

論文目録

岐阜大学

報告番号	乙第1111号	氏名	森野 浩太郎
主論文			
		肝硬変患者の脳MRI T ₁ 強調画像に見られる淡蒼球高信号の臨床的意義に関する研究 平成9年3月発行 岐阜大医紀	1冊
参考論文			
1)		び慢性肝疾患の肝生検における自動穿刺装置 (Biopsy Gun) の有用性 平成4年発行 岐阜厚生連医学会雑誌 第13巻: 45~49	1冊
2)		皮膚筋炎の経渦中に亜急性甲状腺炎を合併した一例 平成4年発行 岐阜厚生連医学会雑誌 第13巻: 67~70	1冊
3)		グリチルリチンによる低カリウム血性筋症を合併した偽性アルドステロン症の1例 平成4年発行 岐阜厚生連医学会雑誌 第13巻: 71~75	1冊
4)		自動穿刺装置 (Biopsy Gun) を用いた超音波ガイド下肝生検 平成5年発行 臨床消化器内科 Vol.8 No.11: 1875~1878	1冊
5)		食道静脈瘤に対する内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) の検討 平成5年発行 岐阜厚生連医学会雑誌 第14巻: 13~18	1冊
6)		急性虫垂炎症状, 意識障害, DICおよびARDSを併発した恙虫病の1例 平成5年発行 岐阜厚生連医学会雑誌 第14巻: 40~44	1冊
7)		健康人にみられたサイトメガロウイルス感染による急性肝炎の1例 平成5年発行 岐阜厚生連医学会雑誌 第14巻: 55~59	1冊
8)		von Recklinghausen病に合併した大腸癌の1例 平成5年発行 岐阜厚生連医学会雑誌 第14巻: 63~66	1冊
9)		回腸原発悪性リンパ腫による成人腸重積症の1例 平成6年発行 岐阜厚生連医学会雑誌 第15巻: 34~37	1冊

主 論 文

肝硬変患者の脳MRI T1強調画像に見られる
淡蒼球高信号の臨床的意義に関する研究

森野浩太郎

岐阜大学医学部内科学第1講座 (主任 武藤泰敏教授)

Studies on the Clinical Significance of Pallidal High Intensity of T1-weighted
MR Imaging in Patients with Liver Cirrhosis

Koutaro MORINO

*First Department of Internal Medicine, Gifu University School of Medicine
(Director ; Prof. Y. MUTO)*

肝硬変患者の脳MRI T1強調画像に見られる 淡蒼球高信号の臨床的意義に関する研究

森野浩太郎

岐阜大学医学部内科学第1講座 (主任 武藤泰敏教授)

Studies on the Clinical Significance of Pallidal High Intensity of T1-weighted MR Imaging in Patients with Liver Cirrhosis

Koutaro MORINO

First Department of Internal Medicine,
Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. Y. MUTO)

High intensity signals of the globus pallidus appear often on the T1-weighted magnetic resonance imagings(MRI) of the brain in patients with liver cirrhosis. We investigated the clinical significances of such signals in cirrhotic patients with special relation to subclinical hepatic encephalopathy. MRI was carried out in 30 patients with liver cirrhosis in the absence of hepatic encephalopathy higher than grade II, and in 20 healthy subjects. Signal intensity of the globus pallidus was standardized to that of the putamen and expressed as a ratio(GP index) obtained by the equation given below...

GP index = $100 \times (\text{signal intensity of the globus pallidus} - \text{signal intensity of the putamen}) / (\text{signal intensity of the globus pallidus} + \text{signal intensity of the putamen})$

The following results were obtained.

- 1) Normal value of GP index obtained in healthy subjects was $-0.66 \sim 4.70$. Twenty seven of 30 cirrhotic patients(90%) showed GP index higher than the normal range.
- 2) GP index correlated significantly with the blood manganese concentration. This observation suggested that the pallidal high intensity signals were brought about by the deposition of Mn in the globus pallidus.
- 3) GP index correlated significantly with the central conduction time(CCT) measured by somatosensory evoked potentials. GP index and CCT may reflect the similar pathophysiological changes of the brain in patients with liver cirrhosis.
- 4) Multivariate analysis revealed that GP index was explained well by the presence of portal systemic shunts and by preceding histories of hepatic encephalopathy but not by the present grade of the liver parenchymal damage.
- 5) For the earlier diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy, GP index showed an excellent parameter similar to those of somatosensory evoked potentials and psychometric tests. GP index is more favorable than electrophysiological methods in terms of its non-invasiveness to the patients and simplicity of the examination technique.

In conclusion, high GP index appears in advance of the development of apparent hepatic encephalopathy. Elevated GP index may indicate the presence of pathophysiological changes of the brain induced by subclinical hepatic insufficiency.

Key words: subclinical hepatic encephalopathy, pallidal high intensity of T1-weighted MRI, central conduction time, psychometric test

緒言

肝硬変患者では、臨床的に明らかな脳症が認められない時期においても、各種psychometric test (PMT)の不良な群が存在し、潜在性脳症(subclinical encephalopathy)として注目されている^{1,2)}。その概念には、統一されたものがないのが現状であるが、Gitlin³⁾によるものかしばしば引用されている。すなわち「一般的理学所見では正常の神経状態と診断されるものの、より鋭敏な定量的精神神経機能検査により異常が指摘される状態」とされている。近年、定量的精神神経機能検査として、number connection test(NCT)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised(WAIS-R)を使用する試みが散見される^{4,5)}。また、従来より脳波に加えて体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential, SEP)⁶⁾等の誘発電位⁷⁾、事象関連電位(N-200, N-300)⁸⁾が応用されてきたが、これらは特に低い昏睡度でも異常を認めるため、脳波より有用であると報告されている。

一方、肝硬変患者に対する頭部X線CT検査では脳萎縮、脳浮腫などが認められるとされている⁹⁾。さらに、近年、MRIが普及してきたことにより、X線CTでは検出しえなかった変化が報告されるようになってきた^{10,11)}。中でもT1強調画像にて、淡蒼球を中心に内包、被殻、大脳脚の一部、視床下部などに高信号を認めたとの報告が見られるようになってきた¹²⁻¹⁴⁾。この高信号の原因は現時点では解明されていないが、肝性脳症の早期診断などの臨床への応用が検討されている。MRIではX線CTとは異なり、使用機器、撮影条件などの違いが画像の信号強度に影響するため、病変部位の信号強度を普遍的に定量化することはできないという欠点がある。したがって、これまでの報告では、頭部MRIの異常の有無を肉眼的に判断し検討したものが多く、定量化された信号強度で検討した報告は少ない。さらに、MRIの形態的変化と誘発電位(SEPなど)との相関を検討した報告はほとんど見られない。

そこで著者は、潜在性脳症の評価法としての頭部MRIの有用性を検討するため、明らかな脳症を認めない肝硬変患者を対象に頭部MRIを施行した。淡蒼球と被殻の信号強度比を用いることでT1強調画像での淡蒼球の高信号(pallidal high intensity, PHI)を定量化した。PMTとしてNCT、WAIS-R(言語性、数唱、動作性、絵画完成、積木模様、組合せ、符号)を、誘発電位としてSEP、SSEP(short latency SEP)を同時に施行し、血液生化学検査ともあわせて淡蒼球の高信号の臨床的意義について検討した。

対象と方法

1) 対象

検査時には臨床的に顕性脳症のない(肝性脳症I度以下)肝硬変患者30例とした。modified Child's classificationにより肝硬変の重症度を評価すると、

Group A: 16例、Group B: 10例、Group C: 4例であった。肝硬変の診断は腹部超音波検査、CTにて肝硬変と診断され、上部消化管内視鏡検査にて食道静脈瘤を認めるものとした。肝硬変の成因はB型5例、C型24例、非B非C型1例で、アルコール性、自己免疫性、代謝性のもので、また、肝細胞癌等悪性疾患、脳血管障害等の神経疾患を合併するものは除外した。年齢は50歳から74歳(平均62.4±6.0歳)で、男18例、女12例であった。30例のうちI度以上の脳症の既往のあるものは16例、腹水の既往のあるものは12例、食道静脈瘤の治療歴もしくは最近の上部消化管内視鏡検査でF3の静脈瘤を認めたものは15例、耐糖能異常を認めるものは12例であった。また、ラクトローシス治療中患者は7例、特殊アミノ酸製剤治療中患者は6例で、食道静脈瘤に対する内視鏡的治療は観察期間中は行われていない。

対照群は、胃潰瘍、大腸ポリープ、心臓疾患で入院中の患者および健常者で、神経、内分泌、肝疾患がなく飲酒歴のない年齢の適合した20例(平均60.6±9.3歳)とした。ただし、対照群20例のうち10例には頭部MRIのみ施行した。なお、各被検者には検査の目的、意義を十分に説明しインフォームド・コンセントを得た。

2) 施行検査内容

a) 頭部MRI検査

MRI装置はGE(General Electric Company)横河社製SIGNA Advantage 1.5T Version 5.4.2を使用し、撮影パラメーターはT1: CSE(conventional spin echo), TR(time to repeat) 333msec, TE(time to echo) 17msec, MATRIX 256×192, 4NEX, T2: FSE(fast spin echo), TR 3000msec, effective TE 96msec, MATRIX 256×192, 2NEX, FOV(field of view) 22cmとし、T1、T2強調画像を水平断で撮影した。T1強調画像にて被殻、淡蒼球の信号強度を測定した。

b) 誘発電位(SEP, SSEP)

