

になってきた。PEG-IFNは、PEGがIFNを覆うことによりたんぱく質であるIFNを保護し分解されにくくしており、IFNの作用が長時間続くという特性を有している。このPEG-IFN単独48週投与により、ウイルス排除率は16%に増加した。さらにIFNにリバビリンなる核酸アナログを併用して治療効果を高めようとする試みもなされてきた。この併用療法を24週行うことによりウイルス排除率は20~30%になり、さらに48週投与では50%程度のウイルス排除率が得られるようになってきた(図4)。現時点で最も効果が期待されると考えられる方法はPeg-IFNとリバビリンの1年投与である。しかしながらリバビリンは溶血性貧血をきたしたり、子への催奇形性等従来のIFN単独療法よりその副作用が強い。従ってIFN+リバビリン併用療法がおこなえないような場合にはIFN単独療法を長期的に行う治療法も

ある。IFN難治例において、IFN6ヵ月投与期間中にHCV-RNA陰性化を示した患者を対象に、さらに18ヵ月以上IFN投与をしたところ、73.2%(30/41)にウイルス排除がみられた。従ってIFN難治例においてウイルス排除を目指した治療のひとつとして長期IFN単独療法の意義は充分あると考えられる。

現在のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の選択を、初回抗ウイルス療法、再度の抗ウイルス療法と分け図5,6に記した。

3. 抗ウイルス療法での副作用

IFN療法あるいはIFN+リバビリン併用療法等の抗ウイルス療法はその副作用が多くかつ重篤であることが懸念される。IFN単独療法での中止に至る3大副作用は、精神症状(うつが多い)、血球減少(血小板減少が多い)、眼底異常である。IFN+リバビリン併用療法ではIFN単独療法に比しさらに副作用は多くなり、副作用中止率はIFN単独療法の約2倍である(表8)。

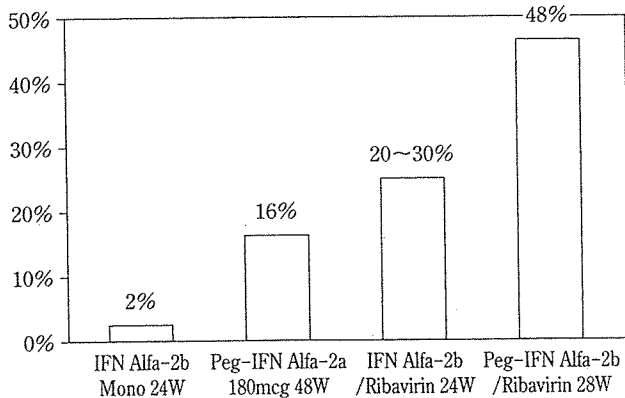


図4 日本におけるGenotype1/高ウイルス量症例に対する著効(SVR)率

IV. 肝 外 病 変

C型肝炎ウイルスは肝細胞に感染し複製増殖をくりかえす。しかしながら肝臓以外にもウイルスあるいは抗原抗体反応物等により病変をきたし得るので、注意が必要である。代表的な肝外病変を表に掲げる(表9)。

1. 慢性糸球体腎炎

B型およびC型肝炎ウイルス陽性例ではしばしば慢性糸球体腎炎の合併がみられる。当院で剖検された肝炎ウイルス陽性約350例についてみると、90%が肝硬変までの進展がみられた例である

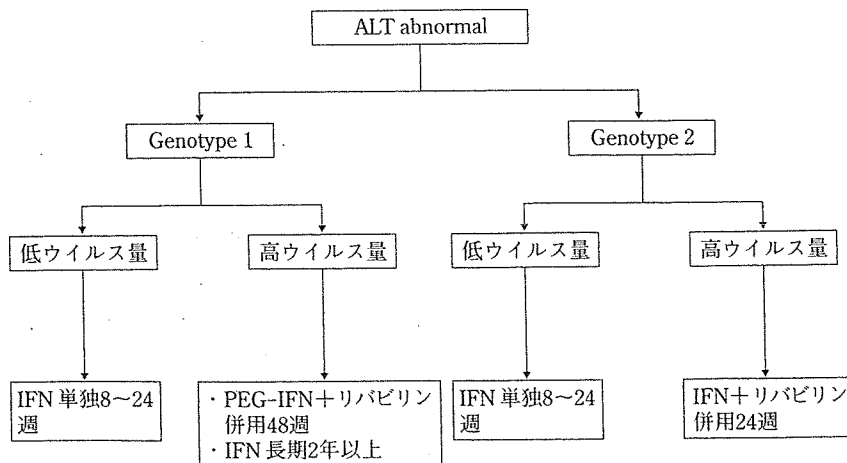


図5 C型慢性肝炎に対する初回抗ウイルス療法の選択

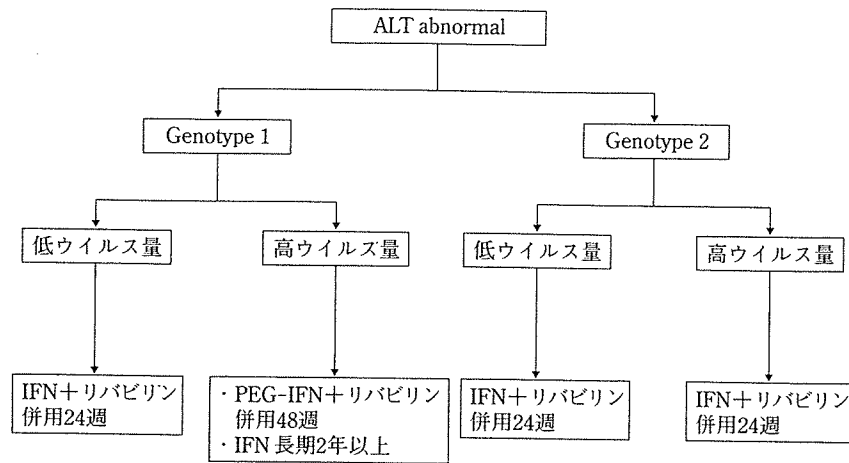


図 6 C型慢性肝炎に対する再度の抗ウイルス療法の選択

表 8 IFN 単独療法と Ribavirin 併用療法の副作用中止率の比較

IFN 単独投与	261/3,377 (7.7%)
Ribavirin 併用療法	82/505 (15.0%)

表 9 C型肝炎ウイルスによる主な肝外病変

1. 腎：膜性増殖性糸球体腎炎等
2. 唾液腺：慢性唾液腺炎等
3. 甲状腺：慢性甲状腺炎等
4. 口腔：白斑，扁平苔せん
5. 肺：肺線維症
6. 心：心筋症
7. その他－耐糖尿異常

が50%強で腎に何らかの慢性糸球体腎炎病変がみられた。肝炎ウイルス陽性例においては尿の蛋白、血尿所見が重要となる。

2. 唾 液 腺 炎

C型肝炎ウイルス陽性例ではときに血清アミラーゼ高値を呈することがある。血清アミラーゼの由来は、主として膵臓と唾液腺であるが、C型肝炎ウイルスは唾液腺型を呈することが多い。C型肝炎は肝外病変として慢性唾液腺炎、Sjogren症候群を呈することが知られており、HCV陽性例で血清アミラーゼが高値の際には唾液腺炎の合併を疑う必要がある。

3. 慢性甲状腺炎

γ-グロブリンさらには膠質反応高値例では慢性甲状腺炎の合併も考慮する。とくに甲状腺機能低下まできたした際には、CK，総コレステロール等の上昇が参考となる。診断には抗甲状腺抗体(抗サイログロブリン抗体，抗ミクロゾーム抗体)の検査が必要である。

膠質反応は古くから肝疾患に有用として経験的に測定されている検査法で、硫酸亜鉛試験(ZTT)とチモール混濁試験(TTT)とが一般的である。これらは、血液中の免疫グロブリンなど多種類の蛋白異常を総体的に示すもので、肝病変

の検査として特異的なものではない。しかし、ZTT・TTTの検査は、慢性肝炎・肝硬変などの慢性肝疾患の発見に際しては非常に有用であり、今のところ他の臨床化学検査では代替できない。

慢性肝炎や肝硬変ではZTT・TTTともに上昇するが、A型急性肝炎ではTTTがZTTと解離して上昇することで有名である。一般的には、TTTは血中IgMと相関し、ZTTはIgGと相関することが知られている。

これらの膠質反応は肝疾患以外に、慢性甲状腺炎・膠原病・慢性感染症などでも異常値を示すことが多いので注意すべきである。

4. 間 質 性 肺 炎

C型肝炎の肝外病変のひとつと考えられ、インターフェロンあるいは漢方薬投与中の稀な合併症である間質性肺炎では増悪時にはLDHさらにはCRPの上昇，さらには特異的なマーカーとしてKL-6の上昇等がみられる。

