

## 論文内容の要旨

Brain metabolism in minimal hepatic encephalopathy assessed by 3.0-Tesla magnetic resonance spectroscopy

(3.0 テスラ MRS を用いたミニマル肝性脳症の脳代謝の評価)  
(小岡洋平, 佐原圭, 遠藤龍人, 加藤章信, 鈴木一幸, 滝川康裕)  
(Hepatology Reserch (投稿審査中))

### I. 研究目的

近年, ミニマル肝性脳症 (MHE) の存在が明らかにされ臨床上の問題となっているが, その発現機序や画像診断法は確立されていない. 肝性脳症の発症には高アンモニア ( $\text{NH}_3$ ) 血症に伴う脳内物質代謝異常やそれに基づくアストロサイトの膨化, 形態, 機能異常が関与するとした基礎的報告が見られる.  $^1\text{H}$ -MRS を用いた検討では, 顕性肝性脳症を有する肝硬変患者において, 脳内のグルタミンの増加とミオイノシトールの低下を認め, 脳内物質代謝異常が発現していることが報告されている. 今回, 我々は 3.0 tesla MRS を用いてこれまで臨床症状と精神神経機能検査でしか捉えることのできなかつたミニマル肝性脳症の脳内の物質代謝を計測し, 肝性脳症の発症機序仮説との整合性を検証するとともに MHE の診断への応用を検討した.

### II. 研究対象ならび方法

顕性脳症を認めない肝硬変患者において Neuro-Psychological Tests (NPT) を施行した 21 名を対象とした (男性 15 名, 女性 6 名, 平均年齢 59.1 歳). NPT はナンバーコネクションテスト A, B, デジットシンボルテスト, ブロックデザインテストの 4 項目施行し 2 項目以上のテストで異常を示した患者を MHE と診断した. (MHE 群: 7 名, 非 MHE 群: 14 名) これらの患者に対してそれぞれ  $^1\text{H}$ -MRS (関心領域: 後頭葉白質) を施行し各群で脳内のグルタミン (Gln) およびミオイノシトール (mIns) を計測し肝予備能, 血液検査と併せて比較検討した.

### III. 研究結果

MRI では対象となった 21 例全例で脳血管疾患, 脳腫瘍などの器質的疾患は認めなかった. MRS では脳内グルタミンが MHE 群で  $\text{Gln}/\text{Cre}+\text{PCre} : 2.05 \pm 0.17$ , 非 MHE 群で  $\text{Gln}/\text{Cre}+\text{PCre} : 1.05 \pm 0.09$  と MHE 群で有意 ( $p < 0.01$ ) に増加していた. 一方, 脳内ミオイノシトールは MHE 群で  $\text{mIns}/\text{Cre}+\text{PCre} : 0.32 \pm 0.04$ , 非 MHE 群で  $\text{mIns}/\text{Cre}+\text{PCre} : 0.57 \pm 0.04$  と MHE 群で有意 ( $p < 0.01$ ) に低下していた. なお, ミオイノシトールとグルタミンは有意な負の相関が認められた ( $r = -0.801, p < 0.05$ ). 血液検査において, 血液アンモニアでは MHE 群, 非 MHE 群との 2 群間には有意差は認めなかった. しかし, 血液アンモニアと脳内グルタミンとの間には正の相関関係が認められ ( $r = 0.517, p < 0.05$ ),

血液アンモニアと脳内ミオイノシトールの間には負の相関関係が認められた ( $r=-0.671, p<0.05$ ). その他の血液検査の項目ではMHE, 非MHEの2群間で有意差は認めず, 脳内のグルタミン, ミオイノシトールとの相関関係も認めなかった. 肝硬変重症度に関してもChild Pugh score, MELD scoreともMHE, 非MHEの2群間での有意差は認めず, 脳内のグルタミン, ミオイノシトールとは相関を認めなかった.

#### IV. 結語

今回の検討では, MHEとMHEを認めない肝硬変で脳MRSにおけるミオイノシトールとグルタミンの変化の程度を検討した. その結果, MHE群では非MHE群と比べて脳内のグルタミンの増加と脳内物質代謝異常が発現していることが明らかになった. また, これらの現象をMRSで定量的に捉えることが, MHEの早期かつ客観的診断に有効であることが示唆された.

