

肝硬変における脳内ドパミン受容体動態

¹¹C-methylspiperone を用いたポジトロン断層撮影法による検討(第3報)

渡辺雄輝、加藤章信、佐原 圭、小野寺佳奈、岩井正勝、鈴木一幸

佐々木敏秋*¹、寺崎一典*¹、世良耕一郎*¹

岩手医科大学第一内科
020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

*1 岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森348-58

1 はじめに

慢性肝不全では黄疸、腹水・浮腫、食道静脈瘤などによる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。肝性脳症は意識障害を中心とした精神神経症状であり、その発生機序にはアンモニアや脳内の神経伝達物質だけでなくドパミンの関与が検討されている(表1)¹⁾。すなわち、肝性脳症時にみられる運動失調は、大脳基底核を中心とした神経伝達経路の障害によることが推定され、肝性脳症で死亡した肝硬変の脳内ドパミンの代謝産物が増加しているとの報告²⁾やドパミン受容体濃度の低下が実験的検討や剖検の脳から報告³⁾されている。さらにこれらの物質の濃度の低下が脳症の重症度と相関する成績なども報告されており、ドパミン代謝異常が肝性脳症発現機序に関わっている可能性がある。臨床的にも肝性脳症の早期では羽ばたき振戦などの錐体外路症状を呈し、脳内ドパミン代謝が変化していることが推定されるが、*in situ*での検討は極めて少ない。そこで肝硬変において脳内ドパミン受容体結合能が変化しているか否かについてドパミン D2 受容体拮抗薬である ¹¹C-methylspiperone を用いたポジトロン断層撮影法により検討した。

表1 Neurotransmitters implicated in hepatic encephalopathy

Neurotransmitter system	Normal action	Hepatic encephalopathy
Glutamate	Neuro-excitation	Dysfunction
GABA/BZ	Neuro-inhibitor	Increased
Dopamine	Motor/cognitive	Inhibition
Noradrenaline	Motor/cognitive	Inhibition
Serotonin	Arousal	?Dysfunction

GABA, g-aminobutyric acid; BZ, benzodiazepine

2 測定方法

2. 1 対象

対象はドパミン系薬剤の服用既往がなく、顕性脳症がみられない肝硬変12例（男性9例、女性3例、平均年齢 61±4歳）と対照4例である。肝硬変の成因はアルコール性3例、C型8例、原発性胆汁性肝硬変1例である。肝の重症度（Child-Pugh）は grade A 8例、grade B 4例である。

2. 2 方法

使用した PET 装置は島津社製の SET-1400W 10で、トレーサーにはドパミンD2受容体拮抗薬である ^{11}C -methylspiperone を用い、関心領域を前頭葉、側頭葉、後頭葉、線条体に設けた。 ^{11}C -methylspiperone を 20mCi 静注後 80分まで static scan を行い、脳内放射活性をD2受容体をもたない小脳での放射活性で除して求めた。肝硬変におけるPET施行時の血液生化学検査と受容体結合能との関連について検討した。

2. 3 統計学的処理

2群間の差異の検定は Mann-Whitney Test を用い、また相関係数の検定は Pearson's correlation coefficient を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

3 結果

3. 1 脳各部位のドパミン受容体結合能（表 2）

対照、肝硬変ともに線条体におけるドパミン受容体結合能が最も高かった。肝硬変では対照群に比し、いずれの部位でもドパミン受容体結合能は有意に低値であった。

表2 肝硬変の脳各部位別DA受容体結合能

	肝硬変 (n=12)	対照 (n=4)
前頭葉	1.47 ± 0.17*	2.39 ± 0.31
側頭葉	1.64 ± 0.21*	2.39 ± 0.31
後頭葉	1.39 ± 0.18*	1.93 ± 0.12
線条体	3.63 ± 0.62*	4.67 ± 1.00

brain / cerebellum ratio
* $p<0.05$ vs 対照

3. 2 線条体におけるドパミン D2 受容体結合能と血液生化学検査、Fischer 比との関連 (表 3)

