

## もう怖くない！？門脈体循環シャント結紮後発作症候群の発生機序に関する新しい仮説

酒川 雄右 Yusuke SAKAGAWA<sup>1)</sup>、竹内 景子 Keiko TAKEUCHI<sup>1)</sup>、水田 賢司 Kenji MIZUTA<sup>1)</sup>、  
杉方 秀輔 Syusuke SUGIKATA<sup>1)</sup>、石垣 崇 Takasi ISIGAKI<sup>1)</sup>、鶴海 敦士 Atusi UKAI<sup>1)</sup>、  
真能 敬弘 Takahiro MANOU<sup>1)</sup>、宇野 晶洋 Akihiro UNO<sup>1)</sup>、柴田 幸助 Kosuke SIBATA<sup>1)</sup>、  
嶺井 大輝 Daiki MINEI<sup>1)</sup>、成田 正斗 Masato NARITA<sup>1)</sup>

門脈体循環シャント(以下PSS)の結紮後発作症候群の発生機序は解明されておらず、その予防法も確立されていない。今回我々は結紮後発作症候群の発生機序に関する新しい仮説を立て、その仮説に基づいた結紮後発作症候群の予防法を提示する。

**Key Words** : 門脈体循環シャント、結紮後発作症候群、ベンゾジアゼピン離脱症候群、ジアゼパム

### はじめに

PSS結紮後発作症候群の発生率は、犬で3～7%、猫で8～22%と言われている。症状は多岐にわたり、重症なものは全般発作から死に至る場合と、延命できても運動障害、視力障害、認知障害など重い後遺症が残るケースが多い。

その発生機序は、明らかにされておらず、手術中の低血糖が一因ではないか?と言われてはいるが、発作発生のメカニズムを十分説明するには至っていない。また、発作予防に術前術後のレベチラセタムの投与が効果的であったとの報告もあるが<sup>5)</sup>、術中に厳密な血糖値管理を行い、術前術後にレベチラセタムを投与した症例であっても発作を抑止するに至っていないのが現状である。

結紮後発作症候群に関して周知されている事実は、

1) 結紮後発作症候群でおこる発作とPSSにおける神経症状(肝性脳症)は全く別のものであるという事。

2) 発作の発現が手術直後ではなく、手術後3日(72時間)をピークに起こり易いという事。

3) 若齢症例より高齢症例のほうが発作発生のリスクが高いという事。

4) 部分結紮、アメロイドコンストリクターまたはセロファンバンドによる段階的なシャント血管閉鎖よりも、PSSの症状自体は軽症で完全結紮を実施した症例において発作発生リスクが高いという事である。

今回我々は、犬および猫におけるPSS時の神経症状(肝性脳症)発生メカニズムと、人で報告されているベンゾジアゼピン離脱症候群の発生メカニズムより、PSS結紮後発作症候群の発生機序に関する新しい仮説を立てるに至ったのでその概要を報告する。

**肝性脳症について** : PSSにおける神経症状(肝性脳症)

の一因として、ベンゾジアゼピン受容体アゴニストが増加し、GABAニューロンの神経伝達を増強させ神経機能の抑制が生じることで惹起されるとの説が有力である。その裏付けとして、ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬であるフルマゼニルが肝性脳症を改善することが分かっている。さらに近年の研究では、エンドゼピンと呼ばれるベンゾジアゼピン受容体と結合する内因性物質が発見されており、人の肝性脳症時において血中アンモニア濃度との相関性が報告されている<sup>3,4)</sup>。獣医領域では、1997年にAronsonらによってPSSの犬において、門脈血と末梢血の内因性ベンゾジアゼピン活性が健常犬に比べ高値を示す事が報告されている<sup>1)</sup>。

以上から、PSSにおいて、肝性脳症を発症している場合は、ベンゾジアゼピン系薬を高用量投与された状況と同様な状態におかれていると考えられる。

一方、ベンゾジアゼピンは常用することで容易に相当な程度の耐性が形成される。身体は継続的な薬剤の介在に反応し、薬の作用に打ち勝とうと一連の調整を行う。ベンゾジアゼピンの場合、GABA受容体およびベンゾジアゼピン受容体に代償的变化が起こり、その感度が低下してGABAとベンゾジアゼピンの抑制作用が減弱する。同時にGABAによってコントロールされていた二次系統に変化が起こり、興奮神経伝達物質の活動が回復され、グルタミン酸興奮性の増強がおけるとされている。

PSSにおいて、高齢で無症状の場合は、ベンゾジアゼピン系薬の長期常用で高度な耐性が形成されている状況と同じ状態であると予測される。このような症例においても健常犬と比べ肝臓の代謝機能は低下しているため、体内にはある程度量のベンゾジアゼピン受容体アゴニストが蓄積されていると思われる。しかしながら耐性が優位に作用しているため無症状で経過していると考えられる。

**ベンゾジアゼピン離脱症候群について** : 人では、睡眠障害

<sup>1)</sup> なりた犬猫病院 : 〒475-0061 愛知県半田市一ノ草町201-8

の治療や精神安定剤として、または悦楽目的の違法薬物としてベンゾジアゼピン系薬物の乱用と依存が問題になっており、その離脱時に様々な症状が出る事が分かっている。その離脱症状は精神症状から身体症状まで多岐にわたるが、長期的常用および高用量で症状は重篤となり、特に違法薬物での悦楽的使用者では、治療量よりもはるかに高用量摂取となっていることが多く、離脱反応は激しく痙攣を起こすことがある。

