<原 著>

潜在性肝性脳症の早期診断における頭部 MRI の有用性

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**

要 旨：慢性肝疾患患者に頭部 MRI 検査を施行した。慢性肝炎患者では変化を認めなかったが、肝硬変患者では59.2%に basal ganglia に左右対称性の信号強度の増強が観察された。この所見は血清の Fischer 比の低下、チロジン、フェニールアラニン、ヒアルロン酸濃度の上昇、プロトロンビン時間の延長、血小板数の低下と有意に関連した。有所見群の34例の経過観察中、6例に顕在性肝性脳症が発現したが無所見群からは認められなかった。以上の成績より肝硬変患者における頭部 MRI で的大脑基底核部位の信号強度の増強は進行した慢性肝機能障害時に出現し、潜在性肝性脳症の早期診断の指標となりえる可能性が示されたが、経口分枝鎖アミノ酸製剤の長期投与によってもこの異常所見の改善は認められなかった。

索引用語： 潜在性肝性脳症 頭部 MRI 早期診断 肝硬変

はじめに

肝性脳症は脳実質の基質的变化を示さない機能性(代謝性)・可逆的の症状と考えられ、頭部 CT では脳の萎縮・浮腫以外明らかな異常所見を呈さない事が知られている^{1,2)}。しかし、肝性脳症患者の頭部 MRI(Magnetic resonance imaging)で basal ganglia に信号強度の増強が認められたという報告^{3,4)}や顕在性肝性脳症患者の T1WI (T1 weighted image)での信号強度の増強が治療により改善したとの報告⁵⁾以来、その成因や肝性脳症の早期診断への興味もたれている。今回我々は明らかな肝性脳症を認めない慢性肝疾患患者に頭部 MRI 検査を施行し、血液生化学検査との対比とともに、経口分枝鎖アミノ酸製剤投与による変化等についても検討したので報告する。

対象及び方法

臨床的に顕在性肝性脳症のない(Coma grade I以下)慢性肝疾患患者73例を対象にした。年齢は20歳から80歳(62.1±9.3)で、男女比は53:20であった。肝疾患の内訳は慢性ウイルス性肝炎13例(CAH 2A 8例, CAH 2B 5例, 肝細胞癌合併2例)、ウイルス性肝硬変57例(肝細胞癌合併25例, 肝性脳症既往例2例)、原発性胆汁性肝硬変3例(Scheure I 期: 2例, IV期:

1例)であった。その他に巨大な転移巣を有する転移性肝癌(原発は大腸癌)2例も対象とした。MR装置は島津マグネックス50HP(0.5テスラ)を使用し、撮影方法は spine echo 法を用いた。T1WIでの basal ganglia に信号強度の増強と同時期に行った血液生化学検査(ICG, アミノ酸, アンモニア, 総コレステロール, 総ビリルビン, 総胆汁酸, ヒアルロン酸, 血小板, プロトロンビン時間)との比較検討を行った。また、基底核部位の信号強度の増強例では大腦基底核と被核・視床・白質それぞれとの信号強度比を岩佐ら⁶⁾の方法(淡蒼球信号-被核信号/淡蒼球信号+被核信号)に準じて算出し、脳症発現や血液生化学検査との関連を検討した。なお、血液生化学検査との対比検討は肝硬変のみを対象に行った。また、MRI上異常所見の認められた症例のうち12例に経口分枝鎖アミノ酸製剤(アミノレバン®EN)を1日50g(1例のみ100g)投与(最長515日)し、その後のMRI所見の変化を観察した。

成 績

1. 頭部 MRI 所見

T1WIで basal ganglia に信号強度の増強が認められたのは全例肝硬変症例(原発性胆汁性肝硬変1例を含む)で、57例中34例59.2%であった。慢性肝炎例と

Naoaki KUWAHARA*, Toshihiro HIGASHI**, Masako TANABE*, Akiko FUJIWARA*, Takeshi MINATO*, Hiromasa SASAKI* and Takao TSUJI**

*広島通信病院内科, **岡山大学第1内科

<受付日1995年9月5日>

転移性肝癌例では異常所見は認められなかった (Table 1). T1WI での信号強度の増強は左右対称性で、特に矢状断で明瞭に観察されたが、同時に行った T2WI では明らかな所見は認められなかった (Fig. 1). 信号強度の増強は大部分の症例では均質であったが、大脳基底核に石灰化を有する症例では、石灰化の部分は low intensity area として描出された (Fig. 2).