#### V. 学位申請後経過

※1 Hepatology Research に2015年4月1日に電子ジャーナルとして掲載 (Hepatol Res. 2015 Apr 1. doi: 10.1111/hepr.12519.). 雑誌紙面での掲載も決定しているが, 巻号数, 掲載月日は未定.

※2 査読者からの指摘に対応して統計学的手法を変更して解析を行った.

#### III. 研究結果

なお, ミオイノシトールとグルタミンは有意な負の相関が認められた( ~~$r=-0.801, p<0.05$~~ ) ( $r=-0.767, p<0.01$ ). 血液検査において, 血液アンモニアではMHE群, 非MHE群との2群間には有意差は認めなかった. しかし, 血液アンモニアと脳内グルタミンとの間には正の相関関係が認められ( ~~$r=0.517, p<0.05$~~ ) ( $r=-0.455, p<0.05$ ), 血液アンモニアと脳内ミオイノシトールの間には負の相関関係が認められた( ~~$r=-0.671, p<0.05$~~ ) ( $r=-0.674, p<0.05$ ).

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 古山 和道 (生化学講座：分子医化学分野)

副査 教授 佐々木 真理 (超高磁場 MRI 診断・病態研究部門)

副査 教授 石垣 泰 (内科学講座：糖尿病・代謝内科分野)

ミニマル肝性脳症 (MHE) は鋭敏で定量的な精神神経機能検査により診断される病態で、顕性肝性脳症の前段階の症例が含まれると考えられている。従って MHE を比較的簡便な方法により診断できれば、顕性肝性脳症の予防の観点からも非常に有用である。本研究論文は、3 テスラ MRI を用いて MHE に特異的な脳内の器質的あるいは代謝性的変化が検出可能かどうかを検証した論文である。対象として 21 名の顕性肝性脳症を認めない肝硬変症例を、精神神経機能検査により MHE 群 (7 例) と非 MHE 群 (14 例) に分け、3 テスラ magnetic resonance imaging (MRI) / spectroscopy (MRS) を用いて画像上の特徴と、脳内のグルタミンおよびミオイノシトール量を比較した。その結果、画像上は MHE に特徴的な所見は確認されなかったが、非 MHE 群に比較して MHE 群では有意に脳内グルタミンが増加しており、脳内ミオイノシトールは有意に低下していることが明らかになった。一方、血液検査における血液アンモニア値は MHE 群と非 MHE 群の間で差がなかったが、血液アンモニア値と脳内グルタミン量の間には正の相関が認められ、血液アンモニア値と脳内ミオイノシトール量の間には負の相関が認められた。以上の結果から、血液アンモニア値の上昇に伴い脳内のアンモニア代謝が亢進した結果脳内グルタミン量が増加し、それと同時に脳内ミオイノシトールが低下したものと考えられた。

本論文は、顕性肝性脳症に至る前に既にミニマル肝性脳症の段階でも脳内ではアンモニア代謝異常が起こっており、その代謝異常が 3 テスラ MRS により検出できる可能性を示したものである。これらの結果は 3 テスラ MRS が MHE の診断に有用である可能性を示すものであり、学位に値する論文である。

### 試験・試問の結果の要旨

内容に近似点がある先行論文との関連、血中アンモニア濃度と症状との関連、実際の MRS の解析手法などについて試問を行ない、適切な解答を得た。よって学位に値する学識を有していると考えられる。

### 参考論文

- 1) Efficacy of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Using 5-Fluorouracil and Systemic Pegylated Interferon  $\alpha$ -2b for Advanced Intrahepatic Cholangiocarcinoma (ペグインターフェロンと 5FU を用いた肝動注化学療法の肝内胆管癌への治療効果) (葛西和博, 他 9 名と共著) *Annals of Surgical Oncology*, 21 巻, 11 号 (2014) :p3638-3645.
- 2) Bimodal peaks of liver stiffness in a case of drug-induced liver injury (薬剤誘発性肝障害における肝硬度の 2 峰性のピークについて) (柿坂啓介, 他 6 名と共著) *Hepatology Research* 2014, オンライン版掲載論文, DOI:10.1111/hepr.12341 (2014)