

C型肝炎ウイルス関連網膜症の臨床的特徴

阿部 徹¹⁾, 中島 亜子¹⁾, 佐藤 直樹¹⁾, 小泉 敏樹¹⁾, 櫻木 章三¹⁾
 藤盛 圭太²⁾, 小野 剛³⁾, 倉光 智之³⁾, 小松 眞史³⁾, 正宗 研³⁾

¹⁾秋田大学医学部眼科学教室, ²⁾雄勝中央病院眼科, ³⁾秋田大学医学部第一内科学教室

要 約

C型慢性肝炎患者では, 原因不明網膜症が85例中27例(31.8%)に認められ, 対照群の100例中6例(6.0%)に比して有意に高率($p < 0.001$)であった。C型肝炎ウイルス(HCV)関連網膜症は, 自覚症を有する症例が6例(22.2%), 複数回の発作が8例(29.6%), 両眼性が14例(51.9%), 肝機能と密接な関係を認めた症例が16例中13例(81.3%)であった。HCV関連網膜症の眼底所見は, 後極部網膜出血21例(77.8%), 綿花状白斑9例(33.3%), 周辺部網膜出血7例(25.9%)であった(重複を含む)。ほとんどの症例では後遺症を認めなかった。後

に肝炎治療のためインターフェロンが投与された7例全例は, 網膜症が悪化した。HCV関連網膜症群の有意な危険因子は, 軽度の血小板数減少($p < 0.001$), 長期間通院($p < 0.005$), 高齢($p < 0.02$), 肝硬変の合併($p < 0.02$), 女性($p < 0.05$)および高血圧の既往($p < 0.05$)であった。(日眼会誌 99:703-709, 1995)

キーワード: 網膜症, C型肝炎ウイルス, 臨床像, 危険因子

Clinical Characteristics of Retinopathy Associated with Hepatitis C Virus

Tohru Abe¹⁾, Ako Nakajima¹⁾, Naoki Satoh¹⁾, Toshiki Koizumi¹⁾,
 Shozo Sakuragi¹⁾, Keita Fujimori²⁾, Tsuyoshi Ono³⁾, Tomoyuki Kuramitsu³⁾,
 Masafumi Komatsu³⁾ and Osamu Masamune³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Akita University School of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Ogachi Chyuou Hospital

³⁾First Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine

Abstract

Incidence of retinopathy of unknown origin was significantly high ($p < 0.001$) in chronic hepatitis C patients, i.e., 27(31.8%) of 85 cases, compared with a control group, i.e., 6 (6.0%) of 100 cases. In the hepatitis C virus (HCV) associated retinopathy group, ocular subjective symptoms were felt in 6 cases (22.2%), multiple attacks occurred in 8 cases (29.6%), biocular retinopathy occurred in 14 cases (51.9%), and a particular relation between the retinopathy and liver function was recognized in 13 (81.3%) of 16 cases. In HCV associated retinopathy, hemorrhage at the posterior pole retina were observed in 21 cases (77.8%), cotton wool patches in 9 cases (33.3%), and

hemorrhage at the peripheral retina in 7 cases (25.9%)(overlap included). In most cases there were no sequelae. In 7 cases in which interferon was administered later, all took a turn for the worse. Risk factors of HCV associated retinopathy were mild thrombocytopenia ($p < 0.001$), long-term consultation with a doctor ($p < 0.005$), advanced age ($p < 0.02$), liver cirrhosis ($p < 0.02$), being female ($p < 0.05$), and a history of systemic hypertension ($p < 0.05$). (J Jpn Ophthalmol Soc 99:703-709, 1995)

Key words: Retinopathy, Hepatitis C virus, Clinical features, Risk factors

I 緒 言

著者らは, C型慢性肝炎患者に発症し得る網膜微小血

管症をC型肝炎ウイルス(HCV)関連網膜症として報告した。その特徴は, ①綿花状白斑と網膜出血を主体とする¹⁾²⁾, ②寛解と増悪を繰り返す症例が存在する¹⁾²⁾, ③

別刷請求先: 010 秋田県秋田市本道1-1-1 秋田大学医学部眼科学教室 阿部 徹

(平成6年10月24日受付, 平成7年1月17日改訂受理)

