

就任講演

肝性脳症の病態と治療——潜在性脳症を中心に

渡 辺 明 治

富山医科薬科大学内科学第 3 教室

はじめに

肝性脳症の発現機序と分枝鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤による肝性脳症覚醒作用の機序については、今日なお明らかでない。私達は1984年以来、肝性脳症モデルにおける脳内アンモニアと分枝鎖アミノ酸との代謝相関を検討し、代謝コンパートメントに立脚した異なる脳領域の神経伝達アミノ酸代謝の異常を明らかにし、脳症の病態発生との関連性を追求してきた¹⁾。

また、臨床的に意識障害がないと考えられる肝硬変例でも、鋭敏な、定量的な神経機能試験 (psychometric test) を用いることにより、動作性能力の低下が明らかにできる潜在性肝性脳症 (subclinical hepatic encephalopathy) を呈することが明らかにされてきた。

本講演では、肝性脳症の発現機序に関する神経伝達アミノ酸とアンモニアの役割について述べ、潜在性脳症の診断と治療法についての臨床成績を中心に報告したい。

I. 肝性脳症の発現機序

1) 脳内アンモニア輸送と血液脳関門

血中アンモニアの脳内輸送能を調節する機構の1つとして、血液脳関門 (血液と中枢神経との regulatory interface) の物質輸送能がある。ラットの頸動脈内にデオキシコール酸を注入し、酢酸アンモニウム液を持続投与すると、血中アンモニア濃度とは関係なく、大脳半球内 (注入側) のアンモニア濃度は著しく高くなる²⁾。この際の脳毛細血管内皮細胞の電顕的観察によれば、tight junction に変化はみられないものの星状膠細胞の足突起は腫大し、中分子物質の vesicular transport の亢進が示唆される。

さらに、肝硬変ラットと対照ラットに酢酸アンモニウム液を投与して、血中と脳内アンモニア濃度を同時に測定すると、血中アンモニアが例え同じであっても肝硬変の脳内アンモニア濃度が著しく高いことがわかる。このような結果は、従来脳内移行が極めて少ないと考えられていた NH_4^+ も、血液脳関門の機能異常時には、脳内輸送が亢進することを示している。

2) 脳内におけるアンモニアと分枝鎖アミノ酸の代謝相関

脳におけるアンモニア処理機構として、分枝鎖アミノ酸トランスアミナーゼと分枝鎖 α -ケト酸脱水素酵素が重要と考え、肝性脳症モデル (四塩化炭素投与+肝部分切除) における脳、肝、骨格筋のこれら酵素活性を測定した。その結果、脳症モデルのトランスアミナーゼ活性は大脳の上清とミトコンドリア分画でともに増加し、 α -ケト酸脱水素酵素もミトコンドリア分画で増加傾向を示した。さらに、cell-free 系で ^{14}C -ロイシンの酸化能 (脱炭酸活性) は確かに亢進し、脳内アンモニア濃度と正の相関を示した。なお、アミノ酸の脳蛋白合成能は逆に著しく低下した。

さらに、分枝鎖アミノ酸を末梢静脈内に投与することにより、脳内アンモニア処理能が増加するか否かを in vivo で検討した。肝性脳症ラットに分枝鎖アミノ酸混合液を持続投与すると、脳内の分枝鎖アミノ酸とグルタミン酸 (Glu) の濃度は著増し、脳内アンモニア濃度の低下、頸動静脈アンモニア較差は有意に増大した。

II. 神経伝達アミノ酸と脳幹シナプトソーム機能の異常

中枢神経系におけるアミノ酸やアンモニア代謝は

均一に営まれておらず、脳のどの部位の、どの代謝コンパートメントでの変化であるかを明らかにすることが重要である。

1) 代謝コンパートメント

脳症モデルのアンモニア濃度を測定すると、血液より脳での増加率が大きく、脳幹では対照の4.3倍にも増加し、その最高値はmMレベルに達した。また、シナプトソーム分画のアミノ酸パターンを測定すると、全脳ホモジネートのそれとは異なり、Glu, γ -アミノ酪酸(GABA), アスパラギン酸(Asp)が高い。前脳(大脳皮質, 中脳, 視床・視床下部)のGluと脳幹(延髄と橋)のGABA濃度は低下し、逆にグルタミン(Gln)はどの領域でも増加傾向を示し、従って、Glu/Glnは明らかに低下した。しかし、Glu/GABA, 興奮性神経伝達アミノ酸(Glu+Asp)/抑制性神経伝達アミノ酸(GABA+グリシン)の比には有意の変化はみられなかった³⁾。

また、シナプトソーム分画のGlu脱炭酸酵素活には変化なく、粗神経膜分画と¹⁴C-Gluと¹⁴C-GABA結合(Kd, Bmax)に明らかな変化は観察されなかった⁴⁾。

2) シナプトソーム・ミトコンドリア機能

シナプトソームのミトコンドリア分画をWhittackerの方法で分離、採取し、¹⁴C-Glnを基質として生成される¹⁴C-Gluをイオン交換カラムで分離するPrusinerらの方法でグルタミンナーゼ(リン酸依存型)活性を測定した。シナプトソームグルタミンナーゼ活性は、塩化アンモニウムを0.1mM, 1mM添加すると強く阻害され、その他1mMメタネチオールやGluなどでも同様の抑制が認められた。

以上の成績は、シナプトソーム内でのGln利用に重要なグルタミンナーゼ活性がNH₄⁺など毒性物質により阻害をうけ、シナプトソーム内での神経伝達アミノ酸の合成低下が生じたものと考えられ、抑制性神経伝達アミノ酸の選択的な増加でないことが示された。

