

## 〔症例検討会〕

## 意識障害発作を伴える肝硬変症の 1 例

## — 肝性脳症を示し、髄液所見より cryptococcus

## 髄膜炎の合併が証明された 1 例 —

日 時：昭和47年10月27日（金）

場 所：東京女子医科大学本部講堂

（発言者） 司会 第二病院内科 渡辺 晴雄 教授

" 中野 義澄 助手

" 大賀 誠 助手

" 山田真理子 助手

" 本多 祥之 助手

中検細菌部 長田富香 助教授

受持並びに文責 第二病院内科 多賀谷 茂 助手

（受付 昭和48年 8月27日）

**渡辺：**それではタイトルのような症例について検討会を開きたいと思います。最後に似たような症例を1例追加します。受持医の多賀谷先生お願いします。

**多賀谷：**症例は42才の男子で、主訴は繰返す意識混濁発作です。職業はトラックの運転手、アルコール歴は20才代後半より毎日5合以上飲んでいきます。既往歴として、2年前に黄疸と下肢の浮腫を指摘されています。家族歴は特記すべき事はありません。

現病歴は昭和46年8月上旬に陰のう腫脹で某医院に入院しており、その時に肝障害を指摘されています。陰のうの腫脹は大量の膿汁を排出し、治癒傾向をみせませんでした。9月上旬に右眼の球結膜の発赤をみ、眼科で紅彩毛様体炎の診断を受

け、副腎皮質ホルモンの点眼を受けていた。9月下旬に手足の振顫が現われ、トイレで転倒し、その後意識混濁が続きました。その時血圧正常、脊髄液圧 170mmH<sub>2</sub>O、水様透明であつた。麻痺は証明されておりません。ブドウ糖、デカドロン等の点滴を行ない、3日後、意識回復しました。この頃より頭痛と38°C台の発熱が出現してきた。発熱はクロランフェニコール、アミノペンジルペニンリン等の抗生剤に反応を示めさなかつた。陰部潰瘍は治癒せず、右眼は失明状態となり、11月11日に女子医大第Ⅱ病院の眼科に入院。眼科入院時に見当識は障害され、軽い譫妄状態を呈していました。意識障害が増強し flapping tremor が出現してきたので肝性脳症の疑いで11月15日に内科に転科しています。眼科での診断は右眼の紅彩毛様

**Clinico-Pathological-Conference (89):** A case of cryptococcal meningitis complicated during hepatic encephalopathy.

体炎，続発性緑内障，併発性白内障でした。

内科入院時の一般所見は，脈拍90/分，整．血圧 $160/110$ 水銀柱，体温 $37^{\circ}\text{C}$ ，顔面やや赤銅色様で浮腫状を呈し，右眼は失明，眼瞼結膜に軽度貧血を認め，眼球結膜に黄疸を認めました．口腔内にアフタなども認めず，頸部リンパ節の病的腫脹も認めません．肺の理学的所見に異常なく，肺X-Pでも軽度うつ血を示す他は異常所見はありません．心臓は左方に軽度拡大あるが，心音は純，前胸部にくも状血管腫を認め，肝臓，脾臓は触知し得ず，腹水や下肢の浮腫も証明されませんでした．陰のうには $4 \times 4$  cmの深い潰瘍を認めた．

神経精神科学的所見としては，意識は傾眠傾向で，見当識は消失し，計算力，記銘力，書字能力ともに障害されていました．脳神経は正常で，腱反射は両側に亢進していたが，病的反射は認めませんでした．項部強直，ケルニッヒ徴候は認められません．上肢両側に Flapping tremor が認められ，歩行は失調性でした．ロンベルグ徴候は陰性でした．

入院時の検査所見は，軽度の貧血，白血球增多，低タンパク血症，低アルブミン血症，高ガンマグロブリン血症，黄疸，Al-P値の増加等でした．

表1 検査所見 (17/XI)

