

## 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<sup>1</sup>、加藤章信<sup>1</sup>、宮坂昭生<sup>1</sup>、熊谷一郎<sup>1</sup>、阿部弘一<sup>1</sup>、鈴木一幸<sup>1</sup>、世良耕一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>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。

### 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（PEG-IFN とリバビリンの併用療法）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。

#### 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 3 ヶ月、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。尚、今回の検討では対照との比較のために、レンズ核、視床、尾状核の関心領域を合わせて大脳基底核とした。

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)

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

現在、本年度計 10 例を目標に現在進行中である。

以下は以前、当科で研究した肝硬変患者における潜在性肝性脳症例、非潜在性肝性脳症脳内ブドウ糖代謝量を比較検討した結果である。

Table 1 に脳の前頭葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核の灰白質と白質のブドウ糖代謝量の平均値(mg/min/100g)と標準偏差を示した。潜在性肝性脳症例では非潜在性肝性脳症例および対照に比し大脳皮質内のブドウ糖代謝量は低下していた。潜在性肝性脳症例と非潜在性肝性脳症例との比較では前頭葉、側頭葉、後頭葉の各皮質で有意であった。また、潜在性肝性脳症例と対照と比較では前頭葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核で有意であった。一方、非潜在性肝性脳症例と対照との比較では明かな差は認めなかった。

Table 1 Regional cerebral glucose metabolism

	SHE (+)	SHE (-)	Control
Frontal lobe	3.9±0.5*#	6.7±0.7	7.1±0.8
Temporal lobe	3.9±0.5*#	6.8±0.1	7.0±0.8
Occipital lobe	4.0±0.7*#	5.4±0.2	7.0±0.8
Basal ganglia	4.2±1.3*	7.9±0.9	6.4±0.1
White matter	2.8±1.2*#	4.4±0.4	4.9±0.8

(mean±SD)

SHE(+): cirrhosis with subclinical hepatic encephalopathy

SHE(-): cirrhosis without subclinical hepatic encephalopathy

\*; SHE (+) vs SHE (-) #; SHE (+) vs control \*, #; p< 0.05

### 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く、今後検討を要する。

今回、我々は、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この研究を進めている。

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<sup>1</sup>, A. Kato<sup>1</sup>, A. Miyasaka<sup>1</sup>, I. Kumagai<sup>1</sup>, K. Abe<sup>1</sup>, K. Suzuki<sup>1</sup> and K. Sera<sup>2</sup>

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

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

### **Abstract**

Recently, PEG-IFN and ribavirin combination therapy as an antiviral therapy for chronic hepatitis is performed as a standard treatment. And this efficiency rate is getting increased.

However, the side effect of antiviral therapy is diverse, sometimes serious psychiatric and neurological abnormalities (insomnia, depression) to be expressed and it will force to suspend the treatment. Previously, we examined the dynamics of brain metabolism in patient with cirrhosis by using PET, MRI, MRS and various fields. We found out the glucose metabolism in the brain of patient with cirrhosis is depressed as compared to control.

Thus our AIM is to clarify the relationship between the glucose metabolism in the brain and the psychiatric and neurological dysfunction in cases of PEG-IFN and ribavirin combination therapy.

**METHODS:** We examine PET imaging of the brain using 2-(18F)- fluoro-2-deoxy-D-glucose, Neurological test, Auditory brain stem reaction and electroencephalogram, cytokine measurements in blood ,biochemical test in blood (peripheral blood, liver function and viral load) before antiviral therapy and 3 month after from the start of the therapy, 12month after (the therapy is finished),24month after(observation period).

And after the measurement, We analyzed the relationship between the various tests and other mental dysfunction and the glucose metabolism in the brain.