5. 耐 糖 能 異 常

ブドウ糖は体内のすべての組織で利用され、筋肉や脂肪組織への取り込みはインスリンによってコントロールされている。肝臓の最も重要な機能の一つは血糖の調節である。食後のように血糖が

上昇する場合には、肝はブドウ糖を取り込み、グリコーゲンに変える。血糖が低下する場合にはグリコーゲンの分解や糖新生 (gluconeogenesis) によりブドウ糖を産生し、脳や赤血球その他の組織にブドウ糖を供給する。

血糖値は、食事摂取の有無・食事内容に大きく左右され、糖尿病・その他の内分泌疾患および肝疾患などによりその検査値が大きく影響される。進行した肝硬変では、グリコーゲン貯蔵能の低下を反映し、食後に高血糖を示す。肝硬変の場合には糖尿病とは異なり、食前の空腹時血糖の上昇が見られにくい。すなわちブドウ糖負荷試験を行うと、負荷前 (ブドウ糖摂取前) には正常血糖を示

しているのに、1時間後、2時間後に高血糖がみられる。重症の肝硬変では、3時間後になっても血糖が上昇続けるという血糖曲線を示すこともある。

文 献

- 1) Arase et al.: The superiority of laparoscopic examination in predicting hepatocellular carcinoma after interferon therapy for chronic type C hepatitis. *Dig. Endosc.*, 9: 29-33, 1997.
- 2) Ikeda et al.: Distinction between chronic hepatitis and liver cirrhosis in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology Research*, 18: 252-266, 2000.
- 3) Arase et al.: Serum levels of γ -globulin and total bilirubin influence the prevalence of multiple extrahepatic complication in patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology Research*, 25: 14-21, 2003.

インターフェロン単独療法

荒瀬康司^{*1}・熊田博光^{*2}

abstract

近年インターフェロンとリバビリン併用療法が登場したことにより、C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は大きく変化してきた。現在ではインターフェロン難治例である1b高ウイルス量の症例に対しても、イントロン®A・リバビリンの1年投与により約50%の症例では永続的なウイルス排除が実現できるようになってきた。しかしながら、この投与法は従来のインターフェロン単独療法に比し、副作用が多くかつ重篤であるため、その投与に関しては慎重でなければならない。したがって、インターフェロン単独投与はインターフェロンとリバビリンの併用療法を行わなくても治るような症例、あるいは合併症等のためにインターフェロン・リバビリン併用療法が行えないような症例等が対象となる。また、インターフェロンそのものには抗腫瘍作用があり、たとえウイルスが消失しなくてもインターフェロンの少量長期投与により、肝発癌を抑制しうる可能性がある。

I はじめに

C型慢性肝炎の根治的な治療はウイルスの排除にあり、インターフェロンはC型肝炎ウイルスの複製を抑制する薬剤である。インターフェロンによってウイルスが永続的に排除できれば肝硬変、肝細胞癌への進展を抑制することが可能となる。現在、C型慢性肝炎に対する最も強力な抗ウイルス療法はインターフェロンとリバビリンの併用療法であるが、この併用療法は強力な抗ウイルス効果が期待される反面、諸々の副作用が問題となる。したがって、日常臨床においてはインターフェロン・リバビリン併用療法を断念し、インターフェロン単独療法で治療しなければならないこともしばしば遭遇する。本稿ではインターフェロン単独療法の適応、禁忌、効果、副作用等に対して記していく。

II C型慢性肝炎に対するインターフェロン単独療法の適応および禁忌

C型慢性肝炎患者に治療を行う場合、第一にインターフェロン治療を行うか否かを決めなければならない。表1にインターフェロン治療が禁忌となる場合を記した。インターフェロン単独療法に比し、インターフェロン・リバビリン併用療法では副作用が重篤であり、催奇形性、あるいは貧血等の副作用がしばしば問題となる。したがって、催奇形性が問題となる若年者、あるいは貧血が問題となる高齢者(65歳以上)に対しては、インターフェロン・リバビリンの併用療法は好ましくないことも多い。また、糖尿病合併例、あるいは高血圧合併例ではこの併用療法の使用により、脳出血等のアクシデントが起こる確率が高い可能性があるとしてされており、このような症例も併用療法には好ましくない。インターフェロン単独療法でも表1に示した禁忌事項があるが、

*1 虎の門病院肝臓センター医長

*2 虎の門病院肝臓センター副院長

インターフェロン・リバビリン併用療法が好ましくないような症例に対してもインターフェロン単独療法は適応になりうる場合は存在する。

次にインターフェロンでの治療効果を規定する因子としては、ウイルスのタイプとウイルス量が最も重要である。従来行われていた24週以内のインターフェロン単独療法におけるウイルスのタイプ、ウイルス量別の著効率（ウイルスの永続的排除率）を表2に示した。ウイルスのタイプが2で低ウイルス量であればインターフェロン単独24週投与で70%以上の症例が治癒可能である。したがって、ウイルスのタイプが2で低ウイルス量であればインターフェロン

単独療法でもウイルス排除率が高率であるため、これらの症例はインターフェロン単独療法に適しているのではないかと考えられる。

**ウイルス排除を目標にした
インターフェロン単独療法での効果**

24週以内のインターフェロン単独療法でのウイルス排除率は表2に記したごとくであるが、インターフェロン難治例であるウイルスのタイプが1bで高ウイルス量の群ではウイルス排除率は10%以下ときわめて低率であり、この群に含まれる症例ではインターフェロン・リバビリン併用療法が第一選択となる。しかしながら、インターフェロン単独療法は現在の日本においては長期投与が可能となり、長期投与を施行した際の治療効果も報告されている^{1)~9)}。

表1 C型慢性肝炎にてインターフェロン治療が禁忌となる場合

IFN単独投与での禁忌

1. 精神疾患あるいはその既往
2. 血小板、白血球減少
3. 網膜症例
4. その他一心疾患例、ネフローゼ例、自己免疫性疾患例、コントロール不良糖尿病例、高齢者

IFN・リバビリン併用例での禁忌

1. IFN単独例で禁忌の場合
2. 腎不全例
3. 貧血高度例
4. 妊娠、分娩予定者およびその配偶者
5. その他コントロール不良高血圧例

表2 虎の門病院におけるC型慢性肝炎に対するIFN単独療法（6カ月以内）のgenotype別およびウイルス量別著効率（IFN総治療数2,897）

genotype	1b	2a	2b
HCV RNA			
100kcopy/mL以上	54/1,374 (3.9%)	152/375 (40.5%)	80/198 (40.4%)
100kcopy/mL未満	261/493 (52.9%)	227/310 (73.2%)	77/147 (52.3%)

著者	IFN量 (MU)	投与期間 (週)	HCV RNA量		Genotype	
			低	高	1	Non-1
Yuki ⁶⁾ *	5	26	60% (9/15)	20% (6/30)	26% (10/38)	71% (5/7)
	5	52	76% (13/17)	38% (10/26)	39% (11/28)	80% (12/15)
Chemello ⁶⁾ *	3, 6	48	NS	NS	22% (5/23)	67% (14/21)
	3	48	NS	NS	15% (4/26)	48% (10/21)
	6	24	NS	NS	10% (2/21)	46% (11/24)
McHutchison ⁷⁾ **	3	24	9% (7/74)	4% (6/157)	2% (3/167)	16% (10/64)
	3	48	29% (18/63)	7% (11/162)	7% (11/162)	29% (18/63)
Arase ⁸⁾ **	6	48	ND	17% (4/24)		ND
	6	72	ND	20% (5/25)		ND
Arase ⁹⁾ **	7.5	48	ND	37% (7/19)		ND
	7.5	72	ND	21% (4/19)		ND

表3 IFN単独長期療法の無作為化比較試験での著効率
*：著効はALT正常化で判定
**：著効はHCV RNA排除で判定

表3にインターフェロン単独療法長期投与での治療成績を示したが、6カ月投与に比しトランスアミナーゼの正常化、ウイルス排除率とも良好である。

また、1bで高ウイルス量の患者にこのインターフェロン単独療法を長期的に行った場合、インターフェロン単独療法でウイルスが陰性化すれば、その後、インターフェロンを2年以上投与し続ければ約70%の症例でウイルスの排除が可能となりうる(図1)¹⁰⁾。したがって、インターフェロン・リバビリン併用療法が行えなくてもインターフェロン単独療法が行えるような患者でHCV RNAがマイナス化し、インターフェロン投与中これが持続すればインターフェロン長期投与によって、ウイルス排除が十分期待され

