

C型慢性肝炎のインターフェロン療法による副作用の検討

— 内分泌系, 呼吸器系を中心に —

岡上 武 坂本 真一 安居 幸一郎
高見 史朗 圓城 文雄 加嶋 敬¹⁾
中川 義弘 多々 尚²⁾ 金岡 彦治³⁾
太田 正治⁴⁾ 福井 進 香川 恵造⁵⁾
澤 美彦 大川原 康夫⁶⁾ 勝馬 芳徳⁷⁾
伊藤 義人 辻 俊三⁸⁾

要旨: α 型 IFN を3カ月以上, β 型 IFN を6週間以上投与したC型慢性肝炎545例の主として内分泌系, 呼吸器系に対する副作用を検討した. 甲状腺機能異常は α 型 IFN (494例)の11例(2.2%)に出現し, 甲状腺機能亢進症が8例, 低下症が3例で, 女性に多く, 投与前の甲状腺自己抗体は陰性例が多かった. 糖尿病がnIFN α 使用の2例(0.7%), rIFN α 2bの1例(0.9%)に発生した. 間質性肺炎はrIFN α 2aとrIFN α 2bの各1例(1.3, 0.9%)に発症し, また, rIFN α 2b使用の1例にSLE様の発症を認めた.

索引用語: C型慢性肝炎, インターフェロン, 甲状腺機能異常, 間質性肺炎, 糖尿病, SLE

緒言

わが国でC型慢性肝炎にインターフェロン(IFN)が治療薬として保険適用になって以来, 約10万人の患者に本剤が使用されてきた.

IFNは抗ウイルス効果以外に種々の生理活性作用を有するために, 種々の副反応, 副作用を示し, 近年重篤な副作用の報告が相次いでいる. 著者らは京都府立医科大学第3内科および関連7病院において行った, C型慢性肝炎患者545例に対するIFN治療の副作用について, 内分泌系, 呼吸器系を中心に検討したので報告する.

I 対象と方法

natural IFN α (nIFN α)投与のC型慢性肝炎303例, recombinant IFN α 2a (rIFN α 2a)の76

例, recombinant IFN α 2b (rIFN α 2b)の115例とnatural IFN β の51例の合計545例を対象とした. nIFN α 使用例の中には住友製薬, 大塚製薬, 持田製薬, 扶桑薬品の治験症例83例が含まれている. α 型IFNは1日3~10MU(主として6MU/日)を連日または間欠で3カ月以上投与された例で, β 型IFNは1日3~9MU(主として6MU/日)を連日6週間以上投与された例である. 各IFNの使用の対象症例の年齢, 性別の内訳はTable 1に示した.

これらの症例にIFN投与前に空腹時血糖(FPG), T₃, T₄, TSH, 抗甲状腺サイログロブリン抗体および抗甲状腺マイクロゾーム抗体, 抗核抗体, 抗DNA抗体を測定した. なお一部の症例では保存血清を用いて, FPGを除くこれらの検査を施行した. 抗甲状腺マイクロゾーム抗体など, 上記4種の抗体すべてを測定しえたのは545例中396例で, 男性298例, 女性98例である. α 型, β 型IFN使用例ともに全例IFN治療終了時にFPG, T₃, T₄, TSHの測定を行い, α 型IFN使用例の多くはIFN投与開始3カ月後にもFPG, T₃, T₄, TSHの検索が行われている. 胸部X線

- 1) 京都府立医科大学第3内科
- 2) 星ヶ丘厚生年金病院内科
- 3) 町立能登川病院内科
- 4) 済生会京都府病院内科
- 5) 市立福知山市民病院内科
- 6) 愛生会山科病院内科
- 7) 京都市立病院消化器科
- 8) 京都府立与謝の海病院内科

Table 1. C型慢性肝炎545例のIFN治療による特殊な副作用の検討—
内分泌系, 呼吸器系を中心に
対象はIFN α 3カ月以上, IFN β 6週間以上使用した例

	IFNの種類	症例数 (男性例, 女性例) (平均年齢, 平均年齢)
1	natural IFN α	303 例* (196例, 107例)
2	recomb. IFN α 2a	76 例 (52例, 24例)
3	recomb. IFN α 2b	115 例 (88例, 27例)
4	natural IFN β	51 例 (32例, 19例)
合計		545 例 (368例, 177例) (50.6歳, 52.7歳)

