

肝硬変における脳内 GABA-Benzodiazepine 受容体動態

- ^{11}C -flumazenil による検討 -

渡辺雄輝 加藤章信 岩井正勝 藤島裕耕 鈴木一幸

佐々木敏秋* 寺崎一典* 世良耕一郎*

岩手医大第1内科
020-8505 盛岡市内丸19-1

*岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0173 岩手郡滝沢村留が盛348-58

1. はじめに

非代償性の肝硬変では浮腫・腹水や食道静脈瘤破裂などの消化管出血とともに、肝性脳症が出現することが知られている。肝性脳症とは意識障害を中心とした精神症状であり、その発生機序にはアンモニア、アミノ酸などの関与が知られている。近年、中枢神経系の抑制神経伝達物質である γ -aminobutyric acid (GABA) と benzodiazepine (BZ) の関与が GABA-BZ 説として注目されている。しかし、肝性脳症での BZ 様物質の血中濃度は検討されているものの、脳内 BZ 受容体の変化についての検討は極めて少ない¹⁾。

最近、BZの拮抗薬 (Ro15 1788 : flumazenil) を用いた in situ での検討が脳疾患を中心に報告されており、肝性脳症での BZ 受容体の変化を in situ で検討することが可能になった。我々は第7回に引き続き第8回 NMCC 共同利用研究成果報告書²⁾³⁾にて、12例の肝硬変の脳内 BZ 受容体動態との肝の重症度との関連の検討を報告した。今回は症例数を増し、血液アンモニアを含む生化学検査成績との関連について再度検討したので報告する。

2. 測定法

2.1 対象

過去3ヶ月間、BZ系薬剤服用の既往が無く、顕性脳症の認められない肝硬変21例(男:17例、女4例 平均年齢59歳 \pm 9歳)肝硬変の成因はウイルス性13例(C型:12例、B型:1例) アルコール性6例、その他2例。肝の重症度(modified-Pugh)では grade A:5例、grade B:12、grade C:4例である。

2.2 方法

PET装置は島津社製SET-1400を用い、トレーサーにはBZ拮抗薬であるflumazenilに ^{11}C をラベルした ^{11}C -flumazenil(平均投与線量17.7mCi)を使用し、関心領域を大脳皮質後頭葉に設けた。

脳内 BZ 受容体結合能は Mishina らの報告⁴⁾に基づき ^{11}C -flumazenil 注入後 20-40 分の radioactivity を平均し standardized up value (SUV : [Bq/ml/tissue] / [Bq dose/g weight]) として求め、脳内 BZ 受容体結合能とした。

通常 ^{11}C -flumazenil を用いた脳内 BZ 受容体結合能は dynamic scan 後の kinetic analysis による distribution volume(DV)により得られるが、その操作は煩雑で臨床的には簡便に行えない。Mishina らの検討では、static scan の後に得られる pixel value (standardized uptake value:SUV) が ^{11}C -flumazenil 注入後 20-40 分の間では DV と高い相関 (相関係数 0.978 ± 0.014) があり、BZ 受容体では半定量が可能であるとされており、この報告に基づき測定を試みた。

さらに血液生化学検査として血液アンモニア (B-NH₃)、肝機能検査 (AST、T.Bil、Alb、TC)、血液凝固線溶検査 (PT) を測定し、生化学検査と PET による脳内 BZ 受容体動態と比較検討した。

2.3 統計学的処理

二群間の差異の検定は student's-T test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。また、各パラメータ間の散布図と相関係数を求め、 $p < 0.05$ を有意とした。

