

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¹⁻⁶⁾。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型慢性肝炎で標準的な抗ウイルス療法を受ける患者。

（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 3例 女性 4例

平均年齢 59.71±8.3 (mean ±SD)

肝進行度 慢性肝炎 7例

ウイルス型、量

HCV genotype 1b 高ウイルス量 6例

HCV genotype 2a 高ウイルス量 1例

IFN療法の種類

IFNa2b 1例 PegIFNa2b +RBV 5例 IFNβ 1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（6 例）

6 例中 3 例で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で約 18～19%グルコースの取り込みの低下傾向がみられた。

6 例中 2 例で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で約 14～25%のグルコースの取り込みの増加傾向がみられた。

6 例中 1 例で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳でほぼ不変であった。

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 7 例において抗ウイルス療法治療後も比較した。

治療開始 8 週後に比較するとグルコースの取り込みは 5 例において前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で約 12～93%増加傾向を示した。

2 例において前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で約 5%～14%治療前と比較し低下傾向を示した。

さらに治療前と比較すると、グルコースの取り込みは 5 例において前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で 19%～29%治療前と比較し増加傾向を示した。

2 例において前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で約 7%～12%治療前と比較し低下傾向を示した。

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）

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)

2 例改善、4 例で悪化傾向

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（6 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。

DST（デジットシンボルテスト）

5 例において改善、1 例悪化

BDT(ブロックデザインテスト)

2 例改善、4 例で悪化

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 58±48 (mean ±SD)、8 週間後 33±24 (mean ±SD) と改善

投与前 HCV ウイルス量 6.4 ± 0.5 LogIU/ml (mean \pm SD)、8 週間後 2 例は測定感度以下、その他 3.3 ± 2.1 LogIU/ml (mean \pm SD) と改善

③-2 抗ウイルス療法治療前、治療終了後の比較 (7 例)

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

投与前 HCV ウイルス量 6.28 ± 0.4 LogIU/ml (mean \pm SD)、治療終了後 2 例は測定感度以下で寛解、5 例は 6.5 ± 0.4 LogIU/ml (mean \pm SD) で改善なし

④うつ志向の評価 SDS テスト

SDS スコア

治療前平均 28.1 ポイントと治療開始 8 週後平均 41.1 ポイントと比較し平均値で 13 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、治療前平均 28.1 ポイントと同等の値平均 28.6 ポイントとなった。

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¹⁻⁶⁾。

今回の結果では、IFN 療法開始から 8 週後において脳内全体のグルコース代謝の低下または増加していることが示唆された。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 週後において悪化がみられた。

また、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 週後と比較すると増加傾向を示す例が多かった。治療前と比較とすると、やはり同様に回復または増加傾向を示す例が多く認めた。治療終了後の ALT は治療前より改善傾向認めたが、ウイルス測定感度以下の寛解例は 2 例にとどまった。

今回の結果から C 型慢性肝炎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や変化が、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

¹ Department of Gastroenterology and Hepatology, Iwate medical university
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 seven chronic hepatitis patients undergoing antiviral therapy (interferon β 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(BDT) ,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 all patients were decreased. Digit symbol test of two patients were improved. DST of two patients were unchanged. DST of two patients were worsened. Block design test of two patients were improved. BDT of four patients were worsened. CMRglu of three patients were 18-19% decreased in whole of the brain region including Frontal lobe, Occipital lobe, Temporal lobe, Parietal lobe, Cerebellum and Basal ganglia. CMRglu of two patients were increased in the most of all brain regions. CMRglu of one patient was unchanged.

We also examined seven 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 two patients iwere below analytical sensitivity(SVR) . Viral load of HCV of five patients were unchanged(NR).

DST of five patients were improved. DST of one patient was worsened. BDT of two patients were

improved. BDT of four patients were worsened. CMRglu of seven of five patients 12-93% increased from at 8th week of treatment in whole of the brain. CMRglu seven of five patients were recovered and increased 19-29% from before the treatment. CMRglu of two patients were decreased after 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.