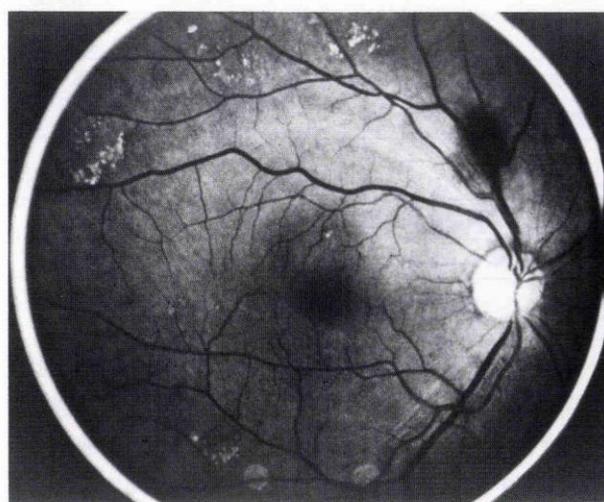


図1 61歳男性、投与後4か月目に眼底検査を施行したところ、網膜出血を認めた。  
DM(-), HT(-)

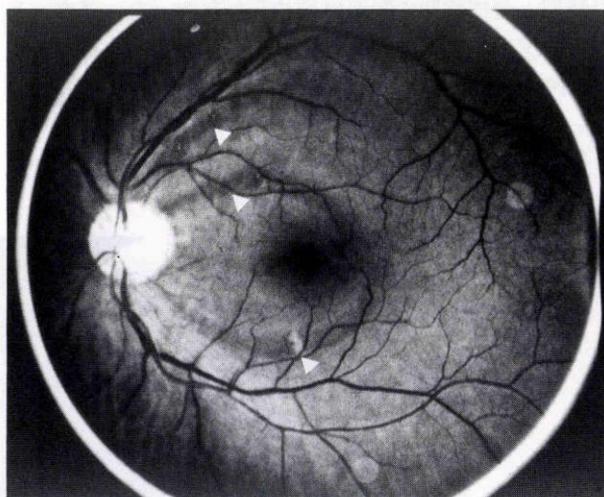


図2 57歳男性、投与後5か月目に眼底検査を施行したところ、軟性白斑とそれによる視神経線維束欠損を認めた。  
DM(-), 内服にてコントロール良好なHT(+)

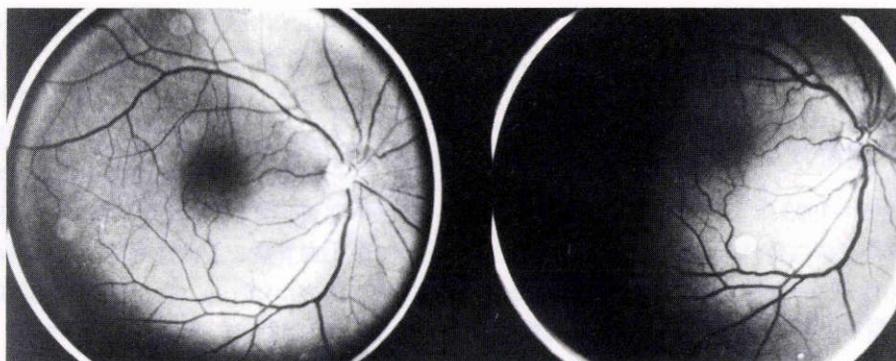


図3 52歳女性, DM (-), HT (-), RBC  $465 \times 10^4$ , Hct 42%, Hb 14 g/dl, WBC 4200, plt.  $10.8 \times 10^4$ , glu 99 mg/dl.

