

脳出血および肺出血で死亡した亜急性肝炎の1例

川崎医科大学 消化器 I 内科

山本 晋一郎, 大橋 勝彦
平野 寛

川崎医科大学 病理

岡本 定昭, 山下 貢司
中川 定明

(昭和51年6月29日受付)

An autopsied case of subacute hepatitis with cerebral and pulmonary hemorrhage

Shinichiro Yamamoto, Katsuhiko Ohashi
and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology I, Kawasaki Medical School

Sadaaki Okamoto, Koji Yamashita
and Sadaaki Nakagawa

Department of Pathology, Kawasaki Medical School

(Accepted on June 29, 1976)

典型的な亜急性肝炎の経過をとり脳出血および肺出血で死亡した59歳男性の剖検例を呈示する。脳出血は血管の変化を伴わず肝不全による凝固因子の欠如により生じたものと考えられた。消化管出血を伴わず脳出血により死亡した亜急性肝炎は、本症例が第1例と考えられる。

An autopsied case of a 59 year-old male was presented, who showed typical course of subacute hepatitis and died of cerebral and pulmonary hemorrhage. Cerebral hemorrhage was not accompanied with vascular changes and was thought to be due to the defect of coagulation factors induced by hepatic insufficiency. This is the first case of subacute hepatitis in which cerebral hemorrhage was the cause of death with no gastrointestinal bleeding accompanied.

はじめに

亜急性肝炎に消化管出血が合併することはよく知られているが、出血部位が消化管以外に存

在し直接死因となった例は稀である。われわれは急性肝炎発症後3週間で亜急性肝炎の経過をとり、発病後約2ヶ月で脳出血および肺出血により死亡した症例を経験したので報告する。

症 例

症 例：渡○重○, 59歳, 男性, 会社員

主 訴：黄疸および腹水

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：輸血(一), 飲酒, 日本酒3合/日

現病歴：昭和49年12月20日頃より全身倦怠感, 食欲不振があり, 12月31日近医を受診し黄疸を指摘され, 50年1月1日同医院に入院した。入院時血清ビリルビンは12.5mg/dl, GOT 1900 u, GPT 2328 uであったが肝庇護療法をうけ一時的に改善した。しかし1月18日に感冒様症状, 発熱を来し, 同時に腹水貯溜を認め, トランスミナーゼおよび黄疸の増悪を来した。黄疸はその後も漸増し腹水も改善しないため2月10日当院へ紹介され入院した。

入院時現症：体格中等, 栄養やや不良, 眼球結膜および皮膚に中等度の黄疸を認める。心肺に異常なく肺肝境界は第5肋間で腹部は著明に膨隆し, 腹水を認める。肝脾は触知しない。意識は清明で病的反射は認めなかった。

入院時検査成績：Table 1 に示すようにトランスアミナーゼの軽度上昇, γ -グロブリンの増加, PTT の延長がみられたが, アンモニア値は低値をとり, HB 抗原も陰性であった。

入院後経過：入院前後の経過を Fig. 1 に示した。ビリルビンとトランスアミナーゼの解離が2月はじめにみられ亜急性肝炎と診断, ただちにステロイド投与を開始した。腹水は利尿剤の投与により完全に消失し意識も清明であったが, 2月25日突然約300 ml の喀血があり, つづいて右不全麻痺が出現し深昏睡に陥り2月26日死亡した。なおプレドニソロンは計480 mg, 新鮮血輸血1200 ml および血小板輸血400 ml を死亡までに使用した。Table 2 は入院中の出血傾向を示したもので, PPT および PTT の延長が認められた。とくに PTT は著明に延長し, old serum で補正され硫酸バリウム吸着血漿で補正されない点から, VII, IX, X 因子の欠如が推測された。2月21日に FDP が20 μ g/ml と増加したため DIC (disseminated intravascular coagulation) の可能性を疑い,

Table 1. Laboratory findings on admission.

| Peripheral blood | Blood Chemistry |
|------------------------------|--------------------------|
| RBC 300×10 ⁴ | S. P. 7.0 g/dl |
| Hb 10.6 g/dl | B. S. 90 mg/dl |
| Ht 31.1% | A/G 0.52 |
| WBC 6900 | alb 40.1 |
| N. Band 2 | α 1-g1 3.2 |
| N. Seg. 79 | α 2-g1 4.0 |
| Eos. 1 | β -g1 5.1 |
| Lym. 11 | γ -g1 47.6 |
| Mon. 7 | GOT 97 I. U./L |
| Platelet 1.6×10 ⁵ | GPT 90 I. U./L |
| Bleeding time 4 min. | A1P 92 I. U./L |
| PPT 16.9(11.4) sec. | Chol 148 mg/dl |
| PTT 45.5(29.2) sec. | Urea N 25 mg/dl |
| Urine | Creatinine 1.52 mg/dl |
| S. G. 1025 | Anylase 416 I. U./L |
| Protein 10 mg/dl | Ammonium 45 γ /dl |
| Sugar (-) | Na 133 |
| Urobilinogen N | K 3.9 |
| Bilirubin (卅) | Cl 94 |
| Sed. WBC 0-1 | Ca 4.1 |
| RBC 0 | BSP (45') 38.8% |
| Feces | HB-Ag (-) |
| Occult blood (+)-(+) | |
| Parasites (-) | |