Reprint requests to: Tohru Abe, M.D. Department of Ophthalmology, Akita University School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita-shi, Akita-ken 010, Japan

(Received October 24, 1994 and accepted in revised form January 17, 1995)

インターフェロン (IFN) の投与により増悪あるいは再燃する²⁾, ④ 肝機能と密接な関係を有する¹⁾²⁾, などである。今回, HCV 関連網膜症の発症率, 臨床像および危険因子について検討した。

II 対象と方法

1. HCV 関連網膜症の発症率

秋田大学医学部附属病院あるいは関連病院の眼科に通院した患者を対象に, レトロスペクティブな研究を行った。C型慢性肝炎患者群 (肝硬変, 肝癌合併例も含む) の85例 (男性46例, 女性39例, 年齢30~81歳, 59±12歳, 通院期間4.4±6.1年) と対照群の100例 (男性54例, 女性46例, 年齢24~84歳, 58±14歳, 通院期間4.8±5.6年) の原因不明の網膜症の発症率を比較検討した。数値は平均値±標準偏差を示している。対照群は以下のように選択した。C型慢性肝炎の各患者の任意の受診日を1日選択し, 同日に受診した他の患者を無作為に2例抽出した。合計170例について, 20歳未満と90歳以上の症例を除外し, かつ, 以下に記載する症例を除外した132例から, さらに無作為に100例選択した。

網膜症が認められても母集団から除外した症例を以下に示す。① 高血圧がコントロール不良のため, 収縮期血圧160 mmHg以上あるいは拡張期血圧95 mmHg以上の症例。② Scheie分類でS2以上で, 網膜出血は存在するが綿花状白斑を認めず, かつ, 網膜出血と肝機能の間に密接な関係を認めない症例。③ 糖尿病ないしは耐糖能異常の既往歴を有し, 微小血管瘤が認められた症例。④ ヘモグロビン (Hb) 濃度8 g/dl未満の症例。血小板 $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以下の症例。Hb濃度12 g/dl以下, かつ血小板 $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以下の症例。⑤ 出血傾向 (出血時間, 活性化部分トロンボプラスチン時間ないしプロトロンビン時間のいずれかが異常値) のある症例。⑥ 腎不全, 膠原病および寒冷凝集素症の症例。⑦ 網膜中心静脈 (分枝) 閉塞症, 網膜中心動脈 (分枝) 閉塞症, コーツ病, レーバー粟粒血管腫症, 後部ぶどう膜炎, 老人性円盤状黄斑変性, 閉塞隅角緑内障発作後, 視神経炎, 前部虚血性視神経症, 強度近視ないし眼外傷などで, 綿花状白斑ないし網膜出血を来していた症例。ただし, 病変が片眼性の場合は, 他眼について検討し母集団に加えた。⑧ IFN投与以前に網膜症が確認されておらず, 投与中に初めて網膜症を発

表1 C型肝炎ウイルス関連網膜症の症例 (1)

自覚 症状	発作 回数	片眼 両眼#	肝 機 能		網膜症の病像			インターフェロン 投与後の網膜症				
			関連	(sGPT の変化#) (IU/L)	(減少率) (%)	後極部 出血(個)	周辺部 出血(個)	綿花状 白斑(個)	後極部 出血(個)	周辺部 出血(個)	綿花状 白斑(個)	
症例1	+	1	片	+	199 → 131	34	1	—	1	—	—	—
症例2	—	1	片→片	?			1	—	—	3	—	—
症例3	—	1	片	?			1	—	—			
症例4	—	1	片	?			1	—	—			
症例5	—	1	片	—	105 → 97	8	1	—	—			
症例6	—	1	片	?			1	—	—			
症例7	—	1	片	+	367 → 200	46	1	—	—			
症例8	—	1	片→両	+	81 → 22	73	—	—	1	3	—	4
症例9	—	1	両	+	100 → 70	30	2	1	1			
症例10	+	1	両	+	190 → 114	40	—	—	5			
症例11	+	2	両	?			2	—	3			
症例12	+	頻	両→両	+	216 → 67	69	5	10	5	10	10	20
症例13	—	5	片	+	91 → 43	53	3	—	—			
症例14	—	1	片→両	+	63 → 38	40	1	—	—	—	—	2
症例15	—	1	片	+	73 → 53	27	—	1	—			
症例16	—	1	両	?			3	—	—			
症例17	+	3	両	?			—	12	—			
症例18	—	1	両	?			2	3	—			
症例19	—	2	両→両	+	112 → 30	73	3	—	1	2	—	17
症例20	—	3	片	?			1	—	—			
症例21	—	1	両→両	—	202 → 169	16	—	3	—	3	8	5
症例22	—	1	両	+	188 → 146	22	1	—	—			
症例23	—	1	両	+	88 → 42	52	1	—	4			
症例24	—	1	片	?			4	—	—			
症例25	—	1	両	—	46 → 45	2	—	2	—			
症例26	—	3	両→両	+	59 → 32	46	2	—	—	2	—	3
症例27	+	3	両	?			10	—	2			