血色素	12.4 g/dl	TTT	8.0 u
白血球	321万	ZnTT	20 u以上
赤血球	11500	CCF	+
ヘマトクリット	37%	梅毒反応	(-)
血清タンパク	5.5 g/dl	抗核抗体	(-)
アルブミン	45%	$\alpha$ -フェトプロテイン	(-)
$\gamma$ -グロブリン	38%	空腹時血糖	107mg/dl
尿素窒素	22mg/dl	血中アンモニア	$144\mu\text{g/dl}$
ナトリウム	140mEq/L	赤沈	10mm
カリウム	3.1mEq/L	尿所見	異常なし
GOT	40 u		
GPT	22 u		
Al-ph	25.3 K.A.		
総ビリルビン	2.6mg/dl		

た．他の検査値を表1にお示しします．心電図は正常，脳波は全誘導で $3 \sim 4$  c/s と， $6 \sim 7$  c/s の徐波を認めた．肝性脳症に時々みられる三相波は認められませんでした．

渡辺：今までの所で整理をしたいのですが，そ

の前に字句上，言葉上の事で何かご質問はありますか．特に学生の方で？……

この患者は毎日酒を5合飲むという飲酒歴と，黄疸とか，くも状血管腫などがあり，血清に高ガンマグロブリン値を示す等々のデータがあります．生検は行なつていませんが，臨床的に肝硬変症と考えてよいと思われれます．そこでこの症例をまとめてみますと，肝硬変症の問題を除くと，残り大部分をしめるのは神経症状，あるいは精神症状に関する部分であると考えられます．そこでこの場合，問題となる疾患は何かということになりますが，……学生の方はどうでしょうか？……肝硬変症が基礎にあつて，そして，例えば9月と11月に意識障害発作が何日間か続いている．それに加えて振顫が上肢を中心にして起つている，それもはばたき様振顫であるという事実から，どのような事を考えるかという事です，どうでしょうか……

それでは受持医の考えをききましょう．

多賀谷：肝硬変症は臨床的に確実であると思います．飲酒歴の他に現病歴に9月下旬に四肢振顫をともなつた意識混濁があつた事，この時の髄液の所見が異常を認めていない事，入院時にはばたき様振顫と意識混濁，見当識障害，記銘力低下等があり，さらに軽い譫妄状態，夜間徘徊等が認められています．それから検査所見で血清アンモニア値が上昇している点などを考えますと，まず肝硬変症に伴つた肝性脳症を考えるのが妥当であると思います．鑑別診断ではないのですが，慢性アルコール中毒，あるいはアルコール多飲者に認められることのあるウェルニッケ脳炎を考えてみました．慢性アルコール中毒としては飲酒歴と入院時の意識障害，作話，記銘力障害など，いわゆるコルサコフ症候群を呈しており，あとで申しますように，嫉妬傾向がみられるようになった事などから，慢性アルコール中毒も同時に存在している事が考えられます．ウェルニッケ脳炎としては，これは生前の診断は困難であつて，多分に病理組織学的な概念であり，アルコール中毒によつてもおこります．以上で，入院時の診断としては，肝硬変症に伴つた肝性脳症に，慢性アルコール中

毒のニュアンスも加わっているものと診断しました。だが現病歴での頭痛と、くりかえす発熱はこの診断だけでは説明のつかぬものでありました。

**渡辺**：それでは中野先生、はばたき様振顫と精神症状としての異常行動などについて、参考になる事を少し補足して下さい。

**中野**：はばたき様振顫に関しては、肝性脳症以外に CO<sub>2</sub> ナルコーシスなどでもみられますが、この症例にはあてはまらぬと思います。異常行動については、肝性脳症の精神症状として、一つは、ぼんやりとしてねむそうな状態と、もう一つは、暴れたり、いろいろな異常行動をとる刺激症状の二つがあります。異常行動については、夜間か明方に多くみられ、例えば、雨の中を裸で歩きまわるといような非常に奇妙な行動が含まれます。これは、動物実験その他によりまして、アンモニアなどの物質により惹起される大脳辺縁系の刺激症状であると主張する説があります。

**渡辺**：今までのところ神経症状の面からは Hepatic encephalopathy,あるいは, Hepatocerebral disease といわれる症状が主体であると考えてよさそうです。しかしさきほどの発言のように、発熱と頭痛などは肝性脳症では説明できにくいようです。神経症状を呈していますので、リコールを検査してみる事になりますが、受持医は如何ですか。

