

## Treatment with a Phlebotomy for Chronic Hepatitis C

Genryu HIRANO<sup>1)</sup>, Takashi TANAKA<sup>1)</sup>, Shinjiro INOMATA<sup>1)</sup>,  
Takayuki HANANO<sup>1)</sup>, Syuichi UEDA<sup>1)</sup>, Teruo MATSUMOTO<sup>1)</sup>,  
Shinya NISHIZAWA<sup>1)</sup>, Akira ANAN<sup>1)</sup>, Yasuaki TAKEYAMA<sup>1)</sup>,  
Masanori YOKOYAMA<sup>1)</sup>, Makoto IRIE<sup>1)</sup>, Kaoru IWATA<sup>1)</sup>,  
Satoshi SHAKADO<sup>1)</sup>, Tetsuro SOHDA<sup>1)</sup>, Midori KUMAGAWA<sup>2)</sup>,  
Keiko NIBU<sup>2)</sup> and Shotaro SAKISAKA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Gastroenterology, Fukuoka University School of Medicine

<sup>2)</sup> Fukuoka University Hospital Transfusion Part

Abstract : We performed a phlebotomy in five patients with chronic hepatitis C. The serum aminotransferase (ALT) levels in all patients treated by a phlebotomy decreased in comparison to the levels before treatment. In the long term follow-up, the normalization of the serum ALT values was maintained for 48 months. A phlebotomy has been reported to have a suppressive effect on hepatic fibrosis and hepatocarcinogenesis, while also having an enhancing effect on interferon therapy. We thus consider a phlebotomy to be a safe and effective therapy for patients with chronic hepatitis C.

Key words : Chronic hepatitis C, Phlebotomy, Suppressing effects on the hepatic fibrosis, Hepatocarcinogenesis, Interferon

### 当科におけるC型慢性肝炎に対する瀉血療法

平野 玄竜<sup>1)</sup> 田中 崇<sup>1)</sup> 猪俣慎二郎<sup>1)</sup>  
花野 貴幸<sup>1)</sup> 上田 秀一<sup>1)</sup> 松本 照雄<sup>1)</sup>  
西澤 新也<sup>1)</sup> 阿南 章<sup>1)</sup> 竹山 康章<sup>1)</sup>  
横山 昌典<sup>1)</sup> 入江 真<sup>1)</sup> 岩田 郁<sup>1)</sup>  
釈迦堂 敏<sup>1)</sup> 早田 哲郎<sup>1)</sup> 熊川みどり<sup>2)</sup>  
丹生 恵子<sup>2)</sup> 向坂彰太郎<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学医学部消化器内科

<sup>2)</sup> 福岡大学病院輸血部

要旨 : C型慢性肝炎5症例に対して瀉血療法を行った。全症例で血清ALT値の著明な低下を認め、合併症は特に認めなかった。長期継続例では、48ヶ月間血清ALT値の正常化を維持していた。瀉血療法は、肝線維化の進展の抑制、発癌抑制さらには、インターフェロン治療効果の増強についても期待されており、C型慢性肝炎に対する安全かつ有効な治療法の一つと考えられた。

キーワード : C型慢性肝炎, 瀉血療法, 肝線維化抑制, 発癌抑制, インターフェロン

## はじめに

C型慢性肝炎は、肝細胞の持続的障害により肝硬変、肝癌を高率に合併する疾患である。現在、抗ウイルス薬としてインターフェロン療法が確立されているが、インターフェロン治療を受けたにもかかわらず、ウイルスが消失せず、肝機能異常が持続している症例が存在する。このような症例を如何に治療し、肝炎の進展を遅らせるかが問題である。1994年に Hayashi ら<sup>1)</sup>は、瀉血療法がC型慢性肝炎において血清トランスアミナーゼ値を有意に低下させる事を報告し、現在の治療法の一つとされている。今回、当科においてC型慢性肝炎に対して瀉血療法を行い、有効性を確認したので報告する。

