

症 例 報 告

肝性脳症「猪瀬型」の2例

—特に血漿アミノ酸分析について—

Two Cases of Inose Type of Hepatic Encephalopathy
—With special reference to analysis of free amino acid in plasma—

東京医科大学霞ヶ浦病院神経科

河北英詮 池内憲夫 森里 彌

同 内科

滝沢秀樹 若松伸二 永山佳央

はじめに

反復する意識障害と多彩な精神・神経症状を示し、脳・肝に病理組織所見を有する一群の症例について、猪瀬¹⁾(1950)は肝脳疾患特殊型の概念を提唱した。また Sherlock²⁾(1954)らは、肝障害と精神症状をもつ症例で、門脈側副路の存在のために、腸管から吸収された含窒素物質が根拠となって精神・神経症状が引き起こされるとして Portal systemic encephalopathy の概念を提唱した。その後 Baltzan³⁾(1957)の自験例の検討により両者は同一の病態として考えられるに至った。その後、本症が相次いで報告され、狭義の肝性昏睡までを含めて肝脳疾患特殊型は肝性脳症と呼ばれる⁴⁾に至り、異常行動、精神症状を含めた意識障害の程度により I~V 段階に分類されている⁵⁾。本症の成立機序については偽性神経伝達物質説、アンモニア説、低級脂酸説、GABA 説、多因子説などがある。本症例については、アミノ酸分析に焦点を当て、その結果について若干の考察を行った。

症 例

症例 1 45歳、男性。家族歴に特記事項はない。既往歴、昭和57年3月と6月に肝障害にて、各40日間入院している。

現病歴：昭和58年5月頃より、不眠、忙呼、頭重感、涙もろさ、全身倦怠があり、同年7月当脳神経外科受診、せん妄、羽ばたき振戦、肝機能障害を認めた。同年10月当神経科を受診、表情は忙呼として動作緩慢、領解不良、軽度失見当識、羽ばたき振戦、眼球結膜の軽度黄疸色を認め、既入院した。入院中検査所見は軽度~中等度の肝機能障害、血中アンモニアは126~288 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を変動しつつ改善。脳波所見も θ 波中心に、3~4 Hz 高振巾の徐波を認めたが、次第に改善された。入院27日目に退院。退院後は自宅療養、軽い運動と昼寝を日課としていた。再入院、昭和59年2月、数日前より会話を纏りがなく、応答も要を得ない。入院時は忙呼として多幸的、領解悪く、失見当を認めた。脳波所見も5~7 Hz の徐波中心で α 波の出現は貧困である。血中アンモニアは211 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と高値。肝機能障害があり、ときに全身倦怠感、腹部膨満感、腹痛を訴

(1990年2月2日受付, 1990年2月23日受理)

肝性脳症「猪瀬型」(hepatic encephalopathy [Inose type]), 血漿アミノ酸分析 (analysis of free amid acid in plasma), 偽性神経伝達物質 (false neurotransmitter)