*このうち83例は住友製薬, 大塚製薬, 持田製薬, 扶桑薬品のnIFN α の治験症例である。

検査は乾性咳嗽, 労作時呼吸困難など間質性肺炎を思わせる症状が出現した時点で施行し, 間質性肺炎の疑いのある場合には胸部CT検査も施行した。

大部分の患者はIFN治療開始後2週間は入院し, 以後病院または診療所にてIFN投与を受け, IFN投与開始1カ月後に明らかな副作用のない場合は月に1~2度の血液検査を受け治療を続行した。

検討項目に該当する副作用の発現は, 検査で異常を示した時期または自覚症状が出現した時期を発症時期とした。今回の検討はretrospectiveなものであり, かつ, 治療中は病診連携のもとにフォローされているとはいえ, 個々の症例での副作用のフォローは不十分な例が多く, したがって副作用の消失日は正確ではない。特殊な副作用の発症時期とした日が必ずしも正確にその発症時期を意味しているものではない。IFNの投与量, 投与方法も一定ではなく, nIFN α の多くは1日6MU, 連日2週後, 週3回の間欠投与であるが, 治験例も含まれており, 1日5MU使用例や, 最初から週3回の間欠投与例もある。rIFN α 2a, rIFN α 2bも同様で, 前者は1日9MU, 後者は1日10MU使用例が多いが, 1日6MU使用例もあり, 一定していない。また, 全身倦怠感などの自覚症状, 末梢血所見などから, IFN治療中に1日使用量を減量した例もいくつかある。

Ⅱ 成 績

1. 甲状腺機能異常

甲状腺機能亢進症は8例に出現した。発症時期はIFN使用開始12~24週(平均18週)で, 使用IFNはnIFN α が6例(2.0%), rIFN α 2aが2例(2.6%)で, 男性3例, 女性5例, 年齢は35~64歳(平均年齢48.1歳)で, 女性に多かった。本症の発症時としたときの甲状腺機能検査成績などはTable 2に示した。全例IFN投与中止後, 抗甲状腺剤使用により甲状腺機能は正常化した。なお, これらの症例のIFN投与前後の抗甲状腺サイログロブリン抗体および抗甲状腺マイクロゾーム抗体の値はTable 2に示すごとくで, 全例IFN投与前は正常であった。nIFN α とrIFN α 2a使用例は男性248例, 女性131例であり, そのうち男性に3例, 女性に5例, 本症が出現したことから, 発生頻度は有意差はないものの女性に多かった。

これらの8症例のうち, 甲状腺機能亢進症が疑われ, すなわち症状が出現したことにより, 甲状腺機能検査を実施し, 本症と診断されたものは, 症例2, 4, 5, 6, 7である。これらの多くは異常な体重減少, イライラ感, 心悸亢進, 手指振戦などによるものである。

甲状腺機能低下症を来したものは3例で, 出現時期は12~24週後, 平均20週後で, 男性2例, 女性1例, 年齢は46~67歳(平均54歳)である。使用したIFNは全例nIFN α である。甲状腺機能低

Table 2. 甲状腺機能亢進症が発生した症例

		性	年齢	肝組織型	IFNの種類 と投与量	発症 までの 期間	IFN投与前 の甲状腺 自己抗体	発症時の 甲状腺 自己抗体	T ₃ μg/dl	T ₄ ng/ml	TSH IU/ml
									前値 (発症時)		
1	C.I.	F	64	CAH2B	rIFN α 2a 9MU/日	24週	(-)	(-)	1.6 (2.4)	12.9 (18.2)	1.6 (0.10)
2	T.F.	F	41	CAH2A	rIFN α 2a 9MU/日	16週	(-)	(-)	1.3 (2.7)	9.7 (19.9)	1.9 (0.04)
3	S.N.	M	46	CAH2A	nIFN α 6MU/日	24週	(-)	(-)	1.6 (1.8)	10.7 (14.7)	2.5 (0.02)
4	S.F.	M	44	CAH2A	nIFN α 6MU/日	12週	(-)	(-)	1.4 (3.1)	11.0 (19.8)	2.0 (0.03)
5	S.A.	F	52	CAH2B	nIFN α 6MU/日	13週	(-)	マイマロゾーム テスト 6400倍	1.5 (6.3)	8.9 (25.0)	2.3 (0.01)
6	M.O.	M	42	CAH2B	nIFN α 6MU/日	12週	(-)	(-)	1.1 (3.3)	6.9 (18.0)	1.9 (0.01)
7	S.H.	F	35	CAH2A	nIFN α 6MU/日	19週	(-)	(-)	1.2 (3.5)	9.2 (17.6)	2.1 (0.02)
8	M.T.	F	61	CAH2B	nIFN α 6MU/日	20週	(-)	(-)	1.1 (4.1)	7.3 (11.1)	1.9 (0.07)