**多賀谷**：現病歴中に頭痛、発熱があり、入院中、発熱に比して頻脈にならぬので脳圧亢進を考

えて、入院後8日目に髄液検査を施行しました。結果は表2のようでした。この所見より、頭痛、発熱の原因を髄膜炎と考えました。

**渡辺**：液圧上昇、それから外観に変化を認め、細胞数<sup>50/3</sup>,それからタンパク上昇、糖の値が16mg/dlと低く、このような事からどうしても髄膜炎のようなものを考えたい。時に細菌性とか、感染によるものを考えたい。症状の上から、項部硬直、ケルニッヒ徴候などは認められたでしょうか。

**多賀谷**：それは認めませんでした。

**渡辺**：頭痛、発熱、およびリコールの所見から、肝性脳症にプラス髄膜炎を考えたいという事です。髄膜炎の原因が問題となります。

**多賀谷**：髄液の一般細菌培養検査でカンジダ様のコロニー形成がみられる(写真1)。それから塗抹標本でグラム陽性のリンパ球様の細胞がみられ



写真1

表2 髄液所見 (22/XI)

液 圧	370~ 290 mmH <sub>2</sub> O
外 観	キサントクロミー
細胞数	50/3
バンディ	(++)
ノンネ・アベルト	(+)
沈 渣	1/20視野
赤血球	多数
白血球	多数
総タンパク	180mg/dl
糖	16mg/dl
クロール	117 mEq/L
トリプトファン反応	(+)
結 核 菌	塗抹 (-) 培養 (-)
一般細菌	陰性

たので、翌日の髄液検査施行時に墨汁標本で厚い莢膜をもつクリプトコッカスを証明した。沈渣において多数認め、サブロー培地でクリプトコッカスの発育を認めています。

**渡辺**：そうしますと、クリプトコッカス髄膜炎が存在していたという事になりますが、長田先生、クリプトコッカスの事で、少しお教えいただきたいのですが。

**長田**：髄液から数回にわたり見事にクリプトコッカスを証明なさった珍しい症例と思います

が、本症例はアナムネーゼからも細菌性髄膜炎のように激しい症状が認められず、慢性の経過がうかがわれるところは、細菌よりも真菌が検出された事はうなずけると思います。真菌による感染症は、表在性真菌症と深在性真菌症とに分けられ、クリプトコッカス髄膜炎は深在性というわけですが、何故本症が起こったかについては、まずクリプトコッカスは自然界にも広く分布し、時には人の口腔内、腸内に常在し、これが本例のアナムネーゼに見られますように抗生物質の長期使用の影響として、また悪性腫瘍の治療のため放射線照射というような抵抗力の減退するなどの、いわゆる **Host-parasite relationship** により続発性感染として発病するものと考えられております。一般に真菌は病原性は強いものではなく、慢性の経過をとるものが多いのですが、時にクリプトコッカス髄膜炎は、非常に重症で死の転帰をとります。

**渡辺**：どうもありがとうございました。大体今、長田先生のお話でつくされたと思いますが、大賀先生、日頃関心をもつておられたようですが何かありましたら。

**大賀**：クリプトコッカスの証明なんです、厚い莖膜を有している事、菌糸をもっていない事など、私も顕微鏡下でみまして形態学的にも確かであると思いましたが、その他にクリプトコッカスというものは、凝集反応、沈降反応、その他色々のもので抗原性が非常に低いという事ですが、血清学的に最近では因子血清を作つて、それに菌体を入れて同定しようとする方法も現在おこなわれ始めたようです。カンヂダについては、現在因子血清はできているようです。

**渡辺**：という事で、クリプトコッカス髄膜炎 (cryptococcal meningitis) となります。項部硬直など認めていないのですが、長田先生も言われたように、事実そのような報告例も割合多いです。比較的 mild に経過するものは項部硬直などがはつきりつかまえられぬものもあり、頭痛、発熱だけが髄膜炎をうかがわせるという事もあります。以上の診断で治療を行なつたわけですが、その前に本症に現われた疾患の診断的事項に少し触れておきます。二つの病気があつたという事で、