sGPT: glutamic pyruvic transaminase

+: 該当項目を認める, —: 該当項目を認めず, ? : 検討不能。

#: 矢印の前後はそれぞれインターフェロンの投与前と後について示す

症した症例。

2. HCV 関連網膜症の臨床像

HCV 関連網膜症について、自覚症状の有無、発作回数、両眼性の有無、肝機能との関係の有無、および網膜症の所見を検討した。

肝機能との関係が存在していると定義したのは、網膜症発症時に血清 glutamic pyruvic transaminase (sGPT) 値が漸減しており、かつ、網膜症の発症3か月以内の sGPT 値の最大値から、網膜症発症時の sGPT の減少率が20%以上の症例である。

網膜症の眼底所見は、後極部網膜出血(赤道部より後極側)、周辺部網膜出血(赤道部を含み、より周辺部)および綿花状白斑について、同一観察時における最大個数をそれぞれ示した。複数回の発作を認めた症例では、網膜症が最も重症な時期について検討した。後に IFN で治療された症例(症例2, 8, 12, 14, 19, 21, 26)については、IFN 投与前の時期について検討したが、両眼性の有無と網膜症の所見については、投与前と投与中のそれぞれの網膜症が最も重症化した時期において検討した。

3. HCV 関連網膜症の危険因子

C型慢性肝炎患者群の年齢(最新受診日)、性、通院期

間、網膜細動脈硬化、高血圧の既往、糖尿病ないし耐糖能異常の既往、Hb濃度、血小板数、肝硬変について、網膜症群と非網膜症群について比較検討した。網膜細動脈硬化の程度は、同一の検者が眼底写真を Scheie 分類で判定した。Hb濃度および血小板数は、網膜症群では網膜症発症時について、非網膜症群では最新受診日について検討した。p<0.05を有意とした。

III 結果

1. HCV 関連網膜症の発症率

C型慢性肝炎患者群では、原因不明な網膜症が85例中27例(31.8%)(男性10例、女性17例)に認められ(表1, 2)、HCV 関連網膜症とした。対照群の100例中6例(6.0%)に比して有意に高率(χ^2 検定, p<0.001)であった(表3)。

2. HCV 関連網膜症の臨床像

自覚症として飛蚊症を訴えた症例が27例中6例(22.2%)で、他の主訴で受診して偶然に発見される症例の方が多かった(表1, 4)。複数回の発作を来した症例が27例中8例(29.6%)であった(表1, 4)。両眼性の網膜症は27例中14例(51.9%)に認められた(表1, 4)。網

表2 C型肝炎ウイルス関連網膜症の症例(2)