Table 3. 甲状腺機能低下症が発生した例

		性	年齢	肝組織型	IFNの種類 と投与量	発症 までの 期間	IFN投与前 の甲状腺 自己抗体	発症時の 甲状腺 自己抗体	T ₃ μg/dl	T ₄ ng/ml	TSH μIU/ml
									前値 (発症時)		
1	N.J.	M	67	CAH2B	nIFN α 6MU/日	24週	マイクロゾーム テスト 640倍	マイクロゾーム テスト 102400倍	1.4 (1.0)	9.2 (2.8)	3.5 (87.4)
2	E.S.	F	46	CAH2A	nIFN α 6MU/日	24週	マイクロゾーム テスト 320倍	マイクロゾーム テスト 640倍	1.7 (1.0)	7.9 (3.7)	2.1 (146.0)
3	H.F.	M	49	CAH2A	nIFN α 6MU/日	12週	(-)	(-)	1.0 (0.2)	4.1 (1.8)	2.9 (78.0)

下症と診断された後も症例3はIFNを投与し、合計5カ月間投与し、以後、IFN投与を中止し、甲状腺剤使用により甲状腺機能は正常化した。これらの症例のIFN投与前の抗甲状腺サイログロブリン抗体などをTable3に示す。3例中2例はIFN投与前に甲状腺自己抗体陽性である。3例中2例はIFN投与後甲状腺機能低下症が出現した時点で甲状腺自己抗体は陽性化あるいは強陽性化を示し、いわゆる橋本病の病態を呈した。

甲状腺機能異常はrIFN α 2b使用例およびnIFN β 使用例にはみられなかった。

2. 糖尿病

IFN投与前に空腹時血糖(FPG)が静脈血で120mg/dl以下であってIFN投与によりFPGが130mg/dl以上となり、経口糖負荷試験75g OGTTでも糖尿病型を示したのはnIFN α を使用した2症例とrIFN α 2b使用の1例のみでTable4に示すごとくであった。3症例ともにIFN投与前はFPGの検査のみで糖負荷試験は行っていないためにIFN投与前に境界型糖尿病でなかったかどうかは不明であるが、IFN投与終了後、FPGが正常化した時点で75g OGTTを行ったところ、2例と

Table 4. C型慢性肝炎のIFN治療により糖尿病を発症した例

		性	年齢	肝組織型	IFNの種類 と投与量	発症まで の期間	投与前のFPG 発症時(悪化時) のFPG
1	K.K.	M	24	CAH2B	nIFN α 6MU/日	24週	108mg/dl 142mg/dl
2	K.T.	F	65	CAH2B	nIFN α 6MU/日	20週	118mg/dl 719mg/dl (インスリン使用)
3	F.A.	M	50	CAH2A	rIFN α 2b 10MU/日	6週	118mg/dl 401mg/dl (食後30分値)

もに境界型糖尿病であった。症例1, 3ともにIFN投与終了後自然軽快を示し、FPGは正常化した。症例2はIFN投与により糖尿病が発生し、重篤な所見を呈した症例であり以下に説明する。