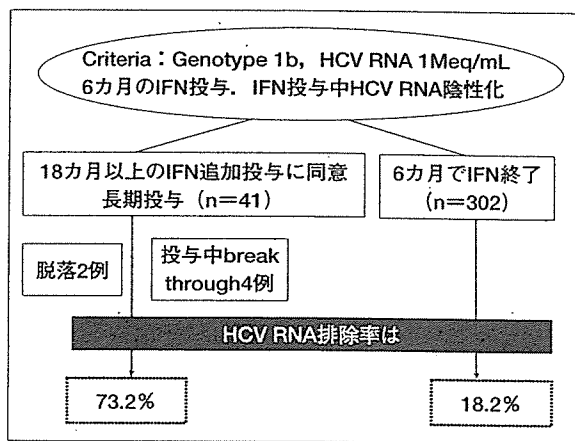


図1 C型慢性肝炎1b, 高ウイルス量例へのウイルス排除を目指したIFN2年以上投与の意義
(参考文献10)より引用改変)

ると考えられる。

IV 肝発癌抑制を目標にしたインターフェロン単独療法での効果

また、たとえウイルスが排除できなくてもインターフェロンそのものは図2に示したように種々の抗腫瘍効果を有しており、この抗腫瘍効果により肝発癌が抑制できると考えられる。当院では、タイプ1bの高ウイルス量のC型慢性肝炎の患者に6カ月のインターフェロン治療を行い、その間HCV RNAの陰性化がみられなかった症例で、その後もインターフェロンの長期的投与を続けた群と6カ月で治療を中止した群とに分けて、その後の発癌率について比較検討した(図3)。その結果、インターフェロンの投与を長期的に継続すれば肝発癌は1/8.5倍であった¹¹⁾。したがって、たとえウイルスが排除できなくても、インターフェロンの長期的な投与によって慢性肝炎ステージにあれば肝発癌が十分抑制しうると考えられる。

V インターフェロン単独療法の副作用

インターフェロンの単独療法においては種々の副作用がみられる。全体でみるとインターフェロン単独療法を行った症例の約7.5%で、インターフェロンの副作用による減量ないし中止をせざるをえない

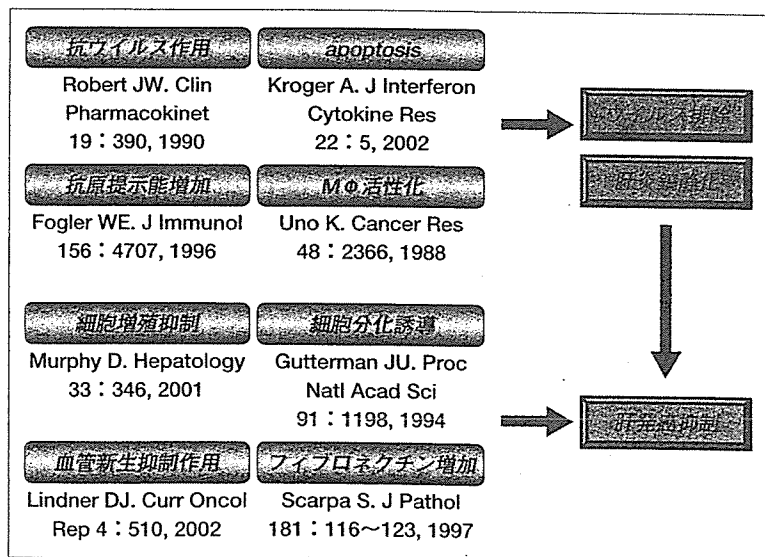


図2 IFNによる肝発癌抑制作用

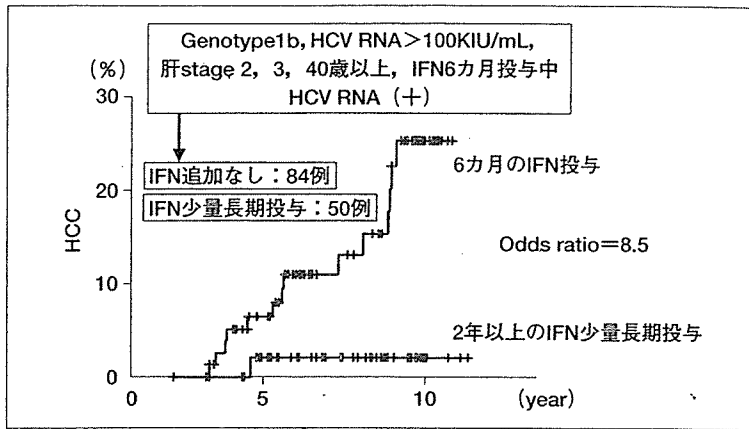


図3
肝発癌抑制を目指した2年以上のIFN少量長期投与

状況であった。これに比して、インターフェロンとリバビリンの併用療法では、その副作用脱落率はインターフェロン単独療法の約2倍になっていた。以上より、インターフェロン単独療法はインターフェロン・リバビリン併用療法に比し、その副作用の面からみても優しい治療法と考えられる。

VI おわりに

C型慢性肝炎患者に対する抗ウイルス療法としては、インターフェロン・リバビリンさらにはペグインターフェロン・リバビリンの併用療法が最も強力と考えられる。しかしながら、これらの併用療法は副反応も強く治療を断念せざるをえない場合も多々みられる。このような場合には治療の選択肢の一つとしてインターフェロン単独療法を考慮してよいと考えられる。

参考文献

- 1) Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N, et al : Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C : a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 21 : 291~297, 1995
- 2) Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, et al : A comparison of three interferon alfa-2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 332 : 1457~1462, 1995
- 3) Reichard O, Foberg U, Fryden A, et al : High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon-alpha 2b for 60 weeks. *Hepatology* 19 : 280~285, 1994
- 4) Saracco G, Borghesio E, Mesina P, et al : Prolonged treatment (2 years) with different doses (3 versus 6 MU) of interferon alpha 2b for chronic hepatitis type C. *J Hepatol* 27 : 56~62, 1997
- 5) Yuki N, Hayashi N, Kasahara A, et al : Pretreatment viral load and response to prolonged interferon- α course for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 22 : 457~463, 1995
- 6) Chemello L, Bonetti P, Cavalletto L, et al : Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a-interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology* 22 : 700~706, 1995
- 7) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al : Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339 : 1485~1492, 1998
- 8) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al : Efficacy of prolonged interferon therapy for patients with chronic hepatitis C with HCV-genotype 1b and high virus load. *J Gastroenterol* 38 : 158~163, 2003
- 9) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al : Randomized trial of prolonged interferon retreatment for chronic hepatitis C patients with HCV-genotype 1b and high virus load. *Hepatol Res* 25 : 364~370, 2003
- 10) Arase Y, Suzuki F, Tsubota A, et al : Sustained negativity for HCV-RNA over 24 or more months by long-term interferon therapy correlates with eradication of HCV in patients with hepatitis C genotype 1b and high viral load. *Intervirology* 47 : 19~25, 2004
- 11) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al : Interferon therapy for 2 year or longer reduces the incidence of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C viral infection. *Intervirology* 47 : 355~361, 2004

IFN療法副作用とその対策

荒瀬 康司

Side effects of interferon therapy for chronic hepatitis C

Yasuji Arase

Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital

Abstract

A total of 3,882 Japanese patients with chronic hepatitis C were given interferon (IFN) alone or combination therapy of IFN and ribavirin. Two hundred sixty-one (7.7%) patients stopped IFN therapy due to the adverse events after initiation of IFN alone therapy. About a half of patients with side effect discontinued the IFN regimen due to owing to general fatigue, psychiatric disorder, thrombocytopenia, and leukopenia. On the other hand, 82 (16.2%) patients stopped combination therapy of IFN and ribavirin due to the adverse events. We should carefully observe the patients treated with IFN. If patients treated with IFN have IFN-related adverse effects, we should stop IFN therapy or reduce the dose of IFN.

