

# 劇症肝炎の一例検例

— 神経学および神経病理学的観察 —

川崎医科大学 内科

仲田 清剛, 寺尾 章

荒木 淑郎

同 病理

調 輝男, 中川 定明

(昭和49年11月30日受付)

## An Autopsied Case of Fulminant Hepatitis

—Neurological and Neuropathological Reviews—

Seigo Nakada M. D., Akira Terao M. D.

and Shukuro Araki M. D.

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Teruo Shirabe M. D. and Sadaaki Nakagawa M. D.

Department of Pathology, Kawasaki Medical School

(Accepted on Nov. 30, 1974)

22歳の女性で昏睡中, **decerebrate rigidity** と著明な低血糖を示した劇症肝炎の一例検例を報告した。剖検上, 脳重量は1,720gで肉眼的に脳浮腫が著明であったが, **herniation** の所見はなかった。鏡検上, 大脳や小脳の神経細胞はすべて萎縮していた。しかし **Alzheimer II** 型のグリア細胞はみられなかった。神経学的症状や徴候, 神経病理学的所見についての文献上の考察を2, 3加えた。

An autopsied case of a 22-year-old female who showed deep coma with decerebrate rigidity and profound hypoglycemia in fulminant hepatitis was reported. At autopsy the brain weighed 1,720 gr and was markedly edematous with no evidence of herniation. Microscopically, all nerve cells were atrophied in the cerebrum and cerebellum. But Alzheimer's type II glias were never seen. Neurological symptoms, signs and neuropathological findings in the literature were reviewed and some discussions were made.

### 1. はじめに

遺伝性および続発性肝疾患,あるいはportal-systemic shunt 後に多彩な精神症状のほか,

病的反射の出現, 羽ばたき振戦, ときにはけいれんなどの神経症状を呈することが多い。

最近, 私共は劇症肝炎の経過中に意識障害の他に著明な低血糖と decerebrate rigidity を

呈した1症例を観察したので、その臨床経過と剖検所見とくに脳所見を報告し、若干の文献的考察を加える。

2. 症 例

症 例：22歳，女性，事務員，No. C 86900

主 訴：意識障害と高熱

家族歴：特記すべき事項はない。

既往歴：輸血の既往はなく，最近肝炎患者との接触もない。飲酒歴もない。

現病歴：昭和47年6月29日より4日間，38°Cの発熱と嘔吐が続き，7月1日某医にて腎盂腎炎と診断され治療をうけたが，その際抗生物質などの投与はうけていない。7月3日，深夜，急に発熱は39°Cに上昇し，意識障害がおこったので川崎医大附属川崎病院へ救急患者として入院した。

入院時現症：入院時意識は半昏睡状態で，皮膚には黄疸はなく，脈搏は1分間120で整，血圧は142/60 mmHg。体温は39.5°C，呼吸は1分間42で浅く早い。肝性口臭はなかった。肺肝境界は第6肋間で腹部で肝を触れず，腹水もなかった。胸部所見に異常なく，その他出血傾向

は認められなかった。

神経学的には徴候に左右差はなく，四肢深部反射は亢進し，両側に Babinski 徴候があり，項部硬直，Kernig 徴候はなかった。上下肢共に弛緩性だが，疼痛刺激に対し，数秒間うなり声をあげると共に上方を凝視し，同時に項部は硬直し，両腕は伸展，手は屈曲回内し，下肢を伸展するいわゆる decerebrate rigidity の姿

Table 1. Laboratory data on admission

- 1) CBC ; RBC : 400 x 10<sup>4</sup>/cmm  
WBC : 30,700 Plt : 90/10 OIF
- 2) Urinalysis ; Sp.gr. 1024 Protein (+)  
Sugar (-)
- 3) Hemorrhagic tendency ; PPT 51.9 (31.6)sec  
PTT 133.5 (28.6)sec  
Bleeding time > 10min fibrinogen 147 mg/dl
- 4) Blood chemistry ;  
B. Sugar : 11mg/dl T. Bil 10.2mg/dl  
GPT 303u GOT 177u CCFT 3+  
ChE 0.27 ΔpH Al.ph. 47 LAP 67  
NPN 76 Creatinin 2.7 BUN 11  
LDH 1,600 (3.4.5.↑)
- 5) mineral, blood gas  
Na 135 K 5.5 Cl 97 P<sub>i</sub> 1.3 Ca 4.4  
PH 7.412 PaO<sub>2</sub> 260 PaCO<sub>2</sub> 17.6
- 6) Au-antigen : negative  
Virus-titer : normal  
Blood culture : negative
- 7) CSF I.P. 210mmH<sub>2</sub>O → F.P. 150mmH<sub>2</sub>O  
-3ml  
Cell count 4/3 (Mono 100%)  
Protein 14 mg/dl  
Sugar 5 mg/dl  
Cl<sup>-</sup> 135 mEq/l

