

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部位別の検討

(第4報)

渡辺雄輝, 加藤章信, 及川隆喜, 肥田憲彦, 佐原 圭, 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。さらに関心領域をThree dimensional stereotaxic ROI template (3DSRT)⁹⁾により設定し, 脳内部位別ドパミン受容体濃度の変化について, 健常者, 生化学検査, 肝の重症度との関連を検討した。

表1 肝性脳症に関連する神経伝達物質

神経伝達物質	正常での作用	肝性脳症
Glutamate	神経-興奮	機能低下
GABA/BZ	神経-抑制	亢進
Dopamine	運動/認知	阻害
Noradrenaline	運動/認知	阻害
Serotonin	覚醒	?機能低下

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27例（男性17例，女性10例，平均年齢 58 ± 10 歳）と対照3例（男性2例，女性1例，平均年齢 52 ± 16 歳）である。肝硬変の成因はアルコール性10例，ウイルス性15例，原発性胆汁性肝硬変1例，不明1例である。肝の重症度（Child-Pugh）はgrade A 9例，grade B 13例，Grade C 5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を用いた。 ^{11}C -methylspiperoneを20mCi 静注後80分までstatic scanを行った。関心領域関心領域は3DSRTを用いて解析を行った。3DSRTはTakeuchiらにより開発された全自動関心領域解析プログラムで，コンピュータ処理により脳を一側につき12区域に分類し，客観性，再現性に優れた関心領域設定が可能とされる⁹⁾。PETと3DSRTを用いて求めたD2受容体結合能は脳内放射活性をD2受容体をもたない小脳での放射活性で除して求め，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連続変数についてはPearson's correlation coefficient，離散変数についてはSpearmanの順位相関を用い， $p < 0.05$ 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・肝硬変ともにレンズ核におけるドパミン受容体結合能が最も高く，肝硬変では対照群に比し，レンズ核を含めて，いずれの部位でもドパミン受容体結合能は低値だった。ことに視床と海馬では有意にドパミン受容体結合能は低下していた。

表2 肝硬変の脳各部位別DA受容体結合能

	Brain / Cerebellum ratio	
	肝硬変 (n=27)	対照 (n=3)
脳梁辺縁	0.701 ± 0.15	0.810 ± 0.17
中心前	0.889 ± 0.15	0.997 ± 0.18
中心	0.358 ± 0.24	0.493 ± 0.18
頭頂	0.354 ± 0.26	0.447 ± 0.21
角回	0.620 ± 0.49	0.803 ± 0.58
側頭	1.066 ± 0.09	1.157 ± 0.87
後大脳	0.927 ± 0.24	1.027 ± 0.18
脳梁周囲	0.654 ± 0.30	0.730 ± 0.26
レンズ核	1.743 ± 0.21	1.957 ± 0.18
視床	0.858 ± 0.14*	1.107 ± 0.11
海馬	0.871 ± 0.10*	1.037 ± 0.05

* $p < 0.05$ vs 対照

3. 2 脳各部位のドパミンD2受容体結合能と生化学検査, Fischer 比との関連

総ビリルビンには側頭葉と視床海馬で正の相関傾向($p < 0.05$), PTは視床($p < 0.01$)のほか, 中心, 頭頂, 後大脳, 海馬で負の相関($p < 0.05$), Fisher比は視床で統計学的に負の相関を認めた($p < 0.01$).

肝硬変の脳各部位別DA受容体結合能と生化学検査の検討

相関係数 (Pearson's correlation coefficient)

	T.Bil (n=27)	ALT (27)	Alb (27)	PT% (26)	B-NH3 (27)	Fischer 比 (19)
脳梁辺縁	0.290	0.141	-0.126	-0.360	0.148	-0.159
中心前	0.269	0.220	-0.103	-0.326	0.198	-0.137
中心	0.348	0.158	-0.165	-0.401*	0.234	-0.131
頭頂	0.373	0.133	-0.167	-0.410*	0.246	-0.086
角回	0.282	0.116	-0.135	-0.357	0.355	-0.065
側頭	0.388*	0.016	-0.273	-0.356	0.143	-0.104
後大脳	0.370	0.062	-0.165	-0.398*	0.298	-0.063
脳梁周囲	0.317	0.176	-0.117	-0.340	0.246	-0.009
レンズ核	-0.096	-0.030	-0.119	-0.328	-0.341	-0.086
視床	0.440*	-0.118	-0.294	-0.494**	0.259	-0.581**
海馬	0.451*	-0.051	-0.287	-0.409*	0.072	-0.242

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

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受容体結合能は健常者に比較してことに視床と海馬で低下していることが明らかになった。また肝の重症度に関与する生化学検査成績に関連して変動することが明らかになった。文献的には, 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。我々の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が, 脳内ドパミン受容体結合能は正常より低下しているものの, 重症化に伴い結合能が上昇するという結果になった。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, 実際の脳内のドパミン動態については明確な結論は得られていない。また, 部位別の検討では海馬と視床という特殊な部位での変化が顕著であり, これら部位が肝性脳症の病態にどのように関与しているかは明らかではない。今後の検討課題としては, 海馬と関連の深い記憶や精神神経機能の面よりの検討や潜在性肝性脳症 (minimal hepatic encephalopathy) との関連についての検討とともに, 肝硬変における脳内ドパミンの変化の病態について, さらに明らかにしていく必要があると考える。

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) Takeuchi R et al. Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardized ^{99m}Tc-ECD SPET. *Eur J Nucl Mol Imaging* 29: 331-41, 2002

Regional cerebral dopamine D2 receptor binding activities in patients without hepatic encephalopathy by positron emission tomography using ^{11}C -methylspiperone

Y. Watanabe, A.Kato, K.Sahara, K.Onodera, M.Iwai, K.Suzuki
*¹T.Sasaki, *¹K.Terasaki and *¹K.Sera

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University,
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

*¹Cyclotron Research Center, Iwate Medical University,
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

Although many substrates were recognized as the causes of hepatic encephalopathy (HE), little is known to the central alterations of dopamine in liver cirrhosis. Thus our aim is to clarify the binding activities of the dopamine D2 receptor in patients with liver cirrhosis by positron emission tomography.

Twenty seven patients with liver cirrhosis without HE and three controls were underwent PET using ^{11}C -methylspiperone. Region of interest (ROI) was determined by a three-dimensional stereotaxic ROI template. The pixel values of twelve ROI corrected by the pixel value of cerebellum after 80 minutes static scan were used as dopamine D2 binding activities. D2 binding activities were significantly decreased in hippocampus and thalamus compared to controls. Statistically, total bilirubin showed positive correlation to the activities in hippocampus, thalamus and temporal lobe. Prothrombin activity showed negative correlation in thalamus, central, parietal, occipital and hippocampus. Fischer's Ratio showed negative correlation to the activities of dopamine D2 receptor in thalamus. These findings may suggest that the activities of dopamine D2 receptor in cirrhotic patients have some relations to the severity of hepatic disease and/or metabolic changes of dopamine.