日本光電製Neuropack 8を使用し、導出電極を頭頂と外耳孔を結ぶ線上で頭頂から7cm左外側、2cm後方の点(P4)とし、SSEPではさらに第7頸椎棘突起上(C7)に設置した。基準電極は前額部(Fpz)とし、接地電極は右前腕に巻き、刺激電極は右手関節部正中神経上に設置した。SEPでは増幅器感度は20μV/DIV、高域フィルター500Hz、低域フィルター1Hzで、加算回数は200回、刺激頻度は2Hzで右母指球筋にごく弱い収縮を生じる強度で2回づつ行い重ね書きした。波形の命名は第1から第3番目の陰性電位波形のピークを潜時の短い順にN1、N2、N3とし、その潜時(msec)を測定した。SSEPでは増幅器感度は50μV/DIV、高域フィルター3kHz、低域フィルター20Hzで、加算回数は500回、刺激頻度は5Hzで同様の強度で刺激した。波形の命名はP4上で記録される最初の陰性電位波形のピークをN20とし、C7で記録される陰性電位波形のピークをN3とした。N3-N20の潜時差(msec)をCCT(central conduction time)とした。

c) NCT(秒)

1から20までランダムに番号が書かれた用紙を用いて、1から20まで順にペンでたどり、要した時間(sec)を測定した。1回の練習の後、2回目の記録を採用した。

d) WAIS-R test

被検者の知識量が影響しないように、知識を要しない検査を選択し、言語性検査として数唱、運動性検査として絵画完成、積木模様、組合せ、符号を施行した。各検査にて得られた得点(粗点)は年齢群別粗点評価点換算表にて1から19までに評価した(評価点が高いものほど成績が良い)。また、検査は同一とした。

e) 血液生化学検査

肝硬変患者のみに対して、アミノ酸分析(Fischer比を含む)、アンモニア、血小板数、ヘパラスチン時間、アルブミン、総ビリルビン、マンガンの静脈採血検査を施行した。

以上検査は可能な限り同日に施行した。頭部MRIは同日の施行不能例もあったが、全例1週間以内に施行した。ただし、全血中マンガンのみは種々検査施行後1~3ヵ月後に測定した。

3) 検討内容

a) 肝硬変患者の頭部MRIの異常出現頻度

MRIでは測定機器、TR、TE等の設定や被検者の体重などにより信号強度は変化するため、病変部の信号強度を普遍的な数値として扱うことはできない。したがって、肝硬変患者群と対照群で被殻の信号強度に有意差がないことを確認した後、岩佐ら¹⁰⁾の方法に準じて(淡蒼球信号-被殻信号)/(淡蒼球信号+被殻信号)×100をGP indexとし淡蒼球の信号強度を定量化した(Fig. 1)。頭部MRI施行対照群20名より正常値(平均±2×標準偏差)を設定した。

b) 肝硬変患者群と対照群の誘発電位、PMTの比較検討

肝硬変患者群30例と対照群10例の間で検定を行ったが、従属変数は原則的に正規分布をすること、独立変数の分散はほぼ等しいとする条件を満たさない検定が多かったことより、Mann-Whitney U-testを使用した。また、誘発電位(N3、CCT)、PMTでは対照群より正常値を設定した。以下、PMTでは対照群と有意差を認められたもののみを用いて検討を行った。

c) 肝硬変患者群のGP indexと他検査の相関に関する検討

GP indexを従属変数とし、誘発電位、PMT、血液生化学的検査を独立変数として、相関の有無と強さを検討したが、2つの変数が正規分布に従うとする条件を満たさない検定ではSpearman rank correlationを使用しその有用性を検定した。

d) GP indexの決定因子の検討

GP indexを従属変数とし、年齢、PMTの異常の有無(対照群と有意差を認めた検査で全項目正常範囲であったものを正常者とした。)、腹水の既往の有無、耐糖能異常の有無、食道静脈瘤の治療歴の有無もしくは1年以内の上消化管内視鏡検査上F3の静脈瘤が存在すること、総ビリルビン値(mg/dl)

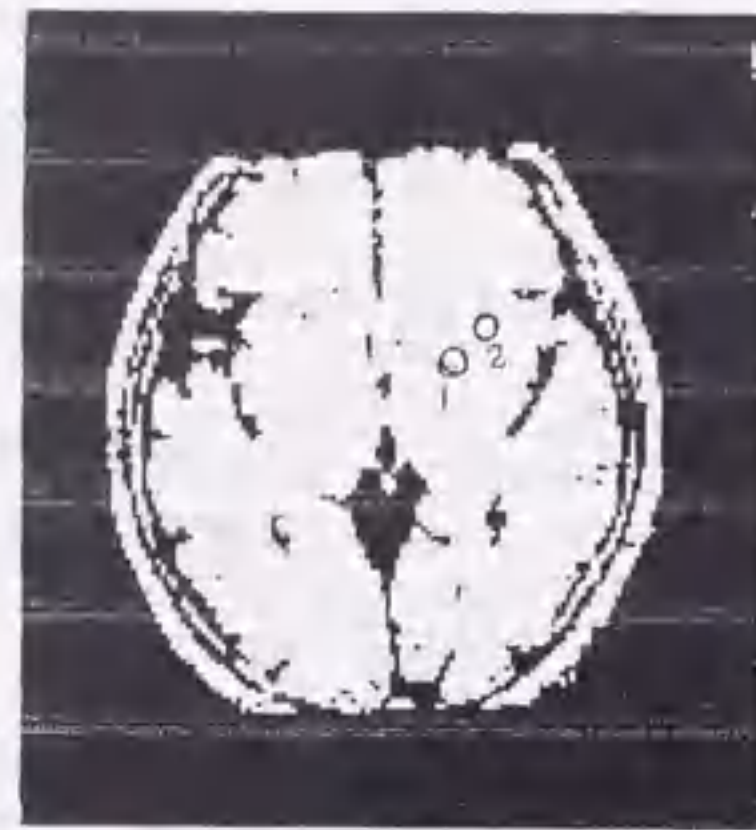


Fig. 1 Intensity of globus pallidus and putamen in all patients and controls were measured on MRI as shown in this figure, and GP index was calculated by deviding the intensity of globus pallidus by that of putamen.

の以上6項目を独立変数として多変量解析(重回帰分析)を使用して検討した。

e) PMTの異常の有無の検討

検討に用いたPMTの検査項目で1項目でも異常を認められたものを潜在性脳症群とし、全項目正常範囲であった群を非脳症群として、肝硬変患者群を2群に分類した。そして、GP index、誘発電位についてOne-way Factorial ANOVAにて対照群を含め、3群間の比較検討を行った。

f) modified Child's classificationでの検討

modified Child's classificationにより、肝硬変例を3群に分類し、GP index、および誘発電位についてOne-way Factorial ANOVAにて検討を行った。

結果

a) 肝硬変患者の頭部MRI異常出現頻度

肝硬変患者群の年齢は62.4±6.0歳、頭部MRI施行対照群20例の年齢は60.6±9.3歳であり、両群間に有意差を認めなかった。両群間で被殻信号強度をMann-Whitney U-testにて比較したところ、P=0.66と有意差を認めず同部位を基準としGP indexを求めた。MRIを行った対照群の中では肉眼的にPHIを認めるものはなかった。対照群より正常値は-0.66~4.70となり、これを用いると肝硬変患者群で異常を示したものは27/30例(90%)であった(Fig. 2, Table 1)。

b) 肝硬変患者群と対照群の誘発電位、PMTの比較検討(Table 2)

誘発電位、PMT施行対照群10例の年齢は46歳から75歳(63.2±9.4歳)であり、肝硬変群と有意差を認めなかった。両群間で検討を行った結果、CCT、N3ではともにP<0.001と両群間に著明な有意差を

認めた。N3、CCTそれぞれの正常値はN3: 55.68~69.69msec、CCT: 4.99~5.99msecであった。肝硬変患者群で異常を示すものは、N3潜時(以下N3)、CCTともに25例(83.3%)であった(Table 1)がともに正常値を示したものは1例のみであった。NCT(P<0.05)、積木模様(P<0.01)、組合せ(P<0.05)、符号(P<0.01)で有意差を認めたが、数唱、絵画完成では有意差を認めなかった(Table 2)。したがって、以後の検討ではNCT、積木模様、組合せ、符号の4項目を使用した。

c) 肝硬変患者のGP indexと他検査の相関に関する検討(Table 3)

CCT(順位相関係数(Rs)=0.473, P<0.01)、ICG test (Rs=0.509, P<0.05)、Fischer比(Rs=-0.486, P<0.01)、マンガンの(Rs=0.504, P<0.05)が、統計上GP indexと有意な相関が認められたが、N3とは有意な相関関係は認められなかった(Fig. 3, 4)。

d) GP indexの決定因子の検討(Table 4)

GP indexと6項目との重相関係数(R)は0.698(R²=0.487), P<0.05で、6項目のうちPMTの異常の有無(coef=-3.098, P<0.05)、食道静脈瘤の治療歴もしくはF3以上の静脈瘤の有無(coef=-3.686, P<0.01)がGP indexに有意に関係していた。

Table 1 Normal limits and incidence of abnormal cases in GP index and PMTs

	正常値 (mean±2×S.D.)	異常患者数 (率) (%)
GP index	-0.67~4.71	27 (90.0%)
CCT (msec)	4.99~5.99	25 (83.3%)
N3 (msec)	55.68~69.69	25 (83.3%)
NCT (sec)	26.6~49.2	15 (50.0%)
数唱	8.7~14.7	2 (6.7%)
絵画完成	6.2~13.9	4 (13.3%)
積木模様	8.6~15.2	12 (40.0%)
組合せ	6.7~15.1	5 (16.7%)
符号	7.8~14.4	9 (30.0%)