3. 結果

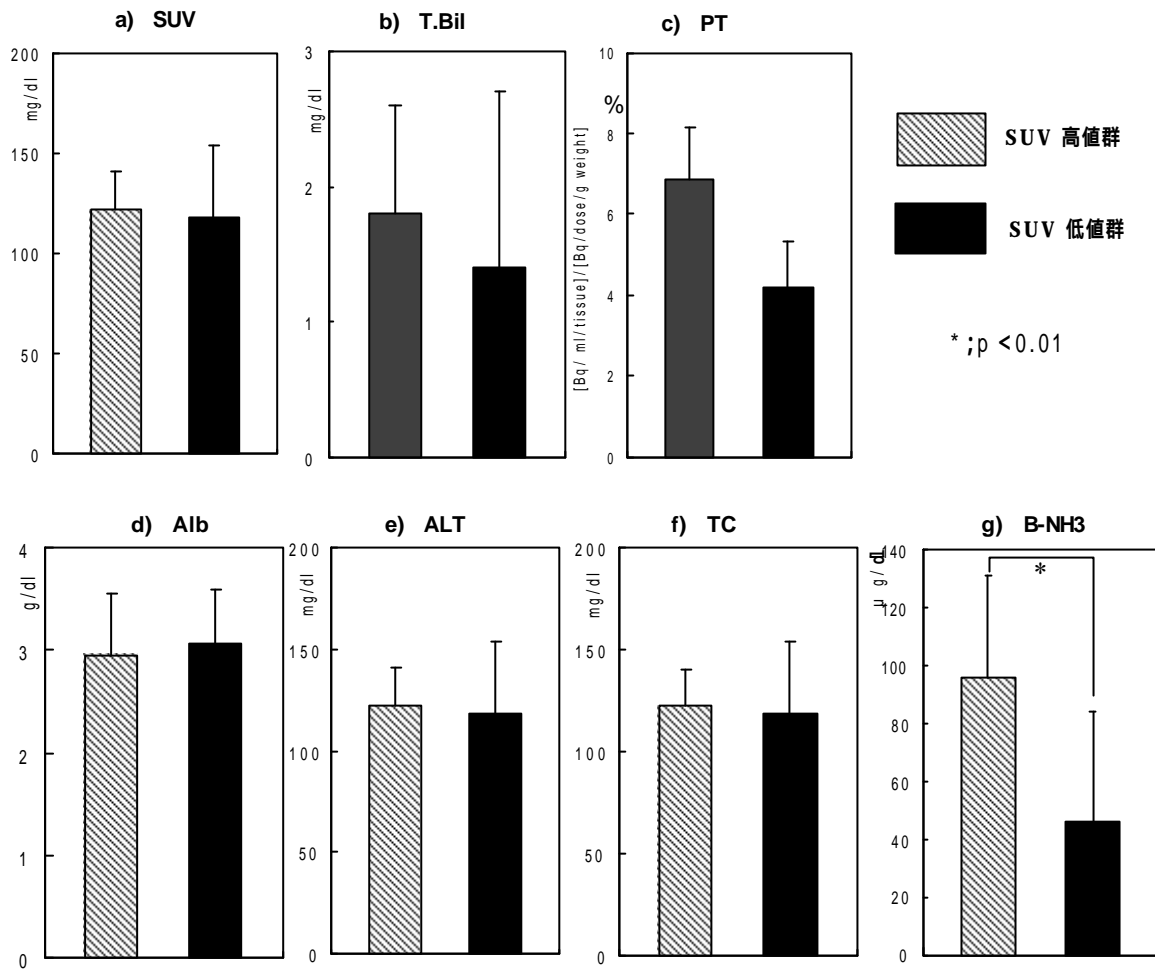
3.1 脳内 BZ 受容体結合能

^{11}C -flumazenil を用いて dynamic scan 後の kinetic analysis から求められる distribution volume (DV) により得られる健常者の脳内 BZ 受容体結合能を参照し、後頭葉の SUV を 5.52ml/mg 以上の群 (SUV 高値群、 $n=11$) と 5.52ml/mg 未満の群 (SUV 低値群、 $n=10$) に分けて検討した。SUV 高値群と SUV 低値群の投与線量はそれぞれ 18.4 ± 4.2 、 16.1 ± 4.6 、体重は 57.9 ± 7.3 、 55.8 ± 8.5 といずれも統計学的に有意差はなかった。SUV 高値群の SUV は 6.85 ± 1.4 、SUV 低値群の SUV は 4.19 ± 1.1 と高値群で有意 ($p < 0.01$) に高値であった (Fig.1.a)

