

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¹、加藤章信¹、宮坂昭生¹、鈴木一幸¹、世良耕一郎²

¹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

²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^{1,2,3,4,5,6}。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^{7,8}。今回は中間報告として、治療前、治療開始後8週間、治療終了後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 7例

男性 4例 女性 3例

平均年齢 61.6±5.7 (mean ±SD)

肝進行度 肝硬変 1例 慢性肝炎 6例

ウイルス型、量

HCV genotype 1b 高ウイルス量 5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 α 1例 IFN α 2b 1例 PegIFN α 2b+RBV 5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) 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。

3) 血液生化学検査（末梢血液、肝機能、ウイルス量など）

4) 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

抗ウイルス療法治療前、治療開始後8週間、治療終了後3ヶ月以降の各種検査を比較。

①FDG-PET

①-1 治療前と治療開始後8週間の比較

7例中6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。

7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。

①-2 抗ウイルス療法治療前、治療開始後8週間と治療終了後3ヶ月以降の比較

抗ウイルス療法を終了した3例において抗ウイルス療法治療後も比較した。

全例で治療開始8週後に比較するとグルコースの取り込みの前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で12~96%増加傾向を示した。

さらに治療前と比較すると、グルコースの取り込みは前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で-10%~62%治療前と同様に回復かまたは増加傾向を示した。

②神経機能検査(N-P test)

②-1 抗ウイルス療法治療前、治療開始後8週間の比較(6例)

NCT-A(ナンバーコネクションテスト)

5例において改善。1例は悪化。

NCT-B(ナンバーコネクションテスト)

3例において改善。3例において悪化。

DST(デジットシンボルテスト)

2例において改善。2例不変。2例悪化。

BDT(ブロックデザインテスト)

5例で悪化傾向。1例改善

②-2 抗ウイルス療法治療前、治療終了後3ヶ月以降の比較(3例)

抗ウイルス療法を終了した3例において抗ウイルス療法治療後も比較した。

NCT-A(ナンバーコネクションテスト)

2例において治療後で改善。1例は悪化。

NCT-B (ナンバーコネクションテスト)

2例において改善。1例において悪化。

DST (デジットシンボルテスト)

全3例において改善。

BDT (ブロックデザインテスト)

1例不変、1例で悪化、1例改善

③血液生化学検査**③-1 抗ウイルス療法治療前、治療開始後8週間の比較 (7例)**

投与前 ALT 62±68 (mean ±SD)、8週間後 24±13 (mean ±SD) と改善

投与前 HCV ウイルス量 6.32±0.5 LogIU/ml (mean ±SD)、8週間後 3例は測定感度以下、その他 2.0±1.5 LogIU/ml (mean ±SD) と改善。

③-2 抗ウイルス療法治療前、治療終了後の比較 (3例)

投与前 ALT 30±14 (mean ±SD)、治療終了後 23±13 (mean ±SD) と改善

投与前 HCV ウイルス量 6.28±0.4 LogIU/ml (mean ±SD)、治療終了後 1例は測定感度以下で寛解、2例は 6.4±0.5 LogIU/ml (mean ±SD) で改善なし

④うつ志向の評価 SDS テスト**SDS スコア**

治療前と治療開始8週後と比較し平均値で12.7ポイントでうつ傾向の悪化がみられた。

また、治療終了した全症例で治療終了後3カ月以降では治療開始8週後からうつ傾向の改善がみられ、治療前と同等の値となった。

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^{7,8)}。

本研究においては、C型慢性肝炎、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^{1,2,3,4,5,6)}。

今回の中間報告としての結果では、IFN投与から8週間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。治療中のHCVウイルス量、ALTについては改善傾向を認めた。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週間後において悪化がみられた。

また、3例において抗ウイルス療法治療後も比較した。治療前、治療開始から8週間後と比較すると、うつ状態の評価は治療前と同様に回復した。脳内グルコース代謝(CMRglu)は治療開始8週間後と比較すると全例で増加傾向を示した。治療前と比較すると、同様に回復または増加傾向を示した。治療終了後のALTは治療前より改善傾向を認めたが、ウイルス測定感度以下の寛解例は1例にとどまった。

今回の結果からC型慢性肝炎、肝硬変における抗ウイルス療法中の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. Sawara¹, A. Kato¹, A. Miyasaka¹, K. Suzuki¹ and K. Sera²

¹Iwate medical university Department of Gastroenterology and Hepatology
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

Recently, antiviral therapy such as Interferon and Ribavirin combination 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 that Depression or neuropsychiatric symptoms might make it difficult to complete.

The aim of this study is to evaluate neuropsychiatric symptoms associated with antiviral therapy and its correlation of effects on cerebral glucose metabolism (CMRglu) in chronic hepatitis C patients.

Seven patients with HCV infection including one cirrhotic patient and six chronic hepatitis patients undergoing antiviral therapy (interferon α or interferon α -2b or Peg-interferon α -2b with Ribavirin) were prospectively evaluated neuropsychiatric symptoms by neuropsychiatric test such as Digit symbol test (DST) and Block design test (BST), and Self-rating Depression Scale (SDS).

And We assessed cerebral glucose metabolism (CMRglu) using [¹⁸F]deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) before and at the 8th week of treatment and at 10 week or more after the treatment.

Compare to before and at 8th week of treatment, SDS points of all patients were worsened. Viral load of HCV of six patients were decreased. Viral load of HCV of One patient was unchanged. Digit symbol test of two patients were improved. DST of two patients were unchanged. DST of two patients were worsened. Block design test of one patient was improved. BST of six patients were worsened. CMRglu of six patients were 1-24% decreased in whole of the brain region including Frontal lobe, Occipital lobe, Temporal lobe, Parietal lobe, Cerebellum and Basal ganglia. CMRglu of one patient was increased in the most of all brain regions.

We also examined three patients at 3 month or more after the treatment. Compare to before after the treatment, SDS points of all patients were recovered within normal range. Viral load of HCV of one patient is below analytical sensitivity (SVR). Viral load of HCV of two patients were unchanged (NR).

Digit symbol test (DST) of all patients were improved. Block design test (BST) of one patient was improved. BST of one patient was worsened. BST of one patient was unchanged. CMRglu of all of three patients were 12~96% increased from at 8th week of treatment in whole of the brain. CMRglu of all of three patients were recovered and increased -8~62% from before the treatment.

Rest of the patients are undergoing the therapy.

These results suggest that antiviral therapy affects on cerebral glucose metabolism and Depression or neuropsychiatric symptoms and its abnormalities in chronic hepatitis C patients. This depression or neuropsychiatric symptoms should be reversible. We believe that Cerebral glucose metabolism is affected by antiviral therapy and that might be reversible and associated with depression or neuropsychiatric symptoms.

This study is undergoing and needed more further study to evaluate these effects before and after antiviral study.

We try to confirm this important new findings, and make good use of antiviral therapy of chronic hepatitis C patients.