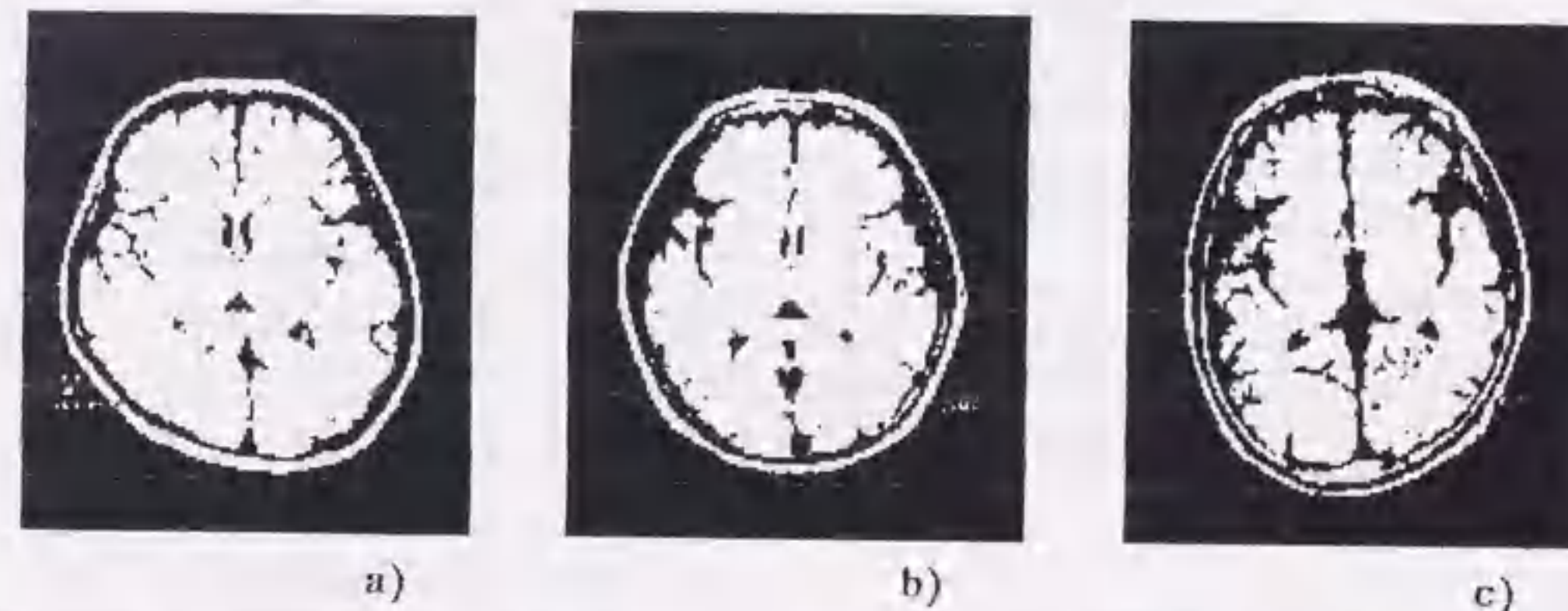


Fig. 2 T1-weighted MRIs obtained at the levels of basal ganglia. b) Control (63, M). PHI is not shown. c) Patient (54, F) of liver cirrhosis with normal PMT. Moderate PHI is shown in this case. d) Patient (56, M) of liver cirrhosis with abnormal PMT. Considerably greater PHI is shown in this case.

Table 2 GP index, evoked potentials and PMTs in controls and patients with cirrhosis

	mean (S.D.)		P-value ^a
	liver cirrhosis ^b	control ^c	
GP index	9.28 (3.85)	2.02 (1.35) ^d	<0.001
CCT(msec)	6.45 (0.65)	5.49 (0.25)	<0.001
N3(msec)	78.75 (8.10)	62.82(3.57)	<0.001
NCT(sec)	50.9(18.1)	37.9 (5.7)	<0.05
数唱	10.9 (2.2)	11.7 (1.5)	N.S.
絵画完成	8.3 (2.7)	8.8 (2.6)	N.S.
積木模様	9.1 (3.1)	11.9 (1.7)	<0.01
組合せ	8.3 (2.9)	10.9 (2.1)	<0.05
符号	8.9 (2.7)	11.1 (1.7)	<0.01
WAIS-R 合計	44.9 (9.3)	54.4 (5.7)	<0.01

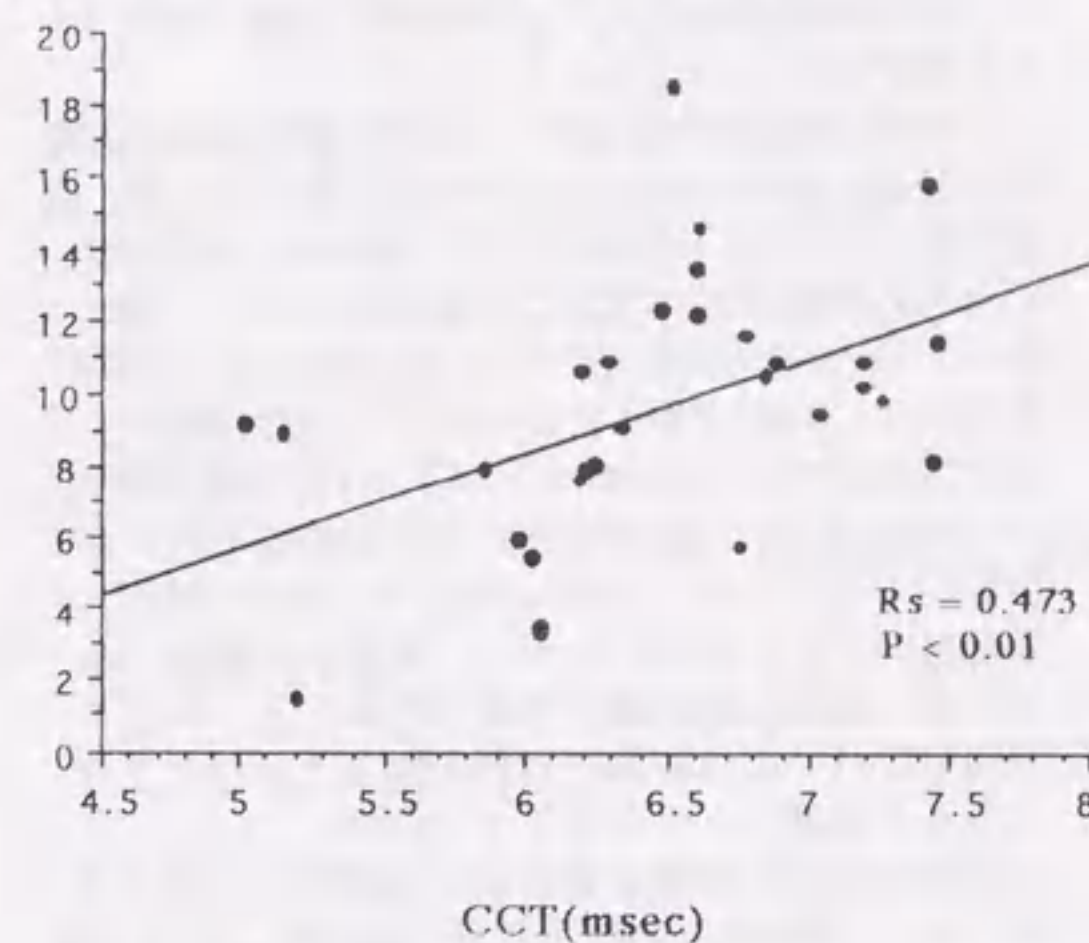
a : Mann-Whitney U-test
 b : n=30 c : n=10 d : n=20
 N.S. : not significant

Table 3 Correlations of GP index with evoked potentials and PMTs

	n	Rs	P value ^a		n	Rs	P value ^a
CCT	30	0.473	<0.01	ICG test	24	0.509	<0.05
N3	30	-0.123	N.S.	Fischer's ratio	26	-0.486	<0.01
NCT	30	0.218	N.S.	NH3	29	-0.171	N.S.
数唱	30	-0.369	<0.05	Mn	17	0.504	<0.05 ^b
絵画完成	30	0.138	N.S.	HPT	24	-0.214	N.S.
積木模様	30	0.078	N.S.	Alb.	29	-0.117	N.S.
組合せ	30	-0.078	N.S.	Plt.	30	-0.206	N.S.
符号	30	-0.201	N.S.	T.Bil.	29	0.298	N.S.

a : Piason's correlation
 b : Spearman's correlation
 Rs : coefficient of correlation
 N.S. : not significant