Key words: chronic hepatitis C, interferon, complication

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療は我が国では約30万人の患者に行われてきた。本治療はウイルスを永久的に排除し得る根治療法としての位置を占めているが、副作用が多くときに生命にかかわるような重篤な副作用のみられる点が問題である¹⁾。

本稿ではIFNの副作用の種類、頻度およびそれぞれの副作用に対する対策などにつき記していく。

1. IFN治療での副作用脱落率

表1にこれまで当院にてIFN治療ないしIFN+リバビリン併用療法が行われた約4,000例弱

表1 IFN単独療法とribavirin併用療法の副作用中止率の比較

IFN単独投与	261/3,377(7.7%)
ribavirin併用療法	82/505(16.2%)

の副作用中止例の頻度を示した。全国で約30万のC型慢性肝疾患に対しIFN治療がなされてきたと推定されており、表1は我が国での症例の約1%の結果と考えられる。表1よりリバビリン併用療法ではIFN単独療法に比し副作用中止率が約2倍であった。また年齢ごとに副作用中止の頻度を検討すると、65歳以上ではリバビリン併用療法での脱落がIFN単独での副作用中止脱落の約3倍であった(表2)。

表 2 IFN 単独投与と ribavirin 併用療法の
年齢別副作用中止率の比較

年齢区分	IFN 単独投与	ribavirin 併用療法
-55 歳未満	142/2,019 (7.0%)	20/186 (10.8%)
55-65 歳未満	90/1,100 (8.2%)	16/96 (16.7%)
65 歳以上	29/258 (11.2%)	6/16 (37.5%)

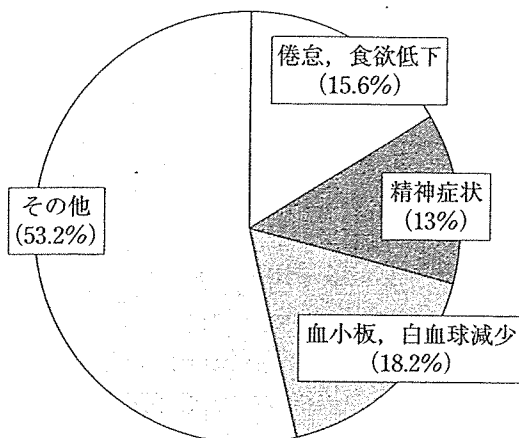


図 1 IFN 単独投与での副作用中止の内訳

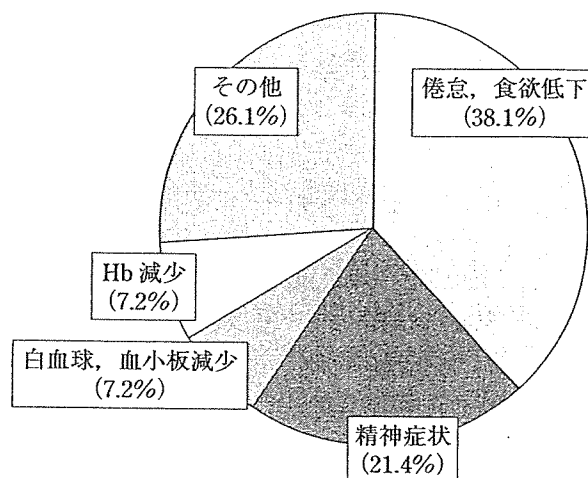


図 2 IFN+リバビリン併用例での副作用中止例の内訳

2. IFN 治療での主たる副作用

IFN 治療は単独で行われる場合とリバビリンと併用で使用される場合がある。図 1 には IFN 単独療法での副作用脱落の内訳を示した。IFN 単独療法で多い副作用としては、倦怠感、精神症状、血小板・白血球減少の 3 つであり、この 3 つで全体の約半分近くを占めた。次に IFN とリバビリンの併用療法では倦怠感および貧血による中止脱落が増加し、倦怠感、精神症状、血球減少の 3 つで全体の約 75% を占めた(図 2)。

3. 副作用の分類とそれぞれへの対処法

以下に、個々の副作用について示す。

a. インフルエンザ様症状

IFN- α 剤の筋注では投与から 4-5 時間後、IFN- β 剤の静注では、投与して 1-2 時間後からほとんどの例に、インフルエンザ様の症状が現れる。

具体的には、悪寒、発熱、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛などである。IFN 治療初日の発

熱は 38℃ 以上となることが多く、ときに 40℃ に達することもある。

解熱鎮痛薬(例：インドメタシン 25-50mg/日)の内服あるいは坐剤にて対処する。通常は約 1 週間でいわゆる‘慣れの現象’がみられ、発熱はなくなるが、全身倦怠感、筋肉痛など一部の症状は残ることも多い。

b. 皮 疹

投与開始後 1 週間前後に皮疹がみられることがある。多くは丘疹が散在-集簇して認められるが、じんま疹様のこともある。IFN の投与を中止すれば、速やかに改善する。軽度の皮疹では、抗ヒスタミン薬の内服ないし塗布での対症療法を行い IFN 投与を継続できることが多い。

c. 精神症状

IFN- α 剤の投与で起こりやすく、発症しやすい時期は、IFN 投与開始から 2 週間頃-数カ月後まで様々である。症状はうつ、幻覚、妄想、昏迷、錯乱など多彩であり、自殺企図に至るこ

ともある²⁾。

精神症状の初期には、不眠、不定愁訴などの症状のほか、食欲不振、体重減少・便秘などの身体的症状も現れやすいので、これらをチェックする必要がある。

症状が軽度の場合は、IFN投与の中止により改善する。しかし、高度になると、長期間の向精神薬投与が必要なこともある。精神科医の協力による対処が望ましい。現在IFN投与を始める前にZungの簡易うつ試験を行い、うつ点数の高い症例にはIFN投与を見合わせるようにしている。

d. 血小板・白血球数減少，貧血

IFN開始直後より血小板数が減少する。通常は約2週間で約1/2程度まで低下するが、その後は低下傾向が弱まり、横ばいとなる。入院中に4万/ μ l、あるいは外来通院中に5万/ μ lまで血小板数が低下した場合には、IFN投与を減量あるいはいったん中止とする。

白血球数も2週間で前値の50-80%にまで低下する。白血球数減少が著明になると易感染状態になるので、白血球数1,500/ μ l未満、好中球500/ μ l未満ではIFN投与は中止ないし減量する。

赤血球は血小板や白血球に比し寿命が長く、IFN単独療法では著明な貧血を呈することはまれである。しかしながらリバビリン併用療法を施行した場合にはリバビリンが赤血球内に蓄積し、赤血球を溶血することによりしばしば貧血がみられる。リバビリン併用では治療中Hbが2-5g/dl低下する。貧血がみられた際には早めのリバビリン減量が必要となる。

e. 甲状腺機能異常

IFN療法を開始して5カ月以降にまれにみられる。

IFNが免疫系に作用することで、ある種の自己抗体が出現し、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、甲状腺炎などを引き起こすと考えられる。症状が軽度の場合は、甲状腺機能亢進に対しては抗甲状腺薬を、甲状腺機能低下には甲状腺ホルモンを投与する、といった具合でIFNの投与を継続できるが、症状が強い場合にはIFN

治療を中止とする。IFN投与中にGOT優位のトランスアミナーゼ上昇、コレステロール上昇がみられ倦怠感、便秘を訴えた場合には甲状腺機能をチェックする必要がある。またC型肝炎ウイルスの肝外病変として慢性甲状腺炎の頻度が高いとされており、IFN投与前に甲状腺炎の有無につきチェックしておくことが望ましい³⁾。

f. 眼症状

眼痛、飛蚊症、暗点、視力低下などがある。

眼痛は、外眼筋の筋肉痛としての症状で、鎮静薬の投与にて改善することが多い。飛蚊症は、眼底出血・白斑の初期症状のこともあり、眼底検査により、重篤なものかどうかの速やかな判断を必要とする。暗点、視力低下を示す場合には、眼底白斑や網膜出血を認めることが多く、眼科的な精査が不可欠である。白斑・出血があっても軽度であれば、検査による監視下にIFN投与を継続できることも多い。

特に、糖尿病あるいは高血圧を合併している場合には、網膜症状が強く出現することがあるので注意が必要である。

g. 出血傾向

ほとんどの症例でIFNにより血小板減少が起こる。しかし、血小板減少が軽度であるにもかかわらず、出血傾向を示すことがあり、性器出血、痔出血、消化管出血などがまれにみられる。

h. 感染症

IFNにより白血球が減少するため、肺炎、大腸憩室炎、膀胱炎などがみられやすくなる。したがって、IFN投与中は感冒の予防、傷の悪化防止などに努める必要がある。

i. 間質性肺炎

まれにしか起こらないが、高齢者、抗核抗体陽性例に多い。

IFN投与4週間後ぐらいからみられ、労作時息切れ、乾性咳嗽(空咳)、発熱などの症状を呈する。胸部X線の変化、動脈血O₂分圧の低下、CRP陽性化、血沈促進、KL-6⁴⁾、LDHの上昇などが間質性肺炎の特徴である。