線条体のドパミン受容体結合能と総ビリルビンは負の相関傾向、プロトロンビン活性とは有意の正の相関($p<0.05$)を認めた。また血清アルブミン、血中アンモニア濃度とは明らかな関係を認めなかった。また、肝の重症度を示す Fischer 比とは強い正の相関($p<0.05$)を認めた。

表3 線条体のDA受容体結合能と生化学検査の検討

	相関係数	P value
Total bilirubin (mg/dl)	-0.49	0.23
ALT (IU/L)	0.61	0.11
Albumin (g/dl)	0.24	0.59
Prothrombin time (%)	0.73	0.03
Blood Ammonia ($\mu\text{g/dl}$)	-0.22	0.61
Fischer's ratio	0.91	0.03

n=12

4 考察

今回の検討により顕性脳症のない肝硬変における脳内ドパミンD2 受容体結合能は低下し、肝の重症度に関連して変動することが明らかになった。肝性脳症を伴う肝硬変では線条体のドパミンD2 受容体数が減少していること³⁾や脳内ドパミンの代謝は亢進し、ドパミンの代謝酵素である monoamine oxydase (MAO) A や MAOB の活性が高くなっていることなどが実験的あるいは剖検例からの検討により報告^{4,5)}されている。一方 in situ での検討は、Weissenborn ら⁶⁾が錐体外路症状を呈する肝硬変例の脳内ドパミンD2 結合数の低下とドパミン再取り込みが低下しているとの報告のみで極めて少ないのが現状である。今回の検討では顕性脳症のない肝硬変を対象としているため、肝性脳症の病態と異なる可能性があるものの、脳症のない肝硬変においてもすでに重症度に相関してドパミンD2 受容体結合能が低下していたことが観察された。肝硬変における脳内のドパミンD2 受容体結合能の低下は、受容体の濃度の低下であるのかあるいは親和性の低下であるかについては今回の成績からは明らかではない。しかしながらこれまでの報告では、肝硬変の淡蒼球や被殻にみられるマンガン沈着との関連⁷⁾ やドパミン作動性ニューロンのシナプス前にあるNMDA受容体にグルタミン酸が影響を与え、結果としてドパミン作用による運動行動が影響を受けるとの報告⁸⁾もみられるが、いまだ明確な結論は得られていない。今後の検討課題としては精神神経機能の面より、潜在性肝性脳症 (minimal hepatic encephalopathy) との関連についての検討や、関心領域の設定をより客観的に行うために開発された、3-dimensional stereotaxic region of interest template (3DSRT)⁹⁾ の応用による再検討が必要と考えられた。

文献

- 1) Jan Albrecht, et al. Hepatic encephalopathy: Molecular mechanisms underlying the clinical syndrome. *J Neurological Science* 170: 138-146, 1999
- 2) Bergeron M, et al. Effect of ammonia on brain serotonin metabolites in relation to function in the portocaval shunted rat. *J Neurochem* 55: 222-229, 1990
- 3) Mousseau DD, et al. Selective loss of pallidal dopamine D2 receptor density in hepatic encephalopathy. *Neuroscience Letters* 162: 192-196, 1993
- 4) Rao VLR, et al. Increased activities of MAOA and MAOB in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Brain Res* 621: 349-352, 1993
- 5) Mousseau DD, et al. Increased density of catalytic sites and expression of brain monoamine oxydase in humans with hepatic encephalopathy. *J Neurochem* 68: 1200-1208, 1997
- 6) Weissenborn K, et al. Altered striatal dopamine D2 receptor density and dopamine transport in a patient with hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 15: 173-178, 2000
- 7) Wheeler D, et al. N-methyl-D-aspartate receptors in the regulations of physiologically released dopamine. *Neuroscience* 65: 764-774, 1995
- 8) Montes S, et al. Strial manganese accumulation induces changes in dopamine metabolism in cirrhotic rat. *Brain Res* 891: 123-129, 2001
- 9) Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardized ^{99m}Tc-ECD SPET. *Eur J Nucl Mol Imaging* 29: 331-41, 2002