

生体肝移植によりパーキンソニズム，認知機能の 著明な改善をみとめた肝脳変性症の1例

石原 哲郎¹⁾ 伊藤 瑞規¹⁾ 渡辺 宏久¹⁾
石上 雅敏²⁾ 木内 哲也³⁾ 祖父江 元^{1)*}

要旨：症例は53歳女性である。37歳時に健診にて肝機能異常を指摘，原発性胆汁性肝硬変と診断された。52歳ごろより頻回に転倒し，家事の段取りができなくなった。当院受診時，仮面様顔貌，四肢固縮，姿勢反射障害をみとめた。MMSEは28点，視覚性再生，符号，Trail Making Testなどでいちじるしい低下がみられた。MRI T₁強調像では両側淡蒼球のみならず広範囲に高信号をみとめ，肝脳変性症と診断し7カ月後に生体肝移植施行された。術後6カ月で歩行，認知機能は改善し，T₁高信号は軽減した。肝脳変性症にともなうパーキンソニズムと認知機能低下は肝移植により早期より改善しようと考えられた。

(臨床神経 2012;52:581-584)

Key words：肝脳変性症，肝硬変，肝性脳症，肝移植，パーキンソニズム

肝脳変性症は，Victorらによって最初に纏められた肝硬変患者にみられるパーキンソニズムや認知機能障害を特徴とする症候群である¹⁾。今回われわれは原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC) に生じた肝脳変性症に対し，生体肝移植が著効した1例を経験し，移植前後で神経学的所見，認知機能検査，頭部MRIを比較・検討することができたため報告する。

症 例

症例：53歳女性

既往歴：37歳時に肝機能異常を指摘。肝生検と抗ミトコンドリア抗体M2陽性にてPBCと診断。

生活歴：飲酒歴，喫煙歴なし。

現病歴：2009年夏頃より頻回に転倒するようになり，車の自損事故もおこした。2010年2月頃から徐々に家事の段取りができなくなり，3月には自力でおき上がれなくなり，10月に生体肝移植目的にて当院入院となった。

入院時現症：身長：152.6cm，体重：55kg，血圧：98/59 mmHg，脈拍：88bpm(整)，呼吸：15回/分。黄疸(+)，浮腫：軽度両下肢，腹部：平坦・軟，圧痛なし。神経学的所見では脳神経に異常なく眼球運動正常，運動系は四肢筋力正常。歩行は小股で緩慢であった。仮面様顔貌，体幹を除く四肢に鉛管

状固縮，後方への易転倒性，流延など著明なパーキンソニズムをみとめた。UPDRSではパート1：7点，パート2：23点，パート3：27点であった。協調運動，腱反射，感覚系に異常はなかった。認知機能検査ではMMSEは28点であったが，視覚性再生(WMS-R)即時再生：29(10パーセントイル)，遅延再生：6(1パーセントイル)，符号：46(評価点3)，Trail Making Test part A (TMT-A)：98.55秒(<48.8秒)など記憶・遂行機能低下がみられた。

入院時検査所見：末梢血はWBC：4,200/ μ l，Hb：9.7g/dl，Plt：13.9万/ μ lであった。生化学的検査ではAlb：2.2g/dl，Tbil：2.6mg/dl，Dbil：1.6mg/dl，AST：83IU/l，ALT：43 IU/l， γ GTP：118IU/lと肝機能障害をみとめた。起床時空腹時血清NH₃は270 μ g/dlと上昇していた。凝固系ではPT-INR：1.19と軽度高値であった。Mnは0.4mg/dlと正常であった。抗ミトコンドリア抗体M2：(+)，抗核抗体：(-)，IgG：2,703mg/dl，IgA：676mg/dl，IgM：493mg/dlであった。腫瘍マーカーはAFP：4ng/ml，CEA：2.9ng/ml，CA19-9：19U/ml，CA125：19.3U/mlであった。

上部消化管内視鏡では食道静脈瘤をみとめ，腹部エコーでは肝硬変像がみられた。腹部造影CTでは脾腫，脾腎シャントをみとめた。

頭部MRIでは両側歯状回，第四脳室周囲，両大脳脚，両淡蒼球，被殻にT₁高信号をみとめた。頭部MRAは正常であっ

*Corresponding author: 名古屋大学医学部大学院医学系研究科脳神経病態制御学神経内科学〔〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町〕