これらが現れたら、直ちにIFNを中止し、必要ならステロイド投与を行う。

j. 腎障害

IFN- β 剤投与により蛋白尿がしばしばみられる。アルブミン値が 2.5 g/dl 以上で無症状であれば、治療を継続することに問題はない。通常は一過性のものであり、IFN 投与を中止することで速やかに改善する。

ただし、蛋白尿が高度となると、ネフローゼ症候群を示すこともあるので注意が必要である。

k. 耐糖能異常・糖尿病の発症

IFN 投与により、ACTH(副腎皮質刺激ホルモン)の分泌が亢進し、引き続いてコルチゾールの分泌が促される結果、血糖が上昇することがある。糖尿病患者では、インスリンを増量せざるを得ないこともある。

l. 脱毛

IFN 投与開始より 2 カ月経過後からみられる。IFN- β 剤の投与では少なく、IFN- α 剤を使用した場合に多い。この脱毛は一過性で可逆的であり、治療の終了により回復する。

m. 黄疸

IFN による薬剤性肝障害によりトランスアミナーゼの増加を呈することはしばしばみられるが、ときに黄疸を合併することもある。特に、IFN 投与前 γ -グロブリン高値、抗核抗体陽性で自己免疫性肝炎類似の活動性の強い肝組織像を呈した症例でまれにみられる⁵⁾。

n. 自己免疫性疾患

IFN は Th1/Th2 サイトカインのバランスに影響を来し、ときに各種免疫性疾患を惹起し得る。すなわち関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、血小板減少性紫斑病、潰瘍性大腸炎などを来し得る。IFN 中止により症状は軽快することが多い。

o. その他の副作用

まれであるが、聴力障害、一過性低血圧、不整脈(上室性期外収縮、心室頻拍など)、狭心症、心筋梗塞、心筋炎、心不全、知覚異常、顔面神経麻痺などが出現したとの報告がある。

4. 副作用に対する注意点

IFN 投与による副作用は前述したごとく多種

表 3 有害事象の発現頻度

	夜間投与例 (3M+6M) (37例)	朝投与例 (6M) (163例)
38度以上の発熱	34.5%	90.1%
食欲不振	28.0%	40.5%
関節痛	25.0%	77.9%
筋痛	29.5%	75.1%
不眠症	17.5%	35.5%
悪心	17.7%	30.2%

多様である。IFN 投与に当たってはこのような副作用を早期に発見し得るか否かという点が key-point となる。したがって IFN 投与前に患者本人および家族と面談し現在の病状、予後、次いで IFN 投与の目的、方法、最後に IFN 治療に伴う副作用を十分話しておくことが重要である。特にうつ病に関しては本人よりも家族が先に気づくことが多いため、その存在、更に早期発見のコツを家族に話しておくようにしている。また外来での IFN 投与中は、連続投与中は隔週で血液・生化学検査をし、週 3 回投与中は 4 回間隔で血液・生化学検査をお願いしている。

不幸にして副作用がみられ、危険性を感じた際には速やかに IFN 中止を決断することである。更に、副作用のために専門家受診が必要であれば迅速にコンサルトを行うことも重要である。

5. IFN の副作用を軽減する試み

IFN 投与に伴うインフルエンザ様症状は IFN を夜間就寝前に投与すると、昼間投与する場合に比しその程度は軽快することが多い(表 3)。IFN を投与した場合、半日後に血清コルチゾール値の上昇がみられる。したがって、IFN を午前 9 時に投与するとその日の夕食後にコルチゾールの再上昇がみられ、コルチゾールの日内変動に乱れがみられる。一方、就寝前の IFN 投与では早朝に血清コルチゾールが最高値を示すという日内変動が保たれ、生体のストレスが軽快すると考えられる。



特集◇慢性ウイルス肝炎 — 治療の変遷 (2)

■ C型慢性肝炎

インターフェロン+リバビリン 併用療法の治療効果

荒瀬 康司 虎の門病院肝臓センター

Key words : C型慢性肝炎, インターフェロン, リバビリン

はじめに

C型慢性肝炎に対する根治療法は、抗ウイルス療法によりウイルスの排除を行うことである。現在抗ウイルス製剤の中ではインターフェロン(IFN)とリバビリンの併用療法が最も効果的である。しかしながら、この治療法は抗ウイルス作用が強力である反面、副作用も多く、その使用に際しては患者の背景・合併症等を考慮し慎重に治療することが必要である。今回はIFNとリバビリン併用療法の適応、禁忌、治療効果、副作用等について概要していく。

I. IFN+リバビリン併用療法の適応、禁忌について

IFN+リバビリン併用療法は、現在のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法として最も強力な治療法である^{1)~10)}。すなわち、HCV-RNA量

が100 KIU/ml以上の高ウイルス量の場合には genotype 1bでは現在48週投与が第一選択として行われている。一方、genotype 2であっても高ウイルス量の場合には2005年12月より24週のペグインターフェロン(PEG-IFN)+リバビリンでの保険適用が行われるようになってきた。その適応を表1に示した。IFN単独療法でウイルスが排除できなかった場合にも、再投与においてはIFN+リバビリンの併用療法を行うことが可能である。しかし、IFN+リバビリンの併用療法には種々の副作用があるため全身状態が不良の場合には、この方法を行えないこともしばしばある。そのような場合はこの併用療法は適応とはならない。

次にPEG-IFN+リバビリン療法が禁忌となる場合を表2に示した。特に若年者に使用しその若年者が妊娠した場合には子に奇形児が生まれたり、あるいは流産する恐れがあるため、若

表1 C型慢性肝炎でのPEG-IFN+リバビリン併用療法の適応

- | |
|---|
| 1. 血清HCV-RNA量が100 KIU/ml以上の場合
— genotype 1bでは48週投与, genotype 2では24週投与— |
| 2. IFN単独治療でウイルスが排除できなかった場合 |
| 3. PEG-IFN+リバビリン併用療法の禁忌のない場合 |

表2 C型慢性肝炎にてPEG-IFN+リバビリン併用療法が禁忌となる場合

1. 妊娠, 分娩予定者, 授乳中の婦人およびその配偶者
2. 精神病あるいはその既往
3. 異常Hb例(サラセミア等), 貧血高度例(使用に際してはHb 13 g/dl以上が好ましい), 血小板低値例(10万/ μ l以上が好ましい), 白血球低値例(4,000/ μ l以上が好ましい)
4. 慢性腎不全(Ccr 50 ml/分以上が好ましい)
5. コントロール不良の心疾患(心筋梗塞, 心不全, 不整脈等)
6. 重篤な肝機能障害例(肝予備能低下例), 自己免疫肝炎例
7. その他一高齢(65~70歳を超える場合には要注意), コントロール不良な糖尿病あるいは高血圧例

表3 虎の門病院におけるC型慢性肝炎に対するIFN単独療法(6カ月以内)のgenotype別およびウイルス量別著効率(IFN総治療数2,897)

Genotype	IFN		
	1b	2a	2b
100 KIU/ml 以上	54/1,374 (3.9%)	152/375 (40.5%)	80/198 (40.4%)
100 KIU/ml 未満	261/493 (52.9%)	227/310 (73.2%)	77/147 (52.4%)

年者に対する導入は慎重でなければならない。さらに高齢者の場合は貧血等の副作用が出現しやすかったり, あるいは高齢では種々の合併症を呈しているため65~70歳を超える場合にはその導入には慎重でなければならない。

II. IFN, リバビリンの作用機序

IFNの主たる作用は直接的な抗ウイルス作用と細胞性免疫賦活作用に分けられる。抗ウイルス作用はIFNが細胞表面の受容体に定着した後, 抗ウイルス蛋白が生成されこれにより抗ウイルスとしての作用を示す。一方, 細胞性免疫賦活作用では樹状細胞を介したnatural killer細胞の賦活化作用を介して抗ウイルス的に作用する。一方, リバビリンは核酸類似体でありその作用機序は, ①リバビリンによるguanineの枯渇化によるウイルス合成の阻害, ②RNAポリメラーゼ阻害作用によるウイルスの合成障害, ③RNAウイルス自体が変異しやすくなること, 等により, ウイルスがIFNによ