CAH2Bの65歳、女性で、nIFN α 1日6MU 2週間連日、以降同量を週3回投与した症例である。投与4カ月頃から著明な体重減少、口渇を訴えていたがこの間一度も血糖値は測定されていない。5カ月目に意識障害を来し、非ケトン性高張浸透圧性糖尿病性昏睡にて入院した。入院時の血糖値は719mg/dlであったが治療により軽快し、その後は食事療法のみで、FPGは100~110mg/dlでコントロールされている。なお、症例3ではrIFN α 2b投与6週後に尿糖陽性、食後30分の血糖値が401mg/dlと高値を示し、75g OGTTにて糖尿病型を示したため、IFNの投与を中止した。IFN投与中止によりFPGは前値に復したが、75g OGTTでは境界型であった。そのほかにもrIFN α 2bやnIFN β 使用により、糖尿病の明らかな悪化をみた症例を2例経験した。いずれの症例においても、IFN投与終了後しばらくして血糖値は前値のレベルにまで低下している。

3. その他の自己免疫疾患

T.N. 58歳、女性でCAH2Aを示した例に、1992年7月8日よりrIFN α 2bを1日10MU 1週間連日投与後、以降1日6MUを週3回投与した。13週目より発熱、関節痛、発疹が出現し、乾性咳嗽もみられ、間質性肺炎を疑ったが胸部X線ではその所見はなかった。LE細胞、LEテス

トともに陽性化し、RAテストも陽性を示したため、1992年10月28日にIFN投与17週で投与を中止した。その後これらの症状は消失し、LE細胞、LEテスト、RAテストも陰性化した。

4. 間質性肺炎

rIFN α 2a使用の59歳、男性(CAH2B)とrIFN α 2b使用の59歳、男性(CAH2A)の計2例に間質性肺炎の発症をみた。2例ともに小柴胡湯などの漢方製剤は使用されておらず、発症の原因としてはIFNが考えられる。

前者はrIFN α 2a 1日9MU 2週間連日投与後、週3回間欠投与10週間になった時点で、乾性咳嗽、労作時呼吸困難を訴え、胸部X線、CT検査にて典型的な間質性肺炎の像を呈した。IFN投与を中止し、副腎皮質ステロイド剤のパルス療法を行い完治した。後者はrIFN α 2b 1日10MUを連日2週間投与後、週3回の間欠投与を行い、合計6カ月経過しIFN投与終了時に乾性咳嗽、軽度の労作時呼吸困難を訴え、胸部X線、CT検査で、早期の間質性肺炎と診断され、症状も強くないため、副腎皮質ステロイド剤の投与は行わず経過観察したところ、1カ月後には完治した。

α 型IFNの使用例は494例であり、間質性肺炎の出現頻度は α 型IFNでは0.4%であった。

5. その他

N.H. 65歳、男性。CAH2Aで1992年9月18日よりrIFN α 2aを1日9MU連日2週間投与後、以降週3回の間欠投与を行った。6週目に眼痛を訴え、8週目に眼底検査にて眼底出血を認め、

1992年11月14日にIFN投与を中止した。このときの血小板数は $10.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。無治療にて眼底所見は改善した。

T.H. 65歳、男性。CAH2Aで1993年3月8日よりnIFN α 、1日6 MUを連日2週間投与後、週3回の間欠投与に移行し、4月14日に下血を来したため大腸内視鏡検査を施行した。S状結腸に多発性出血性びらんを認め虚血性腸炎に合致する所見を呈した。このときの検査では白血球数 $4600/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $429 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン13.6 g/dl、血小板数 $8.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。IFN投与を中止し経過観察していたが改善したため、同年5月7日よりnIFN α 3 MU/日で投与開始し、6月末日時点までは出血はみられていない。IFNとの関連性の有無は不明である。

その他、うつ病1名、うつ傾向を示しIFN投与を中止したもの4例を経験している。

6. 自己抗体陽性率

抗甲状腺サイログロブリン抗体、抗甲状腺マイクロゾーム抗体は受身凝集反応で測定し、100倍以上を陽性とした。抗核抗体、抗DNA抗体はそれぞれ蛍光抗体法と受身赤血球凝集反応で測定し、それぞれ40、80倍以上を陽性とした。これら4種の検査がすべて施行された例は545例中396例で、男性298例、女性98例である。