左: 投与前, 軽度の網膜静脈の拡張を認めた。右: 投与後2週間, さらに網膜静脈の拡張を認めた。

表1 インターフェロン投与後に見られた眼底所見

眼底所見	n=50	
	発症人数	発症率
出血(点状または斑状出血)のみ	14名	28%
軟性白斑のみ	5名	10%
出血と軟性白斑	4名 計23名	8% 計46%
その他(網膜動脈分枝閉塞症)	1名	
(微小血管瘤)	1名	

インターフェロンにより, 赤血球, 白血球, 血小板減少が起こる。赤血球, 白血球, 血小板数は2~3週目に最低値となることが多いが, その最低値と投与前値とから血球減少率を求め, 発症群と非発症群の間に差があるかを検定した(表2)。その結果, 赤血球の減少率に有意差を認められたが ( $p < 0.05$ ), 白血球, 血小板には認められなかった。また, 網膜出血と血小板減少率との間に有意差は見られなかった。その他, GOT, GPTの減少した時期と発症時期に関連は認められなかった。また, 抗原抗体反応が生じている可能性から, 網膜症を発症した10例の補体値, 抗核抗体を検査したが異常は認められなかった。

次に, 全身疾患との関連を検討した。今回, 我々が検

表2 血球減少率の統計学的検討

	発症群 n=23	非発症群 n=27	有意差
赤血球減少率	$10.3 \pm 1.8$	$6.6 \pm 0.9$	$p < 0.05$
白血球減少率	$34.0 \pm 3.5$	$35.8 \pm 1.9$	N.S
血小板減少率	$39.0 \pm 3.0$	$33.6 \pm 1.9$	N.S

査を行った50名の対象の中には境界型糖尿病1例を含む7名の糖尿病患者が含まれていたが, そのうち投与前に網膜症を認めていた2名では著明に出血が増加し, 糖尿病網膜症が明らかに悪化した。また, 5名では投与前に網膜症がなかったが, 投与後に網膜出血を3名に, 網膜出血と軟性白斑を1名に認めた。高血圧の加療中で血圧のコントロール良好の患者が5名いたが, そのうちの4名80%に網膜症を認めた。網膜出血を認めたのはそのうち1名で, 網膜出血と軟性白斑を2名に, 軟性白斑を1名に認めた。また, 糖尿病と高血圧を持つ患者1名では網膜出血と軟性白斑を認めた。貧血がある患者では, 4名中3名75%に網膜病変を認めた。うち, 2名に軟性白斑が多発し, 1名に斑状出血を認めた。この貧血の4名のうち, 3名は腎臓癌の患者であった。発症群のうち, 動脈硬化性変化がScheie分類S1以上であったものは85%で, 非発症群の25%に比べ高い確率で動脈硬化性病

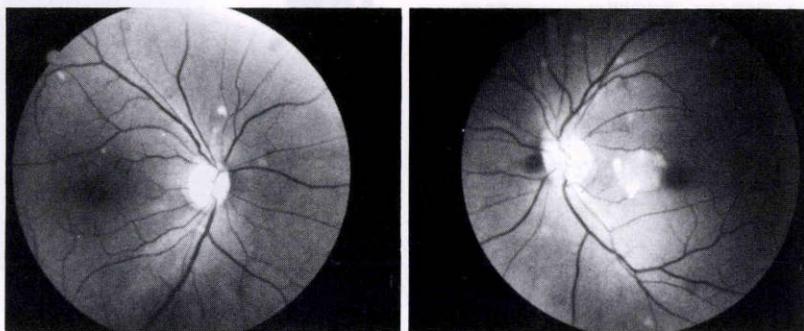
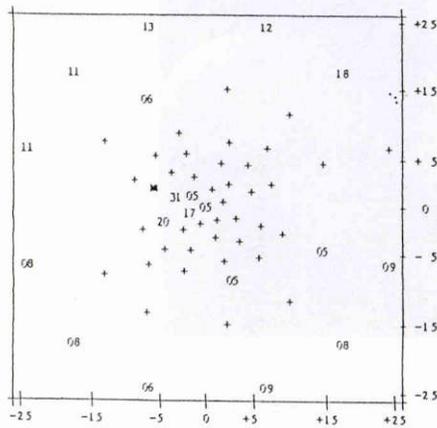
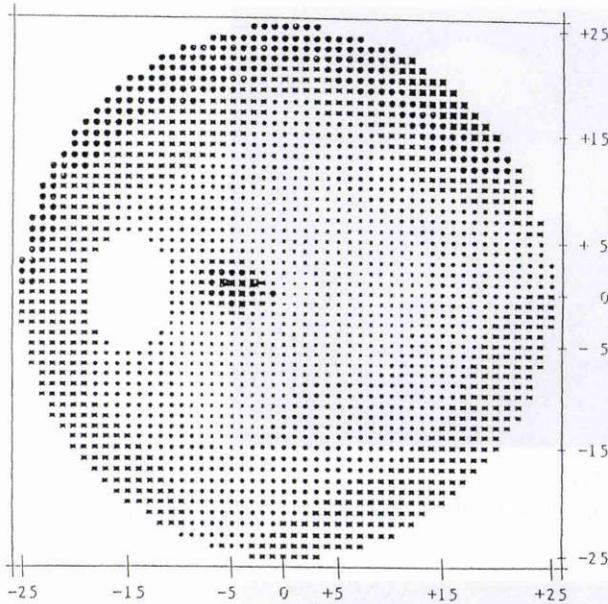


