

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

治療学 (1999.03) 33巻3号:344～347.

瀉血療法が奏効したC型慢性肝炎の症例

齊藤浩之, 長谷部千登美, 高後 裕

# 症 例

## 瀉血療法が奏功したC型慢性肝炎の症例

斉藤 浩之 長谷部千登美 高後 裕

我々は1997年よりインターフェロン療法無効でウルソデスオキシコール酸や強力ネオミノファーゲンシー投与にても血清ALT値が改善しないC型慢性肝炎症例に対し瀉血療法を行ってきた。施行した全例において治療後の血清ALT値の有意な改善が認められ、瀉血療法はC型慢性肝炎に対する有効な治療法の1つになりうると考えられた。慢性肝炎から肝硬変への進展を抑制していくために、今後積極的に試みていくべき治療法と思われる。

### はじめに

C型慢性肝炎が肝硬変に進展すると高率に肝細胞癌(HCC)が発生するため、これが予後を左右する重大な問題となっている。近年、HCCに対する早期診断法および治療法の進歩により5年生存率の向上が認められるが、HCCの特徴である多中心性発生や肝内転移のため未だに治療は困難を極めている。そこでHCCの発生母地となる肝硬変への進展を予防することが、しいてはHCCの発生予防にもつながるため、C型慢性肝炎に対し積極的にインターフェロン(IFN)療法が施行されてきた。しかしC型慢性肝炎、特にジェノタイプ1bに対するIFN療法は未だに無効例が多く、強力ネオミノファーゲンシー®(SNMC)やウルソデスオキシコール酸(UDCA)投与を行っても血清ALT値の異常が持続し組織学的進展をみる症例も多いため、このような症例において血清ALT値を改善しうる新たな治療法の確立が必要である。近年、C型慢性肝炎において、肝内の過剰鉄が肝細胞障害の増悪に関与する可能性が示唆され<sup>1)</sup>、除鉄の効果が報告されている<sup>2)</sup>。本稿では、C型慢性肝炎に対する瀉血療法の効果について当科の治療成績を中心に紹介する。

### 対象と方法

対象はIFN治療が無効あるいは副作用のため中止しており、SNMCやUDCA投与を行っても血清ALT値の異常が持続するC型慢性肝炎あるいは肝硬変で、血清フェリチン値が高値を呈した11例(男性8例、女性3例)である(表1)。

瀉血は、200~400mlずつ1~2週ごとに施行した。治療終了はHayashiら<sup>2)</sup>の方法に準じて血清フェリチン値が10ng/ml以下あるいは貧血の発生を考慮してHb値が11g/dl以下になった時点で終了とし、以後経過観察を続けた。

### 結 果

#### 1 瀉血治療前後における血液生化学所見の変化

表2に示すように、治療前の血清フェリチン値は1例を除いて100ng/mlを超える高値であった。瀉血治療前の血清ALT値は全例1年以上経過をみているが、SNMCやUDCA投与にても改善せず、ほぼ表2に示す数値であった。しかし、瀉血治療終了後の血清ALT値は全例で低下しており、Wilcoxon符号順位検定( $p$ 値 $<0.01$ )にて有意に低下していることが明らかになった(図1)。この結果から、瀉血療法はC型慢性肝炎において血清ALT値を改善しうる有効な治療法の1

Hiroyuki Saito : 旭川医科大学第三内科, Chitomi Hasebe : 慶友会吉田病院 肝臓病センター長, Yutaka Kohgo : 旭川医科大学第三内科 教授

表 1 瀉血療法対象症例

症例	年齢(性)	ステージ	IFN	セロタイプ	HCV-RNA 量 (Meq/ml)	UDCA (mg/3×)	SNMC (/W)
1	41(M)	F3A3	無効	1	3.5	600	100 ml×6
2	49(M)	F2A2	無効	1	8.9	600	60 ml×2
3	53(F)	F2A2	無効	1	2.9	600	60 ml×3
4	56(F)	F4A2	無効	1	12.0	600	80 ml×5
5	64(M)	F3A3	無効	1	20.0	600	100 ml×5
6	67(M)	F4A3	無効	1	1.1	600	100 ml×5
7	61(M)	F3A3	無効	1	1.7	600	100 ml×5
8	61(F)	F3A3	無効	1	13.0	600	80 ml×3
9	53(M)	F2A2	中止	2	8.0	600	60 ml×3
10	44(M)	F4A2	無効	1	14.0	600	60 ml×6
11	61(M)	F4A2	無効	1	3.2	600	60 ml×3

表 2 瀉血治療前後の血清 ALT 値の推移

症例	治療前			治療後		
	ALT (IU/l)	フェリチン (ng/ml)	Hb (g/dl)	ALT (IU/l)	フェリチン (ng/ml)	Hb (g/dl)
1	270	2103	17.0	148	4	10.7
2	110	143	14.3	62	8	13.2
3	69	181	12.0	51	7	10.4
4	91	371	13.8	34	13	10.8
5	118	112	14.5	49	12	12.7
6	85	93	13.9	65	13	9.7
7	155	185	15.2	19	9	12.9
8	131	131	12.8	65	65	10.0
9	101	235	17.0	33	6	13.8
10	96	340	14.9	36	9	10.3
11	85	245	13.3	49	28	10.1

