

[¹³N]NH₃ - PET による肝性脳症の病態解析

渡辺雄輝¹ 佐原 圭¹ 及川隆喜¹ 高橋裕也¹ 鈴木一幸¹ 加藤章信^{1,2}

佐々木敏秋³ 寺崎一典³ 世良耕一郎³

¹岩手医科大学内科学講座消化器肝臓内科部門
020-0085 岩手県盛岡市内丸 19-1

²盛岡市立病院
020-0866 盛岡市本宮字小屋敷 15 番地 1

³岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 はじめに

肝性脳症は重篤な肝疾患に合併する精神神経症状を中心とする病態で、その発生機序は十分にはわかっていない。さまざまな研究で脳神経伝達物質の異常が認められているが、病態は複雑で一つの病因では説明できない。従来よりアンモニアは肝性脳症の発症に関与する物質としてられており、高アンモニア血症は肝臓でのアンモニアの解毒が障害され生じるとされ、肝不全の病態形成のキーファクターと考えられている。しかし、*in situ* で脳内各部位別でのアンモニア代謝動態や治療に伴う変化に関する検討はほとんどなされていない。そこで我々は脳 ¹³N-ammonia PET により、脳内各部位でのアンモニアの代謝動態を検討し、さらに、高アンモニア血症の治療に用いられる分岐鎖アミノ酸(BCAA)高含有アミノ酸輸液を投与して、BCAA の脳への効果を ¹³N-ammonia PET により検討し、同時に精神神経機能を BCAA 高含有アミノ酸輸液の投与前後に施行し、アンモニア代謝と神経機能との関連を明らかにする方針である。

2 背景

2.1 肝性脳症の成因と病態

現在、肝性脳症の病態は興奮性神経伝達物質と抑制性神経伝達物質のインバランスと星状膠細胞と神経細胞の相互作用が障害されるために生じる神経機能障害ととらえられている。肝性脳症の成因に関しては偽性神経伝達物質によるとする説、γアミノ酪酸(GABA)や内因性ベンゾジアゼピンによるとする説、アンモニアの間接的および直接作用によるとする説などあり¹⁾、近年は神経ステロイドの関与が注目されている²⁾(表1)。

表1 肝性脳症の病態に関連する諸因子

- 偽神経伝達物質説
- GABAおよび内因性ベンゾジアゼピン説
- アンモニア説
 - ・ 直接作用
 - ・ グルタミン-グルタミン酸を介する
- セロトニン・ドーパミン系
- 神経ステロイド

文献1)を参考に一部改変し作成

PETを用いた研究では我々は、フルマゼニルを用いたPETにより肝硬変患者の中枢型 Benzodiazepine 受容体結合能が血液アンモニア濃度と関連して変動すること³⁾、spiperoneによるdopamineD2受容体のPETにより、肝硬変患者の脳でdopamine D2受容体結合能の低下が認められ、この低下は肝硬変の重症度や重症度と関連する血液生化学検査値と相関することを報告してきた⁴⁾。そこで、今回は肝性脳症の代表的原因物質と考えられているアンモニアの関与についてPETにより検討することを計画した。

2.2 肝性脳症におけるアンモニア代謝

アンモニアは内因性のタンパク質・アミノ酸の分解や腸管内のタンパク質から生成され、肝硬変では肝臓での除去の低下や筋肉の減少による筋での代謝の減少が関連していると考えられている。肝性脳症では90%に血液アンモニアの濃度上昇が認められ、脳内レベルも上昇している。アンモニアの脳内代謝率は亢進し、血液脳関門のアンモニア透過性が増加する。その結果、アンモニアの直接的、間接的影響でastrocyteが障害されgliopathy(グリア症)が生じ、神経伝達物質のバランスや神経細胞機能に影響及ぼすとされる¹⁾。