図4 症例1の眼底写真。

右眼に軟性白斑と網膜出血。左眼に軟性白斑, 網膜出血, 網膜動脈分枝閉塞症を認めた。



	HS	HD	LV	CLV	Q*	SF.	RF
NORMAL		-2...+2	0...+6	0...+4	-3...+7	0...+2	
PHASE 1	24.1	5.1	43.3		(9.2)		0
PHASE 2	23.4	5.8	50.2		(7.5)		0
MEAN	23.7	5.5		44.0	(8.5)	1.7	0

図5 症例1. 左眼.

1993年4月1日(初診時)の静的視野(オクトパス, 31プログラム)にて網膜動脈閉塞領域に一致して傍中心暗点を認めた.

変が認められた.

次に, 網膜動脈分枝閉塞症と糖尿病網膜症が著明に悪化した2症例を提示する.

症例1: 53歳男性で, 5年ほど前から軽度の高血圧を指摘されていた. C型慢性活動性肝炎のため, 1992年12月末からインターフェロン投与が開始されたが, その1か月後から左眼の霧視を自覚していた. その2か月後, 車を運転中に急に左眼の傍中心暗点を自覚した. 1993年3月30日, 宮崎医科大学附属病院眼科を受診の際, 左眼の後極部に網膜動脈分枝閉塞症を認め, また両眼に出血, 軟性白斑が認められた(図4). その時の矯正視力は右が1.2, 左が0.9, 静的視野(オクトパス31プログラム)では図5のような傍中心暗点を認めた. そのため, インターフェロン投与を中止した. その1か月後の矯正視力は右が1.2, 左が1.2. 静的視野では依然傍中心暗点が認められている. 本例では糖尿病は認められなかった.

症例2: 54歳男性. 1992年1月に糖尿病と診断され, 同月から宮崎医科大学附属病院眼科を初診, その後定期的に経過観察を受けていた. 初診時の矯正視力は両眼1.2, 両眼網膜に斑状出血, 軟性白斑が散見されていた(図6). 同年8月からC型慢性活動性肝炎のため, 遺伝子組み換え型IFN- $\alpha$ 2bの投与が開始されたが, その1か月後から網膜出血が著明に増加してきた(図7, 8).

#### IV 考 按

インターフェロンの全身的な副作用として, 感冒様症状, 倦怠感, 発熱, 白血球減少, 血小板減少, 貧血, 胸痛, 不整脈, めまい, 蛋白尿, 体重減少, 嘔気, 下痢, 甲状腺炎や多発性関節炎などの自己免疫疾患, 発疹, 皮膚乾燥症, 脱毛, 抑鬱状態など多彩な症状が報告されている<sup>4)</sup>. 眼科的な合併症としては, 現在までに網膜症の他, 動眼神経麻痺, 急性の角膜移植拒絶反応, 2例のhypertrichosis, 乳頭浮腫の報告がある<sup>2)</sup>. 網膜症については, Guyerら<sup>2)</sup>が1993年に10名の発症例(投与対象疾患は, 各種悪性腫瘍5例, 黄斑変性症など眼科の疾患5例)を報告しており, その全例に軟性白斑を認め, その