前者の肝脳疾患は今日の重点ではないのですが、簡単にふれておきます。肝性脳症は意識障害とはばたき様振顫の発作が episodic にくりかえすというのが典型的症例における主な症状です。精神症状には大きくわけて二つある。一つは「ぼーっ」となるような状態、もう一つは異常行動を含める刺激症状です。例えば夜間徘徊などです。それがどうして起こってくるかについて、その機序の大づかみな模式図を図1に示します。例えば、Eeckの造設術で門脈系が大静脈系に吻合されるとしますと、肝臓を経ないで腸より吸収された諸物質が大循環系にはいり、諸臓器に障害を与える可能性がある。時にそれが脳に達すると、このような

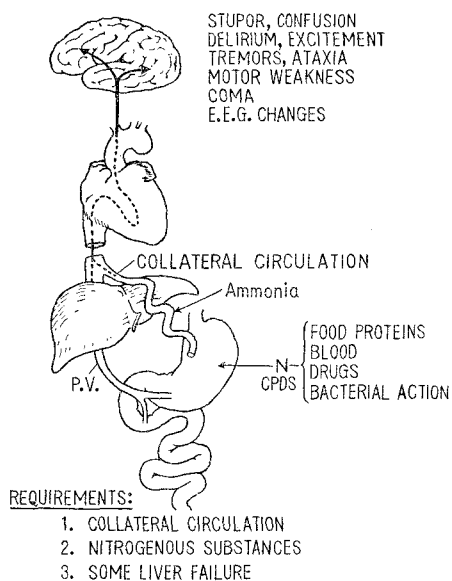


図1 Porto-Caval Encephalopathy

症状が現われる。そして、例えばタンパク質……肉をたくさん食べるとか、肝硬変症などで静脈瘤がある場合、それが破裂して血液がタンパクの原料になり、それが腸内の細菌により分解される。それにより例えばアンモニアが高濃度に発生し、それが中枢神経系に障害を与えるものと考えられています。それでアンモニアも脳症を来す因子として高値を示す場合が多いと考えられています。それはEeckのFistelだけでなく、日本住血吸虫症などの肝線維症、あるいは肝硬変症で、肝臓内

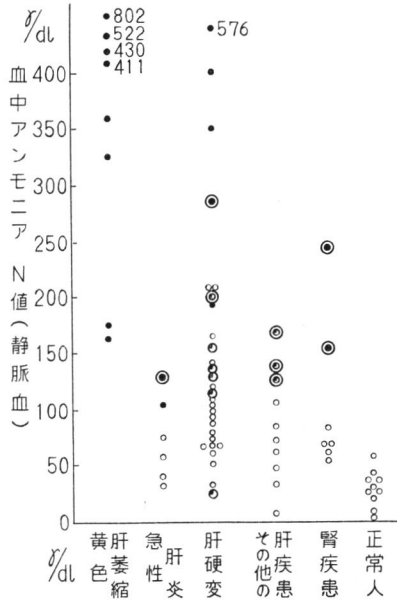


図2 血中アンモニア値

に血管の短絡 (intrahepatic shunt) が生じ、丁度こういつたバイパスが肝内にたくさん顕微鏡的レベルで作られられて、脳症がおこると説明されているわけです。これは血中のアンモニア値と意識障害の度合の関係をみたものですが、黒丸が比較的高値を示し意識障害をおこした例です。必ずしもアンモニア値が意識障害の度合と平行関係ではありませんけれども、正常人は右のはしに示したように低値を示しています。肝脳疾患にも質的、量的に色々なものがありますが、これは比較的ひどくやられた症例です。写真2はニッスル染色の大きな標本ですが、このように脳溝が非常に哆開して萎縮して変性をおこしてゆく。次のスライドは別の症例ですが、写真3は大脳皮質の深層部から直下の髄質付近に著明な海綿状態を呈して不全軟化がおこっている一つの典型的な例です。

次に、cryptococcosis のことですが、重要な事はさきほど長田先生がおつしやいましたけれども、臨床的見地より整理してみますと、臨床的にはなかなか診断がつかないのがむしろ通例であり、本症例のような場合は比較的少なく、統計的には生前に診断のつくのは13%程度と言われています。始めは結核性髄膜炎とかウイルス性髄膜炎