GP index



GP index

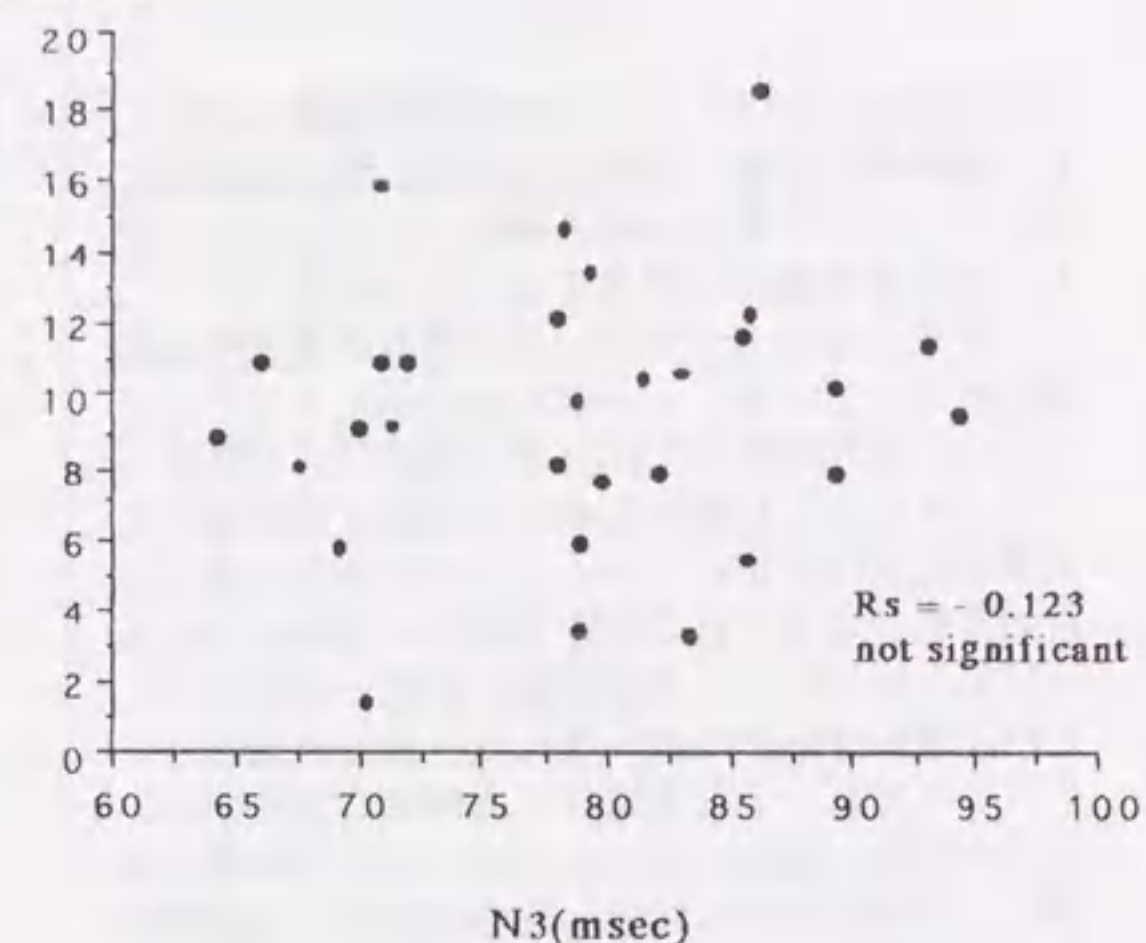


Fig. 3 Correlations between GP index and evoked potentials (CCT, N 3) in 30 patients with cirrhosis

Table 4 Multivariate analysis of the effects of age, PMTs abnormality, history of ascites, glucose intorelance, esophageal varices and T.Bil.(mg/dl) on GP index

	coefficient	S.E.	Coef. / S.E.	P value
Age	-0.098	0.097	-1.002	0.327
PMT abnormality	3.098	1.384	2.238	0.036 *
History of Ascites	2.288	1.277	1.792	0.087
Glucose intorelance	-2.394	1.422	-1.683	0.107
Esophageal varices	3.686	1.166	3.160	0.005 **
T.Bil. (mg/dl)	0.067	0.839	0.080	0.937

R² = 0.487

$$\text{予測式: } y (\text{GP index}) = -0.098 \times (\text{Age}) + 3.098 \times (\text{PMT}) + 2.288 \times (\text{Ascites}) - 2.394 \times (\text{Glucose intorelance}) + 3.686 \times (\text{esophageal varices}) + 0.067 \times (\text{T.Bil.})$$

* P < 0.05
 ** P < 0.01

e) PMTの異常の有無での検討(Fig.5)
 GP index, CCT, N3ともに非脳症群ですべてに对照群より有意に高値であり(GP index; P < 0.001, CCT; P < 0.05, N3; P < 0.01)さらに潜在性脳症群では非脳症群より有意に高値であった(GP index; P < 0.05, CCT; P < 0.05, N3; P < 0.05)。潜在性脳症群,

非脳症群および对照群間で有意差を認めた。
 f) modified Child's classificationでの検討(Fig. 6)
 GP indexではGroup BはGroup Aより有意に高値であった(P < 0.05)が, その他のGroup間では有意差を認めなかった。CCTではGroup CがGroup Aより有意に延長していたのみであった(P < 0.01)。N3では

どのGroup間でも有意差を認めなかった。

考察

肝性脳症は従来、あくまで代謝性脳症と考えられ、糖尿病性昏睡、尿毒症性脳症、敗血症性脳症などとともに可逆的病変と理解されてきた。しかし、脳を非侵襲的に観察する方法が普及するにつれ、肝硬変患者の中樞神経系に器質的病変が高頻度に存在していることが明らかにされてきた。さらに、一般理学所見では正常の神経所見と診断されるようなごく軽度の脳症である潜在性脳症にも器質的な変化を来していることが判明してきた。肝硬変患者で見られる潜在性脳症の頻度は10%から70%と報告により大きな違いが見られる²¹⁾⁷¹⁸⁾。これは潜在性脳症の統一された定義が確立されていないことと、それを診断する確実な方法がないことが原因と思われる。したがって、一般理学所見では異常を認められないために実際には精神神経機能に異常がありながらも、非脳症例と判断されている肝硬変患者が相当数あるものと思われる。Gludら¹⁹⁾によると、顕在性脳症患者に対して分枝鎖アミノ酸などの治療を行った群と無治療群を比較したが、一時的には昏睡から覚醒させる効果はあるものの、長期的に見れば予後にはほ

とんど有意差は見られなかったと報告している。こうしたことを考慮すると、脳症が顕性化する前に、潜在性脳症の段階で早期診断し治療を開始する必要があると考えられる。

1970年Zeegenら²⁰⁾が初めて肝硬変患者の脳機能障害の評価にpsychometric test(PMT)を用いて以来、脳症の明らかでない時期においてもPMTの異常が認められる症例が存在することが報告された。現在、どのPMTが診断スクリーニングのために信頼性があり、有用であるかについては定説はない。潜在性脳症では、Bernthalら²¹⁾によれば言語性能力には異常はなく、動作性能力や認知機能の低下が特徴的であり、NCTとWAIS-Rの中の積木模様と符号が良いとしている。しかし、検査法が複雑であること、検者にも熟練が必要であること、外来診療中に行うには時間的制約があることなどよりこうした検査は広く普及していない。

PMTに対して肝硬変患者例と対照群を比較すると、NCT、WAIS-Rの積木模様、組合せ、符号で有意差を認めた。そして、WAIS-Rの合計においても有意差を認め、肝硬変患者群では明らかな脳症が認められない時期でも脳の機能障害があることが示唆された。したがって、潜在性脳症のスクリーニングとして、PMTが比較的優れていることが推察される。