2. 肝硬変症例の頭部 MRI 異常所見の有無と血液生化学検査

肝硬変症の中で頭部 MRI 所見の有無により有意差を認めたのはチロジン濃度 (Fig. 3a), フェニールアラニン濃度 (Fig. 3b), Fischer 比 (Fig. 3c), プロトンビン時間, 血小板数とヒアルロン酸濃度で, K_{ICG} と分枝鎖アミノ酸濃度には有意な差異は認められなかった (Table 2). このことから, T1WI における信号強度の増強は分枝鎖アミノ酸濃度が減少する以前で, チロジン濃度が上昇し始める時期に出現してくる可能性が示唆

された。

また, 信号強度比を岩佐ら⁹⁾の方法に準じて被核だけでなく, 視床・白質とも同様の方法で比較検討した。しかし, 今回の検討では明らかな相関を示す検査成績は認められなかった (Data not shown)。

3. 経過追跡と経口分枝鎖アミノ酸製剤の投与による変化

57例の肝硬変症のうち42例は現在も経過観察中で, 頭部 MRI 無所見群 (観察期間29日~515日, 平均251日) から顕在性肝性脳症を呈した例はなかったが, 有所見群 (観察期間39日~460日, 平均260日) のうち6例に明らかな顕在性肝性脳症を認めた (脳症の発現時期は頭部 MRI 撮影後29, 48, 70, 105, 110, 188日目まで平均67日目)。

有所見群を明らかな糖尿病のある症例を除き2群に分け, 経口分枝鎖アミノ酸製剤 (アミノレバン® EN) の投与を行った。経口分枝鎖アミノ酸製剤投与群14症例, 非投与群17例であった (両群間に今回検討のパラメーターに有意差なし) が, その後出現した耐糖能異常のため2例で投与を中止したため, 評価対象としたのは12例である。

顕在性肝性脳症を呈した6例のうち, 1例を除き分枝鎖アミノ酸製剤非投与群であったが (χ^2 検定で有意差なし), 最長515日の経過観察中, 頭部 MRI 所見の改善を認めた症例はなかった。

考 察

肝硬変症は日常臨床でしばしば遭遇し, 慢性肝疾患

Table 1 The frequency of the strong signal on brain MR image in patients with various liver disease.

Strong signal on MR image	(+)	(-)
Liver cirrhosis	34	23
PBC	1	2
Chronic hepatitis	0	13

PBC; Primary biliary cirrhosis

Fig. 1 Hyperintense was seen in the basal ganglia on T1-weighted MR images with brain atrophy. This finding was symmetrical and homogeneous, and is more obviously recognized on sagittal scan (A) than on axial scan (B).

の最終状態とされるが、その管理の進歩に伴い著しい予後の改善がみられている。肝硬変の死因の多くは肝細胞癌合併、肝不全、食道静脈瘤破裂等の消化管出血が三大死因とされている⁷⁾。このうち、肝細胞癌については近年の画像診断の進歩とともに、2cm以下の小さな状態での発見が可能となり、PEITやTAE等の内科的治療により以前に比べ良好な予後が期待できるようになってきた。また、食道静脈瘤に対する内視鏡的治療(硬化療法・結紮療法)の普及にともない、予防的な治療も積極的に試みられ、予後の改善に寄与して

Fig. 2 Hypointense area in the hyperintense lesion of the basal ganglia was due to calcification of the basal ganglia.

いる⁷⁾。一方、肝性脳症に対しては分枝鎖アミノ酸製剤による治療が行われているが、覚醒効果があるものの、

Fig. 3 Relationship between MR image and serum tyrosine and phenylalanine levels and Fischer's ratio.

a: Concentration of serum tyrosine, b: Concentration of serum phenylalanine, c: Fischer's ratio (*; $p < 0.0001$ **; $p < 0.05$)

Table 2 Relationships between various laboratory data and brain MR image.

