

肝性脳症慢性型を呈する肝硬変症にみられた 頭蓋内出血の1剖検例

岡山大学医学部第一内科学教室（主任：長島秀夫教授）

渡辺明治・泉正樹・水谷繁樹
藤井利武・渡辺正博・東俊宏
吉田英紀・遠藤浩・長島秀夫

（昭和55年3月21日受稿）

Key words: 肝性脳症慢性型, 肝硬変, 頭蓋内出血

はじめに

肝硬変症例に意識障害がみられた場合、安易に肝性脳症と診断されて中枢神経系の血管障害など脳外科的疾患の併発を見落とす場合があり、その鑑別には慎重な配慮が要求される。従来、肝性脳症の脊髄液には顕著な異常所見に乏しいとされ¹⁾、肝性脳症が疑われる肝硬変例で髄液検査を施行する機会は比較的少ない。著者らは、最近、7年前から肝性脳症を繰り返す肝硬変例の経過を観察中、頑固につづく食欲不振が突然多食に転じ、血性髄液を確認し、剖検により後頭葉部のクモ膜下出血と左前頭葉白質内出血を明らかにした1例を経験した。その臨床経過の概略を述べ、肝硬変例に合併する頭蓋内血管病変による意識障害と肝性脳症との鑑別について若干の考察を加えて報告する。

症例

患者：M. T., 61才、主婦

主訴：意識障害

既往歴と家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：昭和46年3月顔面浮腫と鼻出血あり、某医を受診し初めて肝障害を指摘され、治療を受けた。翌年より異常行動（奇行）や見当識障害を伴う意識レベルの低下が出現し始め、概ね数カ月に1度程度の頻度であった。昭和48年以後意識障害のため数回某病院に入院し、脳波の異常が指摘され、肝性脳症が疑われた。昭和50年2月、意識障害を主訴として当科外来を受診

し、直ちに入院した。

入院時所見：体格は中等（158cm、体重50kg）。体温37.2°C、血圧120~80 mmHg。意識状態は傾眠。手掌紅斑とクモ状血管腫はみられない。結膜に貧血と黄疸を認めず、胸部心肺に異常所見はない。腹部はやや膨隆し、軽度の鼓腸を認めるも肝脾を触知しない。軽度の羽ばたき振戦を認めるも、膝蓋腱反射とアキレス腱反射はほぼ正常で、その他の病的反射はみられない。

入院時検査成績：末梢血液像；赤血球386×10⁴、血色素58%、白血球2500、血小板4.2×10⁴、出血時間6分30秒、凝固時間10分。血液生化学；血清蛋白5.4 g/dl、γ-globulin 29.2%，血清ビリルビン1.13 mg/dl、GOT 50K.U.、GPT 37 K.U.、Al-Pase 3.9 B.L.U.、cholinesterase (Ch-Ease) 0.41 ΔpH U.、コレステロール158mg/dl、LDH 420 W.U.、血清鉄50μg/dl、HBsAgとHBsAbともに陰性、K₁₂₀ 0.039、Thrombotest 48.4%，Prothrombin 時間16.5秒、Hepaplastintest 40.5%。脳波では典型的な3相波を伴う高振巾徐波を呈した。

入院後経過（図1）：主として高アンモニア血症に対する治療を施行したところ、2日目には意識はほぼ清明に回復した。その後ラクチュロースの持続経口投与で肝性脳症の発症はしばらくみられなかった。腹腔鏡観察と肝組織所見から進行した肝硬変（乙型）と診断され、肝静脈 wedge 圧は250 mmH₂Oで、レ線的に明瞭な食道靜脈瘤はみられなかった。その後病状は比較的安定し、同年12月退院したが、腹水と浮腫