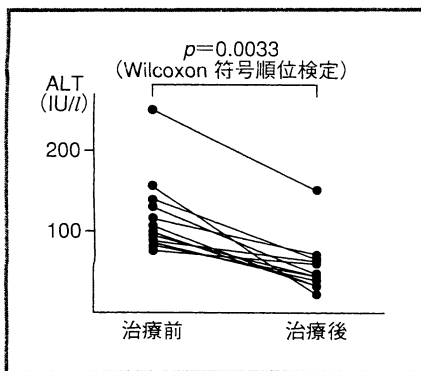


図 1 瀉血治療前後の血清 ALT 値の変化

つであると考えられた。また、治療前後の HCV-RNA 量をみたが、これには変化はなかった。瀉血した血液の総量は 1200~4000 cc であったが、臨床問題となる副作用は認めなかった。

## 2 治療終了後の血清 ALT 値の推移

図 2 に治療後の経過を示したが、4 例は 3~4 ヵ月以内に血清 ALT 値の再上昇がみられ、6 ヵ月以上経過をみることできた 4 例は効果が 8 ヵ月以上持続していた。最も効果がみられた症例 7 では、1 年以上経過をみているが正常値内で推移している。

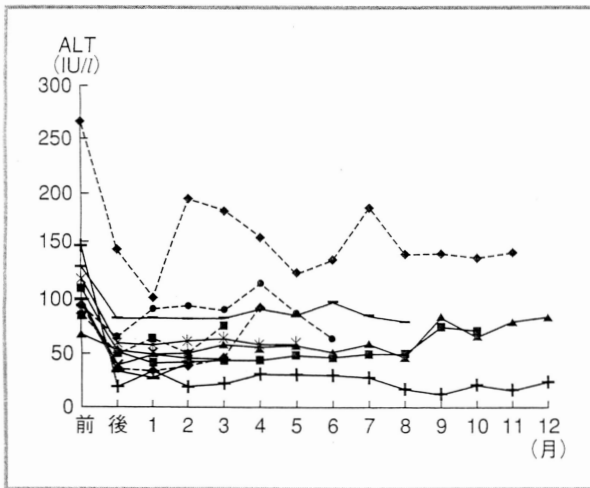


図 2 瀉血治療後の血清 ALT 値の推移  
点線が早期に再上昇がみられた症例、実線が効果の持続がみられた症例。

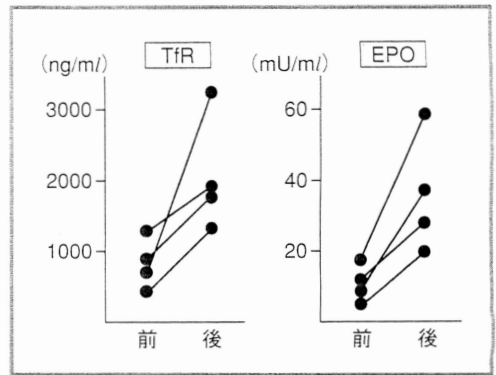


図 3 瀉血治療前後の血清 TfR および EPO 濃度の変化

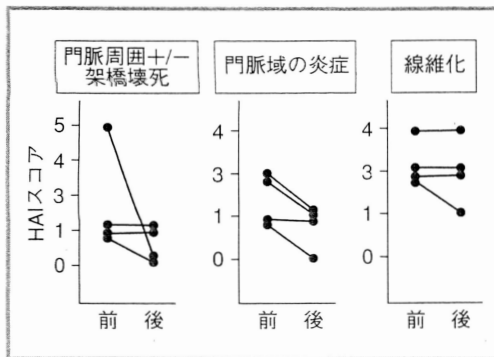


図 4 瀉血治療前後の HAI スコアの変化

### 3 治療前後における血清トランスフェリン受容体 (TfR) およびエリスロポエチン (EPO) 濃度の変化

瀉血療法の効果を持続する要因として、組織から排除された鉄が骨髄で造血に利用されていることが考えられる。血清 TfR 濃度<sup>3)</sup>および血清 EPO 濃度の上昇は骨髄での造血充進状態を反映する血清マーカーとして知られている。

実際、4 症例で両マーカーの血清中濃度を瀉血療法前後で測定したが、いずれの症例においても終了時には 2~3 倍に上昇しており、瀉血により骨髄で鉄の利用が充進していることが示唆され、これによって肝細胞からエリスロンへの鉄の移行が起り、瀉血の効果を持続すると考えられた (図