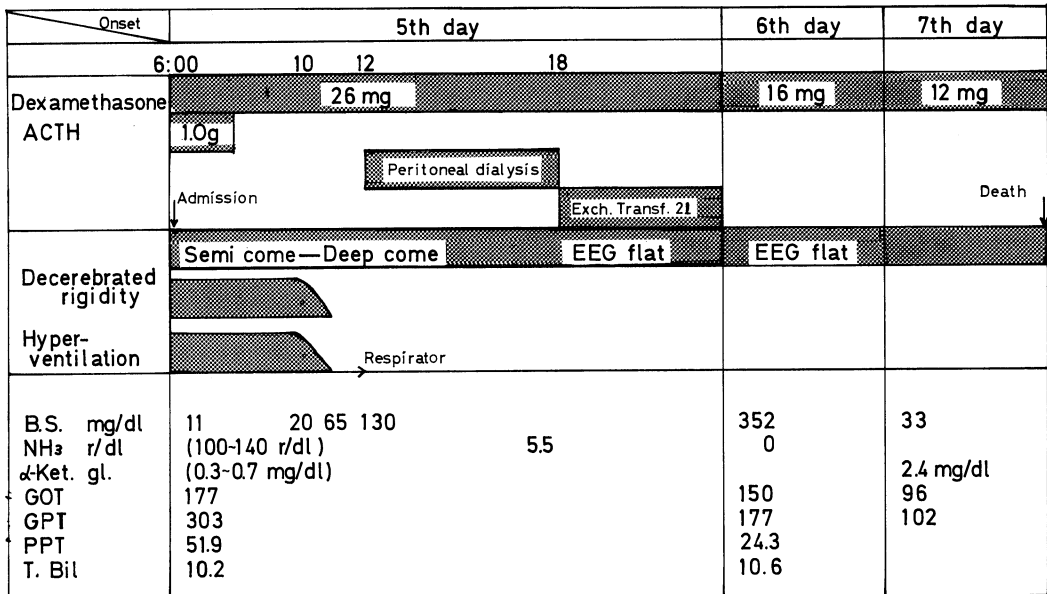


Fig. 1. Clinical course & laboratory data

勢がみられた。しかし後弓反張は認められなかった。このような decerebrate rigidity は深昏睡に至るまで8時間程、自発的にも数秒間の持続で反復して数回観察された。対光反射は保たれ、脳神経障害がない為、metabolic coma が示唆された。

入院時検査成績：検査成績では Table 1 に示すように、著明な白血球増多と plasma prothrombin time, partial prothrombin time の著明な延長を伴う出血傾向、10—20mg/dl の著明な低血糖と総ビリルビン、GOT、GPT、LDH、Alphos、LAP の上昇、コリンエステラーゼの著明な低下などを伴う高度の肝機能異常があり、劇症肝炎と診断した。

入院後経過 (Fig. 1)：発病より第5日目に入院した肝性昏睡で Sherlock のいう grade 3 に相当する<sup>1)</sup>。交換輸血の準備をしつつ、低血糖の補正、大量のステロイド (Dexamethasone)、解毒代謝賦活剤、ビタミンKを投与したが、黄疸が現われかつ進行し、入院6時間で呼吸は失調性となり深昏睡となった。直ちに気管切開し、呼吸をレスピレーターで管理した。まもなく乏尿が出現し、高K血症を呈してきたので入院8時間目に腹膜灌流を施行した。また入院12時間後の血中アンモニアは5.5  $\gamma$ /dl と低値を示した。その頃から新鮮血を2l、約4時間かけて交換した。しかし深昏睡は続き、入院3日目 (発病より第7病日) に死亡した。

### 3. 病理所見

本例の剖検診断は、①急性黄色肝萎縮症、②高度の脳浮腫、および小脳の自己融解、③肺うっ血、④全身臓器の軽度出血、⑤腎実質の変性である。肝重量は830gで縮小し、肉眼的には淡黄褐色調強く、組織学的には Fig. 2 に示すように小葉構造、肝細胞索の破壊を伴うびまん性壊死が著明であり、間質と壊死層にびまん性の細胞浸潤を認めた。