脳内でのアンモニアの代謝経路を示す(図1)。脳には尿素サイクルがないためアンモニアは肝臓とは異なる経路で解毒される。astrocyteではグルタミン酸とアンモニアからグルタミンが産生される。グルタミン酸は代表的な脳内の興奮性神経伝達物質であり、アンモニア過剰状態ではシナプスのグルタミン酸が消費され欠乏し、脳神経機能に影響する。また、グルタミンの過剰はastrocyte内の浸透圧を上昇させastrocyteの腫大を引き起こし、脳症の発生に関与していると考えられてきた¹⁾。

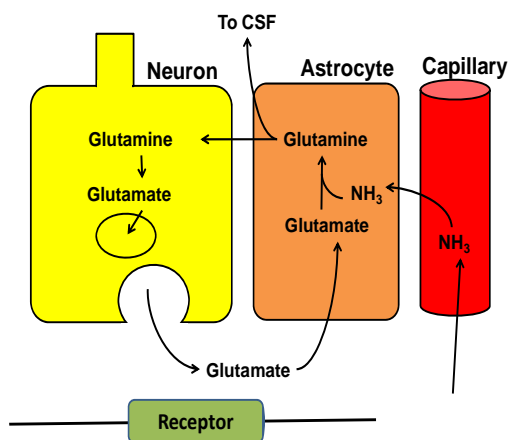


図1 アンモニア除去による脳内グルタミン酸調節への影響
文献(1)より改変

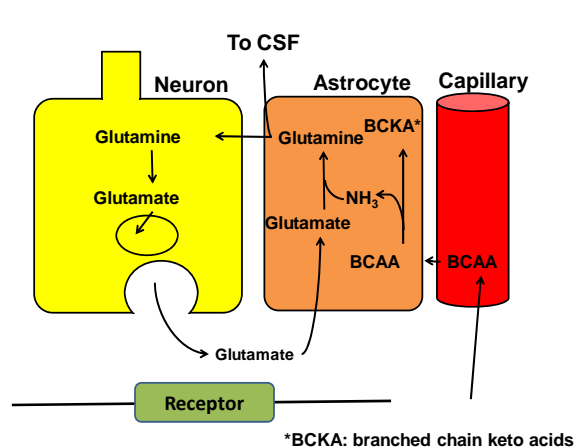


図2 BCAAの脳内での代謝

2.3 肝性脳症における BCAA の代謝と骨格筋

日本では肝性脳症の治療は腸管由来のアンモニアに対する対処を主体とし、分岐鎖アミノ酸製剤による治療が広く行われている。分岐鎖アミノ酸 BCAA はバリン・ロイシン・イソロイシンの3種のアミノ酸で肝ではほとんど代謝されず、主に骨格筋で代謝される必須アミノ酸で骨格筋のタンパク代謝に大きくかかわっている⁵⁾。肝疾患に対しては経口薬が肝硬変患者の栄養状態の改善に用いられ、注射薬は肝性脳症の治療に使用される。欧米では肝性脳症の治療に関して否定的な研究が多いが、日本では肝性脳症の早期覚醒に有効とされて、広く用いられ、臨床試験では脳症に対する有効率は70%とされる⁶⁾。

BCAA が肝性脳症を改善させる機序は BCAA を利用した骨格筋でのアンモニア代謝が主なものと考えられている(図3)。Nishiguchi らは、¹³N - ammonia PET を肝硬変患者に施行し、代償性肝硬変患者にくらべ非代償性の肝硬変患者では BCAA の投与により、骨格筋でのアンモニア取り込みが増加したと報告し、これは肝で代謝し切れなかった過剰なアンモニアが筋肉で代謝されることを示していると述べている⁷⁾。

