≪症 例≫

猪瀬型肝脳疾患の肝循環について

小 山 研 二 高 木 靖 山 内 英 生
 松 尾 靖 司 柏 村 征 一 武 藤 功
 大 和 田 康 夫 音 羽 剛 佐 藤 寿 雄*

反復する意識障害発作を主症状とし、脳には海綿状態、Alzheimer II型グリア、カルミン陽性物質の出現などがみられるいわゆる猪瀬型肝脳疾患の肝には、正常肝から線維症、さらには肝硬変にいたる種々の変化が認められる。これらの肝病変と意識障害、高アンモニア血症との関連については議論の多いところである。著者らは、東北大学精神科学教室において本疾患と診断された4例について、肝循環検査を行う機会を得たのでその成績を報告する。

I 検索症例の概要

検索した4例は、すでに高橋らが精神医学的面からの詳細な報告^{1,2)}を行ったものであり、それに基づいて症例の概要を一括表示した(表1)。いずれも反復する意識障害発作と高アンモニア血症、三相波を主体とする異常脳波が認められ、高橋ら^{1,2)}によると定型的な猪瀬型肝脳疾患であるとのことである。また、これら症例の肝循環検査を施行した時点の肝機能検査成績は表2のごとくで、BSPが中等度に障害されている例が多いほか著しい異常はない。血清蛋白分画でも1例に γ -glが高値を示すほか著変を認めない。

II 肝循環検査成績

まず肝カテーテル検査を行い、肝静脈圧、閉塞肝静脈圧を測定し、さらに肝静脈造影も行った。肝血流量は、indocyanine green (ICG) 1回注入法で消失率(k)と肝除去率を求め、 T_{1824} による循環血流量を用いて算定した。肝内短絡率は中村ら³⁾の ^{14}C -ガラクトース法によった。また、肝静脈および肝下部下大静脈血についてアンモニア濃度を測定したが、これらの成績は表3に示し

た。

1. 肝静脈および閉塞肝静脈圧

肝静脈圧は170mmH₂Oとやや高値を示す第1例以外は正常範囲にあり、閉塞肝静脈圧は第2例が220mmH₂Oとやや高い。この例は肝静脈圧との較差も100mmH₂Oと高いが、他の3例は10~50mmH₂Oとほぼ正常範囲にある。

2. 肝血流量

総肝血流量は486~966ml/minと減少しており、これを体表面積あたりにみても383~635ml/min/m²と明らかに低値で、教室における正常値800~1,000ml/min/m²の60%前後にすぎない。

3. 肝内短絡率

測定しえた3例のうち、第3例は40%とやや高値を示すが、我々の経験では肝線維症でも30%程度の肝内短絡率のみられることも少なくなく、また肝硬変症としてはこれは決して著しい高値とはいえない。

4. 肝静脈撮影像

第2例において、図1のごとく微細な肝静脈分枝が不明瞭となり、また分枝がやや鈍角化して肝の線維増生が推察される。他の例ではほぼ正常像を示した。

5. 肝静脈および肝下部下大静脈血アンモニア濃度

測定しえた3例とも肝静脈血で著しく高く、肝下部下大静脈血では正常値を示す例もあり、少なくとも前者よりは明らかな低値を示した。

これら肝カテーテル所見を総合すると、肝血流量の明らかな減少は第1に高度な肝硬変を疑わせるが、肝内短絡率上昇が軽度であること、ICG消失率(k)も著明には低下していないこと、閉塞肝静脈圧の上昇がほとんどみられないことから、たかだか肝線維症程度であり、かりに肝硬変であってもごく軽症のものと推定される。この程度の肝変化の場合は、血中アンモニア濃度は上昇しないのが普通であるから、本症の場合は肝におけるアン

* K. Koyama, Y. Takagi, H. Yamauchi, Y. Matsuo, S. Kashimura, I. Muto, Y. Owada, T. Otowa, T. Sato :
 東北大学 第1外科 (主任: 佐藤寿雄教授)