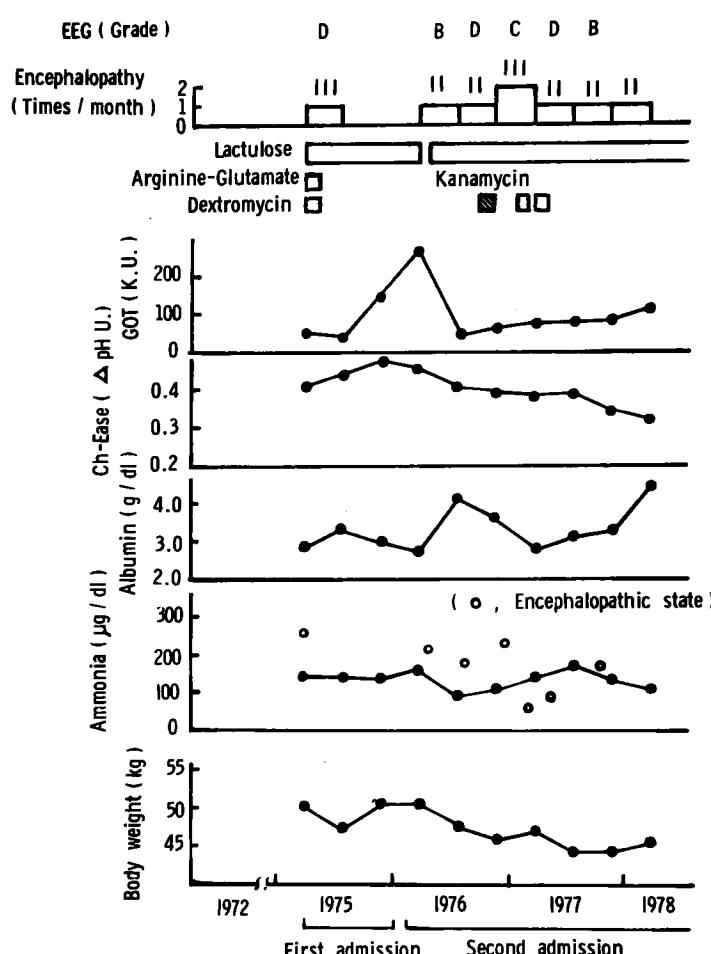


図1. 入院後の経過

の出現をみて翌1月再入院した。その後1年に1～3回肝性脳症（II～III度程度²⁾）を生じ、血中アンモニア濃度は概して高値を示したが、脳症発症との直接的関連性は乏しいように思われた（図1）。52年11月肝性脳症出現時に、特殊組成アミノ酸輸液製剤（Hep-OU³⁾）を5%ブドウ糖液として静脈内に3時間で点滴すると、脳波所見は急速に改善され、著しく低値を示した血清分枝鎖アミノ酸濃度も増加した（輸液前→輸液終了3時間後；Valine 82→208, Leucine 38→59, Isoleucine 25→42 μmoles/l）。

昭和53年3月頃からは肝硬変末期症状としての肝不全状態に陥り、黄疸の増強、肛門部出血や意識レベルの低下など肝病態の進展が観察さ

れた。入院後3年間の血清アミノグラムの経時的变化を表1に示した。51年4月、多くのアミノ酸の濃度が全般に低下するなかで、分枝鎖アミノ酸濃度はとくに低値を示しており、Methionineと芳香族アミノ酸濃度の増加を認めた。52年11月では分枝鎖アミノ酸濃度の低値は持続するも、芳香族アミノ酸とMethionine濃度の増加が改善されていた。しかし53年6月には血清Methionine濃度の著増をはじめ芳香族アミノ酸など幾つかのアミノ酸が増加するいわゆる肝不全パターンを呈している。食欲不振も頑固に持続し、6月（血清ビリルビン23.59mg/dl, GOT 159 I.U., GPT 51 I.U., コレステロール66mg/dl, Ch-Ease 0.19ΔpH U., BUN 42mg/dl, 血中アンモニア231 μg/dl）に分枝鎖アミノ酸製剤Hep-OUを持続投与し、意識レベルは比較的よく維持されてい