脳重量は1,720gで Fig. 3 に示すように肉眼的には浮腫が強く、小脳の自己融解を伴っている。しかし肉眼的に herniation は認められな

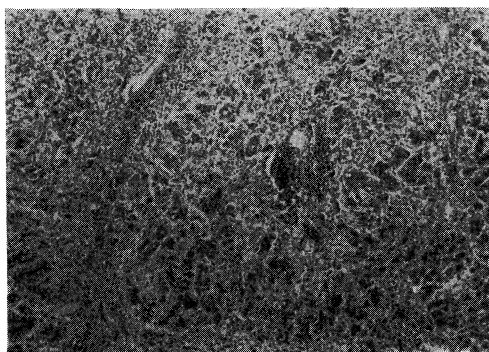


Fig. 2. Liver cells are broadly necrotic with prominent inflammatory cell infiltration. H. E.  $\times$  55

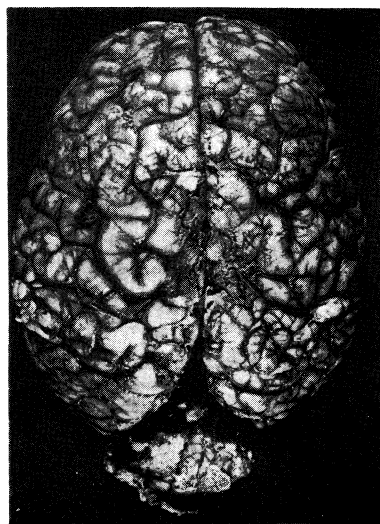


Fig. 3. The brain is edematous and partially autolytic with flattened gyri and narrowed sulci.

かった。大脳半球皮質は基質が疎になり細胞成分、血管成分の周囲に空隙形成が著明である (Fig. 4)。神経細胞は胞体、核とも好酸性に強く萎縮している。astrocyte も高度に萎縮し、いわゆる Alzheimer I, II 型の glia の識別は困難である。小脳皮質は融解が高度であり、分子層とプルキンエ細胞はわずかに残されているが顆粒層はほぼ完全に消失している (Fig. 5)。脳幹部は大脳、小脳に比較するとやや程度は軽い、ほぼ同様に基質が疎になり染色性が低下し、神経細胞は高度に萎縮している。

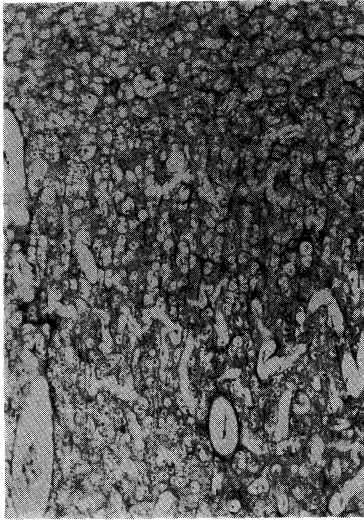


Fig. 4. Cerebral cortex in the right occipital lobe shows atrophied nerve cells diffusely. H.E.  $\times 128$

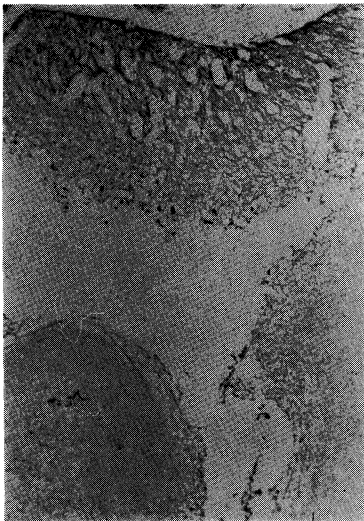


Fig. 5. The cortex of the left cerebellar hemisphere is lytic markedly. Only small numbers of Purkinje cells and molecular layer cells are remained. H. E.  $\times 55$

#### 4. 考 察

劇症肝炎を病因論別にみた小坂<sup>2)</sup>、太田<sup>3)</sup>らの報告によれば264例中、ウィルス性が72.3%、薬剤性が10.2%、妊娠・手術によるものが3.5%、不詳が14%となっている。私共の症

例は輸血の既往歴はなく、特別な薬剤も投与されておらず、肝炎流行地での接触も明らかではない。また、オーストラリア抗原は陰性であり、種々のウィルス抗体価の検索でも陰性であった。従って原因は不明である。