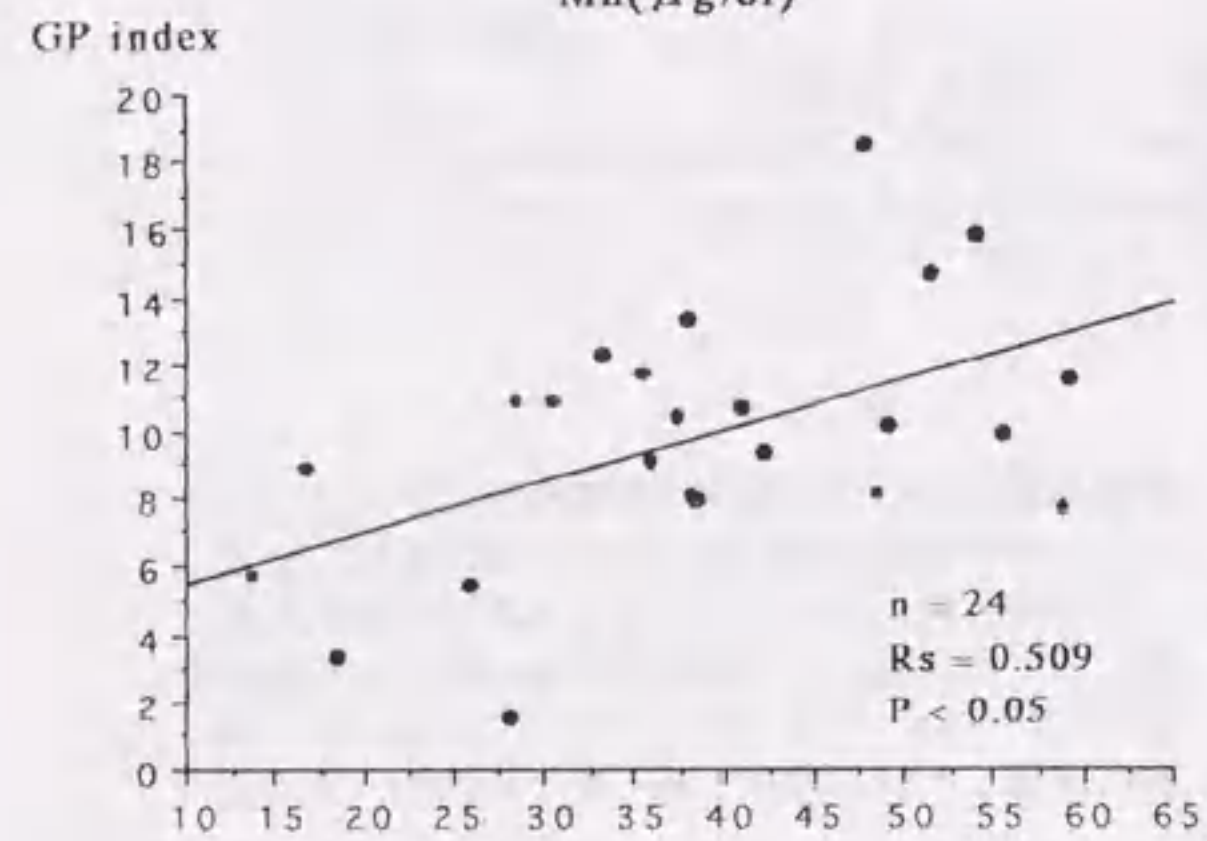
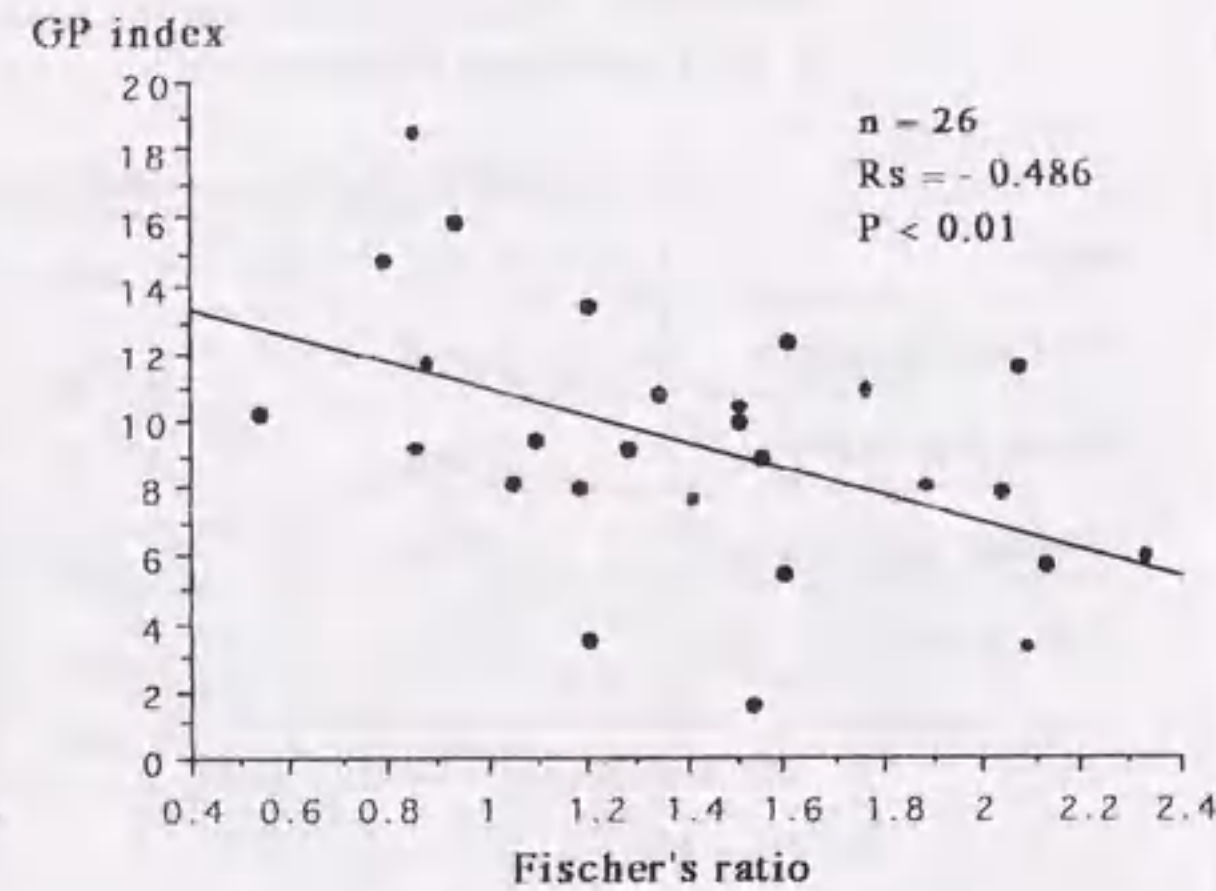
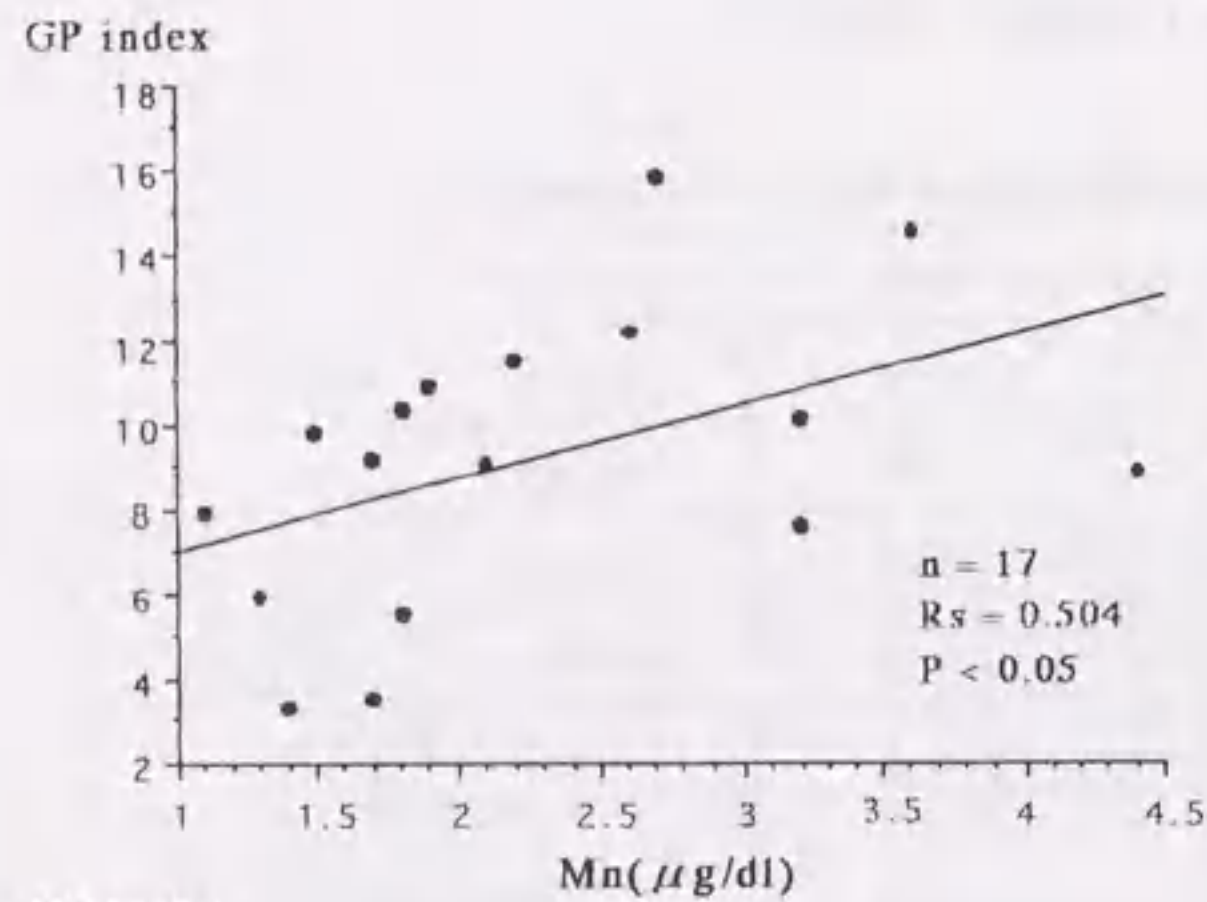


Fig. 4 Correlations between GP index and blood manganese, Fischer's ratio, ICG R 15 in patients with cirrhosis

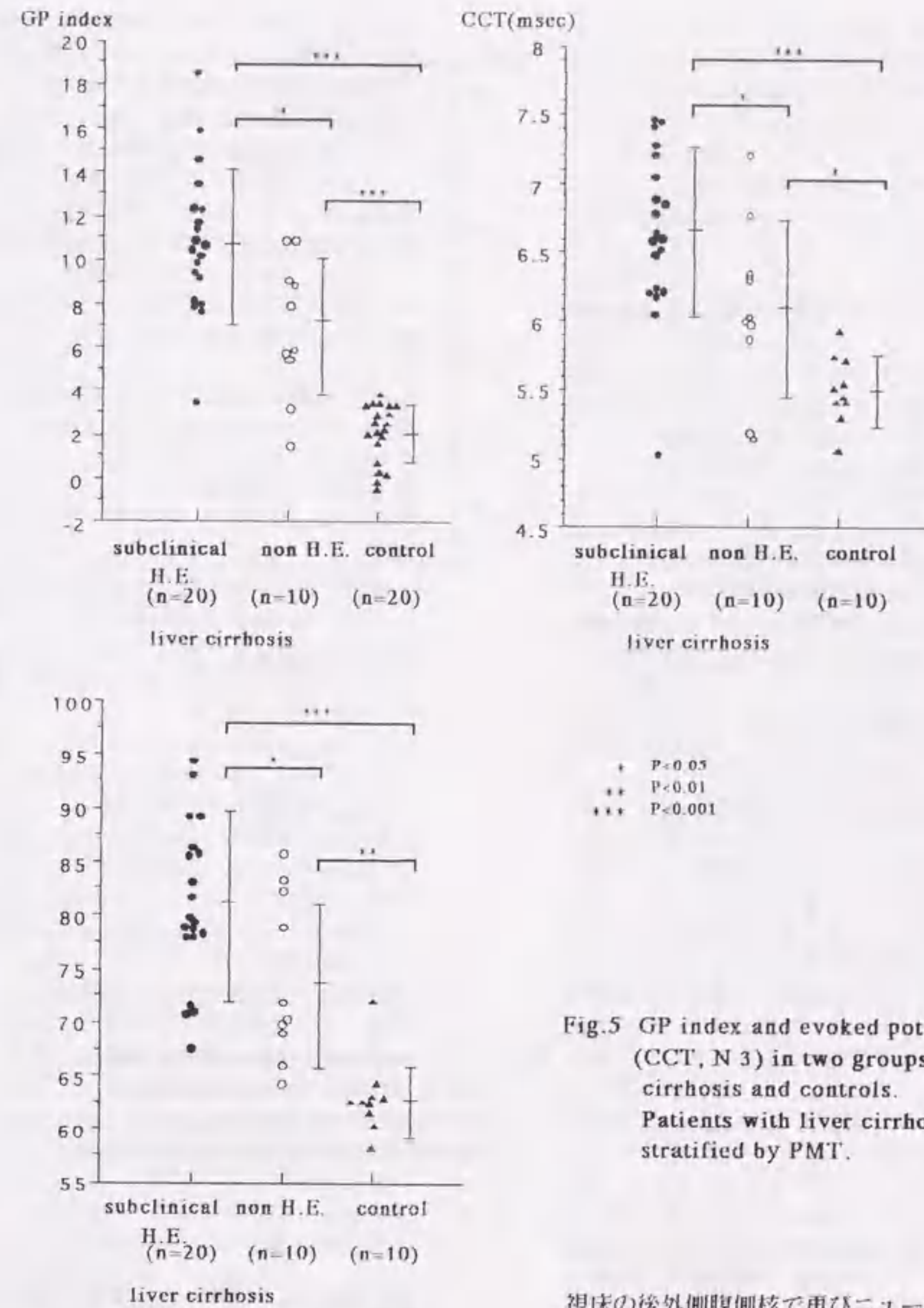


Fig. 5 GP index and evoked potentials (CCT, N 3) in two groups of liver cirrhosis and controls. Patients with liver cirrhosis were stratified by PMT.