写真2



写真3

とか診断され、髄液を頻回に検査を行なっている途中にクリプトコッカスが証明されるというのが多い。髄液は割合きれいで、細胞数がやや多い程度で、さきほどの日光微菌などと言われている時に一応疑ってみる事が大切で、何度も検査をしてみる事が必要です。色々の臓器が障害されるのですけれども、例えば肺が気道感染で先に障害され、単なる風邪様にあつかわれ、そのうちに髄膜炎を起こしてから、それもかなり迂余曲折を経てクリプトコッカス髄膜炎と診断されて報告されている場合が多いわけです。わが国での年間の剖検例その他を含めまして、生前に診断が出来たか出来ないかは別としまして、報告は年間10例ぐらいと思われます。真菌症の中でも、クリプトコッカ

スが最も多いわけです。しかし時にアスペルギールスとか、他のものも報告されています。山田先生、その他の真菌症について少し話をして下さい。

**山田：**真菌による脳神経疾患について、クリプトコッカス以外にという事では、アスペルギールス症があります。この主病巣は肺ですけれども、脳内に播種性に病変が存在したものが、数は少ないですけれども報告されています。2番目にムコール菌症ですが、これも肺に多いのですが、本症のまれな型として脳病変を起こすものもあるようです。3番目に長田先生がさきほど言われましたカンヂダ症です。これは内因性の真菌ですが、抗生剤の普及により増加がみられ、原発病巣より転移し脳の病変を起こす事もあります。その他放線菌症によつても脳に病変が進展する事があります。治療は放線菌症を除いて、いずれもアンホテリシンBが最も有効という事です。

**渡辺：**クリプトコッカスそのものは、ご存知のように土壌など自然界に存在し、そのから人のヒフとか粘膜、腸などにいますが、それがさきほど長田先生が言われましたように、病原性を発揮して臨床的に報告されるに至る症例をみますと、最も一般的なものはある基礎疾患、ことに消耗性疾患があつて、そういう患者に必要があつて、ステ

ロイド剤とか抗生物質とか、抗癌剤を使用しているうちに発病してくる。1940年代の後半以後広域性抗生物質などの出現により、急激に増加しているような印象です。もちろん戦前にも報告はあるわけです。基礎疾患についてのわが国の10年間の統計をみますと、結核症が1番多く、それから白血病、ホジキン病など、膠原病の中でSLEなどがあり、そのほかに肝硬変症、胃癌、ネフローゼ症候群などが多く報告されています。発生機序は非常にむずかしい問題で、個体の問題、交代菌現象などが問題となります。更に治療が困難である事も大きな問題です。本症の治療はどのように行なつたか、簡単に説明して下さい。

**多賀谷：**図3の黒く塗つてある部分がアンホテリシンBを表わしますが、入院時より9日目までは肝性脳症に対する対症療法を行ないました。5日目よりプレドニゾン60mgを投与しましたが、症状の改善は認められませんでした。髄液検査の結果より、クリプトコッカス髄膜炎の診断のもとに、10日目よりアンホテリシンBを、最初は1mg/dayより投与を開始しました。投与方法は静脈内点滴とした。点滴前に、悪寒・発熱等の副作用を予防する意味で、スルピリンや抗ヒスタミン剤等を筋注した。隔日投与で徐々に増量し、投与開始後13日目の時点で、食欲不振等もあつたのです

