

原 著

肝性脳症における肝予備機能と神経生理学的検査の関連について

Neurophysiological study on hepatic encephalopathy correlation with clinical assessment

高森 信岳

要約：肝性脳症（HE）は、肝機能障害に関連し意識障害をはじめ多彩な精神症状を呈する。臨床的に脳症を有する15例（平均年齢64.7歳）について、肝機能を含む血液性化学検査、神経生理学的検査として脳波、機械的刺激による体性感覚誘発電位（SER）、事象関連電位である聴性P300を測定し検討を行った。HEでは脳波異常を15例中10例認めた。SERでは全例異常所見であった。P300では15例中12例の異常所見を認めた。血中アンモニア値と神経生理学的検査の乖離を認めた。SERは刺激に対する大脳の反応性を意味するのでHEではこれらの機能の低下が示唆される。P300は認知情報処理機能を反映すると考えられるのでHE認知情報処理機能の低下が示唆される。今回の検討ではHEにおいて大脳の刺激反応性と認知情報処理機能はパラレルの関係ではなかった。脳波に代表される脳全体の機能は脳波の背景徐波の状態であり、刺激に対する反応も低下しているが高次な機能である課題遂行時には覚醒水準が上昇しP300が維持できている段階と理解できる。HEの脳機能を検討するために生理的覚醒水準を考慮し、脳機能障害を評価することが必要であると考えられた。

Key Words：肝性脳症 脳波 体性感覚誘発電位、事象関連電位 Child - Turcotte 分類

1. はじめに

身体障害者福祉法で重篤な肝機能障害は身体障害として位置付けられ、認定基準が定められた。¹ 肝機能障害者において意識障害を合併すると症状は重篤とされる。肝性脳症（HE）は、肝機能障害に関連し意識障害をはじめ多彩な精神症状を呈する。意識障害の早期発見については症状をコントロールするためにも必要とされる。^{19, 20} 肝硬変において30～80%の割合で潜在性脳症が検出される。^{2～3} 顕性HEと潜在性HEの発生機序は同様なものと考えられる。^{4～8} 肝硬変の30～50%は顕性脳症に移行する。⁹ HEの病態は興奮性神経伝達物質と抑制性神経伝達物質のインバランスと星状膠細胞と神経細胞が障害されるために生ずる神経機能障害と捉えられる。¹⁰

脳機能の判定にはMRI^{11, 12}、PET¹³などの画像診断も有用である。脳波検査は、MRI、PETに比較して大規模な設備は不要で時間的分解能が高い。事象関連電位（Electroencephalographic event related potential; ERP）は、外界の刺激に対して、被験者が何らかの精神

作業を行う際に、刺激に対する知覚、認知、運動反応にともなって、背景脳波上に出現する微細な脳電位の総称である。事象関連電位は、選択的注意力と密接に関与し、近年、注意力の維持に支障をきたす統合失調症や各種認知症、パニック障害、うつ病などの指標として臨床応用されている。^{17, 18, 39, 40, 41} 一方、機械的刺激による体性感覚誘発電位（SER）は大脳の刺激反応性の指標とされる。^{17, 18, 38}

私はこれまでHEについて、神経生理学的指標を用いて検討してきた。^{36, 37} しかし、その発現機序について十分に解明されているとは言えない。今回の検討では、HEにおける刺激に対する大脳の反応性や認知情報機能を客観的に評価するために脳波、SER、事象関連電位（聴性P300）を測定した。

Table. 1 Clinical Features of Controls and Patients

Patient	No	Age	Underlying liver disease		
			Hepatitis	Cirrhosis	HCC
Control	51	63.6 ± 8.8	0	0	0
HE	15	64.7 ± 6.2	3	7	5

Table. 2 Clinical and Biochemical features of HE study subjects

Bilirubin (total,mg/dl)	1.91 ± 2.41
Albumin (g/dl)	3.31 ± 0.67
Ammonia(μ g/dl)	93.7 ± 40.8
Ascites present	8/15
Plt	21.7 ± 17.3
CTC Score	8.3 ± 2.26

