

## C型慢性肝炎、肝硬変患者における抗ウイルス治療前後での 脳内グルコース代謝動態の変化：PETによる観察

佐原 圭、加藤章信、宮坂昭生、熊谷一郎、阿部弘一、鈴木一幸、世良耕一郎\*

岩手医科大学消化器肝臓内科  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

\*岩手医科大学サイクロトンセンター  
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

### 1 はじめに

C型慢性肝炎の標準的治療法として PEG-IFN とリバビリンの併用療法が行われてきており、その著効率（ウイルス消失）も約 60%と向上してきている。しかしながら、最近抗ウイルス療法の対象となる患者の高齢化が進んできており、治療の適応を慎重に見極める必要性が生じてきている。とくに、65歳以上の患者においては、血圧、糖尿病などの重篤な合併症を認めない患者を原則としているが、今後、対照患者の年齢がさらに高齢化する可能性がある。一方、抗ウイルス療法の副作用は多彩であり、時に重篤な精神神経異常（不眠、鬱）が発現することがあり、治療の中断を余儀なくされる。我々の教室では、これまで肝硬変患者の脳内物質代謝動態を PET、MRI、MRS などを用いて多方面から検討し、肝硬変患者では脳内グルコース代謝率が健常者対照に比較して低下していることを明らかにし、潜在性肝性脳症例、非潜在性肝性脳症例での違いを明らかにしてきた。そこで、PEG-IFN とリバビリンの併用療法施行例において精神神経機能異常の有無と脳内グルコース代謝率との関連を明らかにするために本研究を企画立案した。今回は中間報告として、治療前、治療開始後 8 週間についての結果を報告する。

### 2 研究の対象と研究方法

#### 2.1 対象：

C型慢性肝炎および肝硬変患者で標準的な抗ウイルス療法を受ける予定の患者。（なお、施行前に脳血管障害、高血圧、糖尿病などの既往および現在治療中の患者は除外する。）

今回の中間報告の対象症例

症例数 6 例  
男性 3 例 女性 3 例  
平均年齢 60.8±5.8 (mean ± SD)  
肝進行度 肝硬変 1 例 慢性肝炎 5 例

ウイルス型、量

HCV genotype 1b 高ウイルス量 4 例  
HCV genotype 2a 高ウイルス量 1 例  
HCV genotype 2b 高ウイルス量 1 例

## IFN療法の種類

IFN $\alpha$  1例 IFN $\alpha$ 2b 1例 PegIFN $\alpha$ 2b+RBV 4例

## 2.2 研究方法：

上記患者について抗ウイルス療法施行前、施行後8週間、12ヶ月（治療終了時）、24ヶ月（観察期）に下記の検査項目を実施する。

- 1) 精神神経機能検査
- 2) 脳波検査(mapping)
- 3) PET検査による脳内グルコース代謝率の測定

ブドウ糖代謝量はFDGをトレーサーとして用い、Sokoloffの脳内糖代謝モデルに基づき求めた。また、画像データについて、左右の前頭葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核、白質について関心領域を設定した。

- 4) 血中サイトカイン測定
- 5) 血液生化学検査（末梢血液、肝機能、ウイルス量など）
- 6) うつ志向の評価（SDSテスト）

上記検査を各種行い、抗ウイルス療法施行前、施行中、施行後の脳内グルコース代謝を比較検討し、また、その他の各種検査及び精神機能異常との関連を検討する。

## 3 結果

治療前、治療開始後8週間の各種検査を比較。

### ①FDG-PET

※6例中5例で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で1~24%グルコースの取り込みの低下傾向がみられた。

※6例中1例で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で11~26%のグルコースの取り込みの増加傾向がみられた。

### ②神経機能検査(N-P test)

#### NCT-A（ナンバーコネクションテスト）

全5例において8週後で改善傾向。

#### NCT-B（ナンバーコネクションテスト）

3例において改善傾向。2例において悪化傾向。

#### DST（デジットシンボルテスト）

2例において改善。2例不変。1例悪化傾向。

#### BDT（ブロックデザインテスト）

5例で悪化傾向。

### ③うつ志向の評価 SDSテスト

#### SDSスコア

治療前 平均  $31.8 \pm 5.4$  (mean  $\pm$  SD)、治療開始8週後  $46 \pm 6.9$  と治療開始後で悪化がみられた。また、全症例で治療前より、治療開始8週後でうつ傾向の悪化がみられた。