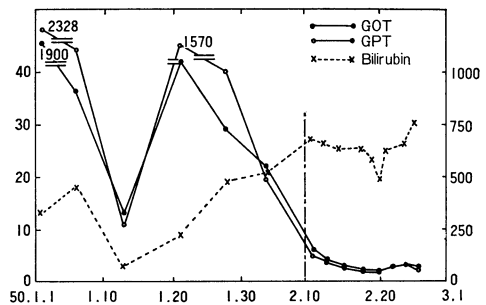


Fig. 1. Clinical course of the patient. Note the discrepancy between transaminase and bilirubin at the beginning of February.

protamine test を行なったが陰性であった。しかも2月24日の FDP は正常値にかえた点から, DIC の可能性は否定された。

病理学的所見：主病変は 1. 亜急性肝壊死+肝線維症, 2. 左側脳室およびクモ膜下腔穿破

Table 2. Hemorrhagic studies during admission

| | 2/17 | 2/21 | 2/24 |
|--|----------------|----------------|----------------|
| Bleeding time (min) | 4 | 9 | 2.5 |
| Platelet ($\times 10^4$) | 12 | 8.5 | 9.4 |
| PPT (sec) | 16.9 (11.4) | 19.7 (11.3) | 20.2 (11.3) |
| PTT (sec) | 45.5 (29.2) | 48.6 (27.4) | 62.1 (26.6) |
| +Normal plasma | 30.4 | | |
| +Old serum (VII, IX, X) | 20.9 | | |
| +BaSO ₄ plasma (-II, VII, IX, X) | 61.8 | | |
| Euglobulin Lysis time (hr) | 5.3 | 10.5 | 10.2 |
| Fibrinogen (mg/dl) | 125 | 101 | 113 |
| FDP ($\mu\text{g/ml}$) | | 20 | 2.5 |
| Protamine test | | (-) | |

を伴う脳出血であり、副病変として、両側肺下葉うっ血水腫および肺出血、2. 胸水 (170 ml) および腹水 (250 ml)、3. 黄疸腎、4. 胃潰瘍、5. 両側副腎萎縮、6. 軽度大動脈硬化症、7. 直腸ポリープを認めた。肝臓は 1240 g で弾力性硬、表面は 0.2~0.7 cm のなだらかな凹凸でみだされ淡い褐色を呈していた。組織像 (Fig. 2)

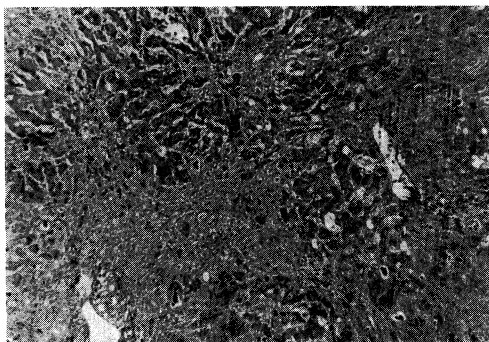


Fig. 2. Liver cells are markedly necrotic and replaced by fibrous tissues. Regeneration of liver cells and bile thrombi with scanty cell infiltration are noted. H. E. 40 \times .

では、小葉中心性の広汎な壊死および線維化を認め、肝細胞の再生像および胆栓を認めるが、細胞浸潤は顕著でなく、Kupffer 細胞の増生も乏しかった。脳は 1600 g でクモ膜下出血を認め、頭頂葉から側頭葉にかけて波動を呈して

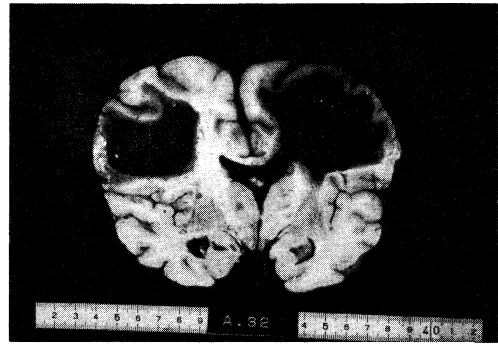


Fig. 3. Cerebral hemorrhage with subarachnoid and intraventricular extension.

いた。断面 (Fig. 3) では皮質白質境界部に脳内出血を認め、左側では脳室内穿破がみられたが、血管系の異常は認められなかった。肺 (Fig. 4) は左肺 850 g、右肺 800 g で血液、漿

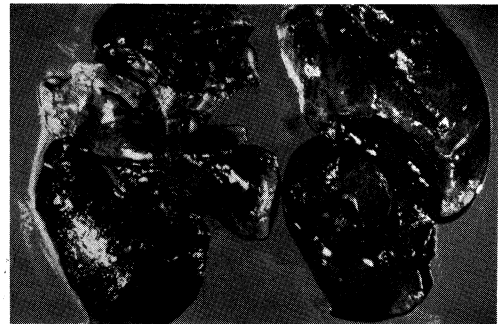


Fig. 4. Massive hemorrhage are noted in the both lower lungs.