た。6月8日に髄液アミノ酸を調べるため脊髄液を検査したところ血性髄液であることを見出し、血清アミノ酸濃度に比し髄液中Methionineや芳香族アミノ酸濃度の著増がみられ（図2），肝不全にみられる典型的な髄液アミノグラムであることが示された（分枝鎖アミノ酸濃度の高値はHep-OU輸液によると思われる）、血液脳関門の破綻が示唆された⁴⁾。しかし軽度の頭痛と37.5℃程度の発熱の他には神経学的所見に著変はみられず、脳波所見などその他の自・他覚所見にも異常はみられなかった。6月14日より多食傾向となり3日後急速な呼吸停止を生じて死亡した（発症後7年目）。

剖検所見：主なる病理学的診断は1) 肝硬変

表1. 血清アミノグラムの経時的変化

Amino acids	Control (5 Cases)	Patient		
		April 6 (1976)	November 17 (1977)	June 8 (1978)
(μmoles/l)				
Taurine	153±21	40	55	19
Aspartic acid	27±1	6	15	19
Threonine*	131±11	99	86	161
Serine	148±16	113	114	205
Aspargine	53±8	57	61	112
Glutamic acid	194±24	24	99	43
Glutamine	411±67	807	606	1080
Proline	199±31	306	128	285
Glycine	274±32	138	158	184
Alanine	380±17	208	355	598
Valine*	208±23	86	82	170
Cystine	54±9	52	14	62
Methionine*	30±6	87	18	470
Isoleucine*	67±7	22	25	56
Leucine*	127±13	32	38	89
Tyrosine	66±5	153	92	135
Phenylalanine*	68±6	109	78	117
Ornithine	116±14	88	78	92
Lysine	206±25	120	79	254
Histidine	84±9	68	57	27
Arginine	55±5	86	40	79

* Essential amino acids

(乙型), 2) 黄疸および出血傾向, 3) 左大脳白質出血(図3)であった。肝は 575g と重量は著減し, 肉眼的にも顕微鏡的(図4)にも典型的な硬変肝を呈した。胆のう内にビリルビン系石, 消化管粘膜には腫張と点状出血, さらに腹水が認められた。脳浮腫が肉眼的にも明らかで, 左前頭葉表面に穿破した白質内硬塞性出血と後頭葉部でのクモ膜下出血が認められ, 主なる死因と考えられた。なお肝性脳症慢性型の肝硬変例にみられる脳の光学顕微鏡所見の特徴は必ずしも明瞭でなかった。