表1 症例1, 2の血漿アミノ酸分析値と他の検査所見

アミノ酸名	※基準値 n mol/ml (M±2SD)	測定値 (症例1)						※※基準値 n mol/dl	測定値 (症例)	
		58.10.05	58.11.15	59.02.15	59.03.26	59.04.03	59.04.10		1.03.13	1.03.15
Phosphoserine	4.95- 21.07	10.86	9.80	8.92	21.57 H	12.89	11.24	42-77	55.1	39.1 L
Taurine	31.25- 96.93	50.30	58.49	51.66	51.53	50.07	57.64	2.5イカ	TR	TR
Phosphoethanolamine	0.00- 7.60	0.00	6.08	2.01	2.00	3.06	4.47	3200-8700	5985.6	5347.2
Urea	3358.37- 6660.33	2977.10 L	2084.72 L	5877.89	3367.72	2643.75 L	4079.19	3.9-6.7	5.5	3.8 L
Aspartic acid	0.00- 0.28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.88 H	25イカ	TR	TR
Hydroxyproline	0.00- 7.29	0.00	10.51 H	0.00	13.07 H	0.00	0.00	110-240	160.5	172.3
Threonine	96.68- 197.92	234.48 H	174.91	150.41	134.71	156.98	199.88 H	98-210	192.6	219.2 H
Serine	78.32- 175.36	192.27 H	174.13	151.34	150.02	155.49	195.67 H	44-79	51.7	49.5
Asparagine	47.10- 96.06	101.69 H	129.20 H	109.57 H	137.28 H	103.86 H	140.57 H	14-59	40.9	14.4
Glutamic acid	437.67- 802.15	851.59 H	993.56 H	825.89 H	824.96 H	843.34 H	850.05 H	560-890	818.1	911.9 H
Sarcosine	0.00- 6.20	0.00	0.00	0.00	0.00	11.45 H	16.30 H	TR	TR	ND
α-amino adipic acid	0.00- 0.00	0.00	0.00	1.53 H	0.00	0.00	0.00	ND	ND	ND
Proline	103.48- 307.00	242.41	285.78	250.33	229.24	209.26	243.81	110-310	211.1	296.7
Glycine	128.73- 404.97	332.11	274.98	293.34	295.58	291.81	360.18	180-370	345.0	338.4
Alanine	217.82- 590.78	487.20	588.87	499.54	429.75	356.22	423.26	280-650	358.7	515.1
Citrulline	17.35- 63.07	43.10	56.72	51.69	66.58 H	58.78	58.66	22-52	40.8	47.1
α-aminobutyric acid	12.69- 30.57	29.65	13.94	23.17	10.46 L	19.89	20.25	12-35	14.4	12.2
Valine	173.36- 352.96	190.89	174.41	123.00	163.85 L	147.49 L	142.12 L	180-370	270.7	385.2 H
Cystine	32.33- 69.21	59.41	61.68	62.48	51.29	56.24	67.08	37-63	40.3	31.6 L
Homocitrulline	0.00- 0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	ND	ND	ND
Methionine	11.56- 44.36	77.86 H	65.41 H	52.69 H	35.33	60.72 H	58.89 H	21-40	33.9	33.5
Cystathionine	0.00- 5.27	0.00	2.56	1.24	1.40	2.30	1.40	ND	ND	ND
Isoleucine	42.07- 104.83	60.07	55.14	27.96 L	48.46	39.79 L	45.07	43-110	38.7 L	55.0
Leucine	95.17- 192.17	115.99	91.31 L	54.40 L	104.35	83.76 L	83.07 L	88-200	80.5 L	92.6
Tyrosine	47.91- 86.99	205.77 H	201.44 H	180.59 H	176.60 H	183.56 H	194.84 H	48-95	59.1	39.9 L
β-alanine	0.00- 0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	TR	ND	ND
Phenylalanine	44.26- 76.74	91.91 H	89.24 H	90.89 H	80.65 H	91.65 H	101.77 H	50-83	55.7	35.7 L
γ-aminohydroxy acid	0.00- 2.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	ND	ND	ND
γ-aminobutyric acid	0.00- 0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	ND	ND	ND
Monoethanolamine	0.00- 0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.6-8.3	10.3 H	10.9 L
Hydroxylsine	0.00- 0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	ND	ND	ND
Oraithine	38.64- 109.16	87.44	101.48	65.83	159.34 H	95.06	92.61	40-100	106.9 H	58.0
Creatinine	0.00- 0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	27イカ	ND	ND
1-methylhistidine	0.00- 12.17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	75-110	103.9	90.8
Histidine	70.10- 101.34	106.46 H	118.88 H	108.58 H	84.28	89.40	119.86 H	150-260	199.9	201.7
Lysine	149.17- 258.49	228.95	194.97	158.04	115.31 L	147.52 L	241.61	7.8イカ	ND	TR
3-methylhistidine	0.00- 12.97	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	39-76	35.9 L	46.1
Tryptophan	37.26- 90.30	87.11	79.61	64.12	65.24	60.72	92.49 H	ND	ND	ND
Asnerine	0.00- 0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	ND	ND	ND
Carnosine	0.00- 0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	ND	ND	ND
Arginine	67.26- 133.42	212.24 H	206.51 H	185.07 H	513.90 H	378.93 H	253.17 H	70-160	112.9	161.2 H
BCAA/AAA比	2.67- 4.87	0.95 L	0.50 L	0.30 L	0.59 L	0.45 L	0.43 L		3.40	7.04 H
NH ₃ μg/dl	30-86	6日, 211H	14日, 288H	17日, 101H	27日, 162H	182 H	257 H	11日, 264H	115H	115H
総ビリルビン mg/dl	0.2-1.0	6日, 3.1H	14日, 2.4H	20日, 2.3H	28日, *	I-II	16日, 1.5H	11日, 1.7H	20日, 0.7H	0.7H
E EG 除液化		4日 *	14日 ±	20日 *	28日 *	I-II	9日 #	10日 #	14日 +	
昏睡度 (厚生省'81)	I-V	II	I	I-II	I-II	I-II	II	II	II	I