表 1. 検索症例の概要

症 例	1. S. M.	2. H. Y.	3. O. A.	4. O. T.
年 令 性	31才 男	41才 男	31才 女	52才 男
身長 体重	158cm 47kg	154cm 39kg	148cm 44kg	154cm 40kg
病 歴 期 間	3 年	2 年	11 年	2 年
る い そ う	(+)	(++)	(++)	(++)
羽ばたき振戦	(-)	(-)	(++)	(+)
腱反射亢進	(-)	(++)	(-)	(-)
痴 呆	(±)	(++)	(±)	(+)
意 識 障 害	もうろう 1~2回/週	昏睡 1~2回/週	もうろう~せんもう~ 昏睡 頻発	もうろう
脳 波	三 相 波 (+)	三 相 波 (+)	三 相 波 (+)	三 相 波 (+)

表 2. 肝循環検査施行時の肝機能検査成績

症 例	1	2	3	4
黄 疸 指 数	4	6	7	5
CCF	(-)	(++)	(-)	(-)
ZTT	3.6	7.2	3.3	4.3
TTT	1.2	4.0	1.8	0.5
GOT	24	45	16	15
GPT	21	30	8	15
Al-P	4.0	9.1	8.9	8.0
BSP { 30'	4.0%	28.0	14.0	22.5
45'	2.0%	12.0	6.0	16.0
血 清 蛋 白 量	6.9g/dl	5.8	7.2	6.9
Alb.	57.2%	45.4	64.1	64.9
α_1 -gl	5.2	7.1	3.0	4.8
α_2 -gl	12.5	12.1	9.0	9.1
β -gl	9.9%	9.2	9.0	8.5
γ -gl	15.2%	26.2	14.9	12.7
血中アンモニア	89~639 γ /dl	53~250	136~1,230	100~222

表 3. 肝循環検査成績

症 例	1	2	3	4
肝 静 脈 圧 (mmH ₂ O)	170	120	130	90
閉塞肝静脈圧 (mmH ₂ O)	180	220	180	130
肝 血 流 量 { ml/min	966	486	690	806
{ ml/min/m ²	635	383	530	624
ICG 消 失 率 (k)	0.240	0.115	0.173	0.210
肝 内 短 絡 率 (%)		15	40	29.3
アンモニア濃度 (γ /dl) { 肝静脈血	216.0		308	322
{ 肝下部下大静脈血	185.0		234	119

図 1. 症例 2 の肝静脈撮影像.

分岐が鈍角化し、微細な静脈枝が不明瞭となって一部枯枝状を呈する。

図 2. 症例 3 の腹腔動脈撮影像
rhp 1.130mm, rsp 1.970mm

図 3. 症例 3 の上腸間膜動脈撮影像.
rm 3.500mm

モニタ処理機構の障害も合併しているものと推察される。

III 腹腔動脈、上腸間膜動脈撮影像の解析

症例 3 の腹腔動脈、上腸間膜動脈撮影像を図 2, 3 に示したが、他の 3 例とともに固有肝動脈の狭細化、上腸間膜動脈の拡張などの印象をうけた。そこでこれらを計測し、対象例、肝硬変例などと比較検討した。すなわち、すでに報告⁴⁾したごとく、X線写真上で固有肝動脈、総肝動脈、脾動脈、上腸間膜動脈の半径を計測してカテーテルの太さで補正し、各 rhp, rhc, rsp, rm とした。また、諏訪⁵⁾の述べるごとく、動脈血流量は半径の 2.7 乗に比例することから、 $rhp^{2.7}/rhp^{2.7}+rsp^{2.7}+rm^{2.7}$ 、 $rm^{2.7}/rhp^{2.7}+rsp^{2.7}+rm^{2.7}$ を総肝血流量中肝動脈、および上腸間膜動脈血流量（腸血流量）の占める割合を表わす指標とした。さらに rhp/rhc をもって、総肝動脈血流量のうち実際に肝に流入する量の比率を示すものとした。