本例の症状は過呼吸と発作的におこる decerebrate rigidity が特徴的であるが Sherlock<sup>1)</sup> や Ritt ら<sup>4)</sup> の障害度の分類からいえば、入院時すでに末期に属する症例といえる。脳波所見では三相波を認めず、むしろ脳死に近い平坦波であった。肝性昏睡の精神症状は一般には、①精神状態の変化、② flapping tremor、③脳波上の特徴的所見が三大徴候とされているが、Gabuzd<sup>5)</sup> は特に精神状態の変化を重要視している。また特徴ある症状として倦怠感、睡眠障害を伴った意識障害、言葉や動作の遅鈍、時に興奮状態、性格異常の出現があげられる。さらに症例によっては、嗜眠、昏迷、異常行動、羽ばたき振せんなども出現し、やがて昏睡に陥るといわれている<sup>6)</sup>。従って劇症肝炎においてはこれらの症状の発現が早期診断、早期治療という点から大切である。

Decerebrate rigidity は一般には脳幹の障害を示唆し、しかも器質的な障害の時にみられるが、劇症肝炎、肝硬変等による肝性昏睡でも稀ではあるが、一過性にあるいは持続性に観察されている<sup>6)7)8)9)10)11)</sup>。肝性昏睡を含め、代謝性疾患によるものでは解剖学的異常と必ずしも一致せず、また可逆性であるため、治療上その差異を区別することは大切である。また低血糖だけでも decerebrate rigidity はおこりうる<sup>12)13)14)</sup> ので、私共の症例は肝不全による何らかの中毒因子と低血糖により不可逆性の脳の変化がおきたものと推測される。とくに黄疸出現前に昏睡になったこと、血清アルブミン値の低下とコリンエステラーゼの著明な低下、出血傾向、さらに30,500という著明な白血球増多症がみられ、入院当日で脳波上すでに脳死に近い状態であったことから私共の症例は劇症肝炎の中でも重症例に入るものと思われる。劇症肝炎においては血糖値は低いものから高いものまでさまざまであるが、著明な低血糖は稀であ

る。肝障害による低血糖の原因として、①肝臓でのインスリンの分解障害、②グリコーゲン合成・分解の障害、③糖新生の障害、④薬剤等が指摘されている<sup>14)15)16)</sup>が、まだ不明な点が多い。

治療としては、①交換輸血・体外循環、②ステロイド・ACTHの使用、③アルギニン、グルタメート剤、④腹膜灌流、その他が行われているが<sup>3)17)</sup>、特に大量交換輸血が施行例の約 $\frac{1}{4}$ の例で救命効果がみられている<sup>3)</sup>。本例においては進行が早く、すでに脳障害が不可逆性の程度に及んでおいたため少量の交換輸血は時期的にも遅く、また無効であったと思われる。

脳の病理学的所見については、原田ら<sup>18)</sup>は劇症肝炎で死亡した1例について、脳浮腫および神経細胞の変性をみたとのべている。またWareら<sup>19)</sup>の32例の報告によれば、16例に脳浮腫、3例に扁桃ヘルニアがみられ、若年者で昏睡の期間が24時間以上の例に治療の如何にかかわらず認められたと述べている。私共の症例は昏睡の期間が48時間以上で脳重量1,720gと著明に増加しており、肉眼的には浮腫が強い点から見るとこれまでの報告とよく一致している。さらにWareらは鏡検上、灰白質のグリア細胞の腫脹が認められたといっている。Adamsら<sup>20)</sup>も肝性昏睡では星状細胞の数と大きさが増加し、一部には軽度の神経細胞の萎縮がみられたといっている。従って、劇症肝炎では脳浮腫とグリア細胞の腫脹が認められる

が、全例に認められるとは限らず、形態学的異常の認められてない場合もある。本例では脳浮腫が非常に高度でありながら、グリア細胞の腫脹が認められなかったのは急激に昏睡に陥り、脳死に至るまで進行した最重症型であったためと思われる。また神経細胞の萎縮が強いことは、むしろ anoxia や低血糖にみられる所見とも一致している<sup>21)</sup>。従って本例は何らかの肝性中毒因子、低血糖による anoxia を表現しているものと思われる。その他に脳浮腫の原因として、輸液過剰は認められなかったが Respirator 使用による影響、高窒素血症等も否定はできない。

慢性型、亜急性肝炎などには Alzheimer II 型の出現がみられている<sup>18), 22), 23), 24), 25)</sup>が、私共の症例では認められず、劇症肝炎ではその出現はほとんどないことと一致している。

小脳の自己融解の所見については代謝障害の他に Respirator の影響も加わった autolysis の可能性が考えられる。

## 5. 結 語

劇症肝炎の経過中に昏睡状態のほかに、decerebrate rigidity と著明な低血糖を呈した1症例の臨床および剖検所見について述べた。剖検上、脳所見では著明な脳浮腫と神経細胞の萎縮がみられた。脳所見について2, 3の考察を加えた。