症例	年齢(歳)	性	通院期間(年)	網膜細動脈硬化(Scheie)	高血圧既往	糖尿病*	ヘモグロビン濃度(g/dl)	血小板数($\times 10^3/\mu\text{l}$)	肝硬変※
症例1	78	M	20.1	S2	+	-	15.1	77	+
症例2	64	M	20.0	S0	-	-	?	?	-
症例3	69	F	20.8	S1	+	-	10.6	145	+
症例4	70	F	18.8	S0	-	+	13.8	98	-
症例5	63	M	0.6	S0	-	+	12.8	95	+HCC
症例6	65	F	5.4	S0	+	-	12.5	97	+HCC
症例7	69	F	3.0	S0	+	+	14.3	125	-
症例8	57	M	16.5	S1	+	+	13.8	85	-
症例9	52	F	6.8	S1	+	-	9.0	429	-
症例10	68	M	0.1	S2	+	-	13.0	76	+HCC
症例11	68	F	2.4	S2	+	-	13.8	359	-
症例12	60	M	8.5	S2	+	-	15.5	137	-
症例13	64	F	7.3	S2	-	-	12.9	65	-
症例14	58	F	5.0	S0	-	-	12.9	83	-
症例15	67	M	7.6	S2	+	-	15.2	220	-
症例16	75	F	5.0	S1	+	+	12.7	110	+
症例17	58	M	7.8	S0	-	-	13.2	142	-
症例18	57	F	3.1	S1	+	-	12.7	74	-
症例19	62	F	5.0	S2	+	-	13.8	235	-
症例20	64	F	3.7	?	+	-	14.9	133	-
症例21	54	M	0.1	S0	+	IGT	14.2	110	-
症例22	64	F	0.3	S1	-	IGT	13.9	70	+
症例23	62	M	0.1	S0	-	-	13.0	110	+
症例24	60	F	0.3	S0	+	-	15.3	131	-
症例25	64	F	3.1	S0	-	IGT	12.5	197	-
症例26	70	F	2.5	S2	-	-	?	?	-
症例27	61	F	0.5	S2	+	-	15.6	121	-

M:男性, F:女性, +:該当項目を認める, -:該当項目を認めず, ?:検討不能, *:IGT, 耐糖能異常,

※:HCC, 肝細胞癌

表3 原因不明網膜症の発症率

C型慢性肝炎患者群	27例/85例(31.8%)
対象群	6例/100例(6.0%)

χ^2 検定, $p < 0.001$

表4 C型肝炎ウイルス関連網膜症の臨床像

自覚症あり	6例/27例(22.2%)
複数回発作	8例/27例(29.6%)
両眼性	14例/27例(51.9%)
肝機能との関係あり	13例/16例(81.3%)
インターフェロン投与で悪化あり*	7例/7例(100%)

*: インターフェロン投与前に網膜症の既往のある症例が対象

膜症と肝機能の関係を検討できた16例中13例(81.3%)が密接な関係を有していた(表1, 4)。

網膜症の眼底所見は、後極部網膜出血のみ13例(48.2%)、周辺部網膜出血のみ4例(14.8%)、綿花状白斑のみ2例(7.4%)、後極部+周辺部網膜出血のみ1例(3.7%)、後極部網膜出血+綿花状白斑のみ5例(18.5%)、後極部+周辺部網膜出血+綿花状白斑2例(7.4%)であった。後極部網膜出血は表層性が多く、周辺部網膜出血は点状、斑状であった。後極部網膜出血(77.8%)および綿花状白斑(33.3%)を来す症例が多かったが、周辺部網膜出血を認めた症例も25.9%存在した(表1, 5)。症例17は、片眼にイールズ病様の耳側周辺網膜無血管野と新生血管、他眼にも周辺部に網膜出血が認められた。

網膜出血や綿花状白斑は発作的に生じ、数週間から数

か月で自然消退した。ほとんどの症例では後遺症を認めることはなかったが、前述したイールズ病様の症例では新生血管からの硝子体出血を生じた既往を有しており、当科初診時も硝子体混濁が認められた。