Strong signal		(+)	(-)	
KICG		0.079 ± 0.042	0.102 ± 0.020	n.s.
Valine	(n mol/ml)	212.0 ± 82.5	220.6 ± 71.7	n.s.
Metionine	(n mol/ml)	62.9 ± 50.6	45.7 ± 36.7	n.s.
Isoleucine	(n mol/ml)	56.1 ± 19.4	67.7 ± 26.7	n.s.
Leucine	(n mol/ml)	114.2 ± 41.2	124.9 ± 48.3	n.s.
Lysine	(n mol/ml)	210.0 ± 67.1	200.3 ± 46.7	n.s.
Histidine	(n mol/ml)	95.6 ± 17.4	84.1 ± 16.0	n.s.
Arginine	(n mol/ml)	85.7 ± 17.7	79.7 ± 21.9	n.s.
Total branched chain amino acid	(n mol/ml)	382.3 ± 128.4	413.2 ± 143.6	n.s.
Ammonia	($\mu\text{g/dl}$)	71.2 ± 35.4	46.3 ± 43.1	n.s.
Total bilirubin	(mg/dl)	2.30 ± 2.67	1.28 ± 0.70	n.s.
Total bile acid	($\mu\text{mol/l}$)	47.64 ± 32.44	28.89 ± 28.48	n.s.
Prothrombin time	(%)	70.0 ± 12.6	85.0 ± 12.4	$p < 0.001$
Total cholesterol	(mg/dl)	143.9 ± 38.4	156.3 ± 31.2	n.s.
Hyaluronic acid	(ng/ml)	525.7 ± 372.1	145.6 ± 89.2	$p < 0.01$
Platelet count	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	8.52 ± 4.57	13.56 ± 8.45	$p < 0.01$

投与の有無によっても死亡率には有意差がないと言われている⁸⁾。このため顕在性肝性脳症を起こさないことが肝要で、患者の QOL を考えると、潜在性肝性脳症の段階での早期の診断と治療が重要となる。

肝性脳症はその原因が十分に解明されていない可逆的・機能的症候とされ、特に潜在性肝性脳症 (latent and minimal encephalopathy) は顕在性 (overt encephalopathy) のものに比べてその存在を客観的に証明する事は困難といわれている。しかし、患者の実数においては潜在性肝性脳症患者が多いと推定されている⁹⁾。臨床的に把握しにくい軽度の意識障害を客観的に評価する方法として精神神経機能試験 (記号追跡試験・反応時間・WAIS (wechsler adult intelligence scale) 動作性検査) が用いられてきたが¹⁰⁾、外来診療中に行うには時間的制約もあり、困難な現状である。

肝性脳症の原因は単独の要素というよりはアンモニアを中心とした Zieve の多因子説¹¹⁾のように、幾つかの因子が複合的に関連していると推定されているが、現在確定的なものはない。

顕在性肝性脳症患者の頭部 MRI では代謝異常の反映のため T1WI で基底核部位の高信号が典型的と報告³⁾されている。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¹²⁾。今回の検討では外来での検査が容易な項目と頭部 MRI 所見との関連について検討を加えた。

高齢者の頭部 MRI では、明らかな脳萎縮が認められても肝硬変を合併していない症例では大脳基底核部位の信号強度の増加は認められず、この所見は肝硬変に関連して出現してくるものと考えられる。また、矢状断でより明瞭に観察されるのは大脳基底核の解剖学的な位置により矢状断の方が断層面でより大きく含まれるからと考えられる。

従来、慢性の肝不全状態では血液中・脳中の芳香族アミノ酸とトリプトファンの濃度が上昇し、分枝鎖アミノ酸の濃度が低下している事が知られている。今回の検討では、Fischer 比の低下、チロジン濃度の上昇が T1WI での信号強度の増強と有意な関連が認められた。一方、脳症との関連ではメチオニン濃度が有脳症例で高い事が示されているが¹³⁾、今回の検討ではメチオニン濃度にも有意差はなかった。

肝硬変が進行すると、最初に血清チロジン濃度が上昇し、続いて分枝鎖アミノ酸濃度が低下する経過をとるが¹⁴⁾、頭部 MRI の異常所見は分枝鎖アミノ酸濃度の低下する以前に出現することより、チロジン濃度の