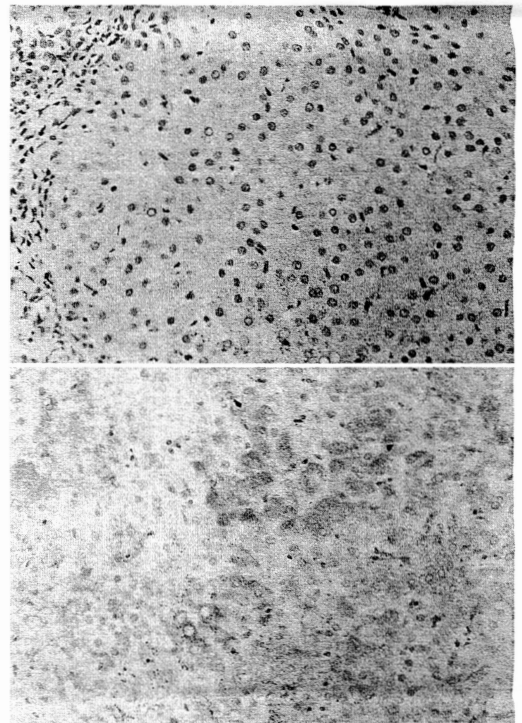


図 5 瀉血治療症例の鉄染色 (上) および HNE-protein-adducts 免疫染色 (下)

3)。

### 4 瀉血療法前後の肝組織の変化

治療前後で肝生検組織が得られた 4 例で、Knodell らの HAI スコア<sup>4)</sup>の変化をみた。門脈域や門脈周囲の炎症所見は改善傾向がみられたが、小葉内の炎症所見には明らかな変化はなかった。また、当然ながら線維化の程度も明らかな変化は

なかった(図4)。

#### 5 瀉血療法施行例の肝組織鉄染色および脂質過酸化反応

鉄による肝細胞障害の成因としては、鉄の直接作用ではなく鉄を介したフリーラジカル産生の可能性が示唆されている<sup>7)</sup>。そこで、肝組織の鉄染色とラジカル反応の1つである脂質過酸化反応の検出に、Toyokuni ら<sup>8)</sup>が精製した脂質過酸化反応にて生じる4-hydroxy-2-nonenal (HNE)により修飾された蛋白であるHNE-protein-adductsを認識する抗体を用いて、Ohhira ら<sup>9)</sup>の方法に準じて免疫組織染色を行った。図5に代表的な症例を示すが、鉄は門脈域、小葉内のクッパー細胞および肝細胞内に沈着していた。また、HNE-protein-adductsは鉄の沈着部位に一致して強く染色された。この結果から、鉄によりフリーラジカル産生が亢進している可能性が示唆された。治療後の変化については現在症例を増やして検討中である。

#### 今後の課題

治療に関しては、今のところ治療終了を血清フェリチン値あるいはHb値で決めているが、治療後の経過をみても早く1ヵ月後より血清ALT値の再上昇がみられる症例もあり、①治療をどの時点で終了とするか、②追加治療をどの時点で開始するかが今後の課題である。肝組織中の鉄量の評価として、血清フェリチン値は炎症反応で上昇するなど、必ずしも肝内鉄濃度を反映しているとはいえず、肝生検組織による乾燥鉄重量やフリー鉄量の測定が望ましい。しかし、治療前後で施行することは日常の診療では困難であり、もっと簡便な方法の開発が望まれる。我々も血中

フリー鉄の測定を試みてはいるが、操作が複雑で実用化には至っていないのが現状である。また最近、C型慢性肝炎患者に鉄制限食を施行し血清ALT値の改善がみられたという報告もあり、瀉血療法の効果を持続させるため食事療法の併用も考えられる<sup>7)</sup>。研究に関しては、過剰鉄による肝細胞障害の機序として免疫系の関与を示唆する報告<sup>9)</sup>もみられており、フリーラジカルとの両面からのアプローチが必要である。

#### おわりに

本稿ではC型慢性肝炎に対する瀉血療法の有効性について報告した。肝内の過剰鉄の存在がIFN療法の効果に影響する可能性<sup>9-11)</sup>も示唆されており、IFN療法施行の有無にかかわらず血清ALT値の改善がみられない症例に対して試みてよい治療と考えられる。

#### 文 献

- 1) Farinati RF *et al* : *J Hepatol* 22 : 449-456, 1995
- 2) Hayashi H *et al* : *Am J Gastroenterol* 89 : 986-988, 1994
- 3) Kohgo Y *et al* : *Blood* 70 : 1955-1958, 1987
- 4) Knodell RG *et al* : *Hepatology* 1 : 431-435, 1981
- 5) Toyokuni S *et al* : *FEBS Lett* 359 : 189-191, 1995
- 6) Ohhira M *et al* : *Alcohol Clin Exp Res* 22 : 145 S-149S, 1998
- 7) 松本匡史ほか : 肝臓 39 (Suppl 2) : 295, 1998
- 8) Herbert L *et al* : *Hepatology* 25 : 759-768, 1997
- 9) Van Thiel DH *et al* : *J Hepatol* 20 : 410-415, 1994
- 10) Olynyk JK *et al* : *Gastroenterology* 108 : 1104-1109, 1995
- 11) Barton AL *et al* : *Am J Clin Pathol* 103 : 419-424, 1995