液が多量に断面より流出した。両側肺下葉に著明な出血が認められた。胃には噴門部直下と胃体部小彎側に浅い潰瘍を認めたが、小腸、大腸には異常は認めず、消化管出血はみられなかった。

考 察

本症例は典型的な急性肝炎を思わせる症状で発症し、約 3 週間順調に経過したのちに、次第に出血傾向と黄疸が増強した。また腹水の貯溜と精神神経症状がおり、約 2 ヶ月の経過で脳出血および肺出血により死亡し、剖検により亜急性性肝壊死が確認された例である。劇症ないし亜急性性肝炎の出血傾向として、従来より血液凝固因子 (特に II, V, VII, IX, X 因子) 活性の低

下、血小板数の減少、血小板機能異常、線溶の亢進等が挙げられており、これらが互にからみあって出血性素因の原因をなしていると考えられてきた。しかしながら、Rakeら¹⁾は劇症肝炎では凝固因子の生産減少に加えて血管内凝固亢進(DIC)が何らかの原因により発生し、凝固因子が消費されることも一因であるとしている。山本ら²⁾は急性妊娠脂肪肝およびフロセン麻酔による劇症肝炎にDICの合併した例を報告しており、単に凝固因子の生成不全のみでは説明されえない例もあることが明らかとなった。本症例ではDICを示唆する所見が一時みられたが、Protamine testが陰性でありむしろ一次線溶の亢進と解された。劇症ないし亜急性肝炎に消化管出血が合併するとの報告は多い³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。本症例においては著明な脳および肺の出血を認めたが消化管出血を認めなかった点が従来の報告と異なり、極めて特異的であった。劇症肝炎に合併する肺出血について、岡安ら⁶⁾は34剖検例中19例に認め、Tytgatら⁷⁾は5例の交換輸血患者のうち2例に広汎な肺出血を来したことを報告しており、さほど稀なものではない。その他後腹膜への出血⁸⁾、臀部血

腫⁹⁾等の報告が散見されるにすぎない、脳出血により死亡した劇症肝炎の報告は著者らの知りうるかぎりでは未だ報告がなく、Thompsonら¹⁰⁾がハローセン麻酔により急性肝壊死に陥った小児で一過性の左半身麻痺を来した例を報告しているが、麻痺はその後完全に回復している。本症例にみられた脳出血は、脳の血管変化を全くみとめなかったのも、おそらく肝不全に基づく凝固因子の産生低下によるものと考えられる。

結 語

亜急性肝炎の経過中に脳出血および肺出血を来して死亡した症例を呈示した。本症例では消化管出血を伴わず、また出血が肝不全による出血傾向に基づくものであることが確認された。とくに脳出血により死亡した劇症ないし亜急性肝炎の報告は本症例がはじめてと考えられる。

本論文の要旨は日本消化器病学会中国・四国第24回地方会(1975年9月、高松)に於て発表した。稿を終るに臨み、血液内科八幡義人助教授の御助言を深謝いたします。

文 献

- 1) Rake M. O., Flute P. T., Shilkin K. B., Lewis M. L. Winch J. and Williams R.: Early and intensive therapy of intravascular coagulation in acute liver failure. *Lancet* **2**:1215—1218, 1971.
- 2) 山本祐夫, 吉村良之介, 鎌田悌輔: シンポジウム血液凝固と線溶(3) 肝疾患における凝固線溶異常の意義—上部消化管出血と肝細胞壊死, 日内会誌, **64**: 1104—1108, 1975.
- 3) 佐々木博, 林 信行, 井上恭一, 市田文弘: 亜急性肝炎(subacute hepatitis)の臨床と病理. *日本臨床* **27**: 1447—1465, 1969.
- 4) 兼高達式, 志方俊夫: 急性および亜急性肝壊死—病理および臨床経過の統計的解析—, *肝臓* **11**: 317—324, 1970.
- 5) 上野幸久, 芳賀 稔, 菅井健治: 亜急性肝炎. *日消誌*, **68**: 740—749, 1971.
- 6) 岡安 勲, 森 亘: 劇症肝炎に伴う諸臓器の変化. *肝臓*, **16**: 111—120, 1975.
- 7) Tytgat, G., Piessens J., Collen D. and De Groote J.: Experience with exchange transfusion in the treatment of hepatic coma. *Digestion* **1**: 257—266, 1968.
- 8) 田口精彦ほか: 劇症性肝炎に対し交換輸血を行った1例(抄). *日災害医誌*, **18**, 70—71, 1969.
- 9) 阿部光昭ほか: 高度の凝血異常のため巨大臀部血腫を形成した亜急性肝炎の1剖検例(抄). *臨床血液* **14**: 723—724, 1973.
- 10) Thompson E. N., Cawdery J. and Martin J.: Hepatic coma with renal failure, treated by repeated exchange transfusion. *Arch. Dis. Childh.* **43**: 368—371, 1968.