また、PMTと同様、簡便で非侵襲的で短時間にて施行可能な評価法として、近年、各種刺激に対する大脳誘発電位として、視覚誘発電位(VEP)、聴性脳幹誘発電位(BAEP)、体性感覚誘発電位(SEP)が、肝性脳症に特異的とはいえないが、肝性脳症の昏睡度の客観的評価法として有用であるとする報告が見られる²²⁾²³⁾。特に、今回著者が行ったSEPはベッドサイドでも行える比較的簡単な検査であり、臨床应用到している。SEPは、正中神経を刺激し、大脳の一次感覚野に到達する時間を測定するものであるが、正中神経に与えられた刺激は脊髄後索を上行し延髄の楔状核でニューロンを変え、対側へ交叉し、内側毛帯をさらに上行し

視床の後外側腹側核で再びニューロンを変え、内包後脚を通過して一次感覚野に伝えられる。このような伝導途中で発生する信号を体表面につけられた電極から記録するものであるが、それぞれの波形の発生源や機能的な意義がかなり解明されてきている。例えば、後期成分といわれるN2、N3の潜伏時は脳症が軽度の時期より有意に延長する。この延長は特にN3に著しく、脳症の進行に伴いその延長は著明となるが²⁴⁾、明らかな脳症の変化がなくても血中アンモニア濃度の上昇に伴い増悪したり、治療により改善を認めることなどがある²⁵⁾。著者の検討でも、N3では肝硬変患者群と対照群の間に明らかな有意差を認めた。したがって、N3を用いて潜在性脳症の有無を知ることが可能であるが²⁶⁾、さまざまな因子により刻々と変化するため、脳の器質的障害程度を評価するよりは、現時

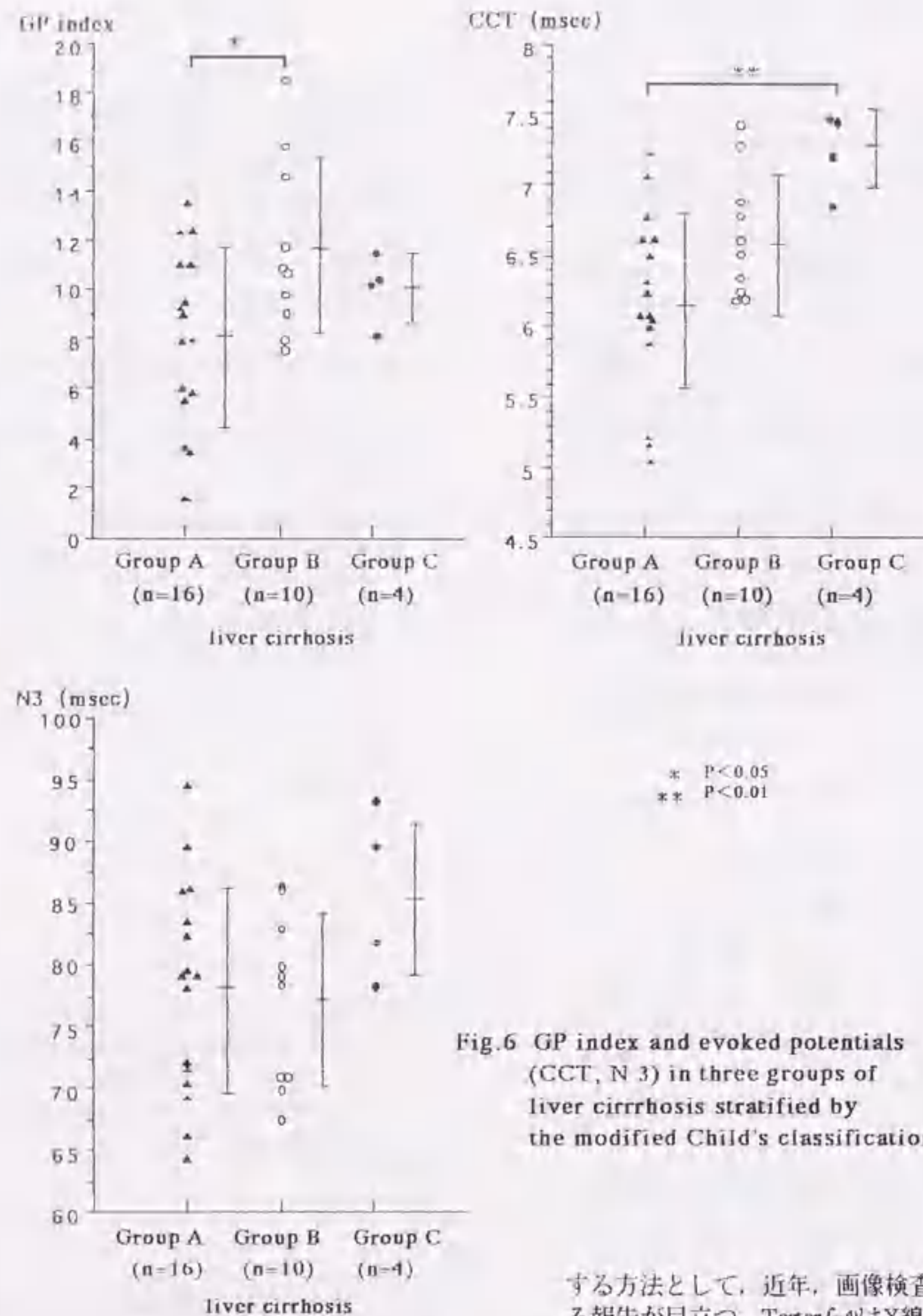


Fig.6 GP index and evoked potentials (CCT, N3) in three groups of liver cirrhosis stratified by the modified Child's classification

点での脳症の程度を知り、脳症の臨床経過を追うのに良い指標となると考えられる。また、第7頸椎棘突起上より得られるN13と、P4より得られるN20の潜時の差をCCT(central conduction time)と呼ぶ²³⁾。これは延髄から大脳一次感覚野までの伝導時間であり、身長や腕の長さなどの影響を受けず、比較的安定した値である。CCTにてもN3と同様の検討を行い、肝硬変患者群と対照群間に有意差を認めず、肝硬変例でのCCTは昏睡度とは必ずしも併行せず、その延長は伝導路の非可逆的な病理学的変化の存在を示唆するものであると考えられる²⁸⁾。

このような脳内神経細胞の変化を非侵襲的に評価

する方法として、近年、画像検査の有用性を述べる報告が目立つ。Tarterら²⁹⁾はX線CT上、Mooreら²⁹⁾はMRI上明らかな脳症のない肝硬変例に脳全体の萎縮という形態異常が存在することを報告し、脳症の病態は代謝障害のみではなく脳全体の形態異常とも関係していることを報告している。顕在性脳症患者の頭部MRIでは、代謝異常を反映してT1強調画像で基底核部の高信号が典型的であるといわれている³⁰⁾。しかし、明らかな脳症のない患者の頭部MRIについての報告は少ない³⁰⁾。

今回の検討ではアルコール摂取による脳の形態的变化を除外するために、アルコール性肝硬変を除く昏睡度I度以下の肝硬変患者群と対照群20例に対してMRIを行い、従来の報告に見られるように、多くの肝硬変症例にT1強調画像上、対称性にPHIを認めた。しかし、その信号強度には差を認

め、この変化を肉眼的に存在の有無のみで区別することには無理があると思われた。X線CTとは異なり、MRIは信号強度を普遍的な数値で定量化することができないため、岩佐ら¹⁰⁾の信号強度比(GP index)を使用して淡蒼球の信号強度を定量化した。対照群より正常値を決定し、 $-0.66 \sim 4.70$ とし、これを超えるものを高信号と定義すると、肝硬変患者群30例のうち27例、90%と高率に高信号を認めた。これまでの報告によれば、Inoueら³¹⁾は56.3%、Brunbergら³²⁾は71.4%、Pujolら³³⁾は75.3%、飯島ら³⁴⁾は63.6%、岩佐ら¹⁰⁾は54%、桑原ら³⁵⁾は59.2%にPHIを認めたとしている。しかし、これまでの報告では肉眼的に高信号の有無を判断しているにとどまり、検索し得た限りでは岩佐ら¹⁰⁾、桑原ら³⁵⁾のみがMRI T1の高信号を定量化しその存在を判定していた。これまでの報告に比して著者の症例では非常に高率であるが、定量化により肉眼的に捉えられなかったものも検出されたこと、対象として脳症の既往のある肝硬変患者が多かったことが原因である可能性が考えられる。