¹⁾名古屋大学医学系研究科神経内科学

²⁾同 消化器内科学

³⁾同 移植外科学

(受付日：2011年8月22日)

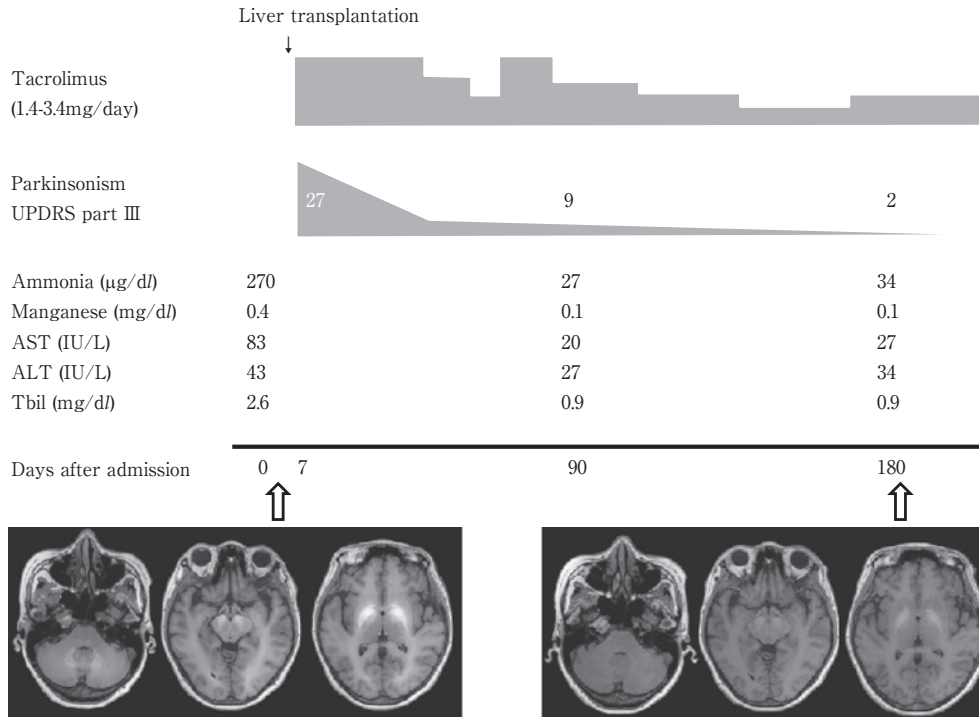


Fig. 1 Clinical course.

After liver transplantation, clinical symptoms and liver function improved immediately and liver function improved. Brain MRI (T₁ weighted images) in this patient showed hyperintensities in bilateral globus pallidus, putamen, dentate nucleus and cerebral peduncle. Post-liver transplantation images showed a decrease in the area of hyperintensity.

た。脳波では徐波化をみとめ、三相波はみられなかった。

入院後経過 (Fig. 1) : 末期肝硬変があり、著明なパーキンソニズム呈し、特徴的な頭部 MRI 変化をみとめたため肝脳変性症 (hepatocerebral degeneration) と診断した。その後神経症状は内科的治療により改善せず、肝機能増悪とともに悪化がみとめられた。2010 年 10 月院内肝移植適応委員会で承認され、長女をドナーとして生体肝移植を施行した。

移植 1 カ月後にはパーキンソニズムは劇的に改善し、6 カ月後の評価時には UPDRS パート 1・2 とともに 0 点、パート 3 も僅かな転倒性のみ残存し 2 点となった。認知機能では視覚性再生即時再生 : 36 (32 パーセント)、遅延再生 : 35 (54 パーセント)、符号 : 72 (評価点 8)、TMT-A : 42.74 秒など記憶・遂行機能も改善した。腹部造影 CT では脾腎シャントや胃周囲静脈拡張の径は縮小傾向となった。MRI T₁ 高信号領域も著明に縮小した (Fig. 1)。肝機能は正常化し、起床時空腹時血清 NH₃ も 46 μg/dl と正常化し、血清 Mn 濃度は 0.1 mg/dl と減少した。術後自立した日常生活を送っている。