上昇時期と MRI での異常所見の出現が一致するものの、機序に関する両者の関連については今後の検討が必要と思われた。

MRI 値を絶対的に評価する方法がないため、基底核部位と周辺との比を検討してみた。脳症発現や血液生化学検査とは相関は岩佐ら⁶⁾は血小板数、アルブミン、コリンエステラーゼ、プロトロンビン時間、Fischer 比、ICG-R15 と有意な相関を示したと報告しているが今回の我々の成績との違いは MRI の撮影方法の差 (Spine echo 法と inversion recovery 法) があるためかもしれない。今後は、この点に関しても、有益なマーカーの検討が望まれる。

渡邊は長期にわたるアンモニア濃度の増強がこの所見の出現に関与している可能性を指摘しているが¹⁵⁾、今回我々の検討ではアンモニア濃度にも有意差は認められなかった。しかし、肝硬変症例でのアンモニア濃度は、食事や便秘状態などによっても刻々と変化することより今回のように一度のアンモニア濃度の測定では不十分であることはいうまでもない。また、門脈大循環短絡が存在する場合、今回の検討のように上肢での採血では大脳中枢のアンモニア濃度を反映しているとはいえず、動脈血中での濃度測定で検討すべきであったかもしれない。

一方、アミノ酸やアンモニア濃度以外では、プロトロンビン時間、ヒアルロン酸濃度、血小板数との関連が認められた。プロトロンビン時間は肝疾患の予後を規定する因子の一つであり、辻ら¹⁶⁾は肝硬変の肝移植適応のマーカーに上げている。一方、Thuluvath ら¹⁷⁾は肝硬変患者における頭部 MRI の所見について、プロトロンビン時間、アンモニア濃度との関連性はないが、ビリルビン濃度との相関を認めると報告している。しかし、ビリルビン濃度に関しては肝硬変のない閉塞性黄疸の患者にこのような変化の報告がないため信号強度の増強の大きな因子ではないと考察で述べている。我々の成績で、プロトロンビン時間の延長、ヒアルロン酸の上昇、血小板数の低下と T1WI での画像変化の出現の関連が認められた事から、先に述べたアミノ酸の代謝異常もふくめ肝病変進展による種々の代謝異常が MRI での所見の出現に強く影響を及ぼしているものと考えられた。また、この MRI 所見は肝移植後に消失したとの報告¹⁸⁾もあり、持続的な代謝異常がこの所見に関連することを示しているものと考えられる。

今回、経過観察中の信号強度の増加については検討

できなかったが、有所見群の中に明らかな顕在性肝性脳症を認めた症例があった。このうち1例は腹水貯留例で利尿剤の投与に引き続き脳症が顕在化した例である。頭部MRIで信号強度の増強がある症例ではより慎重な利尿剤投与が必要である。この症例も含め、MRIでの有所見群6例に顕在性肝性脳症の発現を認めたことより、この所見は肝性脳症早期診断の指標となる可能性が示唆された。

今回、我々はMRIの有所見群で顕在性肝性脳症の発生予防のために、分枝鎖アミノ酸製剤の長期投与を行ったが、現在までにこの所見の消失は認められていない。しかし、顕在性肝性脳症は分枝鎖アミノ酸製剤非投与群からの発症が大部分であったことより、観察期間が短く症例数は少ないものの、脳症発症の予防には有効であると考えられる。今後は、分枝鎖アミノ酸製剤を更に長期投与し、頭部MRI変化への影響を検討することが重要であると思われる。

結 論

慢性肝疾患患者の頭部MRI T1WIでのbasal gangliaの信号強度の増強は肝病態の進展にともない認められた。また、その所見は明らかな肝性脳症の発現以前より認められ、潜在性肝性脳症の客観的な指標となる可能性があり、肝性脳症の早期診断と早期治療に有用であることが示された。