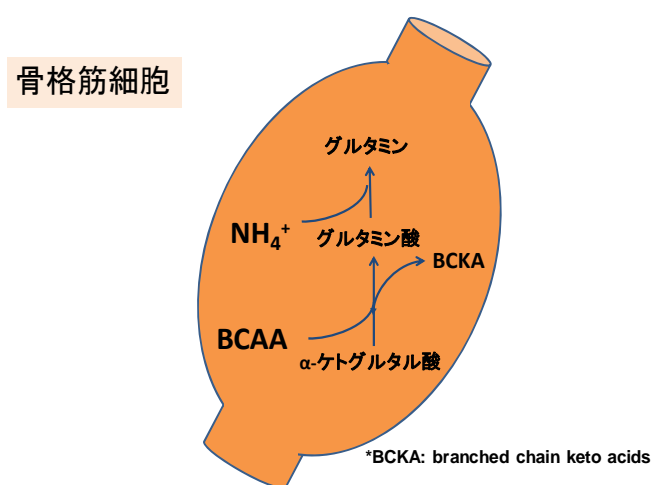


図3 骨格筋での BCAA とアンモニアの代謝

3 今後の展望

Nishiguchi らの報告を参考に、我々は、非代償性ないし代償性肝硬変患者を対象とした脳 ¹³N-ammonia PET により、脳内各部位でのアンモニアの代謝動態を検討するとともに、BCAA 高含有アミノ酸輸液を投与して、BCAA の脳への効果を ¹³N -ammonia PET により検討、同時に可能であれば精神神経機能検査を BCAA 高含有アミノ酸輸液の投与前後に施行し、アンモニア代謝と神経機能との関連を明らかにしたいと考えている。

参考文献

- 1) Shiela Sherlock et al. Diseases of the Liver and Biliary System 11th edition, Blackwell Publishing, Oxford. 93-107. 2002,
- 2) Samir Ahboucha, et al. The neurosteroid system: an emerging therapeutic target for hepatic encephalopathy. Metabolic Brain Disease 22: 291-308.2007
- 3) 渡辺雄輝 他. 肝硬変における脳内 GABA - Benzodiazepine 受容体動態 - ¹¹C furumazenil による検討 - : NMCC

共同利用研究成果報文集 9: 15-18. 2001

- 4) 渡辺雄輝 他. ^{11}C -methylspiperon を用いたポジトロン断層撮影法部位別の検討(第 4 報)NMCC 共同利用研究成果報文集 13: 28-32. 2005
- 5) Cameron Platell, et al. Branched-chain amino acids. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15: 706-717. 2000
- 6) 武藤泰敏 BCAA—臨床栄養学. *医学の歩み* 129: 1343. 1980
- 7) Shuhei Nishiguchi, et al. Evaluation of ammonia metabolism in the skeletal muscles of patients with cirrhosis using N-^{13} ammonia PET. *Annals of Nuclear Medicine* 17: 417-419. 2003

Pathophysiology of hepatic encephalopathy: exploratory study using ^{13}N -ammonia PET

Yuki Watanabe¹, Kei Sahara¹, Takayosi Oikawa¹, Hiroya Takahashi¹, Kazuyuki Suzuki¹
Akinobu Kato^{1,2}, Tosihaki Sasaki³, Kazunori Terasaki³ and Kouichiro Sera³

¹Iwate Medical University, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology
19-1 Uchimaru, Morikoka, Iwate 020-8505, Japan

²Morioka Municipal Hospital
15-1 Motomiya-aza-Koyasiki, Morioka, Iwate 020-0866, Japan

³Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

Increased blood ammonia in patients with liver cirrhosis is key factor to develop hepatic encephalopathy (HE). But, the pathophysiology of hyperammonemia-induced HE still do not have been fully understood. Nishiguchi et al. reported the evaluation of ammonia metabolism in the skeletal muscles of patients with cirrhosis using N-13 ammonia positron emission tomography (PET) before and after branched-chain amino acids (BCAAs) administration. Thus our aim is to clarify the regional cerebral ammonia metabolism before and after BCAAs administration. We are going to undertake N-13 ammonia PET of brain of cirrhotic patients before and after BCAA-enrich infusion, that are used as a treatment for hyperammonemia in Japan. Simultaneously, we are going to conduct neuropsychiatric tests, to consider the mechanism of HE by analysing the results and patient's biochemical profiles.