※: 当神経科による基準値、正常男子20例、20-40歳、JLC-200A使用。 ※※: SRLによる。 H: 高値、L: 低値。

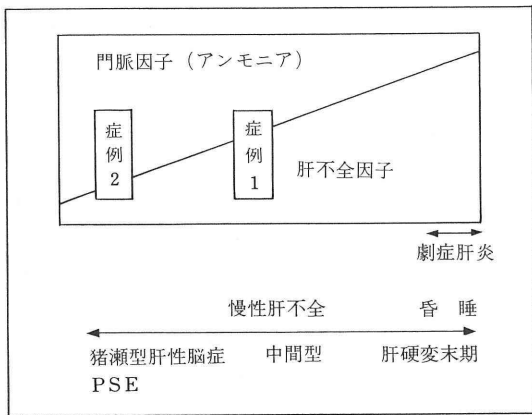


図1 肝性脳症発現機序

えた。4月■は「トイレはどこだっけ」と失見当、翌■はトイレを探しに点滴をつけたまま徘徊、尿失禁を認めた。当日、三相波脳波所見と羽ばたき振戦が目立った。5月■は「こんな暑い時にストーブをつけ、こんな部屋は気味悪くて入れ

ない」と院外に出ようとするなど異常言動を認められた。その後も一進一退を繰り返しながら、6月■に軽快退院した。

症例2 61歳、女性。家族歴に特記すべきことはない。既往歴 昭和63年4月検診にて軽度肝機能障害を指摘されている。

現病歴: 平成元年1月■, 目がとろんとして、一点を注視, 起床不能となった。翌■救急患者として近医受診, 翌■も同様に傾眠となり, 某病院に10日間入院, 回復退院した。■, 再度傾眠状態となり某病院に入院, 手指振戦があり抑制して点滴を施行, 20日目に退院した。しかしまたも悪化, 箸が使えない, 庭に出て排便。「トイレに行く」と炊事場に行くなど異常言動が認められ, 当神経科を紹介された。3月■車椅子にて受診, 忙呼として, 表情に乏しく, 顔面蒼白, 「よくよく頭が悪くなった」と笑い, 多幸的である。失見当識があり, 自宅の電話番号も忘れ, 計算なども不可能となり, かつ軽い羽ばたき振戦も認められた。2日後の3月

■に入院した。失見当識、失調歩行となり、脳波は5~7 Hzの徐波、肝機能は GOT 119, GPT 87, 総ビリルビン 1.7 mg/dl と軽度の障害であったが、血中アンモニアは 264 μ g/dl と高値であった。入院数日間は羽ばたき振戦、傾眠、了解困難にて点滴施行も困難な状態であった。しかし10日後には正常レベルまで回復した。腹部エコーおよび腹部血管撮影により門脈左肝静脈短絡が判明した。アミノ酸分析値、その他の検査所見は症例1とともに表1に示し、結果を示しつつ考察を加えた。

考 察

先ず表1、症例1については2回の入院を通して、合計6回の血漿アミノ酸分析が行われた。共通した所見として高値(H)を示したものはアスパラギン(Asn)、グルタミン(Gln)、メチオニン(Met)、ヒスチジン(His)、アルギニン(Arg)そして芳香族アミノ酸(AAA)であるチロシン(Tyr)、フェニールアラニン(Phe)であった。一方低値(L)を示したものはバリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)であった。したがってFischer比つまりBCAA/AAAモル比は、その正常値2.7~4.9に比して0.1と低値を示しており、肝性脳症時の所見に符合する。ところで脳内動態については、アミノ酸代謝異常ないし神経伝達物質説は次の様に理解されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。中性アミノ酸は血液脳関門において、互いに競合する共通の輸送担体を介し脳内に移行する。肝性脳症時には血中BCAA(Val, Leu, Ile)の減少とAAA(Phe, Tyr)の増加が相俟って脳内AAA濃度を増加する。AAAはカテコールアミン、すなわちドパミン(DA)やノルアドレナリン(NA)の、またTrpはセトロニン(5-HT)のそれぞれ前駆アミノ酸であることから、肝性脳症時には、神経伝達物質であるこれらモノアミンの代謝異常が存在し、脳症発現の一因と考えられている。FischerおよびBaldessarini⁹⁾はPheの増加によりTyrの水酸化が障害されるため、DAやDAの合成が低下し、加えて、Phe, Tyrより直接に脱炭酸、さらには β 水酸化され、為性神経伝達物質であるphenylethanolamineやoctopamineが産出され、その結果、脳の活性パターンに影響を与えられ、肝性脳症が発現すると考えた。また高アンモニア血症は筋におけるBCAAの代謝を亢進させ、血中BCAAの減少