MRI T1画像にて高信号を呈する原因は比較的限られ、脂肪、常磁性体(銅、鉄、マンガン、カルシウム、ガドリニウムなど)、出血時に見られるメトヘモグロビン、メラニン、neurofibromatosis³⁶⁾などがある。Layreguesら³⁷⁾は肝硬変例で血中マンガンが高値をとること、肝移植後の肝硬変例の血中マンガンが正常化しその後MRI T1の高信号も改善したことに注目し、肝性脳症にて死亡した症例と健常者として淡蒼球組織中のマンガンを測定し、肝硬変例では健常者の約3倍高値であることを報告した。Newlandら³⁸⁾はサルにマンガン投与実験を行い、採取した脳組織から比較的低濃度でも早期に下垂体、淡蒼球への選択的な蓄積を認めたと報告している。また、淡蒼球の病理所見上、メラニン、出血、石灰化、neurofibromatosisなどを認めなかったことなどより、肝硬変例の頭部MRI T1強調画像に認められる淡蒼球の対称性の高信号は同部位に沈着したマンガンが原因である可能性が高いとしている。今回の我々の検討でもGP indexは全血中マンガン濃度と有意な相関が認められ、この説を支持するものであった。

人は1日平均して3~7mgのマンガンを摂取しているとされている。現在、人に関してはマンガンの欠乏症は報告されていない。これは、体内ではマグネシウムをマンガンの代用物質として利用できるからである。人では、マンガンの腸管での吸収率は5%と低く、吸収されたマンガンは、すぐ胆汁中に現われ、糞便中に排泄される。人組織内のマンガン濃度はかなり安定しており、体内量は常に調整されているが、その調整は吸収より排泄の

時点でなされる。排泄は大部分が胆汁でその他、唾液、小腸からも排泄され二次的な調節を行っている。尿中への排泄は摂取量の0.1~0.3%と極めて少なく、マンガン摂取量の指標にはなり得ない。体内に吸収されたマンガンは毛細血管より吸収され、transmanganinと呼ばれるβ1グロブリンと3価の状態では結合する。それにより急速に細胞内のミトコンドリアに入り、一部、核へ蓄積される。したがって、ミトコンドリア含有量の多い組織や色素含有組織(網膜、黒色毛、黒色皮膚など)に多く存在する。具体的には、骨、脳下垂体、授乳中の乳腺、肝臓などに多く、筋肉では最も少ない。肝臓は鉄や銅では貯蔵器官として重要であるが、マンガンに関してはその役割は少ない。

マンガン中毒症ではParkinsonismが見られることは有名であり³⁹⁾、マンガン鉱山労働者の振戦麻痺類似状態が、1837年に報告されて以来、数多くのマンガン慢性中毒による神経系異常者の報告が見られる。この疾患の特徴は精神分裂病に似た、強い精神障害とParkinson病様錐体外路症状で、初期に隔離すれば、歩行障害など軽度の後遺症を残すこともあるが、大部分では改善が見られる。肝硬変患者例でも一部にParkinson症状を呈する報告例が認められる⁴⁰⁾。これはマンガン中毒症例と同様、ドーパミン受容体の機能障害によるとされている。今回の症例では明らかなParkinsonismを呈する症例は見られなかった。

メラニン細胞の機能には適量のマンガンを必要とするが、量が過大となると逆にその機能が阻害される可能性が考えられる。このように代謝障害のみが起こっている早期の段階であれば、改善が期待できるが、Yamadaら⁴¹⁾が、典型的な症状の出現したマンガン鉱山労働者の脳に、淡蒼球、特に内側部で有髄線維の減少とアストロサイトの増殖を認めたと報告しているが、このように脳の器質的な変化が認められる段階になってからは、症状の改善は期待できないと思われる。Norenberg⁴²⁾は、アストロサイトにアンモニアを添加し経時的に観察すると、初期にはミトコンドリアや粗面小胞体の増加を伴う細胞の腫大が起こり、その後ミトコンドリアの萎縮、リポフスチン顆粒の出現などの変性を生じるとしている。また、肝硬変症例では高アンモニア血症。マンガンの沈着によりAlzheimer II型アストロサイト(ミトコンドリアと粗面小胞体の増生ならびに細胞質の空胞化)が生じており、これがMRI上の異常所見と関係しているとの報告もある⁴³⁾。長期TPN(total parenteral nutrition)施行者にMRI上の異常が認められ、マンガンの投与を中止することにより異常所見は消失

した症例の多くは、慢性的胆汁うっ滞により頭部MRI検査上の異常所見、錐体外路症状と血中マンガンの濃度の高値を認めていた症例に肝移植を行い、約3ヶ月後にMRIの異常所見、神経症状は消失し、血中マンガンの濃度も正常化した症例の報告例がある⁹⁾。また一方では、肝硬変治療中に肝不全を来した症例に対してMRI T1検査を行ったところ対称性にPHIを認め、分枝鎖アミノ酸投与などにより脳症、PHIともに改善したが、PHIが消失するには至らなかったとの報告も見られる¹⁰⁾。以上より、頭部MRIの異常所見は、初期には淡蒼球へのマンガンの沈着のみによる変化であり、慢性化することによりアストロサイトが変性を起こしMRIの異常所見に関与してくるものと思われる。

慢性肝障害時に見られる脳的特徴的変化は、Alzheimer II型アストロサイトの出現と、スポンジ変性であるが、これは基底核ばかりではなく、皮質、視床にも著明で髄質にも認められる¹¹⁾。さらに神経細胞の減少、神経線維の脱髄も見られる。SEPにおける伝導経路は淡蒼球を介しておらず、MRI T1強調画像のPHIとN3、CCTの遅延は同じ病巣を評価しているわけではないが、GP indexとの相関をみると、N3では有意な相関を認めなかったが、CCTでは有意な相関を認め、GP indexとCCTは同一の病態を示すパラメーターである可能性が示唆された。このように、PHIをCCTと同時に検討した報告は本論文が初めてと思われる。

一般的に肝性脳症の危険因子として大脳萎縮、高アンモニア血症、門脈圧亢進症、肝予備能の低下などが考えられているが、Brunbergら¹²⁾は食道静脈瘤、腹水の存在はPHIとは関係しないとし、Pujolら¹³⁾は静脈瘤の破裂の既往、顕在性脳症の既往と関係したとし、Inoueら¹⁴⁾は上腸間脈静脈より血流を受ける太い門脈大循環側副血路の存在と関係を認めたとしている。また、瀬古ら¹⁵⁾も門脈大循環系シャントの存在と関係を認めたとしている。しかし、Thuluvathら¹⁶⁾は脳症、胆汁うっ滞の有無とは関係なかったとした。著者はPHIに影響すると予測される6項目で多変量解析を行い、PMTの異常とE3の食道静脈瘤とその治療歴が、PHIに統計上強く影響していることが分かった。多変量解析の結果からも、PHIと脳症とが密接な関係を持ち、脳症の評価法として優れていることが示唆された。また、我々は腹部血管造影検査、門脈シャント率測定などを行っていないが、GP indexが食道静脈瘤の程度と密接な関係をもっていること、ICGR15と有意な相関関係を認めたことより、門脈大循環側副血路の存在もPHIに影響していることが示唆された。さらに、肝硬変患者群をPMTの異常群と正常群に分類し、対照群を加えて、3群間で比較検討すると、PMTの異常群では有意にGP indexの高値、CCT、N3の延長を認めた。また、PMTにて異常を認めなかった群でもGP indexの高値、CCT、N3の延長を示す例が認められ、MRI T1でのPHI、CCT、N3の異常が脳症発現以前にも認められることが判明した。しかし、肝硬変例をmodified Child's classificationを使用して3群

に分類し、3群間でその有意差を比較検討すると、GP indexではGroup AとGroup Bに、CCTではGroup AとGroup Cに有意差を認めたのみでN3では各群間で有意差は認められなかった。これはGP indexが血清アルブミン値やヘパトラスチン時間などの肝の蛋白合成能の指標と有意に相関していないことを反映したものと思われる。したがって、GP indexは肝硬変に伴う肝実質障害の重症度より、脳症の評価において優れていることが示唆された。もちろん、CCT、N3にも同様の有用性が認められたが、これらの電気生理学的検査には特殊な機器と専門的な技術が必要で、どこでもすぐに施行できるわけではない。それに比べてGP indexはわが国では急速に普及しつつあるMRIを用いてルーチンの撮影方法にて算出できるものであり、その簡便さにおいては非常に優れているものと思われる。現在のところ著者のMRIの経験、および検索し得た範囲内の文献上はこのようなMRIの異常所見はTPN施行患者、高度なシャントを有する特発性門脈圧亢進症、慢性胆汁うっ滞、Wilson病以外には肝硬変患者のみに認められる所見である。今後、さらに今回検討した症例の経時的観察、および肝硬変患者以外の諸疾患の検討により、このMRIの異常所見の可逆性や特異性についての検討が必要と思われる。

結語

- 1) MRI T1強調画像のpallidal high intensity (PHI)を淡蒼球と被殻の比を用いることで定量化した。その結果、PHIは肝硬変患者群では90%と高率に認められたが、対照群では1例も認められなかった。
- 2) Globus pallidus - Putamen index (GP index)は全血中マンガンの濃度と有意に正相関し、マンガンの沈着による可能性が示唆された。
- 3) PHIはshort latency somatosensory evoked potential (SSEP)を用いたcentral conduction time (CCT)と有意に正相関し、肝硬変患者例における脳内変化において同一の病態を示すパラメーターであると考えられた。
- 4) PHIは肝硬変に伴う肝実質障害の重症度の評価法よりも、むしろ門脈-体循環シャント、さらに肝性脳症のパラメーターとして優れていると思われる。
- 5) PHIは潜在性脳症の早期診断にはCCT、N3などの電気生理学的検査法と同等の有用性があるが、その簡便さにおいてより優れたパラメーターと思われた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました岐阜大学第一内科武藤泰敏教授、森脇久隆助教授に深謝し、終始御指導いただきました村瀬全彦講師に深謝いたします。

脚注

- SEP: somatosensory evoked potential
SSEP: short latency somatosensory evoked potential
CCT: central conduction time
PMT: psychometric test
NCT: number connection test
WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
PHI: pallidal high intensity
GP index: globus pallidus - putamen index

