

主論文の要旨

**Clinical and radiological impact of liver
transplantation for brain in cirrhosis patients
without hepatic encephalopathy**

〔 肝性脳症を合併していない肝硬変患者において
肝移植が臨床的、放射線学的に脳機能に与える影響 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：祖父江 元 教授)

石原 哲郎

【緒言】

慢性肝疾患において神経障害は重要な合併症である。末期肝硬変患者は肝性脳症（HE）と呼ばれる意識レベルの変動、認知障害、および不随意運動を呈することがある。最近になって肝硬変患者では肝性脳症合併患者のみならず、意識レベルの正常な潜在性の肝性脳症状態（MHE）であっても日常生活において正常な活動を行う上で大きな障壁があることが報告された。

HE における脳画像解析では、プロトン磁気共鳴分光法（MRS）、磁化移動イメージング（MTI）、fastFLAIR シークエンスを含むいくつかの MRI 技術で、びまん性脳機能障害があることが報告されている。Voxel-based morphometry を用いた解析において HE では広範な灰白質の萎縮が報告されている。さらに最近の機能的 MRI の研究では、MHE 患者において楔前部、後部帯状皮質、内側前頭回の機能的な結合性が低下していることが報告されている。これらの異常は肝移植による肝機能の回復に伴って向上する。我々の知る限り、肝硬変患者において脳組織の改善から肝移植の有効性を調査した報告はない。

本研究において、我々は肝性脳症を合併していない末期肝硬変患者において肝移植により脳組織障害や認知機能低下が改善するとの仮説を立て、移植前後に全脳拡散テンソル画像解析および詳細な認知機能検査を行った。

【対象および方法】

名古屋大学医学部附属病院の消化器内科および移植外科に通院中で肝硬変により肝移植の適応となった連続 14 例について調査を行った（表 1）。肝硬変の原因疾患には B 型肝炎、C 型肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、および胆道閉鎖症が含まれていた。Child-pugh 分類ではすべての患者でクラス C、肝移植のための評価スコア（MELD）は 18.5 ± 3.5 と重度の肝硬変群であると考えられた。すべての患者でアルコール性肝疾患、精神神経疾患の既往はなかった。14 例中 13 例は神経学的検査において正常であった。1 名にパーキンソン症候群を認め肝脳変性症と診断された。すべての患者において意識の欠如、睡眠異常、羽ばたき振戦などを含め HE の兆候を示さなかった。すべての症例は、2010 年 3 月～2011 年 3 月の間に肝移植が行われた。6 ヶ月後の再検査時には、2 名が死亡または重度の合併症を来していたため除外した。

また、コントロール群（年齢 46.7 ± 11.6 歳、男性/女性 = 8/7 人）として年齢と性別をマッチさせた健常ボランティアを評価した。脳卒中、外傷性脳損傷、精神障害、または神経学的症状の病歴がないことを確認した。肝硬変群と対照被験者間で性別や年齢に有意な差は認められなかった。

この研究は、名古屋大学大学院医学系研究科の倫理委員会によって承認された。すべての患者とボランティア被験者に対し書面による同意を得た。

認知機能評価

12 名の疾患群に対して移植直前と 6 ヶ月後に認知機能検査を行った。全般性機能

(MMSE)、作業記憶 (WAIS-R より符号・数唱)、視覚性記憶 (WAIS-R より視覚性再生 1・2) および遂行機能 (Trail making test (TMT)、Stroop test 1・2) を行った。また自記式ハミルトンうつ・不安スケール (HADS) を行った。

MRI プロトコル

MRI は 3.0 T スキャナ (シーメンス社) を用いて T1WI、T2WI と FLAIR および DTI を撮像した。肝硬変患者では移植直前および 6 ヶ月後に同じ MRI で同じプロトコルを用いて行った。対照被験者においても同じ MRI およびプロトコルを用いて行った。すべての画像処理は、MATLAB 7.7 にて SPM8 を用いて行った。B0 画像、FA、および解析フォーマットの MD マップは、Volume-One 1.72 と DTV-II.SR を用いて加工した。移植前後の全脳 MD 値と FA 値は移植前後で SPSS(17.0)を用い paired-t 検定で解析した。また、移植前後の MD および FA 画像は、SPM8 で paired-t 検定を用い解析した ($p < 0.005$, uncorrected)。前処理されたデータは頭蓋内容積、年齢、性別を共分散として用いて解析した。コントロール群と移植前後の比較には t 検定を用い解析した ($p < 0.001$, uncorrected)。

【結果】

血液生化学検査では、移植前に異常値を示していた AST、ALT、血中アンモニア値は有意に減少した (表 2)。

肝移植後、肝硬変患者は視覚性再生、符号、数唱、Stroop test、TMT で有意な改善を示した (表 2)。HADS のうつと不安のスコアも有意に改善された。肝移植前にパーキンソン症候群を示した肝脳変性症の症例は、肝移植後 6 ヶ月で神経学的症状はほぼ正常化した。

T1 強調画像では、移植前に全症例で淡蒼球、被殻、歯状核、大脳脚において両側対称性に高信号がみられた。これらの T1 高信号領域は移植後に改善が見られた。DTI 解析では全脳 MD 値および FA 値は移植後に改善傾向を示したが、有意ではなかった (図 1)。しかし、SPM 解析では前頭側頭葉、小脳において MD 値の有意な減少、前頭葉において FA 値の有意な増加を示した。肝硬変患者ではコントロールと比較して、前頭側頭葉、sub lobar、辺縁系において MD 値の有意な上昇がみられた (合計 1774 ボクセル) (図 2)。これらの上昇していた領域は移植後に著しく減少した (合計 192 ボクセル)。肝硬変患者では両側前頭側頭葉において有意に低い FA 値を示した (合計 1067 ボクセル) (図 3)。これらの異常な FA 領域は移植後に著しく減少した (合計 519 ボクセル)。

【考察】

本研究は HE 合併のない肝硬変患者において肝移植前後の認知機能障害および拡散異常の改善を同時に捉えることのできた初めての報告である。本研究において MRI と認知機能検査の結果からは前頭葉機能不全が示唆され、移植により改善がみられた。これらの改善は認知機能と DTI の改善との間に何らかの関係があることが考えられ

た。脳内の見かけの拡散係数（ADC）は、HE の重症度に関連しており、血清アンモニア濃度に関連していることが報告されている。本研究においてもアンモニア濃度の改善とともに認知機能およびDTIに改善がみられたことから、関連性が示唆された。HE の病態生理はまだ完全には解明されていないが、HE 患者では脳浮腫や頭蓋内圧亢進、並びに脳細胞の機能の変化がみられることが報告されている。組織学的には、アストロサイトは、アンモニアの毒性に影響される。グルタミン濃度の上昇も脳浮腫に関係すると考えられている。ミトコンドリアによって生成される活性酸素も、膜脂質、タンパク質、およびDNA への毒性を有している。本研究では、患者の血清アンモニア濃度は移植後に正常化した。また、認知機能、MD、FA も正常に近づいた。以上より脳内のアンモニアおよびグルタミン関連物質の蓄積が脳内の水拡散に関連している可能性が示唆された。

【結論】

HE を合併しておらず MMSE 正常の末期肝硬変患者においても、遂行機能と記憶障害が認められた。さらに前頭葉と側頭葉で MD 増加、FA 減少がみられた。これらのパラメータは認知機能と同様、肝移植後に改善した。肝移植前後に詳細な認知機能評価を行い、MD 値および FA 値を VBM 解析することは脳機能障害の程度や認知機能評価のバイオマーカーになりうると考えられた。