対象と方法

対象は、肝機能障害に関連して意識障害を発症した15例(平均64.7 ± 6.1歳)であり、C型慢性肝炎3名、肝硬変7名、肝細胞癌が5名である。(表1) 対照群は、精神神経学的に異常の認められない50歳以上の健康者51名(平均64.6 ± 7.6歳)である。検査施行にあたって全対象者からインフォームドコンセントが得られた。肝機能の評価としてChild - Turcotte分類(CTC)を用いた。¹⁴⁻¹⁵

肝予備能分類として従来からCTCは世界的に汎用されている。この分類の優れた点は特別な負荷試験を必要とせず、基本的な臨床症状と血液検査から得られる昏睡度、ビリルビン値、アルブミン値、腹水、栄養状態の5項目につき得点化し各得点を加算した総合点により半定量的に評価したものである。点数により5~6点をA群(肝予備能良好)、7~9点をB群(肝予備能中等度)、10~15点をC群(肝予備能重度)と判定される。(表2)

神経生理学的検査として、脳波、機械的刺激による体性感覚誘発電位(SER)、事象関連電位(聴性P300)を測定した。P300の記録についてはOdd-Ball課題を用いた。標的刺激(2KHz)、標準刺激(1KHz)を1対4の頻度で呈示し、標的刺激が出現すれば速やかにボタン押しを行う課題である。記録部位は、Fz、Cz、Pzで基準電極は両耳朶連結基準電極で時定数1.0Sec、フィルター0.1-500Hz、分析時間1Sec、サンプリング周波数は256Hz、平均加算は30回である。P300のデータ解析については頂点の同定、計測についてはPzの記録の刺激から潜時および極性から、N100、P200、N200、P300を同定し潜時を測定した。得られた頂点潜時よりN100-P200、P200-N200およびN200-P300間潜時を算出した。アーチファクト除去については100 μVを超える眼球運動などのアーチファクトの混入を認めた試行は加算より除外した。SERの記録については片側第2指基部手掌側に小型圧力変換器を用いて軽い接触叩打刺激を与えることにより記録した。記録部位：対側知覚領に相当する頭皮上(Vertexより左右側方7cm、後方2cm)、基

準電極は両耳朶連結基準電極で時定数0.3sec、フィルターは1000Hz、分析時間は250msec、サンプリング周波数256Hz、平均加算回数は30回、SERのデータ解析については左側および右側の手掌刺激から潜時および極性からSERの4頂点P2、N2、P3、N3の各潜時を同定し潜時を測定した。左右刺激の平均を頂点潜時とした。統計解析についてはP300、SERの群間比較についてはWilcoxon rank sum test、有意水準はP<0.001、SERとCTCとの相関については回帰分析、有意水準はP<0.05で行った。

Table. 3 The mean latencies of SER and P300 for HE and control

SER	P2	N2	P3	N3
HE (N=15)	30.5 ± 3.5	40.9 ± 5.9	56.2 ± 7.6*	80.5 ± 7.8***
control (N=51)	28.6 ± 1.6	39.2 ± 2.4	51.2 ± 3.1	68.9 ± 4.3

P300	N100	P200	N200	P300
HE (N=15)	99.7 ± 9.7	184.7 ± 21.6	271.1 ± 34.3***	418.5 ± 52.8***
control (N=51)	97.5 ± 11.6	178.8 ± 18.0	240.1 ± 17.0	371.4 ± 30.0