## 4 考察

以前我々は肝硬変を精神機能検査により潜在性肝性脳症の有無で分け、脳内各部位の糖代謝量を比較検討した。その結果、非潜在性肝性脳症では脳内ブドウ糖代謝は対照とほぼ同程度の脳代謝が維持されていたが、潜在性肝性脳症では脳各部位とも著明な脳内ブドウ糖代謝の低下が見られた。従って、肝硬変での脳内糖代謝低下は精神神経機能の低下が見られるような病態ではじめて生じると考えられ、精神

神経機能の低下の機序に脳内ブドウ糖代謝低下が関与しているものと推察される。しかしながら、脳内ブドウ糖代謝低下の機序については現時点では明らかではない。

本研究においては、慢性肝炎、肝硬変における抗ウイルス療法において神経機能異常の有無と脳内ブドウ糖代謝率との関連をあきらかにし、その病態の解明に努め、今後の治療に役立てる事を目的として現在進めている。

今回の中間報告としての結果では、IFN 投与から 8 週後において脳内全体のグルコース代謝の低下傾向が示唆された。また、うつ傾向の指標においては、全例において治療前より、8 週後において悪化がみられた。この結果からも脳内全体のグルコース代謝の低下が、精神神経機能、特に神経症、うつ状態の悪化と何らかの関係がある事が示唆された。今後、症例数を増やすとともに経時的な変化を観察しその病態を詳しく検討する事が必要と考えられた。

## 参考文献

- 1) **Hepatitis C and Cognitive Impairment in a Cohort of Patients With Mild Liver Disease**  
Daniel Forton et al.  
Hepatology 2002; 35: 433-439
- 2) **Molecular and Bioinformatic Evidence of Hepatitis C Virus Evolution in Brain**  
Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD  
J Infect Dis 2008; 197: 597-607
- 3) **Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion**  
Laskus T, Radkowski M, Adair DM, Wilkinson J, Scheck AC, Rakela J  
AIDS 2005; 19 (suppl 3): S140-S144
- 4) **Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants**  
Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC  
J Virology 2004; 78(10): 5170-5183
- 5) **Subclinical portal-systemic encephalopathy.**  
Gitlin N: Am J Gastroenterol 83 : 8-11, 1988
- 6) **Failure of glucose and branched-chain amino acids to normalize brain glucose use in portacaval shunted rats.**  
Man A, Davis DW, Hawkins RA et al : J Neurochem 47: 1434-1443, 1986
- 7) **Altered cerebral blood flow and glucose metabolism on patients with liver disease and minimal encephalopathy.**  
Lockwood AH, Yap EWH, Rhodes HM et al: J Cereb Blood Flow Metab 11: 331-336, 1991
- 8) **Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy.**  
Lockwood AH, Murphy BW, Donnelly KZ et al: Hepatology 18: 1061-1068, 1993

## **The changes of glucose metabolism in the brain before and after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis**

K. Sawara, A. Kato, A. Miyasaka, I. Kumagai, K. Abe, K. Suzuki and K. Sera\*

Department of Gastroenterology and Hepatology, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

\*Cyclotron Research Center, Iwate Medical University  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

### **Abstract**

Nowadays, interferon therapy is one of the most important treatment of chronic hepatitis C patients and widely used all over the world. However, adverse effects of this therapy such as neuropsychiatric symptoms might make it difficult to complete. The aim of this study is to evaluate interferon therapy associated neuropsychiatric symptoms and its correlation of effects on cerebral glucose metabolism (CMRglu) in chronic hepatitis C patients.

Six patients with HCV infection including one cirrhotic patient and five chronic hepatitis undergoing interferon therapy (interferon  $\alpha$  or interferon  $\alpha$ -2b or Peg-interferon  $\alpha$ -2b) were prospectively evaluated by neuropsychiatric test and cerebral [ $^{18}\text{F}$ ] deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) before and in the 8th week of treatment.

Compare to before and 8th week of treatment, Depression score points (SDS test) of all patients were increased. Digit symbol test (DST) of two patients were improved. DST of one patient was unchanged. DST of one patient was worsened. Block design test (BST) of one patient of were improved. BST of three patient of were worsened. CMRglu of five patients were 1-24% decreased whole of the brain region. CMRglu of one patients were increased most of all brain region.

These result suggests interferon therapy affects on CMRglu and neuropsychiatric symptoms and its abnormalities in chronic hepatitis C patients with interferon therapy.