文献

- 1) 武藤泰敏: 肝性昏睡の臨床, 日内会誌 76, 1194-1199 (1987)
- 2) Rikkers L, Jenko P, Rüdman D, Freides D: Subclinical hepatic encephalopathy. Detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. Gastroenterology 75, 462-469 (1978)
- 3) Gitlin N: Subclinical portal-systemic encephalopathy. Am J Gastroenterol 83, 8-11 (1988)
- 4) Gilberstadt S J, Gilberstadt H, Zieze L, Buegel B, Collier R O Jr, McClain C J: Psychomotor performance deficits in cirrhotic patients without overt encephalopathy. Arch Intern Med 140, 519-521 (1980)
- 5) Tarter R E, Hagedus A M, Van Thiel D H, Schade R R, Gavaler J S, Starzl T E: Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. Gastroenterology 86, 1421-1427 (1984)
- 6) Yen C-L, Liaw Y-F: Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. Hepatogastroenterol 37, 332-334 (1990)
- 7) 北川浩司, 村瀬全彦, 斎藤志郎, 森脇久隆, 武藤泰敏: 事象関連電位を用いた潜在性脳症の評価法に関する研究, 肝臓 35, 416-423 (1994)
- 8) Tarter R E, Hays A, Sandford S S, Van Thiel D H: Cerebral morphological abnormalities associated with non-alcoholic cirrhosis. Lancet 327, 893-895 (1986)
- 9) Kulisevsky J, Pujol J, Junque C, Deus J, Balanzo J, Capdevila A: MRI pallidal hyperintensity and brain atrophy in cirrhotic patient. Two different MRI pattern of clinical deterioration? Neurology 43, 2570-2573 (1993)
- 10) Brunberg J A, Kanal E, Hirsch W, Van Thiel D H: Chronic acquired hepatic failure. MR imaging of the brain at 1.5T. AJR 157, 1111-1116 (1991)
- 11) 井上悦男, 鳴海善文, 門田強, 藤田真, 栗山啓子, 黒田知純:
- 12) 飯島昌一, 神谷俊明, 鎌倉恵子, 永田直一, 土屋一洋: 肝疾患における頭部MRI所見の検討—臨床症状および血液生化学データとの関連—, 臨

- 床神経 33, 1047-1054 (1993)
- 12) 池田将樹, 岡本幸市, 飛来俊策, 甘利雅邦, 高玉真光: MRIで小脳および大脳白質に左右対称性の異常信号域を認めた肝性脳症, 神経内科 39, 527-532 (1993)
- 13) 武田正中, 立花久大, 奥田文悟, 杉田實: MRI T1強調画像にて両側基底核に高信号像を呈した肝性脳症の2例, 日老雑誌 30, 709-713 (1993)
- 14) 名倉博史, 山之内博: 小脳症状を主症状とするシャント脳症の1例, 臨床神経 33, 307-311 (1993)
- 15) Conn H O: Trailmaking and number connection test in the assessment of mental state in portal systemic encephalopathy. Dig Dis Sci 22, 541-550 (1977)
- 16) 岩佐元雄, 川村のり子, 平沼聖彦, 中敷雅弘, 江崎淳, 佐藤孝之, 出口俊世, 渡辺省三: 肝硬変における淡蒼球信号強度比測定の臨床的意義, 日消誌 92, 1591 (1995)
- 17) Sarin S K, Behari M, Gupta M: Cerebral function in unoperated patients with non-cirrhotic portal fibrosis: A comparison with compensated non-alcoholic cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol 2, 9-12 (1987)
- 18) Myslobodsky M S, Sharon D, Norris B H: Pattern reversal evoked potential in hepatic cirrhosis. Hepatogastroenterology 33, 145-147 (1986)
- 19) Glud G: Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy? Hepatology 13, 812-813 (1991)
- 20) Zeegen R, Drinkwater L E, Dawson A M: Method for measuring cerebral dysfunction in patients with liver disease. Brit med J 2, 633-636 (1970)
- 21) Berndt P, Haus A, Tarter R E, Van Thiel D, Lecky J, Hagedus A: Cerebral CT scan abnormalities in cholestatic and hepatocellular disease and their relationship to neuropsychologic test performance. Hepatology 7, 107-114 (1987)
- 22) Sandford S L, Tarter R E, Scibassi R, Van Thiel D H: Sensory information processing in patients with non-alcoholic cirrhosis. Short-latency visual, auditory, and somatosensory event-related potentials. J Neurol Sci 80, 269-276 (1987)
- 23) Chu N-C, Yang S-S: Portal-systemic encephalopathy. Alterations in somatosensory and brainstem auditory evoked potentials. J Neurol Sci 84, 41-50 (1988)
- 24) 瀬古章: 肝性脳症における体性感覚誘発電位 (Somatosensory Evoked Potential: SEP) の臨床的意義に関する研究, 岐阜大医紀 31, 641-676 (1983)
- 25) Chu N-S, Yang S-S, Cheng C-L: Somatosensory evoked potentials: monitoring cerebral functions following liver transplantation. Clin Electroenceph 16, 192-194 (1985)
- 26) Mehandiratta M M, Sood S K, Sarin S K, Gupta M: Comparative evaluation of visual, somatosensory, and auditory evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in patients with non-alcoholic cirrhosis. Am J Gastroenterol 85, 799-803

- (1990)
- 27) Hume A L, Cant B R : Conduction time in central somatosensory pathways in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 45, 361-375 (1978)
- 28) 橋本修, 村瀬全彦, 西脇伸二, 杉原潤一, 中村俊之, 齋藤公志郎, 富田栄一, 武藤泰敏 : 肝性脳症における体性感覚誘発電位(SEP) : 特に中枢伝導時間(CCT)による検討. *肝臓* 26, 1279 (1978)
- 29) Moore J W, Dunk A A, Crawford J R, Deans H, Besson J A, De-Lacey G, Sinclair T S, Mowat N A, Brunt P W : Neuropsychological deficits and morphological MRI brain scan abnormalities in apparently healthy non-encephalopathic patients with cirrhosis. *J Hepatol* 9, 319-325 (1989)
- 30) 桑原直昭, 東俊宏, 田邊真子, 藤原明子, 湊武, 佐々木博雅, 辻孝夫 : 潜在性肝性脳症の早期診断における頭部MRIの有用性. *肝臓* 37, 170-175 (1996)
- 31) Inoue E, Hori S, Narumi Y, Fujita M, Kuriyama K, Kadota K, Kuroda C : Portal-systemic encephalopathy. Presece of basal ganglia lesions with high signal intensity on MR images. *Radiology* 179, 551-555 (1991)
- 32) Pujol A, Pujol J, Graus F, Rimola A, Peri J, Mercader J M, Gacia-Pagan J C, Bosch J, Rodes J, Tolosa E : Hyperintense globus pallidus on T1-weighted MRI in cirrhotic patients is associated with severity of liver failure. *Neurology* 43, 65-69 (1993)
- 33) Mirowitz S A, Sartor K, Goda M : High intensity basal ganglia lesion on T1-weighted MR imaging in neurofibromatosis. *A J R* 154, 369-373 (1990)
- 34) Layrangués G P, Spahr L, Butterworth R F : Increased manganese concentrations in pallidum of cirrhotic patients. *Lancet* 345, 735 (1995)
- 35) Newland M C, Ceckler T L, Kordower J H, Weiss B : Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 106, 251-258 (1989)
- 36) Cotzias G C, Papavasiliou P S, Ginos J, Steck A, Duby S : Metabolic modification of parkinson's disease and of chronic manganese poisoning. *Annu Rev Med* 22, 305-326 (1971)
- 37) Devenyi A G, Barron T F, Mamourian A C : Dystonia, hyperintense basal ganglia, and whole blood manganese level in Alagille's syndrome. *Gastroenterology* 106, 1068-1071 (1994)
- 38) Yamada M, Ohno S, Okayasu I, Hatakeyama S, Watanabe H, Usio K, Tsukagoshi H : Chronic manganese poisoning. A neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol* 70, 273-278 (1986)
- 39) Norenberg M D : The role of astrocytes in hepatic encephalopathy. *Neurochem Pathol* 6, 13-33 (1987)
- 40) Finlayson M H, Superville B : Distribution of cerebral lesion in acquired hepatocerebral degeneration. *Brain* 104, 79-95 (1981)
- 41) Zenerolli M L, Cioni G, Crisi G, Vezzelli C, Ventura E : Globus pallidus alteration in brain atrophy in liver cirrhosis patients with encephalopathy. An MR Imaging Study. *Magne Reson Imaging* 9, 295-302 (1991)
- 42) Mirowitz S A, Westrich T J : Basal ganglia signal intensity alteration. reversal after discontinuation of parenteral manganese administration. *Radiology* 185, 535-536 (1992)
- 43) Ejima A, Imamura T, Nakamura S, Sato H, Matsumoto K, Momono S : Manganese intoxication during to parenteral nutrition. *Lancet* 339, 426 (1992)
- 44) Watanabe A, Murakami J, Ando T, Hioki O, Wakabayashi H, Higuti K : Reduction of increased signal intensity in the basal ganglia on T1-weighted MR Images during treatment of hepatic encephalopathy. *Internal Medicine* 32, 10-14 (1993)
- 45) 瀬古修二, 西田修, 細谷泰久, 東克己, 波田重英, 大野辰治, 堀井充, 中井妙子, 為我井道子, 井上文彦, 水木孝, 古川裕夫 : 肝硬変症例における頭部MRI所見の臨床的検討. *日消誌* 91, 1770 (1994)
- 46) Thuluvath P J, Edwin D, Yue N C, DeVilliers C, Hochman S, Klein A : Increased signals seen in globus pallidus in T1-weighted magnetic resonance imaging are not suggestive of chronic encephalopathy. *Hepatology* 21, 440-442 (1995)