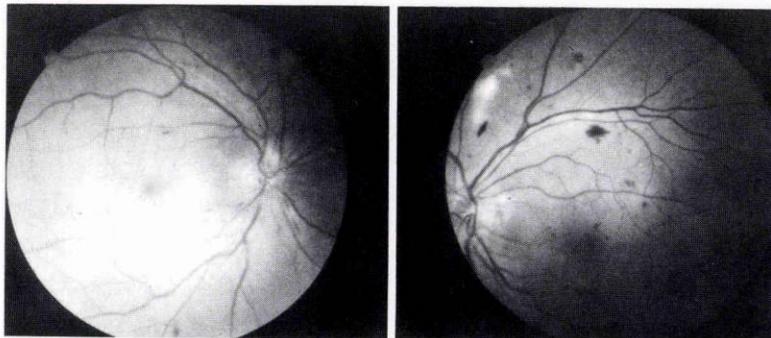


図6 症例2.

1993年4月28日(投与前)の眼底写真. 右眼に斑状出血, 微小血管瘤, 左眼に斑状出血, 軟性白斑を認めた. また, 左眼乳頭上部に有髄線維を認めた.

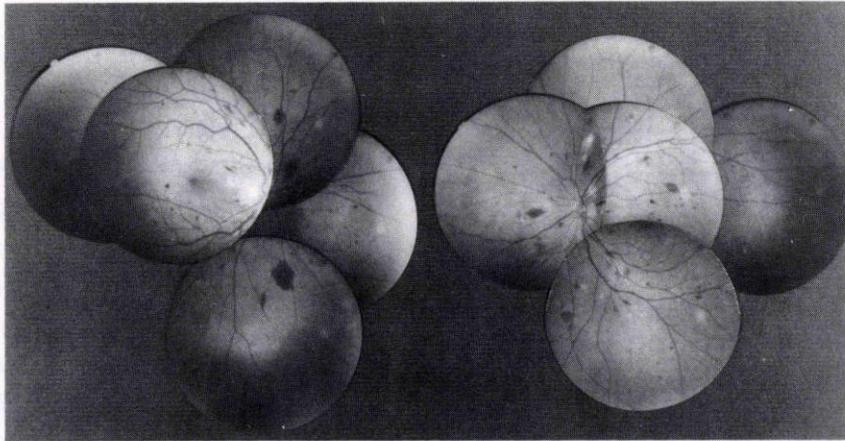


図7 症例2.

1993年9月29日（投与後1.5か月）の眼底写真，軟性白斑，しみ状に広がった網膜出血の増加を認めた。

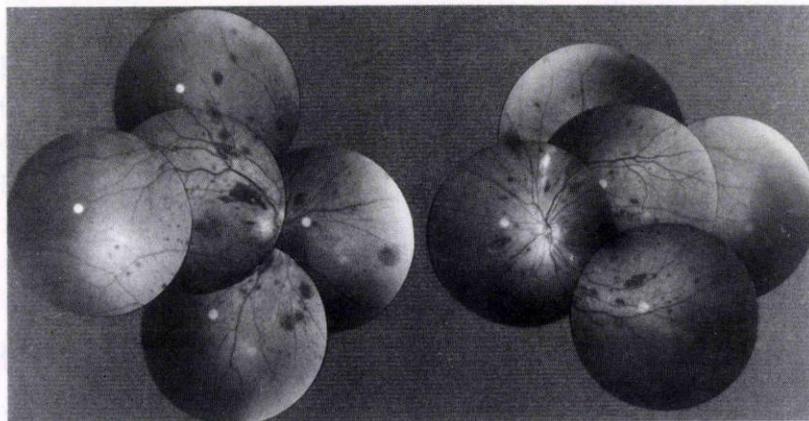


図8 症例2.