考 察

本症例は、重度のパーキンソニズムと認知機能障害をみとめた肝脳変性症患者に肝移植が奏功した 1 例である。

肝脳変性症の診断基準は存在しないが、末期肝硬変患者に無動や固縮などのパーキンソニズム、失調やジストニア、認知

機能障害などの神経症候をみとめ、頭部 MRI で淡蒼球を中心とした T₁ 高信号を確認することにより診断されることが多い。報告により有病率は様々であるが、肝硬変患者の 1~2%、移植待機患者の 20~90% に生じるとされる²⁾³⁾。原因として、基底核に沈着した Mn の神経毒性による酸化ストレス、シナプス後ドーパミン D₂ レセプターの変性が推測されているが完全には解明されていない⁴⁾。

近年、肝脳変性症の頭部 MRI 所見として淡蒼球のみならず、他部位への T₁ 高信号の広がり重要であると報告されている¹⁾。本症例においても移植前では淡蒼球以外に被殻や小脳歯状核など広範な病変をみとめ、移植後には神経症状、認知機能の改善にともない、T₁ 高信号を呈した領域の縮小をみとめた。この MRI 変化は既報告と一致し、症状の変化と並行して改善しており、肝脳変性症の病態を考える上で非常に興味深い結果であった。T₁ における変化は脳局所の Mn 濃度との関連が指摘されているが、本症例では移植前後で血中 Mn 濃度は正常範囲内であり、血中濃度との関連についてはさらなる検討が必要であると考えられた。

肝脳変性症にともなうパーキンソニズムの治療として抗パーキンソン病薬などの内科的治療の効果は非常に限定的である²⁾。今回、肝脳変性症に対し生体肝移植をおこない、神経症状の劇的な改善を経験した。肝脳変性症による画像変化および神経学的所見が肝移植により改善するという報告は我が国においてはしらべえたかぎりみとめなかった。Table 1 に

Table 1 Cases of hepatocerebral degeneration with liver transplantation.

Citation number/year, /Y Age/sex, Y/	4)/2011			5)/2010			6)/2006	7)/2005	8)/2002	9)/1990	this case
	59/M	51/M	49/M	68/M	74/F	46/M	47/F	62/F	44/M	44/F	53/F
Number of HE	++	+	+++	-	++	+++	+++	u	-	+++	++
Underlying etiology	HCV+Etoh	HBV	Etoh	Virus	Virus	Hem	HCV	HCV	U	U	PBC
Symptoms											
Duration of symptoms, mo	36	26	12	U	U	U	U	12	15	U	14
Symmetry/asymmetry	U	U	U	A	S	S	S	U	A	S	S
Tremor	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-
Rigidity	U	U	U	+	-	+	-	-	+	+	+
Bradykinesia	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+
Dysarthria	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-
Ataxia	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
Dystonia/dyskinesia	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-
Cognitive deficits	+	+	+	-	-	-	U	U	U	+	+
Memory	+	+	+	U	U	U	U	U	U	+	+
Attention	+	+	+	U	U	U	U	U	U	+	+
Visuospatial	+	+	+	U	U	U	U	U	U	+	+
MRI											
T1 hyperintensity of basal ganglia	+	+	+	+	+	+	+	+	U	U	+
Response to LT											
Rcovery of symptoms	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Rcovery of cognitive function	+	+	-	-	-	-	U	U	U	+	+
Improvement of hyperintensity	+	+	+	-	-	-	+	U	U	U	+

Abbreviations: HE, Hepatic encephalopathy; 0, none; +, 1; ++, 2-5; +++, 6<. HCV, Hepatitis C; Etoh, Alcoholic hepatitis; Virus, Virus hepatitis; Hem, Hemochromatosis; PBC, Primary biliary cirrhosis; U, unknown; A, Asymmetry; S, Symmetry; -, none; +, positive.