以上の諸値について、今回検索した 4 症例およびすでに報告⁴⁾した対照例、肝硬変例の平均値などを、表 4、図 4 に示した。すなわち、本症 4 例において、脾動脈は肝硬変のそれより危険率 5% で有意に細く、上腸間膜動脈は対照例（危険率 1%、以下同じ）および肝硬変（5%）より太い。また本症の総肝動脈血流量中肝に流入する量は対照例（5%）、肝硬変（1%）のいずれよりも少ない。

総肝血流量のうち肝動脈血流量の占める割合は、対照例（5%）、肝硬変（5%）より少なく、逆に上腸間膜動脈血流量の占める割合は、対照例（5%）、肝硬変（1%）のいずれよりも多い。肝動脈半径は、対照例とも肝硬変例とも有意の差は認められなかった。腹腔動脈撮影像上の脾面積より、脾重量の推定が可能なのはすでに報告⁴⁾したが、対照例の平均値 51.0 cm² に対し、今回検索した 4 例の平均値は 53.11 cm² で脾の腫大はないといえる。

IV その他

症例 2, 3 に経脾門脈撮影を行ったが、いずれも著しい変化はなく、副血行路や門脈系の走行の屈曲、蛇行など、門脈圧亢進を示す所見⁶⁾はみられなかった。図 5 は症例 2 の経脾門脈撮影像である。食道透視では 4 例とも静脈瘤は認められず、また体表にも副血行路を示す静脈怒張などはみられなかった。

表 4. 腹腔動脈, 上腸間膜動脈撮影像の計測値

症 例	1	2	3	4	平 均 ±S. D.	対照群 ±S. D.	肝硬変 ±S. D.
固有肝動脈半径 rhp (mm)	1.620	1.430	1.130	1.440	1.410 ±0.168	1.718 ±0.583	1.927 ±0.597
脾動脈半径 rsp (mm)	2.220	1.890	1.970	2.160	2.060 ±0.141△	1.946 ±0.344	2.999 ±0.731
上腸間膜動脈半径 rm (mm)	3.510	3.460	3.500	3.740	3.553 ±0.114△	2.892 ±0.422	3.075 ±0.323
* rhp/rhc	0.638	0.704	0.574	0.667	0.646 ±0.055○	0.772 ±0.091	0.828 ±0.071
** $\frac{rhp^{2.7}}{rhp^{2.7}+rsp^{2.7}+rm^{2.7}}$	0.088	0.071	0.038	0.058	0.064 ±0.017△	0.179 ±0.092	0.167 ±0.077
*** $\frac{rm^{2.7}}{rhp^{2.7}+rsp^{2.7}+rm^{2.7}}$	0.707	0.777	0.791	0.767	0.761 ±0.032▲	0.607 ±0.117	0.477 ±0.137

* 総肝動脈血流量中, 固有肝動脈血流量の占める比率

** 総肝血流量中肝動脈血流量の占める比率

*** 総肝血流量中腸血流量の占める比率

対照群と有意: ○ ($p < 0.05$), ● ($p < 0.01$) 肝硬変と有意: △ ($p < 0.05$), ▲ ($p < 0.01$)

図 4. 腹腔動脈, 上腸間膜動脈撮影像の計測値

図 5. 症例 2 の経脾門脈撮影像.

肝内門脈枝は第 5 分枝まで造影されている。副血行路や門脈系の走行の屈曲, 蛇行など, 門脈圧亢進を示唆する所見はない。

V 肝組織像について

症例 2, 3 は剖検により, 症例 4 は生検により肝組織を得た。症例 2 は, 図 6 に示すごとく比較的小さい偽小葉をもつ間質幅の狭い肝硬変である。症例 3 はグリソン鞘の細胞浸潤と軽度の線維化のみられる肝線維症であるが, 図 7 のごとく一部にグリソン鞘と中心静脈間の結合組織による連結が認められ, 肝内門脈・肝静脈吻合の存在を示唆している。この所見は, 志方⁸⁾がすでに指摘しているものと同様である。症例 4 は採取標本が小さく偽