考 案

肝性脳症には, 肝硬変末期における肝機能不全を母地として発症する場合と, 門脈大循環短絡形成を伴う代償期肝硬変に発症するいわゆる猪瀬

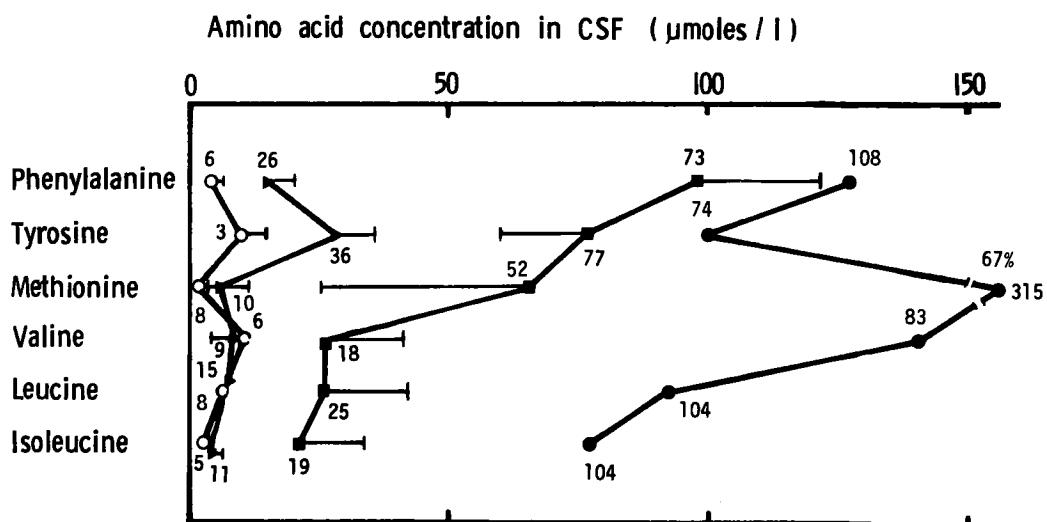


図2. 本症例の脳液中性アミノ酸濃度と他の肝硬変例との比較
肝性脳症を呈する肝硬変症例(4)■—■, 脳症を伴わない肝硬変症例(5)▲—▲。図中の数字は脳液アミノ酸濃度/血清アミノ酸濃度×100の平均値を示す。 () は症例数。

本症例●—●, 健康対照例(6)○—○,

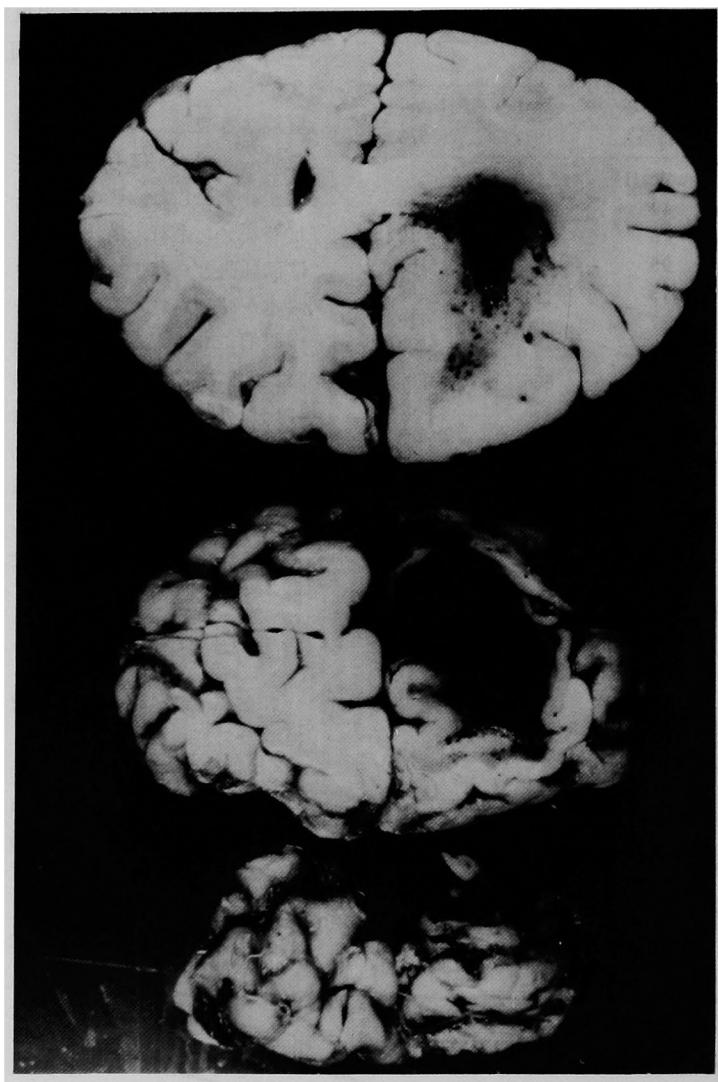


図3. 剖検時脳所見

型肝脳疾患⁵⁾と呼ばれるものとがある。本症例のように、肝性脳症慢性型を呈する肝硬変例が意識障害を生じた場合、他の意識障害を伴う病態、例えば低ナトリウム血症、糖尿病性昏睡、インスリンショック、薬物代謝遅延による中枢神経作用薬剤の過剰薬効や精神障害などを考慮する必要がある。とくに肝障害を有する慢性アルコール症例では、幻聴、幻視、幻覚、記憶喪失、妄想などの精神神経症状（禁断症状、幻覚症、振戦せん妄、ウエルニッケ症候群、コルサコフ症候群）が出没し、時にその鑑別が容易