各抗体の陽性率は抗甲状腺サイログロブリン抗体は男性3例(1.0%)、女性5例(5.1%)に陽性で、その値は100~800倍であった。抗甲状腺マイクロゾーム抗体は男性10例(3.4%)、女性12例(12.2%)に陽性で、その値は400~6400倍であった。また、抗核抗体は男性19例(6.4%)、女性5例(5.1%)に陽性で、その値は40~320倍であった。抗DNA抗体は男性25例(8.4%)、女性8例(8.2%)に陽性で、その値は80~160倍であった。

甲状腺機能低下症の発症例では甲状腺自己抗体保有者が多かったが、間質性肺炎、糖尿病、甲状腺機能亢進症などの副作用出現例と自己抗体保有者との間に相関はみられなかった。

Ⅲ 考 察

IFNは感冒様症状をはじめ、白血球減少、血小板減少などのいわゆる副反応を示すことはよく

知られている。C型慢性肝炎にIFNが保険適用になる以前より、本剤はB型慢性肝炎、白血病、胃癌、多発性骨髄腫などの治療に使用され、この間にも種々な副作用が報告されている。しかし、わが国では1992年1月にrIFN α 2aが、次いで同年3月にnIFN α 、rIFN α 2b、nIFN β がC型慢性活動性肝炎に保険適用となり、大量のIFNが長期(α 型の場合多くは6カ月間)、しかもきわめて多数の患者に使用されてきた。それにつれて、甲状腺機能異常^{1)~4)}、間質性肺炎⁵⁾などの自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、眼底出血^{6)~8)}、心筋症や、うつ病などの精神神経症状など、多彩な、そして時には重篤化し死の転帰をとる副作用の報告が増加してきた。

われわれも1987年のC型慢性肝炎のIFNの試験に始まり現在までに多くの症例を経験してきた。今回、 α 型IFN 3カ月以上、 β 型IFN 6週間以上投与されたC型慢性肝炎例で、前述の問題とすべき副作用の中で、特に内分泌系、呼吸器系を中心に検討し、その実態を明らかにし、IFN治療に際しての注意点をより明確にした。

まず、甲状腺機能異常に関しては、甲状腺機能亢進症が、nIFN α 303例中6例(2.0%)に、rIFN α 2a 76例中2例(2.6%)にみられたが、いずれの症例もIFN投与前の甲状腺自己抗体は陰性であり、個々の例でこの合併症を予知することは不可能と思われた。8例中1例でのみ、甲状腺機能亢進症の発症時に抗甲状腺マイクロゾーム抗体が6400倍と陽性化した。8例中5例は女性で、nIFN α とrIFN α 2a使用例は男性248例、女性131例であることから、IFN治療に伴う甲状腺機能亢進症の発症は女性に高率であった。一方、甲状腺機能低下症もnIFN α 使用例303例中3例(1.0%)に発症し、男性2例(196例中2例)、女性1例(107例中1例)で男女間に差はなかった。これら3例のうち2例はIFN投与前に抗甲状腺マイクロゾーム抗体が陽性で、甲状腺機能低下症発症時にはこれらはさらに高力価を示した。Lisker-Melmanら²⁾はrIFN α 2bによるC型慢性肝炎治療例61例中4例(7%)に甲状腺機能異常が出現し、うち3例が亢進症、1例が低下症であ

ったと報告している。一般には使用する IFN の量が少なければ発症頻度は低いと考えられている⁹⁾が、発症時期は IFN 投与 6～48 週後と様々である。IFN 使用による甲状腺機能異常の出現の機序についてはまだ明らかでないが、IFN により自己抗体産生 B リンパ球のクローンが活性化されることを重視する者が多い²⁾。IFN による自己免疫反応のメカニズムは明らかではないが、IFN α は細胞膜表面の MHC クラス I 抗原の表出を促すために、MHC クラス I が正常の細胞表面抗原とともに作用し、免疫寛容状態を破壊し、自己抗体を形成する可能性は十分考えられる。そして、IFN α 投与例で破壊性甲状腺炎が起こることは以前から知られている。しかし、われわれの例でも、また従来報告例の中でも、慢性肝炎の IFN 治療により出現した甲状腺機能亢進症例ではほとんど甲状腺自己抗体は出現しておらず、IFN 治療における本症の発症機序はほとんど明らかにされていない。