Date are expressed as mean ± SD(msec)
*P<0.05
***P<0.001

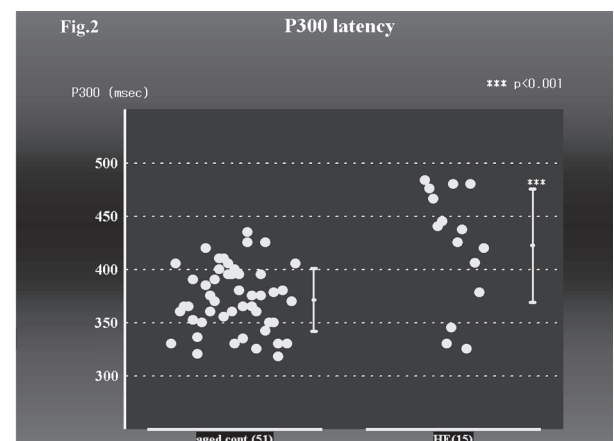
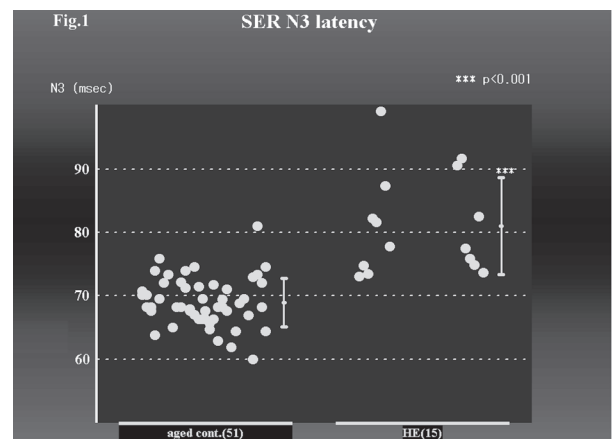
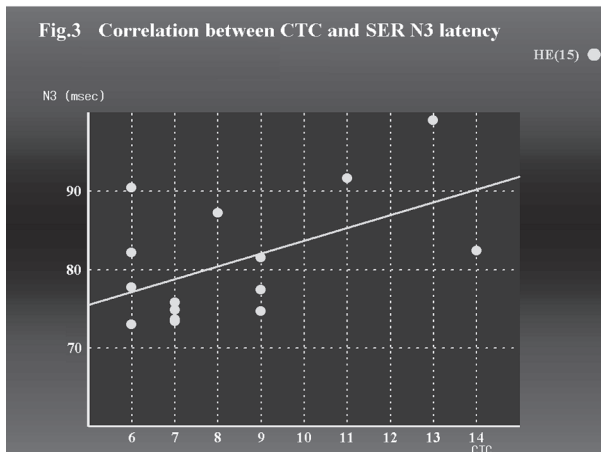


Table. 4
Comparison of Ammonia, Electroencephalographs, and Somatosensory Evoked Response in the Assessment of liver dysfunction

	Ammonia	EEGs	SERs	P300s
CTCclassA	3/4(75%)	3/4(75%)	4/4(100%)	3/4(75%)
CTCclassB	3/8(37.5%)	5/8(62.5%)	8/8(100%)	7/8(87.5%)
CTCclassC	1/3(33.3%)	2/3(66.7%)	3/3(100%)	2/3(66.7%)
	7/15(46.7%)	10/15(66.7%)	15/15(100%)	12/15(80%)



結果

HEにおけるSER, P300の結果を示す。(表3) SERの結果では, P3, N3頂点潜時の有意な延長を認めた。特にN3頂点潜時については 80.5 ± 7.8 と対象群と比較して有意な延長を認めた。(図1) SERについては大脳の刺激反応性を反映していると考えられる。¹⁶ HEでは大脳の刺激反応性の低下が示唆される。

P300の結果ではN200, P300の潜時延長を認めた。(表3, Fig. 2) P300については認知情報処理機能を反映していると考えられる。HEでは認知情報処理機能の障害が示唆される。肝機能の評価と脳波, SER, P300の結果を示す。(表4) CTCによって肝機能の状態が分類される。CTC A群については軽度の障害と判定される。CTC A群では, 4例中3例に血中アンモニア値の異常を認めた。脳波異常については4例中3例, SERの異常については全例について異常を認めた。CTC B群については中等度の障害と判定される。CTC B群では血中アンモニア値の異常が8例中3例, 脳波異常が8例中5例, SERは全例異常を認めた。P300については8例中7例に異常を認めた。肝機能障害が重度と判定されるCTC C群では血中アンモニア値の異常は3例中1例, 脳波異常が3例中2例, SERは全例異常を認めた。P300については3例中2例に異常を認めた。全体とし