症例2, 8, 12, 14, 19, 21, 26は、後にC型慢性肝炎の治療のためIFNが投与されたが、7例全例の網膜症が悪化した(表1, 4)。

3. HCV関連網膜症の危険因子

HCV関連網膜症の有意な危険因子は、高齢(網膜症群, 64 ± 6.0 (平均値 \pm 標準偏差)歳, $n=27$; 非網膜症群, 57 ± 13 歳, $n=58$; Mann-Whitney検定(以下, M-W), $p < 0.02$) (表2, 図1), 女性(網膜症群, 27例中17例=63%; 非網膜症群, 58例中22例=38%; χ^2 検定(以下, χ^2), $p < 0.05$) (表2, 6), 長期の通院(網膜症群, 6.5 ± 6.8 年, $n=27$; 非網膜症群, 3.4 ± 5.6 年, $n=56$; M-W, $p < 0.005$) (表2, 図2), 高血圧の既往(網膜症群, 27例中17例=63%; 非網膜症群, 53例中21例=40%; χ^2 , $p < 0.05$) (表2, 6), 血小板減少(網膜症群, $144 \pm 103 \times 10^3/\mu\text{l}$, $n=25$; 非網膜症群, $197 \pm 64.0 \times 10^3/\mu\text{l}$, $n=31$; M-W, $p < 0.001$) (表2, 図3) および肝硬変の合併(網膜症群, 27例中8例=30%; 非網膜症群, 58例中5例=8.6%; χ^2 , $p < 0.02$) (表2, 6)であった。

網膜細動脈硬化(網膜症群, 23例中6例=26%; 非網膜症群, 31例中3例=9.7%; χ^2 , $p > 0.05$)あるいは糖尿病ないし耐糖能異常の合併(網膜症群, 27例中9例=33%; 非網膜症群, 53例中15例=28%; χ^2 , $p > 0.05$)はいずれも網膜症群に高頻度であったが、有意ではなかった(表2, 6)。Hb濃度(網膜症群, 13.5 ± 1.51 g/dl,

表5 C型肝炎ウイルス関連網膜症の所見

	後極部網膜出血	周辺部網膜出血	綿花状白斑	
	○			13例(48.2%)
		○		4例(14.8%)
			○	2例(7.4%)
	○	○		1例(3.7%)
	○		○	5例(18.5%)
		○	○	0例(0%)
	○	○	○	2例(7.4%)
				27例(100%)
累計	21例(77.8%)	7例(25.9%)	9例(33.3%)	

表6 C型肝炎ウイルス関連網膜症の危険因子(肝硬変, 性, 高血圧, 動脈硬化, 糖尿病)

	網膜症群	非網膜症群	χ^2 検定
肝硬変合併	8例/27例(29.6%)	5例/58例(8.6%)	$p < 0.02$
女性	17例/27例(63.0%)	22例/58例(37.9%)	$p < 0.05$
高血圧既往	17例/27例(63.0%)	21例/53例(39.6%)	$p < 0.05$
網膜細動脈硬化*	6例/23例(26.1%)	3例/31例(9.7%)	$p > 0.05$
糖尿病※	9例/27例(33.3%)	15例/53例(28.3%)	$p > 0.05$

*: Scheie分類で, S2以上の症例。※: 耐糖能異常を含む

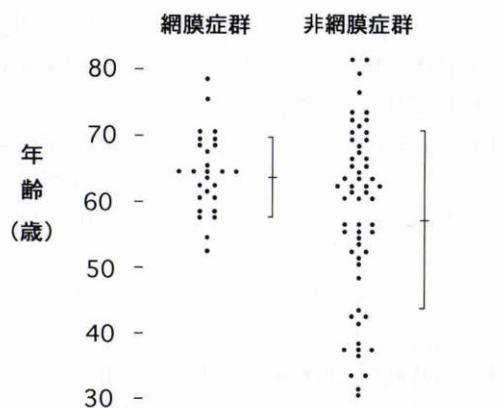


図 1 C 型慢性肝炎患者 (網膜症群 27 例, 非網膜症群 58 例) の年齢。
 グラフ中のバーは平均値±標準偏差を示す。Mann-Whitney 検定, $p < 0.02$ 。

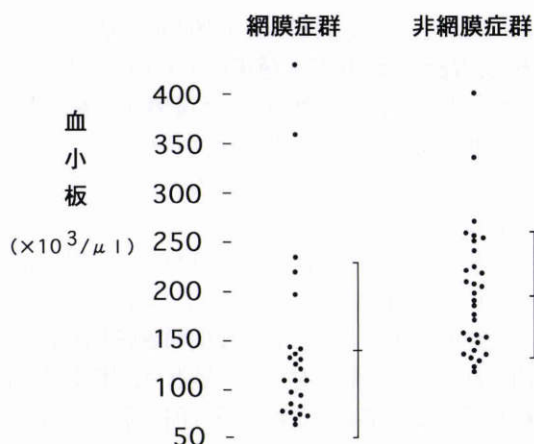


図 3 C 型慢性肝炎患者 (網膜症群 25 例, 非網膜症群 31 例) の血小板数。
 グラフ中のバーは平均値±標準偏差を示す。Mann-Whitney 検定, $p < 0.001$ 。