本論文の要旨の一部は1995年日本消化器関連学会週間(DDW-Japan 1995) (横浜)、第31回日本肝臓学会総会(福岡)で発表した。

文 献

- 1) Zeneroli ML, Cioni G, Vezzelli C, et al: Prevalence of brain atrophy in liver cirrhosis patients with chronic persistent encephalopathy. Evaluation by computed tomography. *J Hepatol* 4: 283, 1987
- 2) Bernthal P, Hays A, Tarter RE, et al: Cerebral CT scan abnormalities in cholestatic and hepatocellular disease and their relationship to neuropsychologic test performance. *Hepatology* 7: 107-114, 1987
- 3) Zeneroli ML, Cioni G, Vezzelli C, et al: Brain magnetic resonance imaging in liver cirrhosis patients with encephalopathy. *J Hepatol [Suppl]* 1: S28, 1990
- 4) Inoue E, Hori S, Narumi Y, et al: Portal-systemic encephalopathy: Presence of basal

- ganglia lesion with high signal intensity on MR images. *Radiology* 179: 551, 1991
- 5) Watanebe A, Murakami J, Ando T, et al: Reduction of increased signal intensity in the basal ganglia on T1-weighted images during treatment of hepatic encephalopathy. *Internal Medicine* 32: 10-14, 1993
- 6) 岩佐元雄, 川村のり子, 平沼聖彦, 他: 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
- 7) 鈴木 宏: 肝硬変の変遷. *肝胆膵* 26: 173-179, 1993
- 8) Glud C: Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy? *Hepatology* 13: 812-813, 1991
- 9) Gitlin N: Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 83: 8-11, 1988
- 10) Gilberstadt S, Gilberstadt H, Zieve L, et al: Psychomotor performance deficits in cirrhotic patients without overt encephalopathy. *Arch Int Med* 140: 519-521, 1980
- 11) Zieve L: Amino acids in liver failure. *Gastroenterol* 76: 219-221, 1979
- 12) 瀬古修二, 西田 修, 細谷泰久, 他: 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
- 13) Watanabe A, Hayashi S, Higashi T, et al: Characteristic change in serum amino acid levels in different type of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Jpn* 17: 218-223, 1982
- 14) Higashi T: Impaired metabolism of methionine in severe liver disease. Clinical and experimental studies on role of impaired methionine metabolism in pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Jpn* 17: 125-134, 1982
- 15) 渡邊明治: 「臨床肝不全学」, 永井書店, p62-66, 1994
- 16) 辻 孝夫, 東 俊宏, 山田剛太郎, 他: 肝移植の適応基準. *岡山医誌* 103: 155-165, 1991
- 17) Thuluvath PJ, Edwin D, Yue NC, et al: Increased signal seen in globus pallidus in T1-weighted magnetic resonance imaging in cirrhotics are not suggestive of chronic hepatic encephalopathy. *Hepatology* 21: 440-442, 1995
- 18) Pujol A, Pujol J, Graus F, et al: Hyperintense

globus pallidus on T1-weighted MRI in cirr-
hotic patients is associated with severity of

liver failure. Neurology 43 : 65—69, 1993

An availability of brain magnetic resonance imaging (MRI) in the early diagnosis of latent hepatic encephalopathy

Naoaki KUWAHARA*, Toshihiro HIGASHI**, Masako TANABE*,
Akiko FUJIWARA*, Takeshi MINATO*, Hiromasa SASAKI*
and Takao TSUJI**

Brain MRI was carried out in patients with chronic liver diseases. No abnormal findings were recognized in patients with chronic viral hepatitis, while 59.2% of cirrhotics showed a symmetrically strong signal in basal ganglia on T1 weighted image in MRI. This finding significantly related with lowered Fischer's ratio of serum amino acid, increased levels of serum phenylalanine, tyrosine and hyaluronic acid, prolonged prothrombin time and decreased platelet counts in the peripheral blood. Overt hepatic encephalopathy was observed in 6 of 34 patients with the strong signal in MRI during follow-up period, while none of patients without that finding developed hepatic encephalopathy. These results have indicated that the strong signal in basal ganglia on MRI appears in cirrhotic patients with severe liver dysfunction, and it is an useful index in the early diagnosis of latent hepatic encephalopathy. An improvement of this MRI finding was not observed by long-term oral administration of branched-chain amino acid.

* Internal Medicine, Hiroshima Posts and Telecommunications Hospital (Hiroshima)

** The First Department of Internal Medicine, Okayama University School of Medicine (Okayama)