り効きやすくなる等の作用機序が指摘されている。

III. IFN単独療法での治療効果との比較

IFNを投与する場合にはその治療効果はウイルスのgenotypeとウイルス量によりその治療効果は大きく異なる。特に現在問題となっているのはIFN難治例であるgenotype 1bで100 KIU/ml以上の高ウイルスの場合である。IFN難治例では通常のIFN単独投与6カ月以内でのウイルス排除率は10%未満と極めて低率である(表3)。さらにgenotypeが2であっても高ウイルス量の場合にはウイルスの永続的な排除率はIFN単独投与6カ月まででは40~50%台までである。すなわち, genotype 2でも高ウイルス量のタイプではIFN単独6カ月までの治療ではウイルス排除率はいささか不十分と考えざるを得ない。また, たとえウイルス量が少ないタイプであっても初回IFN単独投与でウイルスが排除できなかった場合には, IFN単独療法よりさらに強力な抗ウイルス作用を有する治療法が望まれる。IFN+リバビリン併用療法はこのような症例に対して使われるべきと考えられる。

IV. 実際のIFN+リバビリンの療法の効果

1. IFN+リバビリン併用療法におけるペグ化IFNと非ペグ化IFNの差
IFNとリバビリンを併用する場合, IFNとし

[試験デザイン] Randomized control trial (RCT)

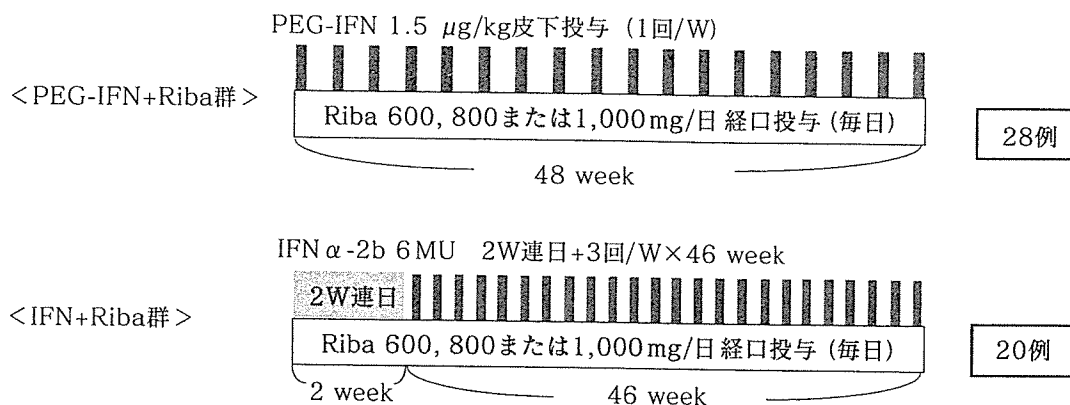


図 1 Genotype 1b, 高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する IFN (イントロン A®)+リバビリンと PEG-IFN+リバビリンの検討

表 4 RCT (IFN α-2b+リバビリン vs PEG-IFN α-2b+リバビリン) を施行した HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎 一初回治療例 48 例の患者背景

	IFN+Riba 群 (n=20)	PEG-IFN+Riba 群 (n=28)
年齢 (歳)	20~65 (55)*	30~62 (53)*
性 (男性:女性)	10:10	21:7
肝組織病期 (F1:F2:F3)	8:9:3	16:10:2
Hb (g/dl)	12.3~17.4 (14.3)*	12.0~16.5 (14.8)*
ALT (IU/l)	50~276 (104)*	43~213 (77)*
HCV-RNA 量 (KIU/ml)	250~2,800 (700)*	49~2,100 (540)*

(*)*: 中央値

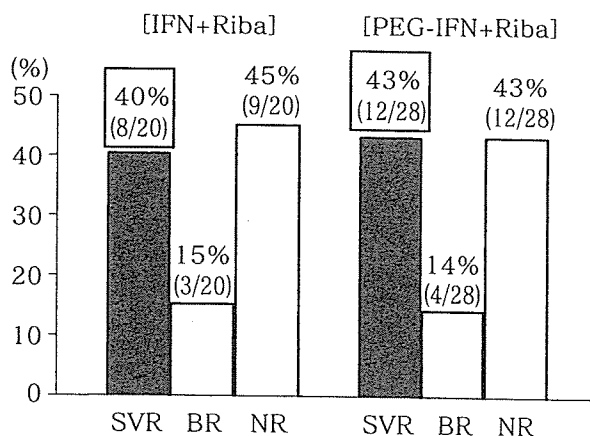


図 2 RCT (IFN α 2b+リバビリン vs PEG-IFN α 2b+リバビリン) を施行した HCV genotype 1b かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎 一初回治療例の治療成績

て通常の IFN を使用する場合とペグ化された IFN を使用する場合でその治療効果に差があるかにつき検討してみた。試験デザインは randomized control trial (RCT) とした。PEG-IFN+リバビリン併用療法で 48 週投与した 28 例と、IFN+リバビリン併用療法で 48 週投与した 20 例との治療効果の差について検討した(図 1)。これは当院で全国治験の一貫として行った症例の検討である。

両群間の背景について表 4 に示したが年齢、性差、組織学的進行度、ヘモグロビン値、トランスアミナーゼ値、HCV-RNA 量等両群間に差はみられていない。図 2 に両投与方法での治療効果について示した。ウイルスの永続的排除率 (SVR), 不完全著効率 (BR), および無効

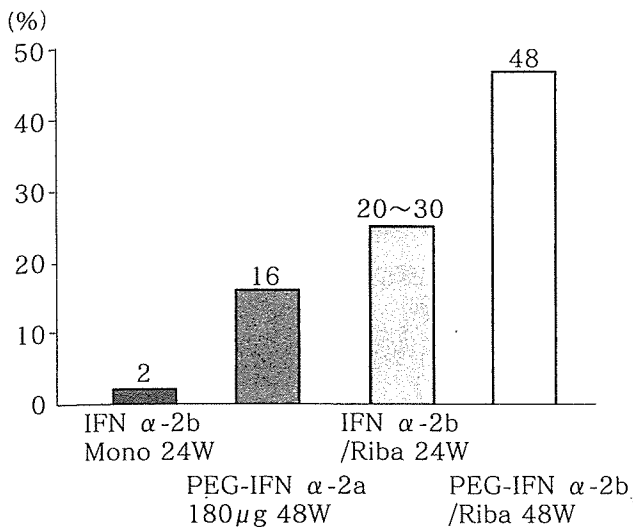


図3 日本における genotype 1/高ウイルス量症例に対する著効率

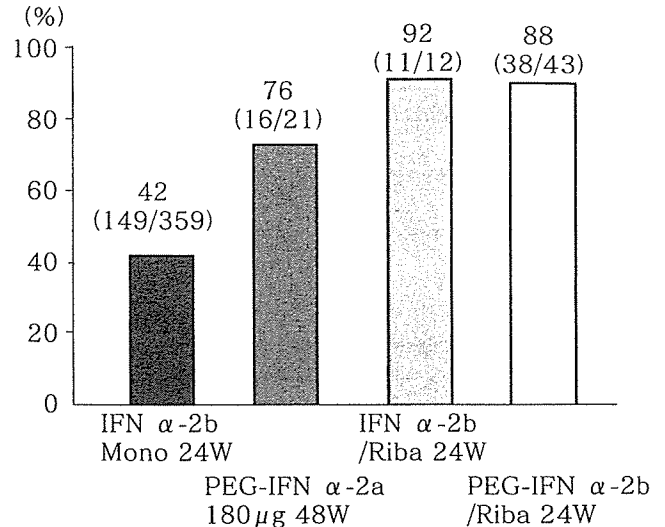


図4 日本における genotype 2/高ウイルス量症例に対する著効 (SVR) 率

(NR) の3群に分けて検討したところ、IFN+リバビリン併用療法のウイルス排除率40%、PEG-IFN+リバビリン併用療法でのウイルス排除率43%であり、両群間に差は認められなかった。全国治験におけるそれぞれ約250例ずつの検討でもIFN+リバビリンの併用療法においてIFNとPEG-IFN間でのウイルス排除率に関する差は認められなかった。

2. Genotype 1 高ウイルス量に対する抗ウイルス剤の効果

Genotype 1で高ウイルス量のC型慢性肝炎は、最も抗ウイルス剤に対し難治の症例と考えられる。各種IFN製剤によるIFN難治例でのウイルス排除率について図3に示した。ウイルス排除率はIFN単独投与では数%以下であるのに比し、PEG-IFN単独の48週投与では16%、IFN+リバビリン併用療法の24週投与では20~30%、PEG-IFN+リバビリン併用療法の48週投与の全国治験の成績では48%であった。すなわち難治例であっても、PEG-IFN+リバビリン併用療法の48週投与を行えば約半分の症例でウイルス排除が期待できると考えられた。