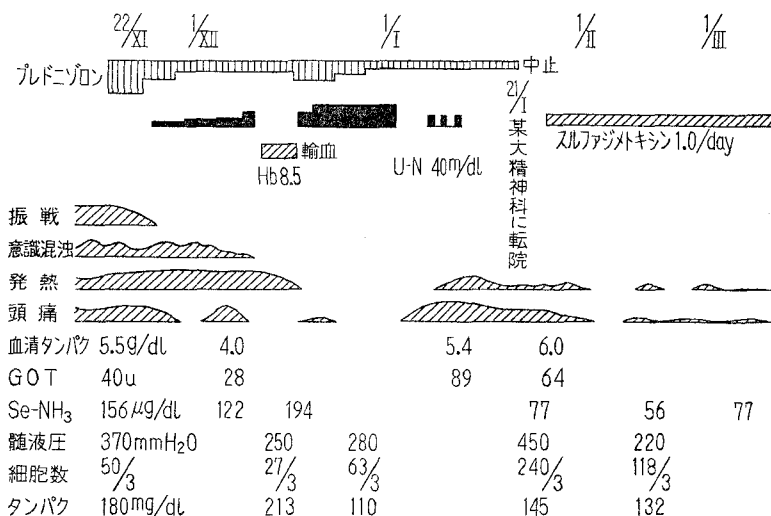


図 3

が、血清タンパクは 4.0 g/dl、赤血球は 260万/mm<sup>3</sup>、Hb 8.5 g/dlと以前に比して更に悪化を示しました。アンホテリシンBの副作用と考へて、7日間の投与を中止し、その間治療続行の目的も含めて輸血(1200ml)を施行した。プレドニゾロンは肝性脳症に対してとアンホテリシンBの副作用軽減の目的で、20mgの投与を続けました。病日35日目頃より、アンホテリシンBの維持量と言われている50mg/dayまで投与可能となりました。45日目頃には尿素窒素40mg/dlと上昇したので1時投与を中止しました。この頃になると、意識混濁も軽快し、発熱・頭痛も消失しました。髄液の所見も、細胞数は増加を示していますが、タンパクは110mg/dlと低下し、クリプトコッカスも鏡検的には半定量的の意味合で減少を認めました。55日目頃になると再び発熱・頭痛を訴え、同時に治療拒否とか無断外出とか、自分の妻に対して病的に嫉妬を示すなど、精神症状が出現してきました。それで内科病棟では管理しがたく、且つ家族の都合もあり、某大学精神科に67日目で転院しました。転院時の所見は、血清アンモニア77μg/dl、髄液所見は圧450mmH<sub>2</sub>O、細胞数<sup>240</sup>/<sub>3</sub>、タンパク145mg/dlで、クリプトコッカスは鏡検、培養とも認められませんでした。脳波は基本波は7~9c/sのslow & waveであり、5~6c/sのθ波と2~3c/sのδ波がBurstとして認められた。転院後はアンホテリシンBとステロイドホルモンの投与を中止し、スルファジメトキシン1g/dayの投与と、肝庇護療法を行なっています。さらに少量の向精神薬メレリル等も用いられました。一般症状、精神症状の落ち着きをもつて47年4月上旬に退院し、自宅より近医に通院しています。精神科でのリコールの最終所見は、液圧250mmH<sub>2</sub>O、細胞数100/3、タンパク105mg/dl、クリプトコッカスは証明されませんでした。現在(48年8月)精神症状は消失し、上下肢の失調傾向もみられず、頭痛、発熱もなく、軽作業に従事しています。本症例は完全治癒例と思われませんが、機会がありましたら脳波、髄液検査を今後行ないたいと思つています。

**渡辺:** さきほどの経過をみますと、投薬治療

は効果があつたようにみられますが、完全治癒を求めるには2~3年の間は髄液検査を行なう必要があると思ひます。すなわち、軽快後、再発するものが、学者によつては25%はあると言つております。なお、いまのようにアンホテリシンBの投与は始めの時が大切で、悪寒戦慄とか、静脈炎その他の問題がありますが、慣らせる意味で極く少量から始め、徐々に増量してゆく事がよいと思われれます。また、この薬は非常に副作用がありますので、それに対する注意として、極く少量から始める事のほか、静脈炎などに対してはヘパリンの使用も考慮される事があります。それから副作用の大きなものの一つとして、血液毒として貧血をおこすことで、本例にもそれがみられています。それから腎障害、肝障害も起こると言われています。このような副作用がひどい場合には、全身への影響を少なくして、髄膜炎を治療する目的で、髄腔内に直接注入する方法もあります。ただ髄腔内投与では、ビタミンのようなものでも、クモ膜炎などを惹起して非常にしばしば脊髄炎様の症状を呈するので、通常はさけるべきですが、全身的な副作用が激しい場合は、やむえず髄腔内に少量注入することもあります。この時、ステロイドホルモンを同時に注入し、副作用の軽減を可能にする事もあります。アンホテリシンBの大量経口投与の方法もあり、副作用は少ない投与方法の一つであります。一般的ではないようです。それからステロイドの併用療法についてですが、この症例の場合、最初に使つたのは、肝性脳症のために使用したわけですが、抗真菌療法としてステロイドをアンホテリシンBに併用する問題に対して、本多先生つけ加えて下さい。