その発生機序は、前述のようにベンゾジアゼピンはGABA阻害を増強する(神経抑制の強化)。長期投与によりこの阻害が継続すると神経適応はこの中枢神経系の抑制強化に対して、GABA阻害の減少とグルタミン酸興奮性の増強によってバランスを取る(耐性の発現)。ベンゾジアゼピンを中断すると神経適応はあらわとなり、神経系の興奮と離脱症状が起こる。離脱時にグルタミン酸系の興奮作用が増加することでキンドリング現象を起こし発作を発現させる。(キンドリングとは、脳の特定部位に痙攣閾値以下の電気刺激を繰り返し与えると、数日後には、脳波に発作波が生じ、次いで行動上のけいれん発作があらわれ、最終的に全般発作になる現象。)

ベンゾジアゼピン系薬の長期的な使用や高用量からの離脱、突然あるいは急速すぎる減量では、その症状は、発作のような致命的なものとなりうる<sup>2)</sup>。

#### PSS結紮後発作症候群の発生機序(新しい仮説):

1. 高齢で比較的軽微なPSS症例は、ベンゾジアゼピン系薬の長期常用の状態と類似しており、体内にはある程度量のベンゾジアゼピン受容体アゴニストが蓄積されているが、耐性が高度に形成されているため無症状である。

2. 手術により完全結紮がなされた場合、肝臓にながれる門脈血流は劇的に改善され、肝臓における代謝機能が一気に回復する。

3. 今まで体内に蓄積されていたベンゾジアゼピン受容体アゴニストが急激に代謝される。

4. 重度なベンゾジアゼピン離脱症候群と同様な病態が発現。

5. キンドリング現象で発作が発現。激しい発作の場合、致死あるいは脳障害(視力障害、認知障害、運動障害)が後遺症として残ってしまう。

#### 今まで不明であった結紮後発作症候群の疑問点への本仮説に基づく回答:

Q. なぜ高齢の方が結紮後発作症候群の発生リスクが高いのか?

A. ベンゾジアゼピン系薬の長期常用と同じような状態に陥っているため、高度な耐性(神経適応)が形成されており、離脱反応が発現しやすい。

Q. なぜ手術後3日をピークとして発作が起こるのか?

A. キンドリング現象における全般発作の発現タイミングが関係している。

Q. なぜ部分結紮やアメロイドコンストリクターまたはセロファンバンドの場合は発作が起きにくいのか?

A. ゆるやかな血流改善により、ベンゾジアゼピン受容体アゴニストも緩徐に代謝されるため、発作に至るほどの離脱症状が起こりにくい。

本仮説に基づく結紮後発作症候群の予防: 本仮説より考え

得る結紮後発作症候群の予防法は、術後にジアゼパムを漸減しながら使用し重度のベンゾジアゼピン離脱症候群を発症させない事である。人におけるベンゾジアゼピン離脱プログラムには主にジアゼパムが使用され、数ヶ月(場合によっては1年以上)かけて実施されている。これほど長期になるのは、不安などの精神症状が問題となり離脱が難しくなるケースが多いためである。動物の場合は、まず神経発作の発現を抑えることを第一目的とし、ここまで長期の離脱プログラムは必要ないと思われる。しかしながら、その用量も期間も目安となるものは無く、今後手探りで見つけて行かなければならない。以下に当院で決定した暫定的な術後投与プロトコルを記載する。このプロトコルは、投与量を動物で一般的に使用される用量を基に設定しているが、高度な耐性が形成されているような場合は、より高用量が必要となる可能性も考えられる。減薬期間に対する根拠は無い。人におけるベンゾジアゼピン離脱プログラムでジアゼパムを使用した場合、その半減期の長さから痙攣発作の発症は極めて稀と言われている<sup>2)</sup>。術後3日をピークに発作が起こり易い本疾患においては、2週間という減薬期間は必要ない可能性も考えられる。また、その適応は肝性脳症の兆候が無いあるいは極軽微で、部分結紮以外のシャント血管の閉鎖処置を行った症例とし、明らかな肝性脳症の兆候がある動物に対してはジアゼパム投与による症状悪化の可能性が考えられるため適応しない事とする。

#### PSS手術後のジアゼパム投与(暫定プロトコル):

Day0(術後夜): 0.5mg/kg

Day1 ~ 3: 0.5mg/kg, BID

Day4 ~ 6: 0.5mg/kg, SID

Day7 ~ 9: 初回投与量の3/4, SID

Day10 ~ 12: 初回投与量の1/2, SID

Day13 ~ 15: 初回投与量の1/4, SID

Day16 ~ : 休薬

## 結 語

今後、当院において臨床症例を重ねていく予定ではあるが、より多くの施設でPSS手術後のジアゼパム投与による発作予防が実施されることで、その有用性が証明されプロトコルが確立され、動物とその家族は、結紮後発作症候群で苦しむこと無く、獣医師は、結紮後発作症候群に怯えること無くPSS手術を実施できる日が来ることを期待する。

さらに将来的には、内因性ベンゾジアゼピン受容体アゴニストの計測が可能な施設と連携するなどして本仮説の立証を目指していきたい。

## 参 考 文 献

- 1) Aronson LR(1997): Vet Surg, 26(3), 189-94
- 2) Ashton CH(2002): BENZODIAZEPINES: HOW THEY WORK AND HOW TO WITHDRAW(aka The Ashton Manual)
- 3) Avallone R(1998): Gut, 42(6), 861-7.
- 4) Malaguarnera G(2015): World J Gastroenterol, 14, 21(30), 9103-10.
- 5) Flyer JK(2011): J Vet Intern Med, 25(6), 1379-1384.