ての結果として血中アンモニア値の異常は46.7%, 脳波異常が66.7%, SERは100%, P300については80%の異常を認めた。HEにおいてSERの異常検出率が100%であるので, 肝機能の重症度であるCTCの得点とSERのN3頂点潜時の比較検討を行った。CTCの得点とSERのN3頂点潜時の間には平行な関係があった。(図3)

考察

HEの定義の問題

肝疾患では肝機能障害が重篤になると様々な精神神経症状が起こることが多い。肝機能障害に伴って起こる精神神経症状は, いわゆる肝性昏睡も含めHEと呼ばれる。HEの診断には, 臨床的には意識障害の出現, 肝機能障害の有無, 血中アンモニア値により診断されることが多い。HEの病態については脳波によって把握される。¹⁹

HEの発現機序については数多くの研究報告があるが, 不明な点が多い。アンモニア中毒因子と肝不全因子が関与していると考えられる。²⁰ アンモニアは内因性のタンパク質, アミノ酸分解や腸管内のタンパク質から生成され, 肝硬変では肝臓でのアンモニア除去の低下や筋肉での代謝の減少が関連していると考えられる。臨床的には血中アンモニア濃度の上昇が認められ脳内レベルも上昇している。アンモニアの脳内代謝率は亢進し, 血液脳関門でのアンモニア透過性が増加する。その結果, アンモニアの直接作用, 間接的影響でアストロサイトが障害されグリア症が生じ神経伝達物質のバランスや神経細胞機能に影響を及ぼすと考えられる。¹⁰ 前述したようにHEの発現機序についてはアンモニアの関与が疑われる。今回の検討では15例中7例に血中アンモニア値の上昇を認めた。臨床的には意識障害があり血中アンモニアが高値であればHEと診断されるが血中アンモニアが上昇していないケースがあるので注意を要する。CTCが中等度, 重度にかかわらず血中アンモニアの異常を示さないケースがあった。これは, アミノ酸の補正療法が実施されていてアンモニアのコントロールが良好であることが考えられる。しかしSERの異常所見を認めるため大脳の刺激反応性の低下が示唆される。HEにおける意識障害の原因は末梢でのアンモニア濃度だけでは説明がつかない。³⁴ 岡崎らはHEにおける血中ADAMTS13(止血因子であるvon Willebrand因子を特異的に切断する酵素)とアンモニア動態を比較しており意識障害の成因についてはADAMTS13測定の有用性を報告している。³⁵

HE ではグルタミン酸, GABA/ベンゾジアゼピン, ドパミン, ノルアドレナリン, セロトニンの異常が指摘されている。²¹ HE の臨床所見として羽ばたき振戦を含む不随意運動を認める。これは大脳基底核を中心とした神経伝達経路の障害によるものと推察されドパミン代謝の変化が疑われる。²²

HE の重症度と SER, P300 の関連について

HE では全例に SER の潜時延長を認めたことから刺激に対する大脳の反応性は低下している。CTC と SER

N3 頂点潜時の成績とは平行な関係を認めた。肝機能の重篤度と大脳の刺激反応性とは関連性が高く HE の重篤度の評価に SER は有用であると考えられる。電気刺激による体性感覚誘発電位での研究報告では中潜時成分（今回の検討での N3 頂点潜時）の潜時延長が昏睡度と相関する点で今回の検討と一致する。^{23, 24} 一方, CTC が軽度, 中等度であっても P300 が延長している群がある。肝機能の重症度と P300 潜時は一致しないものの肝硬変における意識障害の検出, 早期発見については有用なツールと考えられる。^{25~32} CTC と P300 の結果については, 関連がなかった。Hollerbach らの報告でも潜在性脳症の検出では P300 は有用であるが, 肝機能の重篤度と P300 の成績での関連はない。³³ 高次な機能である課題遂行時には覚醒水準が上昇し P300 が維持できている段階と理解できる。