小葉を含まないため確診は下せないが, 肝硬変の疑がもたれた。

VI 総括ならびに考案

猪瀬型肝脳疾患は, その最初の報告⁷⁾でも 5 例中 3 例が肝線維症, 1 例が肝硬変, 1 例が Budd-Chiari 症候群を伴っており, 本質的には porto-systemic encephalopathy⁸⁾であるとされている。

志方⁹⁾も本症の 12 例を集計し, パンチ症候群, 肝線維症, 肝硬変, 門脈閉塞症などの合併を認め, さらに食

図 6. 症例 2 の肝組織像。比較的小さい偽小葉がみられ、間質の幅の狭い肝硬変である。

図 7. 症例 3 の肝組織像。グリソン鞘と中心静脈間の結合線による連結がみられる。

道静脈瘤や肝の組織学的検索から、門脈・中心静脈間の吻合など、いわゆる肝内、外短絡を見出している。しかも肝硬変では線維化が高度で、結節性肥大によってこれらの短絡路が圧迫され有効に作用しないが、肝線維症では線維化軽度で再生結節もなく、それによって圧迫されることもないため、短絡路として有効であり、肝性脳症を発症しやすいと述べている。

しかし、その後の肝循環検査法の進歩により、肝内短絡率は圧倒的に肝硬変に高く、肝線維症では軽度に見られるにすぎないことは明らかで、それが両者の鑑別点にすらなっている。また肝性脳症の発症も肝硬変例においてはありうるが、肝線維症ではまれである。さらに門脈圧亢進症に対する短絡手術後の脳症、いわゆる Eck 瘻症候群の発症は肝硬変 60%、肝線維症 37% とされている¹⁰⁾。したがって、肝硬変よりも肝線維症のほうが肝性脳症になりやすいとの説は妥当性を欠くといわざるをえない。

一方、定型的な猪瀬型肝脳疾患の中には、肝硬変でないことはもちろん、肝内、外短絡の存在も証明しえない軽度な肝変化しか示さない例も少なからずみられる。その病態を一律に porto-systemic encephalopathy として解釈することは困難で、最近志方ら¹¹⁾はこの一部に栄養障害型肝脳疾患なる名称を付している。すなわち、若年に発症し、主として豆類の偏食や内分泌異常があり、脂肪肝をもつが臨床症状や脳病変における猪瀬型肝脳疾患との近似が否定しえないから、現時点では肝脳疾患の範疇に入れるとの見解を示している。しかしそれらの症例の肝循環動態に関する情報がないため、肝内、外短絡をまったく否定することは必ずしも容易ではない。

さらに本症において肝硬変を合併する場合でも、その肝内、外短絡の程度は通常の肝硬変や門脈圧亢進症にはごく普通にみられるものである。したがって、本症における高アンモニア血症や意識障害発作のすべてを門脈大循環系の短絡で説明することは困難で、なんらかの付加的因子も考慮せざるをえない。

我々の検索した 4 症例は、肝外短絡は証明されず肝内短絡も最高 40% と肝硬変例には通常みられる程度で著明に高いわけではない。肝血流量は明らかに減少し対照例の 60% 前後となっているが、上田ら¹²⁾も肝血流量 150 ml/min/m² と著明に減少した本症の 1 例を報告している。しかし、上田らの例は他の検査成績からみて高度な肝硬変によるものと思われ、我々の症例とは趣を異にしている。我々の症例では ICG 消失率や肝除去率は著減していないことから、循環血液量の減少が肝血流量減少の重要な因子と思われる。これは ICG 消失率に比して、先に示した BSP 停滞率の高値である理由にもなる。

肝静脈血アンモニア濃度はいずれも高値を示しているが、その程度は肝内短絡率とは無関係であった。したがって、アンモニアが短絡路を通して門脈から肝静脈に直接流入するためだけでなく、肝実質におけるアンモニア処理能の低下—尿素サイクルの回転不全—も推定される。宮腰ら^{1,2,13)}は本症において血中シトルリンの上昇を証明しており、これは明らかに尿素サイクル回転不全を示唆する所見である。