1993年11月10日（投与後3か月）の眼底写真，さらに網膜症は悪化した。

他，網膜出血，網膜無血管帯，血管閉塞，微小血管異常などの所見を認めたとしている。

我が国におけるインターフェロンによる網膜症の最初の報告は1990年の池辺ら<sup>5)</sup>の1症例の報告で，彼らの症例では軟性白斑の出現を認めた。また，宮本ら<sup>6)</sup>はインターフェロン $\alpha$ 投与患者35例中7例（20%）に網膜出血，軟性白斑，静脈分枝閉塞などを見た。我々の患者での網膜症の発症率は46%と，宮本らの報告より高い数値であった。その理由として，我々の症例に糖尿病，高血圧（動脈硬化性網膜症），貧血といった網膜循環に影響を与え得る疾患を合併する患者が18名含まれていたことが考えられる。網膜症の発症時期については，我々の症例のうち，投与前から前向きな観察が可能であった17名ではインターフェロン開始後2週～4か月で発症が見られた。これは，投与後1か月～3か月で発症を見たとの宮本らの報告よりも幾分早期あるいは遅発性の発症があることを示している。発症した23名のうち，網膜動脈分枝閉塞症の症例以外はインターフェロン投与を続行したが，糖尿病の患者以外では投与中にもかかわらず，網膜出血の自然消退が見られた。軟性白斑は吸収されていっ

たが，2例では神経線維束欠損が残った。Guyerら<sup>2)</sup>の報告でも10例中6例で，インターフェロン中止後軟性白斑が消失，3例でインターフェロン投与継続中に軟性白斑が消失している。このように，網膜症の発症には一過性の要因があるように思われる。

インターフェロンにより網膜循環障害が生じてくるのは確かなようであるが，その原因については現在のところ推論の域をでない。阿部ら<sup>6)</sup>は，インターフェロンを投与されていないC型肝炎患者の軟性白斑と出血を伴う網膜症を2例報告している。しかし，我々が投与前からprospectiveに眼底を観察できた17例では投与前の網膜に異常は見られなかった。また，今回腎癌の患者でも網膜症を発症していること，Guyerら<sup>2)</sup>が黄斑変性症などの眼科的疾患5例を含むC型肝炎以外の疾患10例に対して，インターフェロン網膜症の発生を報告していることからC型肝炎ウイルスの関与のみでは網膜症の発症は考えにくく，インターフェロンの薬理作用により惹起された可能性が最も考えられる。

我々は，網膜症発症群と非発症群の間に発症要因となる差異があるかどうかを調べるため，血球減少率，網膜

循環に影響を与えることが考えられる疾病の合併率を比較検討した。赤血球、血小板減少は、それぞれ貧血網膜症、出血傾向を起し、網膜症発症の要因になり得る。結果的には、赤血球の減少率で網膜症発症群と非発症群の間に有意差を認めたが ( $p < 0.05$ )、白血球、血小板減少率には有意差がなかった。貧血患者では網膜出血、軟性白斑、網膜静脈拡張蛇行、さらに乳頭浮腫が見られる。病因ははっきりとはわかっていないが、網膜局所の虚血と血管—網膜柵の破綻に起因すると考えられている<sup>8)</sup>。貧血網膜症は、通常はヘモグロビン (Hb) 濃度が少なくとも正常の半分以下となった場合に発症し、Hb が 5 g/dl 以下で高頻度に見られるといわれているが<sup>9)~11)</sup>、今回の我々の症例ではインターフェロン投与後に減少した Hb 量は 1~2 g/dl が大半であり、3~4 g/dl の減少を示したのは 2 例のみであったので、貧血のみが網膜症発生の要因ではないと思われる。白血球の減少は骨髄抑制というよりは、体内分布の変化によるものといわれている<sup>4)</sup>が、今回の検討では発症群と非発症群間で差異を認めなかった。血小板減少は数日で低下し、その後の値を維持するが、一般に血小板数が 5 万/ $\mu$ l あれば出血傾向はほとんどない<sup>12)</sup>。今回の患者では、症例の中で 5 万/ $\mu$ l 以下となったものはなかった。このように赤血球、白血球、血小板減少は、それぞれ単独で網膜循環障害を引き起こす原因とすることは考えにくい、1つの引き金となっている可能性はある。