でない場合もあるが、多くはその精神症状の特異像と十分な既往歴の聴取から必ずしも困難ではない。最も鑑別の困難な疾患は肝硬変を有するアルコール中毒例の頭部外傷、特に慢性硬膜外血腫であるが、その臨床症状の類似性のため両者の区別が容易でなく、アルコール性肝硬変例の意識障害には脳外科的な診断技術と治療法が必要となる。

劇症肝炎例の死因の1つとして中枢神経障害、とくに脳浮腫が重要視されているが、肝硬変症では脳浮腫、脳ヘルニアや頭蓋内血管障害など従来あまり注目されていなかったように思われる。肝硬変の末期には出血傾向が出現し、上部消化管からの出血が死因となることが多い。昭和48年から3カ年間の日本病理情報（16～18掲）に集録されている肝硬変剖検例を調査し、開頭例で記載された頭蓋内病変を検討したところ、脳浮腫、脳出血、クモ膜下出血、硬膜外血腫、脳硬塞、髄膜炎など肝硬変例の3.7～8.1%に頭蓋内器質的疾患の合併を見出した。重症肝疾患例で意識レベルに変化を観察した時には、詳しい神経学的变化を検討し、その異常所見の時間的推移を観察するだけでなく、髄液検査や眼底所見、CT所見、頭蓋骨レ線像、脳波所見や他の脳神経外科的な検索も含めて慎重に対処することが重要である。しかし実際には肝性脳症に特有な精神神経症状に乏しいことから、上記諸検査による診断能の向上のためには、その解析法の詳細な検討や新しい鑑別診断法の開発など、肝臓病学と神経病学の臨床専門家の協力