我々は肝動脈・門脈血流分離測定は行っていないが、動脈撮影像と肝カテーテル検査成績からこれを算定すると興味深い成績が得られる。まず、通常の肝硬変例では総肝血流量のうち肝動脈血流量が増加しており、また多くの場合脾血流量も著増している^{4,14)} ために、門脈血流

量の大部分は腸管由来でない、すなわちアンモニアなどの濃度の低い血液が占めることになる。したがって肝内、外短絡が多くても、著しい高アンモニア血症や意識障害は生じにくいと推定される。

それに対して、今回検索した猪瀬型肝脳疾患例では、総肝血流量が減少しているうえに、肝動脈血流量の占める割合が著しく少ない。また門脈血流量のうちでも脾血流量は増加しておらず、腸血流量の占める割合が著しく多い。したがって肝血流量の大部分がアンモニア濃度の高い腸管由来の血流となり、わずかな肝内、外短絡も容易に高アンモニア血症を惹起する準備状態にあるといえよう。さらに本症では生化学的なアンモニア処理能の低下も加わって、通常の肝硬変など肝内、外短絡をもつ疾患とは同列に論じえない高アンモニア血症や意識障害の発現する可能性があるものと推察される。ただし、この推論において腸管由来の血液のアンモニア濃度や腸血流量とアンモニア濃度の関係などの成績が必要となるので、今後この点を検討したい。

本症の精神症状や脳所見については、その特異性、疾患としての独立性など多くの問題^{9,11,15)}があるが、著者らの知識の及ぶところではない。しかし、本症に広く生化学的検討や肝循環動態の検索を加えることは病態の究明に資するところがあり、また根本的な治療手段の開発にも通ずるものと思われ、今後大いに望まれるところである。

おわりに

本学精神科学教室において猪瀬型肝脳疾患と診断された4例の肝血行動態を検索し、次の成績を得た。

1. 肝血流量は著明に低下し、対照例の60%前後であった。肝静脈血アンモニア濃度はいずれも増加してい

た。肝内短絡率は軽度上昇しているが、肝外短絡はいずれの例にも証明されず、単に portosystemic encephalopathy のみでは病態を説明しえない症例であった。

2. 腹腔動脈および上腸間膜動脈撮影像の計測的観察から、対照例や肝硬変例に比して、肝血流量のうち肝動脈血流量の占める割合は著明に減少し、逆に上腸間膜動脈血流量の占める割合が明らかに増加していた。

以上の成績をもとに、肝内、外短絡が明らかでなくとも、肝を中心とする血行動態の異常から高アンモニア血症の発症する可能性を推論した。

本症例の検索の機会を与えられ、また種々ご教示くださった本学精神科学教室高橋剛夫、宮腰孝両講師に深謝する。病理組織学的検討には、本学病理学教室高橋徹博士のご指導をいただいた。記して謝意を表する。

文 献 1) Takahashi, T. et al.: International J. neurol. **9**: 43, 1972. 2) 和田豊治ほか: 脳と神経 **21**: 943, 1969. 3) Nakamura T. et al.: J. Lab. Clin. Med. **60**: 889, 1962. 4) 小山研二ほか: 外科 **32**: 1033, 1970. 5) 諏訪紀夫: 器官病理学, 朝倉書店, 東京, 1969.

6) Sato, T. et al.: Tohoku J. exp. Med. **97**: 161, 1969. 7) 猪瀬正: 精神神経誌 **51**: 245, 1950. 8) Sherlock, S. et al.: Lancet **2**: 453, 1954. 9) 志方俊夫: 神経進歩 **5**: 116, 1960. 10) 杉浦光雄: 臨外科 **26**: 403, 1971.

11) 志方俊夫, 小田雅也: 肝臓 **12**: 22, 1971. 12) 上田英雄ほか: 神経進歩 **3**: 267, 1959. 13) 宮腰孝ほか: 神経化学 **7** (Suppl): 88, 1968. 14) 小山研二ほか: 外科 **30**: 787, 1968. 15) 椿忠雄: 神経進歩 **3**: 241, 1959.

* * * * *