## 対象と方法

当科外来通院中のC型慢性肝炎患者のうち血清ALT値が持続高値で高フェリチン血症を来し、かつ、本治療に同意の得られた5例に対して瀉血療法を行った。年齢は44歳から63歳(平均57.8歳)で全症例が男性であった。瀉血治療前のALT値は、 $100.6 \pm 65.6$  IU/l(正常値6~30)、ヘモグロビン値は $14.74 \pm 2.00$ g/dl(正常値13.5~17.6)、フェリチン値は、 $944.6 \pm 802.7$ ng/ml(正常値40~465)、HCVセロタイプは1型が3名、2型が2名で、HCVウイルス量は、全例が高ウイルス量(100Kcopies/ml以上)であった。1名は肝細胞癌に対する治療歴があり、また、1名はインターフェロン治療無効例であった。瀉血の方法は、約400ccの瀉血を4週に1回の割合で開始し、長期継続例にはヘモグロビン値が11g/dl、フェリチン値が10ng/ml以下となった時点で2、3ヶ月間に一度の間隔に延長して瀉血を継続し、これらの値を維持するようにした。

検査成績は、平均値±標準偏差で表し、統計学的処理方法はpaired-t-testとPearson's correlationを用い、 $P < 0.05$ をもって有意とした。

## 結 果

血清ALT値は、瀉血治療開始後は1ヶ月では、 $82.4 \pm 54.6$  IU/l、3ヶ月後では、 $49.8 \pm 12.6$  IU/l、5ヶ月後では、 $34.8 \pm 7.5$  IU/lと治療前の値と比較して有意な低下を認めていた( $p < 0.05$ )。更に、長期間観察した1例については、ALT 25 IU/l以下を48ヶ月間維持していた(Fig. 1)。治療開始後のフェリチン値は、5ヶ月後には $134.2 \pm 113.5$ ng/mlと低下を認めた(Fig. 2)。また、全例においてヘモグロビン値は徐々に低下し、5ヶ月後には、 $13.4 \pm 1.31$ g/dlとなったが、全例において貧血に