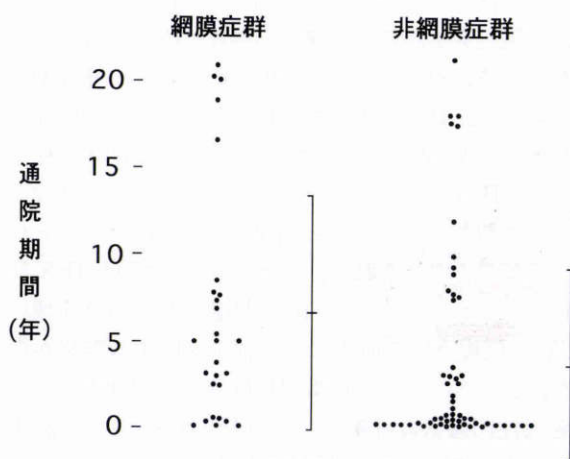


図 2 C 型慢性肝炎患者 (網膜症群 27 例, 非網膜症群 56 例) の通院期間。
 グラフ中のバーは平均値±標準偏差を示す。Mann-Whitney 検定, $p < 0.005$ 。

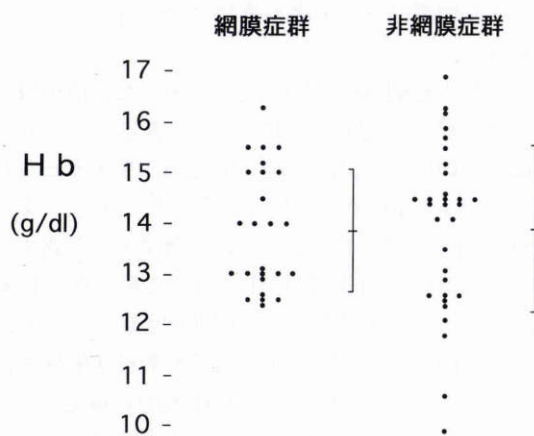


図 4 C 型慢性肝炎患者 (網膜症群 25 例, 非網膜症群 31 例) のヘモグロビン (Hb) 濃度。
 グラフ中のバーは平均値±標準偏差を示す。Mann-Whitney 検定, $p > 0.1$ 。

$n = 25$; 非網膜症群, 13.9 ± 1.65 g/dl, $n = 31$; M-W, $p > 0.1$) は網膜症群と非網膜症群で、ほとんど差がなかった (表 2, 図 4)。

IV 考 按

既知の網膜症を来し得る疾患を除外した C 型慢性肝炎患者に、有意に高率に微小血管症による網膜症 (HCV 関連網膜症) が発症し得ることを明らかにした。C 型慢性肝炎自体は、自覚症状がほとんどないため見逃されやすいが、高頻度に肝硬変や肝癌に進行しやすい³⁾。一方、IFN 治療が有効であり⁴⁾、眼科的所見からも C 型慢性肝炎を疑うことができれば、早期発見、早期治療の機会が増し有意義である。網膜出血や綿花状白斑などの網膜症に遭遇したら肝機能をも含めた原因検索を進め、肝機能異常が存在したら、肝炎ウイルス抗体価測定あるいは肝臓専門医への相談が必要と思われる。

HCV 関連網膜症の臨床像としては、以前報告¹⁾²⁾した

ように、後極部網膜出血と綿花状白斑が多かったが、周辺部網膜出血を来す症例も存在することが明らかになった。網膜症が発症しても自覚症状を訴える症例は少なく、むしろ無症候性の症例が多かった。複数回の発作を来した症例は 29.6%であった。実際は複数回の網膜症を発症する症例がもっと多いものと思われるが、自覚症状のない症例が多く、発症しても数週間から数か月で自然消退するために、受診時に発見される網膜症はそれほど多くないのであろう。両眼性の網膜症は 51.9%に認められた。基本的には両眼性の網膜症と考えられるが、軽症例では片眼性的変化として観察されるものと思われる。