今回の検討において HE では SER, P300 潜時が有意に延長する。SER は刺激に対する大脳の反応性を意味するので HE ではこれらの機能の低下が示唆される。P300 は認知情報処理機能を反映すると考えられるので HE 認知情報処理機能の低下が示唆される。また, HE においては大脳の刺激反応性と認知情報処理機能は平行の関係ではなかった。脳波に代表される脳全体の機能は脳波の背景徐波の状態での刺激に対しての反応も低下しているが, 高次な機能である課題遂行時には覚醒水準が上昇し P300 が維持できている段階と理解できる。HE の脳機能を検討するために生理的覚醒水準を考慮し, 脳機能障害を評価することが必要と考えられた。HE における認知情報処理機能と肝機能の重篤度は平行な関係でないので注意を要する。

参考文献

- 1) 厚生労働省：肝機能障害の評価に関する検討会報告書 2009
- 2) Rikkens L, Jenko P, Rudman D, Freides : Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. *D.Gastroenterology*, 75 (3) : 462-9, 1978
- 3) Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. : Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*, 16 (3) : 322-7, 2001
- 4) Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. : Minimal hepatic encephalopathy in patients with extrahepatic portal vein obstruction. *Am J Gastroenterol*, 103 (6) : 1406-12, 2008
- 5) Balata S, Olde Damink SW, Ferguson K. et al : Induced hyperammonemia alters neuropsychology, brain MR spectroscopy and magnetization transfer in cirrhosis. *Hepatology*, 37 (4) : 931-9, 2003
- 6) Córdoba J, Alonso J, Rovira A, et al : The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepatol*, 35 : 598-604, 2001
- 7) Lockwood AH, Yap EW, Wong WH. : Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11 (2) : 337-41, 1991
- 8) Kale RA, Gupta RK, Saraswat VA, et al : Demonstration of interstitial cerebral edema with diffusion tensor MR imaging in type C hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 43 : 698-706, 2006
- 9) Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, et al : Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*, 35(1) : 37-45, 2001
- 10) Sheila Sherlock : Diseases of the liver and biliary system 11th edition Blackwell Publishing, Oxford
- 11) Rovira A, Alonso J, Córdoba J. : MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(9) : 1612-21, 2008
- 12) Taylor-Robinson SD, Buckley C, Changani KK, Hodgson