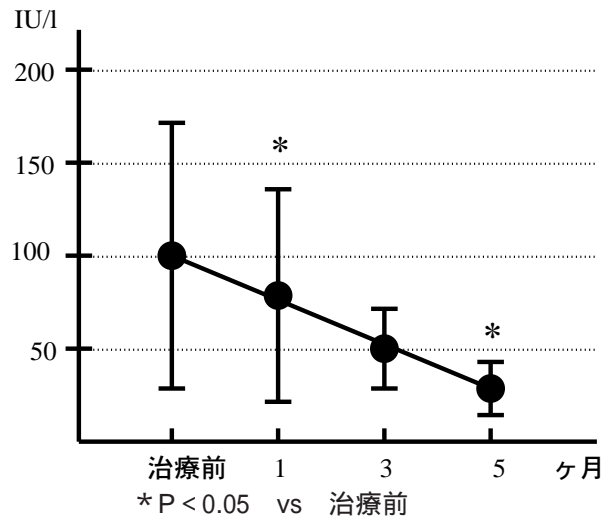


Fig. 1. 血清ALT値の推移

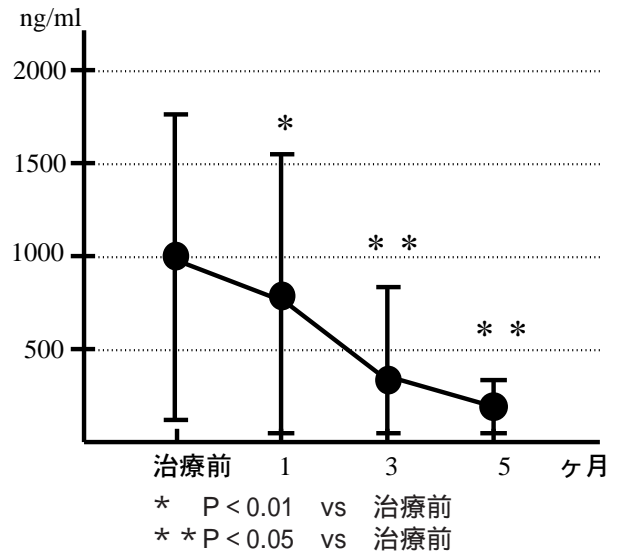


Fig. 2. 血清フェリチン値の推移

もとづく症状は出現しなかった(Fig. 3)。治療前及び開始後の血清ALT値と血清フェリチン値の相関を統計学的に解析したが、この両者は非常に強く相関していた(Fig. 4)。

## 考 察

本邦におけるC型慢性肝炎に対する瀉血療法の成績は13施設による多施設ランダム化比較試験で検討されている<sup>2)</sup>。これによると瀉血治療群において血清ALT値は、治療開始3ヶ月後から、無治療群あるいは、瀉血開始前値と比較し有意に改善することが証明された。また、長期間の除鉄療法の継続は炎症の改善とともに線維化進展の抑制をもたらす可能性があることを示唆している。当

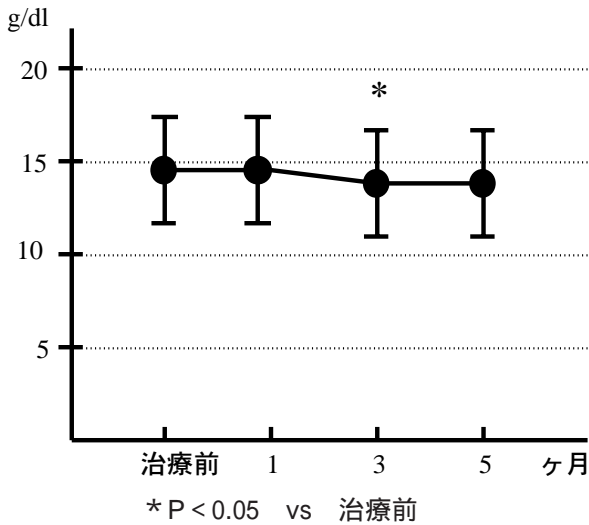


Fig. 3. ヘモグロビン値の推移

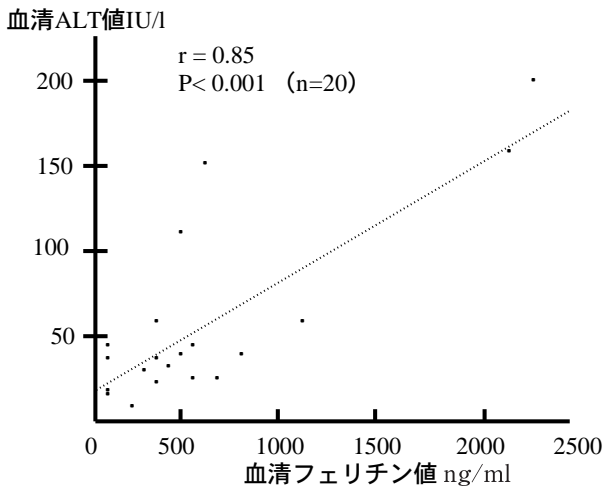


Fig. 4. 血清 ALT 値と血清フェリチン値の相関

科での5症例においても瀉血療法は、全症例で血清ALT値を大きく改善させた。

肝臓に鉄が過剰蓄積する状態は鉄過剰症候群と呼ばれ、種々の慢性肝疾患の際にみられる。特にC型慢性肝炎、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪性肝炎などにおいて肝細胞は正常肝細胞と比べて著明な鉄の蓄積が見られ、肝細胞内の自由鉄が増えてくる。さらに、肝線維化のステージが進展するに伴い、肝細胞における鉄貯蔵は強い傾向にある。自由鉄は、酸素の存在下でフリーラジカルを産生し、肝細胞やクッパー細胞を刺激して肝炎を悪化させる。したがって鉄過剰症を合併した肝疾患には、酸化ストレスによる細胞障害が関与していると考えられている<sup>3)</sup>。今回の5症例において、血清ALT値とフェリチン値は非常に強く相関していた。C型慢性肝炎における血清ALT値上昇には、免疫学的機序などさまざまな要因が関与するが、これら5症例は特