肝炎治療のために IFN が投与された 7 例は、全例網膜症が悪化した。一般に HCV 関連網膜症は、ほとんどが後遺症なく消退し、臨床的に問題になることは少ないと思われるが、IFN が投与されると網膜症の悪化が予想され注意が必要である。症例 12 は飛蚊症が悪化したため、IFN の投与が中止された。

高齢であることが、HCV 関連網膜症の危険因子と考えられた。高齢者は HCV の感染歴も長いとされ、今回は検討していないが、感染歴の長さが網膜症発症に何らかの影響を及ぼしているのかも知れない。

女性であることも網膜症の危険因子と考えられたが、その意義は不明である。

網膜症群では有意に通院期間が長かった。網膜症の発症が発作的で短期間(数週～数か月)で消退し、自覚症状を訴える症例も多くないため、長期間眼底を観察しないと検出されにくい可能性がある。最近では、IFN が網膜症を惹起し得ることが啓蒙され、投与前に眼科に紹介される患者が多くなったが、上記の理由のため、投与前の一回だけの眼底検査で異常が発見される頻度は低いものと考えられる。

高血圧の既往も網膜症の危険因子と考えられた。コントロール不良の高血圧症例は除外してあるが、高血圧の既往により網膜血管に障害が及びやすくなっているのかも知れない。

血小板減少も網膜症の危険因子であった。血小板減少単独では網膜症は認められにくい⁵⁾と報告されており、さらに今回の検討では、一般に出血傾向を来すとされる血小板 $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以下の症例は除外してある。また、Rubenstein ら⁶⁾の報告を参考にし、網膜出血を認め得るとされる軽度貧血(Hb 12 g/dl 以下)と軽度血小板減少(血小板 $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以下)の合併例も除外している。慢性肝炎、肝硬変では脾臓機能亢進症や免疫学的異常により血小板数の減少や、機能障害が比較的高頻度に認められるという⁷⁾。血小板の減少あるいは機能の異常により網膜出血を来すことは納得できるが、綿花状白斑の成因の説明が困難であり、網膜症の主因とは考えにくい。むしろ、何らかの免疫学的異常が血小板減少と網膜症の双方に影響を与えていると考えた方が自然かも知れない。IFN 投与中に発症する網膜症も血小板減少が危険因子といわれており⁸⁾⁹⁾、網膜症の病態を考える上で興味深い。

肝硬変の合併も、網膜症発症の危険因子と考えられた。肝硬変が進行すると、肝臓における血液凝固因子の産生量が減少して出血傾向を来しやすくなるが、今回は血液凝固能異常の症例は除外してある。肝硬変と網膜症の因果関係については不明である。C型慢性肝炎が長期に持続すると肝硬変に移行し得ることが確認されており、肝硬変患者の HCV 感染歴も長いと考えられ、高齢者と同じような理由で網膜症が発症しやすくなるのかも知れない。

Scheie 分類 S2 以上の細動脈硬化の症例で、綿花状白斑を認めたり、あるいは網膜出血のみでも肝機能との間に密接な関係を有する症例は、HCV 関連網膜症とした。細動脈硬化性網膜症では綿花状白斑を生じることが一般的ではなく¹⁰⁾、HCV 関連網膜症と肝機能の密接な関係

については、著者ら¹²⁾が報告している。HCV 関連網膜症群で細動脈硬化の症例が多かったが、非網膜症群と比較して有意ではなかった。

Hb 濃度 8 g/dl 未満の場合、貧血性網膜症が発症し得ると報告⁵⁾されており、今回の検討からは除外してある。Hb 濃度 8 g/dl 以上の症例の検討では、HCV 関連網膜症群と非網膜症群の間に差異は認められなかった。