海外における改善例の報告をまとめた (Table 1). 一方 Fernandez らは移植によりパーキンソニズムに改善はみられなかった3名の肝脳変性症を報告し⁵⁾, 術後新規の portosystemic shunt が出現したためと考察している. また Servin-Abad らは肝移植術後, 神経症状が一旦改善し, 11 カ月後にグラフトに慢性拒絶反応と肝硬変がおこり, 再度神経症状の増悪した1例を報告している⁶⁾. しかしながら本症例においては腹部 CT では術後も胃食道側副血行路, 脾腎シャントが残存していたが神経症状は劇的に改善した. 以上より術後の portosystemic shunt シャントの有無より移植後の肝機能が安定し, アンモニアをはじめとした肝代謝物質の血中濃度が継続して低下していることが神経症状の改善に寄与する可能性が示唆され, 注意深いフォローアップが必要である. 今後我国においても移植医療が拡大すると考えられ, 重度のパーキンソニズムをみとめる肝脳変性症であっても肝移植により完治する可能性があり, さらなる症例の蓄積が必要であると考えられた.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

1) Victor M, Adams RD, Cole M. The acquired (non-Wilsonian) type of chronic hepatocerebral degeneration. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:345-396.
 2) Ferrara J, Jankovic J. Acquired hepatocerebral degeneration. *J Neurol* 2009;256:320-332.

3) Burkhard PR, Delavelle J, Du Pasquier R, et al. Chronic parkinsonism associated with cirrhosis: a distinct subset of acquired hepatocerebral degeneration. *Arch Neurol* 2003;60:521-528.
 4) Stracciari A, Baldin E, Cretella L, et al. Chronic acquired hepatocerebral degeneration: effects of liver transplantation on neurological manifestations. *Neurol Sci* 2011;32:411-415.
 5) Fernandez-Rodriguez R, Contreras A, De Villoria JG, et al. Acquired hepatocerebral degeneration: clinical characteristics and MRI findings. *Eur J Neurol* 2010;17:1463-1470.
 6) Servin-Abad L, Tzakis A, Schiff ER, et al. Acquired Hepatocerebral degeneration in a patient with HCV cirrhosis: Complete resolution with subsequent recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1161-1165.
 7) Papapetropoulos S, Singer C. Management of the extrapyramidal syndrome in chronic acquired hepatocerebral degeneration (CAHD). *Mov Disord* 2005;8:1088-1089.
 8) Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. Reversal of parkinsonism following liver transplantation. *Neurology* 2003;60:519.
 9) Powell EE, Pender MP, Chalk JB, et al. Improvement in chronic hepatocerebral degeneration following liver transplantation. *Gastroenterology* 1990;98:1079-1082.

Abstract**A case of acquired hepatocerebral degeneration with prominent improvement of parkinsonism and cognitive deficits after living-donor liver transplantation**

Tetsuro Ishihara, M.D.¹⁾, Mizuki Ito, M.D.¹⁾, Hirohisa Watanabe, M.D.¹⁾,
Masatoshi Ishigami, M.D.²⁾, Tetsuya Kiuchi, M.D.³⁾ and Gen Sobue, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

A 53-year-old woman visited us for a neurological consultation before her liver transplantation. She had a history of primary biliary cirrhosis that began at 37 years of age. She showed falling episodes and met with a traffic accident at 52 years old. Since then, her symptoms had worsened. The neurological examination showed masked face, rigidity on bilateral arms and legs, and lack of balance. Her Mini-Mental State Examination Score was 28/30, but she suffered from loss of memory and had trouble with executive function in detailed examinations. Her T₁ weighted image showed hyperintensity in bilateral globus pallidus, putamen, dentate nucleus and cerebral peduncle. There was a significant improvement in intellectual function and neurological signs 6 months after her orthotopic liver transplantation. In addition, post-liver transplantation images showed a decrease in the area of hyperintensities. This case suggests that even in a patient with severe liver cirrhosis a complete cure of neurological manifestations can be obtained after the liver transplantation.

(Clin Neurol 2012;52:581-584)

Key words: hepatocerebral degeneration, cirrhosis, hepatic encephalopathy, liver transplantation, parkinsonism