## 文 献

- 1) Sherlock, S.: Disease of the liver and biliary system, ed. 4, Blackwell, Oxford & Edinburgh, 1968, p. 106.
- 2) 小坂淳夫：第57回日本消化器病学会総会講演抄録。シンポジウム(I)，劇症肝炎，日消会誌，68：855，1972。
- 3) 大田康幸，鈴木邦次郎：劇症肝炎の治療，51：13—18，1974。
- 4) Ritt, D. J., Whelan, G., Werner, D. J., Edgenbrodt, E. H., Schenker, S. and Combes, B.: Acute hepatic necrosis with stupor or coma. *Medicine*, 48: 151—172, 1969.
- 5) Gabuzd, G. J.: Hepatic coma: Clinical considerations, pathogenesis, and management. *Advances Int. Med.*, 11: 11—72, 1962.
- 6) Burnell, J. M., Thomas, E. D., Ansell, J. S., Cross, H. E., Dillard, D. H., Epstein, R. B., Eschbach, J. W., and Hogan, R.: Observations on cross circulation in man. *Am. J. Med.*, 38 832—841, 1965.

- 7) Berger, R. L., Liversage, R. M., Chalmers, T. C., Graham, J. H., McGoldrick, D. M., and Stohlman, F.: Exchange transfusion in the treatment of fulminating hepatitis. *New Eng. J. Med.*, 274 : 497—499, 1966.
- 8) Krebs, R. and Flynn, M.: Treatment of hepatic coma with exchange transfusion and peritoneal dialysis. *JAMA*, 199 : 430—432, 1967.
- 9) Berger, R. L., Stanton, J. R., Liversage, R. M., McGoldrick, D. M., Graham, J. H., and Stohlman, F.: Blood exchange in the treatment of hepatic coma. *JAMA*, 202 : 119—126, 1967.
- 10) Conomy, J. P. and Swash, M.: Reversible decerebrate and decorticate posture in hepatic coma. *New Eng. J. Med.*, 278 : 876—879, 1968.
- 11) Juneja, I. and Yovic, A.: Hepatic decerebration. *Neurology*, 22 : 537—539, 1972.
- 12) Gilroy, J. and Meyer, J. S.: *Medical neurology*. Macmillan, London, 1969, p. 223.
- 13) Himwich, H. E.: *Hypoglycemia and brain metabolism and cerebral disorders*. Wavrlly Press, Baltimore, 345—367, 1951.
- 14) Plum, F., and Posner, J. B.: *The diagnosis of stupor and coma*. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1966. pp. 132—134.
- 15) Samson, R. I., Trey, C., Timme, A. H., and Saunders, S. J.: Fulminating hepatitis with recurrent hypoglycemia and hemorrhage. *Gastroenterology*, 53 : 291—300, 1967.
- 16) Felig, P., Brown, W. V., Levine, R. A., and Klatskin, G.: Glucose homeostasis in viral hepatitis. *New Eng. J. Med.*, 283 : 1436—1439, 1970.
- 17) Trey, C., and Davidson, C. S.: *The management of fulminant hepatic failure*. Progress in liver disease; Grune & Stratton, New York & London, 1970.
- 18) 原田 尚, 本木達也, 神坂和明: 肝不全時の脳症状. *最新医学*, 25 : 378—383, 1970.
- 19) Ware, A. J., D'Agostino, A. N., and Combes, B.: Cerebral edema; A major complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology*, 61 : 877—884, 1971.
- 20) Adams, R. D., and Foley, J. M.: The neurological disorder associated with liver disease. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.*, 32 : 198—237, 1953.
- 21) Adams, R. D., and Sidman, R. L.: *Introduction to neuropathology*. McGraw-Hill New York, 246—249, 1968.
- 22) 木谷威男: 肝不全. *日内会誌*, 49 : 341—373, 1960.
- 23) 白木博次, 山本達也, 志方俊夫: 肝脳疾患“類癱瘓型”の1剖検例. *精神経誌*, 64 : 305—313, 1962.
- 24) 木谷威男, 大北速男, 築山一夫, 岩崎礼三, 吉田秀雄, 垂井清一郎, 水野義晴, 近藤七郎, 大村一郎, 小林義昭, 関原豊喜: 著明な高アンモニア血の持続せる肝脳疾患の1剖検例. *精神経誌*, 64 : 655—665, 1972.
- 25) 三辺 謙, 土屋雅春, 亀谷麒与隆, 織田正也, 岡崎 勲, 松崎松平, 石井公道, 鈴木 修, 丸山勝也: 劇症肝炎—31剖検例の臨床および病理解剖所見の解析. *肝臓*, 13 : 101—111, 1972.