に強く鉄過剰が関与していたことが裏付けられる。

今回の症例のうちの1例は、2006年1月に肝細胞癌を発症し、肝動脈塞栓術と経皮的ラジオ波焼灼術治療を行った。その後、瀉血療法を開始したところ、血清ALT値は低下し、現在のところ肝細胞癌の再発は認めしていない。瀉血療法は、肝細胞癌を発症した患者にも安全かつ有効に行える治療法である。Katoら<sup>4)</sup>は、長期間除鉄治療を維持できたC型慢性肝炎症例では、有意に肝細胞癌が低下したと報告している。酸化ストレスによるDNA障害が肝線維化、発癌に関与しており、瀉血療法により発癌抑制を示唆する小規模の臨床成績や腫瘍マーカーであるAFPの低下の報告はあるが<sup>5)</sup>、いまだ発癌抑制の大規模臨床試験などによる証明はなされておらず、今後の大きな課題である。

C型慢性肝炎に対する治療としては、インターフェロン療法が確立されているが、その治療効果に最も影響を及ぼすのが血清HCV-RNA量である。瀉血療法の効果は、血清ALT値を改善し、肝組織所見の炎症(grade)と線維化(stage)を改善させるが、血清HCV-RNA量を低下させることはないと言われている。しかし、インターフェロンによる抗ウイルス効果を予測する組織学的所見を検討したBannerらの報告では、40%以上の門脈域で鉄染色陽性であった症例は、HCV持続陰性率(Sustained virological response:SVR)は低かった<sup>6)</sup>。最近では、インターフェロン投与前に瀉血をしておくとその効果が向上するとの報告も多く<sup>5)</sup>、当科でも、今後は、鉄過剰症を合併したC型慢性肝炎に対しては、SVRの向上のためにインターフェロン治療前の評価を行っていく方針である。

## 結 語

C型慢性肝炎に対する瀉血療法は、安全かつ有効な治療法であり報告した。

## 文 献

- 1) Hayashi H, Takikawa T, Nisimura N, Yano M, Isomura T, Sakamoto N: Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis c and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 89: 986-988, 1994.
- 2) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, Kohgo Y, Saito H, Niitsu Y, Kato J, Iino S, Yotsuyanagi H, Kobayashi Y, Kawamura K, Kakumu S, Kaito M, Ikoma J, Wakusawa S, Okanoue T, Sumida Y, Kimura F, Kajiwara E, Sata M, Ogata K: A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter prospective, randomized controlled

- trialin Japan. J Gastroenterol 39 : 570-574, 2004.
- 3 ) 大竹孝明・高後 裕 : 瀉血による発癌とその理論的背景 . 肝胆膵 52 : 441-448 , 2006 .
- 4 ) Kato J Kobune M, Kohgo Y, Sugawara N, Hisai H, Nakamura T, Sakamaki S, Sawada N, Niitsu Y : Hepatic iron deprivation prevents spontaneous development of fulminant hepatitis and liver cancer in Long-Evans Cinnamon rats. J Clin Invest 98 : 923-929, 1996.
- 5 ) 山田真和・林 茂樹 : ウイルス肝炎での除鉄療法の実際 . 診断と治療 92 : 1895-1898 , 2004 .
- 6 ) Banner BF, Barton AL Cable EE, Smith L, Bonkovskv HL : A detailed analysis of the Knodell score and other histologic parameters as predictors of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. Mod Pathol 8 : 232-238, 1995.  
(平成19. 1.29受付 , 19. 3.20受理)