をきたし、この時の脳内グルタミンの増加とその脳外への排除が、中性アミノ酸の脳内進入と共役的に働き、脳内AAAの増加はいつそう顕著になると言われている¹⁰⁾。症例1では尿素サイクルに関与するアルギニン、アスパラギン値の上昇が認められるが、近年このサイクルの酵素異常を伴った高シトルリン、高アンモニア血症を示す肝性脳症猪瀬型を呈する症例が報告されている^{11)~15)}。これらアミノ酸代謝障害との関連についても更に検討が必要である。図1は肝性脳症発現機序の模式図である⁴⁾¹⁶⁾。左側は肝性脳症「猪瀬型」とかportal systemic encephalopathy(PSE)と呼ばれる病態で、重篤な肝障害はなく、昏睡はもっぱら門脈血が肝をシャントして大循環へ流入して発現する。原因物質はアンモニアと考えられ、海馬などの大脳辺縁系に作用して意識障害をおこすと考えられている。他の一つは図の右側で劇症肝炎や末期の肝硬変の場合で、この場合は肝で代謝されず血中、脳中に蓄積される肝不全因子の役割のほうが大きくなる。この肝不全因子としては、アミノ酸、アミン類、メルカプタン、低級脂肪酸、ある種の神経伝達物質が想定されている。本2症例をちなみに図1にプロットすると、症例1は肝不全因子として図の中間に、症例2はアンモニア因子として図の左側にプロットされることになる。いずれにしても本症発現機序には複数以上の要因が微妙に絡み合い、確証はなく仮説の域を出ていない。

ま と め

肝性脳症「猪瀬型」の典型的な2症例について血漿アミノ酸分析結果を中心に述べた。

1. 症例1はアミノ酸代謝異常を伴い、アミン代謝異常説ないし偽性神経伝達物質説を充分納得させる症例であった。これに対して症例2は高アンモニア血症を示したものの一貫したアミノ酸代謝異常は認められなかった。

2. 以上により臨床的には典型例であっても発現機序には大きな差異があり単一要因では説明不可能な要因があるものと思われた。

文 献

- 1) 猪瀬 正: 肝脳変性疾患の一特殊型. 精神神経誌 60: 245~268, 1950
- 2) Sherlock, S. et al.: Portal systemic encephalopath-

y. *Lancet* **2**: 453~457, 1954

3) Blatzan, M.A., Olszewski, J. & Zervas, N.: Chronic porto-hepatic encephalopathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **16**: 410~421, 1957

4) 木谷威男: 肝不全. *日内会誌* **49**: 351~353, 1960

5) 橋本 修, 武藤泰敏: <Metabolic Encephalopathy と意識障害>肝性脳症. *内科* **51**: 837~844, 1983

6) 平山千里, 陶山和子: 門脈大循環性脳症の成立機序. *臨床消化器内科* **2**: 887~894, 1987

7) 鎌田振吉: 肝不全とアミノ代謝. *日本臨床* **40**: 798~803, 1982

8) 佐藤祐造: 重症肝疾患のアミノ酸代謝異常: 分枝アミノ酸 BCAA と芳香族アミノ酸 AAA. *日本臨床* **40**: 776~783, 1982

9) Fischer JE, Baldessarini RJ: False neurotransmitter and hepatic failure. *Lancet* **2**: 75~79, 1971

10) James JH et al.: Hyperammonemia, plasma amino acid transport—a unified theory of portal-systemic encephalopathy—. *Lancet* **2**: 772~775, 1979

11) 今西康二 他: Citrullinemia を伴った若年性肝脳疾患. *臨床神経* **16**: 389~397, 1976

12) 小西博行 他: ヒステリー症状を呈した高シトルリン血症を伴う若年性肝脳疾患の 1 症例. *精神医学* **26**: 1219~1223, 1984

13) 宮腰 孝 他: 猪瀬型肝脳疾患とシトルリン代謝異常. *神経化学* **7**: 88~91, 1968

14) 佐伯武頼: 日本における高シトルリン血症の酵素学的解析. *生化学* **54**: 435~443, 1982

15) 矢島義昭: 尿素サイクルの異常による高アンモニア血症とその治療. *日本臨床* **40**: 805~809, 1982

16) 与芝 真: 肝性昏睡. *内科* **60**: 478~482, 1987

(別刷請求先: 〒 300-03 稲敷郡阿見町中央 3-20-1
東京医科大学霞ヶ浦病院神経科 河北英詮)