糖代謝に及ぼす IFN の影響に関しては、Koivisto ら⁹⁾が詳細な検討を行い、IFN 投与により血中のインスリンやグルカゴンレベルは上昇し、さらに counter regulatory hormone であるコルチゾール、成長ホルモン、カテコラミンのレベルも上昇し、かつインスリン感受性は低下することを報告している。IFN は interleukin-1 (IL-1) をはじめとして、種々のサイトカインに影響を及ぼすが、IL-1 はランゲルハンス島に障害を及ぼし、インスリン依存性糖尿病 (IDDM) の発症に関与するといわれており¹⁰⁾¹¹⁾、IFN 投与による糖尿病の発症、増悪には IL-1 をはじめとする種々のサイトカインが関与している可能性が大きい。したがって、IFN を長期投与すると糖尿病が発症する可能性は十分にあり、かつ、糖尿病を合併している C 型慢性肝炎例に IFN を長期に投与すると糖尿病が悪化することは十分に考えられる。著者らも nIFN α と nIFN β 使用中に FPG が 108～118mg/dl であった 3 症例において、投与後 6、20 週と 24 週に FPG がそれぞれ 108mg/dl から 142mg/dl、118mg/dl から 719mg/dl、118mg/dl から 401mg/dl (食後 30 分値) に上昇した例を経験

した。さらに、rIFN α 2b により糖尿病が著明に悪化した例が 2 例あった。糖尿病を発症した 3 例は IFN 投与前に糖負荷試験を行っておらず、境界型糖尿病であったかどうかは不明である。しかし、IFN 投与が終了し、FPG が正常化した時点での糖負荷試験では境界型を示した。そのうち、IFN 投与前の FPG が 118mg/dl であった患者が nIFN α 使用 5 カ月後に血糖が 719mg/dl まで上昇し、糖尿病性昏睡を来している。これらの点と Koivisto らの報告を考慮すると、C 型慢性肝炎の IFN 治療の注意すべき副作用の 1 つに糖尿病の発症¹²⁾、悪化をあげる必要がある。なお、糖尿病を発症した症例および糖尿病性昏睡を来した例での抗インスリン抗体は測定されていない。

IFN 投与による自己免疫疾患の出現に関しては、前述のごとく甲状腺疾患や間質性肺炎がよく知られているが、systemic lupus erythematosus (SLE) の出現も報告されている。われわれの今回の検討の中にも SLE 様症状を呈したものが 1 例出現したことから注意を要する。

IFN に関連した網膜症^{6)~8)}は従来はかなりまれなものと考えられていたが、最近の検討では IFN 投与中の患者で自覚症状のないものを調べると比較的高率に発見されることが報告され注目されている⁸⁾。これらの症例のほとんどは IFN 投与中止により比較的速やかに回復しているが、注意すべき合併症である。

結 語

α 型 IFN を 3 カ月以上、 β 型 IFN を 6 週間投与された C 型慢性肝炎 545 例 (nIFN α 303 例、rIFN α 2a 76 例、rIFN α 2b 115 例、nIFN β 51 例) を対象に、主として内分泌系、呼吸器系の副作用について検討した。

1) 甲状腺機能異常に関しては、nIFN α 使用で 6 例 (2.0%)、rIFN α 2a 使用で 2 例 (2.6%) に甲状腺機能亢進症が出現し、女性に多く、出現時期は IFN 使用開始後 12～24 週 (平均 18 週) であった。甲状腺機能低下症は nIFN α 使用の 3 例 (1.0%) に出現し、男性 2 例、女性 1 例で出現時期は 12～24 週後 (平均 20 週) であった。

2) nIFN 使用の 2 例 (0.7%)、rIFN α 2b の 1

例(0.9%)に糖尿病が発症した。

3) 間質性肺炎が rIFN α 2a の1例(1.3%), rIFN α 2b の1例(0.9%)に出現し, nIFN α , nIFN β ではみられなかった。