3.2 脳内 BZ 受容体結合能と血液生化学検査との関連

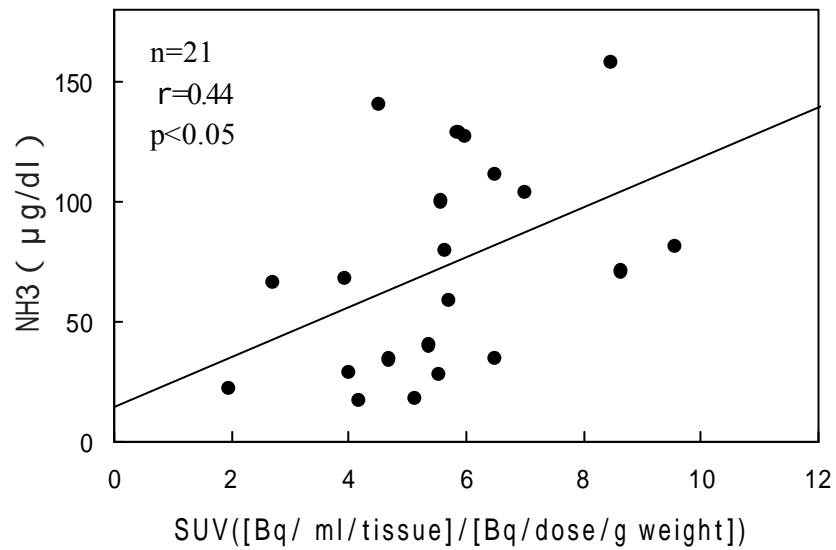
SUV 高値群の血液アンモニア濃度は $95.9 \pm 35.2 \mu\text{g/dl}$ 、SUV 低値群の SUV は $46.3 \pm 37.9 \mu\text{g/dl}$ と高値群で有意 ($p < 0.01$) に高値を示した (Fig.1.g)。総ビリルビンは SUV 高値群で 1.6 ± 0.8 、SUV 低値群で 0.8 ± 0.6 と高値群で高値の傾向を認めたが有意ではなかった (Fig.1.b)。さらにプロトロンビン時間、トランスアミナーゼ (AST、ALT)、総コレステロールには 2 群間で差はみられなかった。 (Fig.1)

Fig. 1



血液アンモニア濃度と SUV 間には有意の正の相関が認められた (Fig.2)。他の生化学検査成績とは相関は認められなかった。

Fig. 2



4 考察

肝性脳症の病態については不明な点が多いが、近年、BZ 様物質と脳内 BZ レセプターの変化がその病態形成に関与しているとする仮説が注目されている。BZ 受容体は GABA_A 受容体 Cl チャンネル複合体のサブユニット上に存在し、BZ レセプターの活性化は GABA_A 受容体のアゴニストに対する感受性と Cl-チャンネルの活性を増大させる。これが大脳の活動に抑制的に作用するというものである。

今回の検討では第 2 報に引き続き 1) 脳内 BZ 受容体結合能の半定量法を用い、2) 肝硬変の脳内 BZ 受容体結合能と生化学検査成績との関連の 2 つの点での知見を得た。

脳内 BZ 受容体結合能の半定量法については、前回の報告どおり、関心領域の pixel value から結果を得る事が可能で、容易に半定量的に受容体結合能を測定することが可能であった。

肝硬変の脳内 BZ 受容体結合能が高値を示す群と正常な群とに分けて検討すると、高値群では血液アンモニア濃度が高値であり、脳内 BZ 受容体結合能と血液アンモニアとの関連があると考えられた。また、血液アンモニア濃度と脳内 BZ 受容体結合能には正の相関が認められ、アンモニア濃度の上昇が、脳内での BZ 受容体結合能の変化に関与している可能性があった。脳内 BZ 受容体の変化については、末梢型 BZ 受容体が肝性脳症例で過剰発現するとの報告があるが⁵⁾、flumazenil の agonist である中枢型 BZ 受容体についての、顕性脳症を有さない肝硬変患者での報告は少なく、中枢型 BZ 受容体の過剰発現あるいは BZ 受容体に対する flumazenil 親和性の変化が存在しているかもしれない。

今回、成績は示していないが一部の症例に精神神経機能検査や脳波を施行し、その成績との関連についても検討を加えたが新たな知見を得ることはできなかった。今後は脳各部位による BZ 受容体結合能の変化、全脳での BZ 受容体結合能の変化についても検討を加える必要があると考える。

文献

- 1) Grame A. MacDonald, et al: Cerebral Benzodiazepine Receptor Binding In Vivo in Patients With Recurrent Hepatic Encephalopathy: Hepatology 26, No.2, 277-282, 1997
- 2) 藤島裕耕 他: 肝硬変における脳内 GABA-Benzodiazepine 受容体動態 - ¹¹C-flumazenil による検討 - . NMCC 共同利用研究成果論文集 7: 14-17, 2000
- 3) 加藤章信 他: 肝硬変における脳内 GABA-Benzodiazepine 受容体動態 - ¹¹C-flumazenil による検討 - (第 2 報) . NMCC 共同利用研究成果論文集 8: 14-17, 2001
- 4) Mishina M, et al: intrasubject correlation between static scan and distribution volume images for [¹¹C]flumazenil PET. Annals of nuclear medicine 14: 193-198, 2000
- 5) 渡辺明治: 肝硬変の合併症 - 病態解明への新しい視点 - 6. 肝性脳症 . 肝臓 43, No.2, 77 - 83, 2002