インターフェロンの副作用として、自己免疫性肝炎、全身性エリテマトーデス (SLE)、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患が見られる<sup>4)</sup>。今回見られた網膜症は SLE などの膠原病で起こる網膜症にも類似していた。自己免疫疾患でなぜ血管閉塞性網膜症が起こるのかは定かではないが、補体系が活動化されて内皮損傷が起こり、血管内血栓または白血球塞栓が生じるとの考えがある。インターフェロンの血管内皮細胞に対する抗体依存性細胞介在性細胞障害 (ADCC) 活性への影響を検討した報告では、インターフェロン  $\gamma$  でリンパ球を全身性エリテマトーデスなどの膠原病患者の血清や組織中の濃度が高くなることが知られており、膠原病の網膜症の発現にインターフェロンが関与しているのではないかと考えると興味深い。

インターフェロン投与中には抗インターフェロン抗体が出現することが知られており、これが抗原抗体反応を惹起し網膜症を発生する可能性がある。抗インターフェロン抗体の生じる割合はインターフェロンの種類で大きく異なり、遺伝子組み換え型インターフェロン  $\alpha 2a$  の投与で 15~25% に生じるのに対し、 $\alpha 2b$  では 2.4%、我々の症例には投与後 2 週間と早期で網膜症を認めた例があり、このような早期天然型  $\alpha$  では 2.1% と低率である<sup>14)</sup>。しかし、網膜症の発生頻度には各種インターフェロ

ン間で差がなかったことから、抗インターフェロン抗体が網膜症の主因であるとは考えにくい。また、我々の症例には投与後 2 週間と早期で網膜症を認めた例があり、このような早期で抗インターフェロン抗体ができるとは考え難い点からも、抗インターフェロン抗体を網膜症の原因とするには無理があろう。

今回の我々の検討から、網膜症発生の危険因子としては糖尿病、高血圧 (網膜動脈硬化症)、貧血といった網膜循環に影響を与える疾病が考えられた。Guyer ら<sup>2)</sup>の報告でも、10 例の発症例のうち 5 例 50% に境界領域の糖尿病や高血圧を持つ患者が含まれていた。したがって、これらの疾患の合併をもつ患者では十分な投与前のインフォームドコンセントを得る必要があると思われる。特に、インターフェロン投与後に糖尿病網膜症の患者の眼底に網膜出血の著しい増加を来した症例があり、眼科で眼底観察をするうえでも注意が必要であると思われる。

#### 文 献

- 1) Miller JW, Stinson WG, Folkman J: Regression of experimental iris neovascularization with systemic alpha-interferon. *Ophthalmology* 100: 9-14, 1993.
- 2) Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J, et al: Interferon-associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 111: 350-356, 1993.
- 3) Wakelee-Lynch J: Interferon may offer first drug therapy for diabetic retinopathy. *Diabetic Care* 15: 300-301, 1992.
- 4) 飯野四郎: インターフェロン (IFN) 副作用とその対策. *肝胆膵* 21: 899-904, 1990.
- 5) 池辺 徹, 中塚和夫, 後藤正雄, 酒井義生: 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.
- 6) 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  $\alpha$  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.
- 7) 阿部 徹, 小野 剛, 倉光智之, 小松真史, 政宗 研, 櫻木章三: C 型肝炎ウイルスが関与した網膜症. *臨眼* 47: 297-300, 1993.
- 8) Holt J, Gordon-Smith E: Retinal abnormalities in disease of the blood. *Br J Ophthalmol* 53: 145, 1969.
- 9) 野村菜穂子, 前田朝子, 松井博嗣, 野末陽子, 中嶋みゆき, 朽久保哲男, 他: 貧血に両眼性網膜出血を合併した 1 例について. *眼紀* 41: 355-359, 1990.
- 10) Marshall R: A review of lesions in the optic fundus in various diseases of the blood. *Blood* 14: 882, 1959.
- 11) Merin S, Freund M: Retinopathy in severe anemia. *Am J Ophthalmol* 66: 1102, 1969.
- 12) 中原一彦: 血小板減少性紫斑症. *医学と薬学* 27: 555-560, 1992.
- 13) 今西二郎: インターフェロンはどのような物質か. *臨床医* 6: 1454-1458, 1993.
- 14) 池田有成: 抗インターフェロン抗体. *臨床医* 19: 1560-1562, 1993.