3. Genotype 2 高ウイルス量に対する治療

IFN単独療法でgenotype 1b高ウイルス量の患者に次いでウイルスが排除しにくいのは

genotype 2で高ウイルス量の患者である。そこでこの群に対する各種抗ウイルス製剤でのウイルス排除率について図4に示した。ウイルス排除率はIFN単独の24週投与では42%であり、PEG-IFN単独48週投与では76%になった。さらにIFNあるいはPEG-IFN+リバビリンの併用療法24週投与では約90%の症例でウイルス排除が認められた。すなわち、genotype 2高ウイルス量に対しても最も抗ウイルス効果が強いのはIFN+リバビリン併用療法ということが考えられた。

4. IFN+リバビリン併用療法での副作用について

以上述べたようにIFN単独療法に比し、IFN+リバビリン併用療法での抗ウイルス効果はIFN単独療法に比し極めて良好な成績が認められた。しかしながら一方、この併用療法は単独療法に比し副作用による中止率が高率であった。表5に当院で行われたIFN単独療法とIFN+リバビリン併用療法での副作用中止率について示した。それによるとIFN+リバビリン併用療法ではIFN単独療法の約2倍の症例で副作用中止が認められた。

次に図5に副作用中止例の内訳についてその主たるものを示した。最も多いものは倦怠感、食欲低下の38%、次いでうつ病等の精神症状

表5 IFN単独療法とIFN+リバビリン併用療法の副作用中止率の比較

IFN単独投与	261/3,377 (7.7%)
IFN+リバビリン併用療法	82/505 (16.2%)

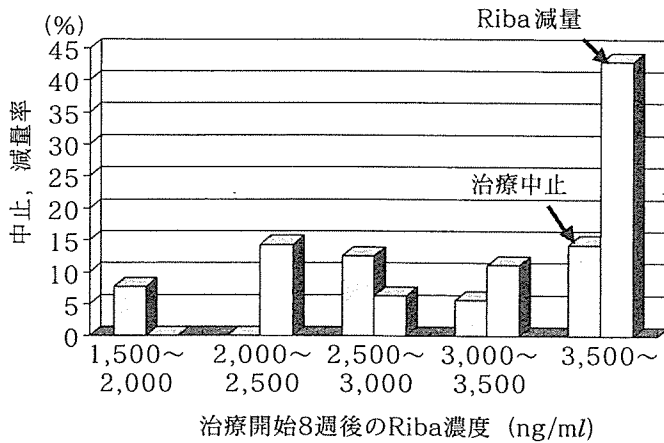


図6 治療開始8週後の血清リバビリン濃度からみた治療中止率, リバビリン減量率

21%, 次いでヘモグロビン, 赤血球減少, 白血球, 血小板減少等が約15%近くに認められた。これらの副作用が全体の3/4を占めていた。

IFN+リバビリン併用療法においては血清のリバビリン濃度はその治療効果, 判定に重要なfactorの一つであるが, 一方リバビリン濃度が高すぎる場合には治療の中止率やリバビリン減量率が高率となる。図6に治療開始8週後のリバビリン濃度と治療中止率さらにはリバビリン減量率について示した。治療開始8週後の血清リバビリン濃度が3,500 ng/ml以上の場合には約40%の症例でリバビリン減量をせざるを得ない状況であった。

5. IFN+リバビリン併用療法でのリバビリン減量例の検討

先に述べたように, リバビリンに伴うと考えられる赤血球減少等がみられた場合には, 治療の途中でリバビリン内服の減量を考えなければならない。そこで genotype 1b 高ウイルス量で6カ月のIFN+リバビリン併用療法を行った

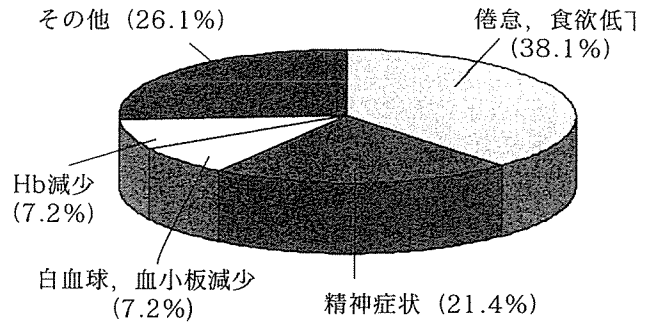


図5 IFN+リバビリン併用例での副作用中止例の内訳

Criteria : genotype 1b, HCV-RNA : >1 Meq/ml
6カ月のIFN+Riba併用療法 (n=161)

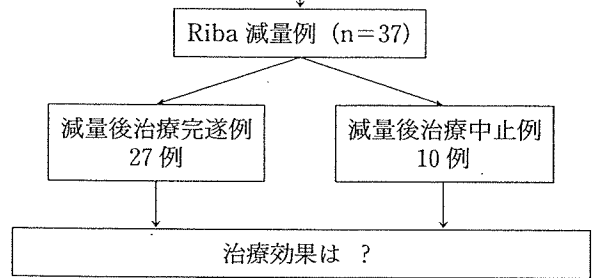


図7 C型慢性肝炎難治例へのIFN+リバビリン併用療法でのリバビリン減量例

161例につき, リバビリンを減量した37例のうち, リバビリンを減量して最後まで遂行できた27例と治療を中止した10例での治療効果を検討してみた(図7)。一例を図8に示した。本例は1945年生まれの男性で2003年2月IFN+リバビリン併用療法を開始した。2カ月後, ヘモグロビン値が10.5 g/dlとなった時点でリバビリンを1錠減量した。この時点で血清リバビリン濃度は3,608 ng/mlと高率であったが, 減量後リバビリン濃度は2,500~3,000 ng/mlで経過し著効に至った。本例はヘモグロビン値が11 g/dlを割った時点でリバビリンを減量し最後まで治療を継続し得た例であった。

次に図9にIFN+リバビリン併用療法でのリバビリン減量例で減量後も治療を継続した群と減量後使用を中止せざるを得なかった群に分け, その後の治療効果について検討したところ, ウイルス排除率は治療継続例では約30%であ

HCV-RNA AMPLICOR (KIU/ml)	260	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hb (g/dl)	13.8	11.2	10.5	9.8	10.6	13.6	

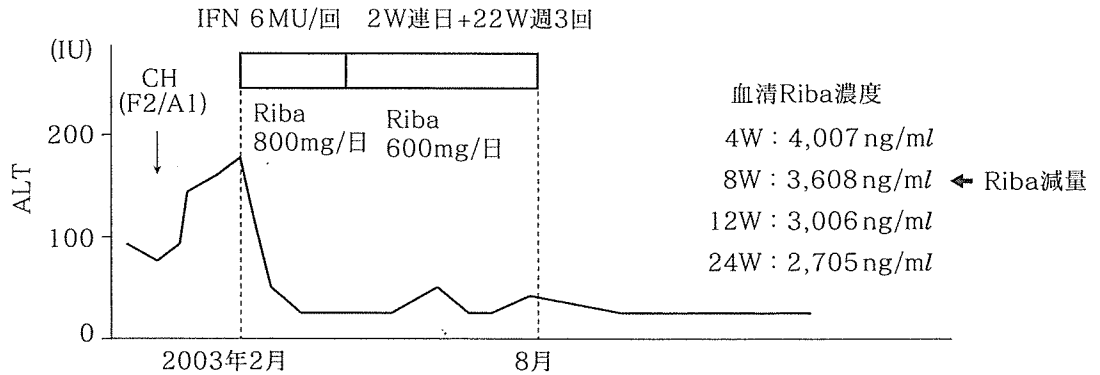


図 8 IFN+リバビリン併用療法を施行し貧血にてリバビリンを減量した症例
(Case : 1945 年生まれ, male, HCV-genotype 1b)

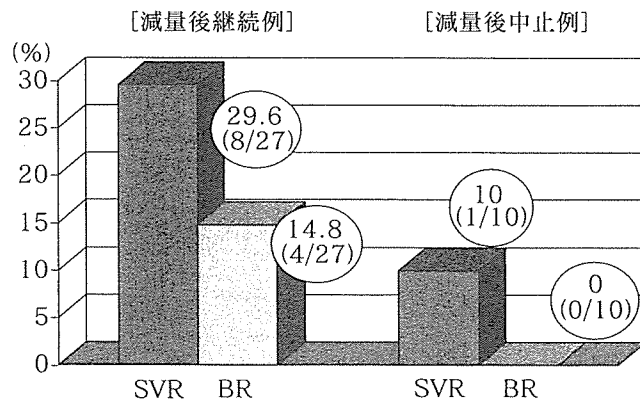


図 9 IFN+リバビリン併用療法でのリバビリン減量例でのウイルス排除率

り、減量後中止例では10%であった。以上のように減量後治療を継続すれば、比較的良好な治療効果が得られるものと考えられた。

V. 現在のC型慢性肝炎に対する抗ウイルス製剤の選択

図10は現在のC型慢性肝炎に対する初回抗ウイルス療法の第一選択剤を示した。初回投与においては、低ウイルス量ではgenotypeにかかわらず、IFN単独療法が推奨される。一方、高ウイルス量であったならば、genotypeが1bの場合には、PEG-IFN+リバビリンの併用療