4) rIFN α 2b 使用の1例において, LE細胞, LEテスト, RAテストの陽性化とともに, SLE様症状の出現をみた。

文 献

- 1) Schultz M, Muller R, Von zur Muhlen A, et al: Induction of hyperthyroidism by interferon- α -2b [letter]. *Lancet* 1989, 1: 1452
- 2) Lisker-Melman M, Bisceglie AM, Usala SJ, et al: Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa. *Gastroenterology* 1992, 102: 2155-2160
- 3) Marcellin P, Pouteau M, Renard P, et al: Sustained hypothyroidism induced by recombinant α interferon in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 1992, 33: 855-856
- 4) Chung YH, Shong YK: Development of thyroid autoimmunity after administration of recombinant human interferon- α 2b for chronic viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1993, 88: 244-247
- 5) 上司裕史, 大竹真美子, 河島久人, 他: C型慢性活動性肝炎のインターフェロン療法中に発症した間質性肺炎の2例. *肝臓* 1993, 34: 478-483
- 6) 池田 徹, 中塚和夫, 後藤正雄, 他: インターフェロン投与中に視力障害を来した1例. *日本眼科紀要* 1990, 41: 2291-2296
- 7) Guyer DR, Tiedeman J, Yannuzzi LA, et al: Interferon associated retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1993, 111: 350-356
- 8) 関 孝一, 伊藤芳晴, 西 泰雄, 他: C型慢性活動性肝炎の interferon 療法と眼底出血. *肝臓* 1983, 34: 385-391
- 9) Koivisto VA, Pelkonen R, Cantell K: Effect of interferon on glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes* 1989, 38: 641-647
- 10) Mandrup-Poulsen T, Bendtzen K, Nerup J, et al: Affinity-purified human interleukin 1 is cytotoxic to isolated islets of Langerhans. *Diabetologia* 1986, 29: 63-67
- 11) Spinas GA, Hansen BS, Linde S, et al: Interleukin 1 dose-dependently affects the biosynthesis of (pro) insulin in isolated rat islets of Langerhans. *Diabetologia* 1987, 30: 474-480
- 12) Fabris P, Betterle C, Floreani A, et al: Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 1992, 340: 548

〔論文受領, 平成5年8月4日〕
〔受理, 平成5年11月26日〕

Side effects of interferon on endocrine and respiratory system in 545 cases of chronic hepatitis C

Takeshi OKANOUE, Shinichi SAKAMOTO, Koichiro YASUI, Shiro TAKAMI, Fumio ENJO, Kei KASHIMA¹⁾, Yoshihiro NAKAGAWA, Hisashi TADA²⁾, Hikoharu KANAOKA³⁾, Masaharu OHTA⁴⁾, Susumu FUKUI, Keizo KAGAWA⁵⁾, Yoshihiko SAWA, Yasuo OHKAWARA⁶⁾, Yoshinori KATSUMA⁷⁾, Yoshito ITO and Shunzo TSUJI⁸⁾

1) *Third Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine*

2) *Department of Internal Medicine, Hoshigaoka-Koseinenkin Hospital*

3) *Department of Internal Medicine, Notogawa Hospital*

4) *Department of Internal Medicine, Saiseikai Kyoto Hospital*

5) *Department of Internal Medicine, Fukuchiyama City Hospital*

6) *Department of Internal Medicine, Aiseikai-Yamashina Hospital*

7) *Division of Gastroenterology, Kyoto City Hospital*

8) *Department of Internal Medicine, Kyoto-Yosanoumi Hospital*

We investigated the side effects of interferon (IFN) on the endocrine and respiratory system in 545 cases of chronic hepatitis C. Eleven of 494 (2.2%) patients with chronic hepatitis C who were treated with natural or recombinant interferon (IFN) developed thyroid disease while on treatment. Eight patients developed hyperthyroidism and 3 patients developed hypothyroidism. All 11 patients required definitive therapy, who became euthyroid after the therapy. Two patients received nIFN α and one patient received rIFN α 2b developed diabetes mellitus. Two patients received rIFN α 2a and rIFN α 2b, respectively, developed interstitial pneumonia 12 weeks and 24 weeks later, respectively. One patient showed positive reaction for RA test and LE factor and positive LE cell, and complained of fever, arthralgia and dry cough. These phenomenon disappeared after the cessation of IFN therapy.