著者らは、HCV 関連網膜症の発症の時期と肝機能の関係を検討し、IFN の投与の有無にかかわらず、網膜症の発症の時期は、肝機能が一時的に悪化し血清トランスアミナーゼ値が上昇してピークを形成してから約 1～4 か月後であることを報告²⁾した。したがって、C型慢性肝炎の自然治癒過程あるいは IFN による治癒過程において、循環血液中に逸脱した HCV が免疫複合体を形成して網膜に沈着し、網膜症を来す仮説を示した²⁾。さらに今回、網膜症発症時期と肝機能の関係が明らかな例を検討したところ、81.3%と高率に前回の報告と同様な関係が認められた。HCV 関連網膜症既往症例に C型慢性肝炎の治療のため IFN が投与された 7 例は、全例網膜症が悪化した。IFN 投与前と投与中の網膜は、程度は異なるものの、本質的にはどちらも網膜微小血管症と考えられ、同一の病態と考えられた。したがって、今回も IFN 投与のいかんにかかわらず、HCV 関連網膜症の発症機序は HCV 免疫複合体であるとの仮説を支持する結果が得られた。ところが、最近、C型慢性肝炎以外の悪性腫瘍および老人性円盤状黄斑変性などの IFN 治療中に網膜症を来したとの報告^{11)~13)}が散見されるようになってきた。IFN 投与中に生じる網膜微小血管症の発症機序については、未だ明らかでないが、血小板減少説ないしは貧血説⁸⁾⁹⁾あるいは免疫複合体説²⁾¹¹⁾¹⁴⁾などが提唱されている。ただし、血小板減少説や貧血説には異論もある¹²⁾¹³⁾。免疫複合体説で、C型慢性肝炎以外の IFN 投与患者の網膜症を説明するには、著者らが以前述べたように²⁾、悪性腫瘍の抗原や老人性円盤状黄斑変性の脈絡膜新生血管板の抗原に対し、HCV に対するのと同様に免疫複合体を形成して網膜症を発症する機序を想定すれば可能である。しかしながら、IFN を投与されて、網膜症を来した患者における免疫複合体の検出には、著者ら²⁾も未だに成功しておらず、または免疫複合体の指標となる補体の変動についても否定的な報告¹⁴⁾しかない。したがって、免疫複合体説も未だに推測の域を出ていない。IFN の投与の有無にかかわらず、HCV 網膜症と肝機能との間に密接な関係が認められる事実と、C型慢性肝炎患者以外の IFN 治療患者にも IFN 投与中に網膜症が発症する事実とに共通する別の背景因子が存在する可能性があり、今後さらに検討が必要である。

本論文の要旨の一部は第 31 回眼感染症学会において発表した。本論部の英文を Japanese Journal of Ophthalmology に投稿中である。

文 献

- 1) 阿部 徹, 小野 剛, 倉光智之, 小松真史, 正宗 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.
- 2) 阿部 徹, 櫻木章三, 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.
- 3) 辻井 正, 福井 博: C型肝炎の疫学. 医学のあゆみ 161: 317-320, 1992.
- 4) 飯野四郎: C型慢性肝炎に対する効果的なインターフェロン投与方法. 医学のあゆみ 161: 355-358, 1992.
- 5) Holt JM, Gordon-Smith EC: Retinal abnormality in diseases of the blood. Br J Ophthalmol 53: 145-160, 1968.
- 6) Rubenstein RA, Yanoff M, Albert DM: Thrombocytopenia, anemia, and retinal hemorrhage. Am J Ophthalmol 65: 435-439, 1968.
- 7) 涌井和夫: 肝の症候論, 一般症状, 血液所見. 織田敏次, 他(編): 内科学書第3巻, 中山書店, 東京, 667-668, 1982.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 仁田正雄: 眼科学. 文光堂, 東京, 450-501, 1977.
- 11) Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, Slakter JS, Parke D, Kelley J, et al: Interferon-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 111: 350-356, 1993.
- 12) 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.
- 13) 滝川秀一, 川久保洋, 湯沢美都子, 松井端夫, 大久保仁, 荒井泰行: 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.
- 14) 宮本和久, 須田秩史, 本倉正信, 恵美和幸, 張野正誉, 田野保雄: インターフェロン α 投与中にみられた網膜血管障害の検討. あたらしい眼科 10: 497-500, 1993.