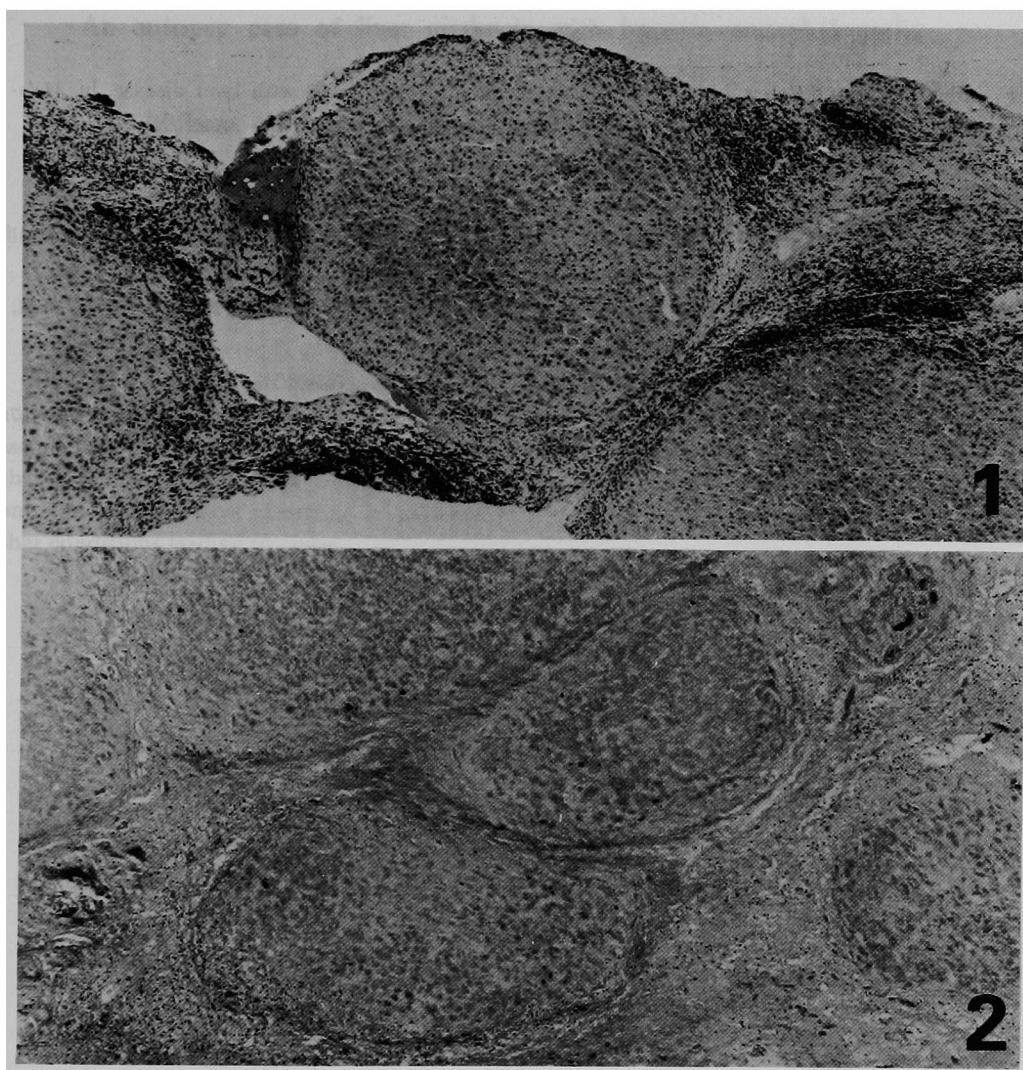


図4. 肝組織所見
1. 昭和50年8月 2. 昭和53年6月

的研究が望まれる⁶⁾.

おわりに

肝性脳症慢性型を呈する肝硬変症例（61才、主婦）でみられた意識障害を、血性髄液から頭蓋内血管病変の合併と診断し、剖検により左前頭葉白質内出血と後頭葉部のクモ膜下出血を確認した。肝硬変例にみられる意識障害が、頭蓋内血管病変など他の成因で生じることもあり、その鑑別には慎重な配慮のいることを強調した。

謝辞

本症例の病理学的検討をして下さった岡大第二病理学教室の間野正平先生に感謝致します。

文 献

1. Adams, R.D. and Foley, J.M. : The neurologic disorder associated with liver disease, In *Metabolic and Toxic Diseases of the Nervous System, Proc. Assoc. Res. Nerv. & Ment. Dis.*, Williams and Wilkins, Baltimore, Vol. 32, 1953.
2. Sherlock, S. : Hepatic coma. *Gastroenterology* 41, 1~8, 1961.
3. 渡辺明治, 東 俊宏, 林 正作, 小畠尚宏, 長島秀夫: 重症肝疾患における栄養輸液—血清アミノ酸濃度の不均衡は正を中心にして, 肝臓, 20, 28~42, 1979.
4. 渡辺明治, 東 俊宏, 長島秀夫: 肝不全における血液脳関門の中性アミノ酸輸送異常とその是正, 肝臓, 21, 1312~1314, 1980.
5. 猪瀬 正: 肝脳変性疾患の一特殊型. 精神神経誌, 51: 245~271, 1950.
6. Berk, P.D. and Popper, H. : Fulminant hepatic failure. *Am. J. Gastroenterol.* 69, 349~400, 1978.

An autopsy case of liver cirrhosis with hepatic encephalopathy
and intracranial bleeding

Akiharu WATANABE, Masaki IZUMI, Shigeki MIZUTANI,
Toshitake FUJII, Masahiro WATANABE, Toshihiro HIGASHI,
Hideki YOSHIDA, Hiroshi ENDO and Hideo NAGASHIMA

The First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. H. Nagashima)

Bloody cerebrospinal fluid indicated that the neuropsychiatric abnormalities observed in a cirrhotic patient with a chronic type of hepatic encephalopathy were due to intracranial vascular lesions. Autopsy findings revealed hemorrhagic infarction at the left frontal pole and subarachnoidal bleeding at the occipital lobe. It is particularly important to realize that abnormal mental states occurring in patients with cirrhosis of the liver may be due to many other conditions leading to coma.