- HJ, Bell JD. : Cerebral proton and phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy inpatients with subclinical hepatic encephalopathy. *Liver*, 19 : 389-98, 1999
- 13) Iversen P, Sorensen M, Bak LK, et.al : Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 136 : 863-71, 2009
- 14) Child C, Turcotte J. : Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia, PA: WB Saunders ; 1964
- 15) Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, et.al : Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology*, 4 : 430-5, 1984
- 16) Goff GD, Matsumiya Y, Allison T, Goff WR. : The scalp topography of human somatosensory and auditory evoked potentials *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 42 : 57-76, 1977
- 17) 藤本修, 大田義隆 角典哲ほか: 体性感覚誘発電位 (SER) と P300 の関連について *臨床脳波*, 33 ; 467-473, 1991
- 18) 角典哲 南野壽重 藤本修ほか: 健常者および軽度老人性痴呆と老年期うつ病の体性感覚誘発電位 (SER) と事象関連電位 (P300) の関連について. *脳波と筋電図*, 19 ; 398-407, 1991
- 19) 持田智: 肝性昏睡の病態と治療. *ICU と CCU*, 31 ; 351-356 2007
- 20) 白木亮: 肝性脳症. *肝胆膵*, 54 ; 109-114, 2007
- 21) Albrecht J, Jones EA. : Hepatic encephalopathy: molecular mechanisms underlying the clinical syndrome. *J Neurol Sci*, 170 (2) ; 138-146, 1999
- 22) 肝硬変における脳内ドパミン受容体動態. *NMCC 共同利用研究成果論文集*, ; 39-42, 2004
- 23) Yang SS, Chu NS, Liaw YF. : Somatosensory evoked potentials in hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*, 89 : 625-30, 1985
- 24) Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, Schölmerich J. : Subclinical hepatic encephalopathy: the diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol*, 22 : 101-10, 1995
- 25) Saxena N, Bhatia M, Yoshi YK, Garg PK, Tandon RK. : Utility of P300 auditory event related potential in detecting cognitive dysfunction in patients with cirrhosis of the liver. *Neurol India*, 49 ; 350-4, 2001
- 26) Davies MG, Rowan MJ, MacMathuna P, et.al : The auditory P300 event-related potential: an objective marker of the encephalopathy of chronic liver disease. *Hepatology*, ; 688-694, 1990
- 27) Weissenborn K, Scholz M, Hinrichs H, et.al : Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75 (4) ; 289-295, 1990
- 28) Kügler CF, Lotterer E, Petter J, et.al : Visual event-related P300 potentials in early portosystemic encephalopathy *Gastroenterology*, 103 ; 302-310, 1992
- 29) Gallai V, Alberti A, Balò S, et.al : Cognitive event-related potential in hepatic encephalopathy *Acta Neurol Scand*, 91 (5) ; 358-361, 1995
- 30) Hollerbach S, Kullmann F, Fründ R, et.al : Auditory event-related cerebral potentials (P300) in hepatic encephalopathy--topographic distribution and correlation with clinical and psychometric assessment. *Hepatogastroenterology*, 44 ; 1002-1012, 1997
- 31) Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, et.al : Electrophysiological and neuropsychological tests for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy and prediction of overt encephalopathy *Liver*, 22 (3) ; 190-197, 2002
- 32) Ciec̄ko-Michalska I, Senderecka M, Szewczyk J, et.al : Event-related cerebral potentials for the diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Adv Med Sci*, 51 ; 273-277, 2006
- 33) Hollerbach S, Kullmann F, Fründ R, Lock G, et.al : Auditory event-related cerebral potentials (P300) in hepatic encephalopathy-topographic distribution and correlation with clinical and psychometric assessment. *Hepatogastroenterology*, 44 ; 1002-1012, 1997
- 34) 松岡貴子 落合里衣 小出綾香ほか: 劇症肝炎の血漿アンモニア値と脳波および意識レベルの乖離について. *臨床脳波*, 49 ; 207-206, 2007
- 35) 岡崎智治 福武朋子 徳永由里: 肝性脳症における血中 ADAMTS13 の動態 肝性脳症の重症化因子としての意義. *医学検査*, 57 ; 468, 2008
- 36) 高森信岳 藤本修 角典哲ほか: 肝性脳症の神経生理学的検討 体性感覚誘発電位 (SER), 事象関連電位 (P300) を用いて *臨床脳波*, 39 ; 819-825, 1997

- 37) Takamori N, Fujimoto O, Hayami D, et.al:Neurophysiological study on hepatic encephalopathy 脳 21, 1 : 340 1998
- 38) 大田義隆 南野壽重 藤本修ほか: 体性感覚誘発電位に関する研究(第5報) 睡眠のSERに及ぼす影響 大阪府立公衛研所報精神衛生偏 17:1-8,1979
- 39) Taguchi S, Fujimoto O, Takamori N, et.al : Neurophysiological evaluation of Late Paraphrenia—Compariision with chronic Shizophrenia and Dementia of the Alzheimer type Pyschogeriatatrics : 29-38 2003
- 40) Hanatani T, Sumi N, Taguchi S, et.al : Event-related potentials in panic disorder and generalized anxiety disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 59:83-88, 2005
- 41) 花谷 隆志 近藤真前 高森信岳ほか: 職場不適應症の治療 神経症水準患者の自己心理学的疾病モデル 住友病院医学雑誌 5 1-14 2008