法48週投与が第一選択になると考えられ、一方genotype2の高ウイルス量に対してはIFN+リバビリン併用療法24週が第一選択になると考えられる。図11には再投与での抗ウイルス療法の第一選択剤を示したが、図10との主な違いは低ウイルス量の症例に対する方法である。1回目の投与で低ウイルス量であってもウイルスが排除できない場合には、再投与においてはIFN+リバビリンの併用療法を第一の選択に考えるべきと思われる。

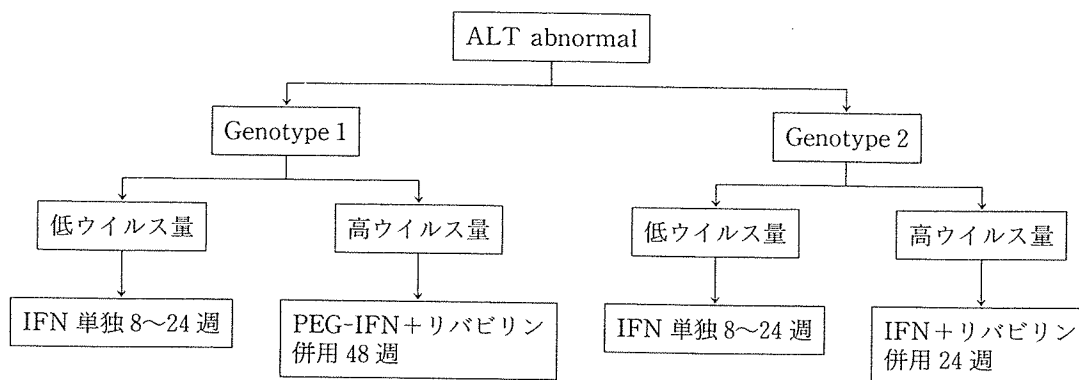


図 10 C型慢性肝炎に対する初回抗ウイルス療法の選択

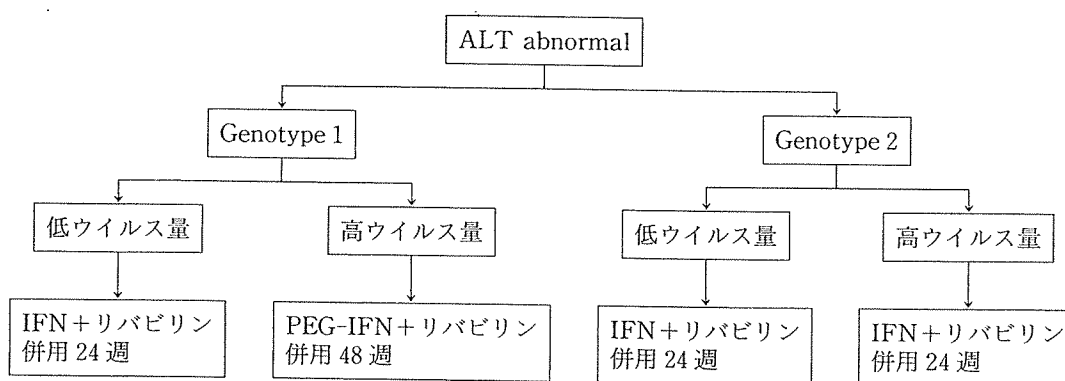


図 11 C型慢性肝炎に対する再度の抗ウイルス療法の選択

文 献

- 1) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al : Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **339** : 1485-1492, 1998.
- 2) Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al : Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* **352** : 1426-1432, 1998.
- 3) Reichard O, Norkrans G, Fryden A et al : Randomised, double-blind, placebo controlled trial of interferon alpha 2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* **351** : 83-87, 1998.
- 4) Schalm SW, Hansen BE, Chemello L et al : Ribavirin enhances the efficacy but not the

adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. *J Hepatol* **26** : 961-966, 1997.

- 5) McHutchison JG, Poynard T, Pianko S et al : The impact of interferon plus ribavirin on response to therapy in black patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **119** : 1317-1323, 2000.
- 6) Tsubota A, Hirose Y, Izumi N et al : Pharmacokinetics of ribavirin in combined interferon-alpha 2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Clin Pharmacol* **55** : 360-367, 2003.
- 7) Van Vlierberghe H, Delanghe JR, De Vos M et al : Factors influencing ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol* **34** : 911-916, 2001.
- 8) Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al : Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **343** : 1666-1672, 2000.
- 9) Lindsay KL, Trepo C, Heintges T et al : A

- randomized, double blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* **34** : 395-403, 2001.
- 10) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* **358** : 958-965, 2001.

Separate analysis of asialoglycoprotein receptors in the right and left hepatic lobes using ^{99m}Tc -GSA SPECT in patients with acute hepatic damage

Hitoshi Togashi^{a,*}, Kazuei Takahashi^b, Yuya Onodera^c, Tohru Adachi^a, Akihiko Suzuki^a, Tetsuru Karasawa^a, Rika Ishii^a, Kazuhiko Sugahara^a, Kazuo Okumoto^a, Junitsu Ito^a, Takafumi Saito^a, Akio Okada^b, Yukio Sugai^b, Sumio Kawata^a

^a Department of Gastroenterology, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, 2-2-2 Iida-Nishi Yamagata 990-9585, Japan

^b Department of Radiology, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, 2-2-2 Iida-Nishi Yamagata 990-9585, Japan

^c Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine, North 15 West 7, Kita-Ku, Sapporo 060-8638, Japan

Received 11 February 2006; received in revised form 20 June 2006; accepted 30 June 2006

Available online 22 August 2006

Abstract

The asialoglycoprotein receptor (ASGPR) is abundantly expressed on the sinusoidal surfaces of hepatocytes. However, regional expression and clinical significance of the ASGPR in acute hepatic damage is presently unknown. Our aim was to clarify the clinical significance of the regional expression of ASGPR in human livers with acute hepatitis (AH) and fulminant hepatic failure (FHF). Eighteen volunteers, 42 patients with AH and 10 with FHF were studied using a newly developed, conventional ^{99m}Tc -GSA SPECT analysis. Using Cantlie's line as a guide, ASGPR expression was analyzed separately in the right and left hepatic lobes, as well as in the whole liver, using novel indices (the liver uptake ratio [LUR] and liver uptake density [LUD], which reflect the amount and density of ASGPRs in the liver, respectively). Mean LUR and LUD values for the whole liver and the right and left lobes decreased in accordance with the severity of acute hepatic damage. In the FHF group, the reduction in LUR and LUD values in the right lobes was more significant than in the left lobes. The LUR and LUD values for the whole liver correlated well with hepatic functional reserve and total bilirubin levels. The right LUR and LUD values in particular correlated well with these parameters. A time-course observation of 13 patients with either AH or FHF revealed that the expression of ASGPRs in the right lobe recovered faster than in the left. We first evaluated the regional expression of ASGPRs by ^{99m}Tc -GSA SPECT analysis in both AH and FHF patients, which is a clinically useful and reliable indicator for assessing the severity of regional hepatic damage and evaluating regional liver regeneration.

© 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Acute hepatitis; Asialoglycoprotein receptor; Fulminant hepatic failure; Liver regeneration; Regional liver function; Single photon emission computed tomography

1. Introduction

Acute hepatitis (AH) is commonly caused by hepatitis viruses and drugs. The mildest attack is symptomless and marked only by a rise in serum transaminase levels. Increasing grades of severity are then encountered, ranging from the icteric, from which recovery is usual, through to fulminant

hepatic failure (FHF). In the early stage after the onset of acute hepatitis, a prompt distinction between recoverable AH and fatal FHF is important if treatment is to be optimized [1]. To date, the clinical severity of AH has been evaluated from the results of laboratory examinations, including the hepaplastin test, prothrombin time, serum albumin, serum bilirubin and morphometric analysis of the liver based on ultrasonography or computed tomography [1–3]. However, the results of these routinely used examinations do not always reflect the severity and reserve function of the damaged liver and cannot be used

* Corresponding author. Tel.: +81 23 628 5309; fax: +81 52 852 0952.

E-mail address: htogashi@med.id.yamagata-u.ac.jp (H. Togashi).