III. 潜在性肝性脳症

肝硬変の病因のいかんを問わず、門脈—大循環性脳症(portal-systemic encephalopathy)の最も軽微なものとして、言語能力に異常を示すことなく動作能力が低下するのが特徴である。また、従来、

肝性脳症はあくまで機能的な概念とされてきたが、非侵襲的検査法としてのCTやMRI画像の普及とともに、大脳の器質的病変(大脳萎縮や脳浮腫)が検出され、動作能力試験の異常との関連性が注目されている。

1) 診断法

臨床的には肝性脳症でないと判断される肝硬変例の神経機能を臨床的に把握する方法のうち、外来でも簡単に、短時間で、繰り返し施行できるものとして、WAIS知能診断検査(符号問題と積木問題)、音と光に対する反応時間、記号追跡試験の5項目を取りあげて検討した。そのうち2項目以上に異常が認められる場合を潜在性脳症と判定すると、肝性脳症(顕性)歴のない、よく代償された非アルコール性肝硬変例の63%で潜在性脳症と診断できる。

2) リスクファクター

肝硬変と診断されて3年以上を経て肝性脳症(顕性)が出現した22例をretrospectiveに検討し、潜在性脳症を発現し易い危険因子を検討してみた。その結果、肝性脳症の既往、頭部CT所見で大脳萎縮、高アンモニア血症、門脈圧亢進症とくに太い門脈—大循環系短絡などの順で重要であることが明らかになった。とくに、頭部CT、MRIによる前頭葉萎縮の有無と腹部エコー、CTやMRIによる太い門脈—大循環系短絡の検索が重要である。今後、リスクコアを算出し、それを活用して臨床経過を観察し、高危険度群に対して毎月外来受診時に、血中アンモニアとともに動作性神経試験を繰り返し、より重点的なスクリーニングを試みる必要があると思われる。

IV. 潜在性脳症の治療

潜在性脳症例は日常生活面(高蛋白食を避け、自動車の運転を禁じる)で、他人をも事故に巻き込む可能性があり、積極的な治療が必要と思われる。ただ、自覚症状がなく、長期にわたる治療の継続性が必要であるため、治療の目的やその内容を患者自身がよく理解し、副作用の少ないことが望まれる。

1) 植物蛋白食

植物蛋白には食物繊維が多く、メチオニンやアンモニア産生能の強いアミノ酸が少なく、アルギニンが多いなどの利点がある。大豆を中心に植物蛋白食を肝硬変例に投与すると、記号追跡試験、脳波所見

や窒素出納が改善し、排便重量の増加が認められた。

2) 分枝鎖アミノ酸製剤

分枝鎖アミノ酸を多く含有し、芳香族アミノ酸やメチオニン含量の少ない肝疾患用経口栄養剤（アミノレバン EN）により、肝性脳症を予防し、低蛋白栄養状態を改善し、Quality of lifeの向上に有益である。また、外来における潜在性脳症例の治療にも有効である。

3) 二糖類

今日世界中で広く使われるラクツロースは、甘味が強く、嘔気、鼓腸など腹部不快感をおこし、便回数の調整も難しい。そこで、同じ二糖類でも、ラクチトールは甘味が少なく、飲み易く、便回数の調整も容易である。そこで、潜在性脳症例に対してラクチトールを投与すると、定量的神経機能試験（動作性能力）の異常を改善し、問題となる副作用も少なく、長期の連用が可能である。

4) 亜鉛製剤

肝硬変例の血清亜鉛濃度は低下し、血中アンモニア濃度と負の相関を示す。亜鉛欠乏はオルニチントランスカルバミラーゼ活性（尿素回路）を低下させ、骨格筋のアンモニア処理酵素グルタミン合成酵素活性を低下させ、血中アンモニア濃度を高くする。酢酸亜鉛 600mg を各食後に分3投与すると、血清亜鉛濃度が正常化するとともに血中アンモニア濃度が低下し、神経試験の改善が認められる。

おわりに

肝性脳症の発現機序解明への道のりは遠く、発想の転換に迫られている。また、わが国における潜在

性脳症の実態を早急に明らかにし、その適正な診断法の確立と効果的治療法の開発に努力を続けなければならない。

本講演の機会を与えていただいた富山医科薬科大学医学会会長 片山喬教授と、司会をして下さった佐々木 博副学長に感謝いたします。

文 献

- 1) Watanabe A., Shiota T., Takei N. et al. : Ammonia detoxification by accelerated oxidation of branched chain amino acids in brains of acute hepatic failure rats. *Biochem. Med. Metabol. Biol.* 35 : 367-375, 1986.
- 2) Watanabe A., Tominaga S., Nagashima H. : Elevation of ammonia contents in the cerebral hemisphere following ammonia infusion during reversible opening of the blood-brain barrier. *Hiroshima J. Med. Sci.* 36 : 415-416, 1987.
- 3) Watanabe A., Shiota T., Takei N. et al. : Excitatory and inhibitory amino acid neurotransmitters and ammonia metabolism in hepatic failure rats. *Res. Exp. Med.* 185 : 399-405, 1985.
- 4) Watanabe A., Fujiwara M., Shiota T. et al. : Contents of neurotransmitter amino acids and the status of glutamic acid and GABA receptors in synaptosomes in various regions of the brains of acute hepatic failure rats. *Biochem. Med. Metabol. Biol.* 40 : 247-252, 1988.