**本多:** アンホテリシンBの長期大量療法での副作用はこの患者にもありました。悪寒戦慄、貧血、尿素窒素の上昇、血栓性静脈炎ですが、その副作用防止のため、ステロイド併用療法が現在かなり用いられています。それからアンホテリシンBのもう一つの副作用として低K血症がありますが、この場合はステロイドの使用により低K血症が増強するので注意しなければならないと思つています。腎障害については、尿細管のアチドーシ

スによるとの説もあり、アルカリ剤の投与が有効ではないかと言われています。

**渡辺：**本症例はサブタイトルのような意味で、肝性脳症とクリプトコッカス髄膜炎の伴った肝硬変症と言うべきであると思います。学生の方にお見せする意味で、題目を少しかくしておいたわけです。最後にこれに似た症例を追加しておきますが、その前に何かつけ加えておく事がありますか。

**長田：**髄液所見で白血球多数とのご報告でしたが、一般に細菌性髄膜炎の場合は多核白血球が多く、真菌性髄膜炎ではリンパ球が多いと言われていますが、いかがでしょうか。クリプトコッカスを新鮮標本でみますと、リンパ球によく似ておりますが、細胞数を数えられましたとき、いかがでしたでしょうか、その辺の事をお伺いしたいと思います。

**多賀谷：**やはり単核球系の細胞が多かったです。検査室よりの最初の報告では細胞数 $900/\text{mm}^3$ と多く、表に示しました細胞数 $50/\text{mm}^3$ は、クリプトコッカスを除いて数えてみた数値です。本症例の場合は、莢膜形成が明らかであつたので割合いリンパ球との区別がし易いように思えました。

**渡辺：**それではよろしいですか。そのほかに学生の方どうですか。……

それでは最後に、非常に似た症例を追加します。これは34才の女性で、肝硬変症がありまして、肝性脳症を惹起し、治療中にクリプトコッカス髄膜炎で死亡した症例です。本例は、ネオマイシンと



写真5

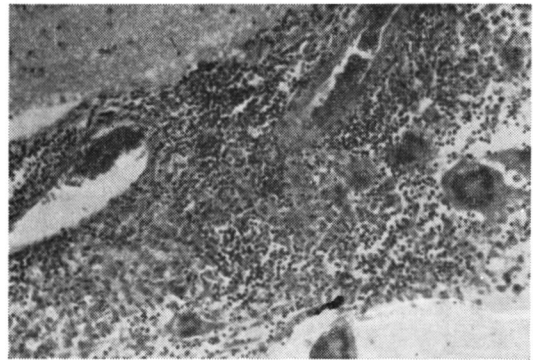


写真6

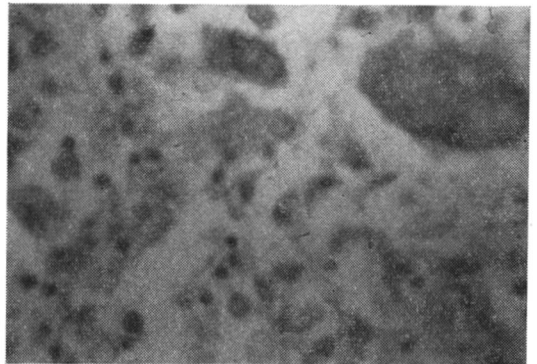


写真7

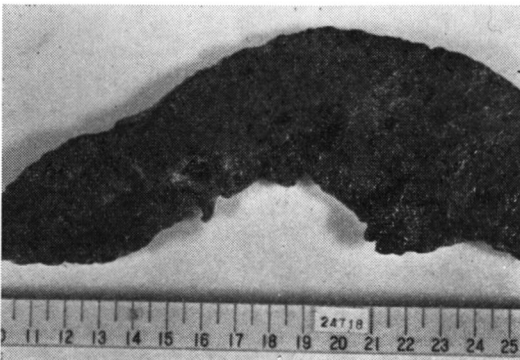


写真4

かアクロマイシン等を使つて、腸内の細菌叢によるアンモニアの発生を抑えるという目的で使つていたわけです。また項部硬直等はこの症例でも認めていません。そして末期にケイレンをおこしています。この症例は生前にはクリプトコッカスは発見できなかったものです。死亡しまして、このように写真4にありますようにZ型肝硬変症を示



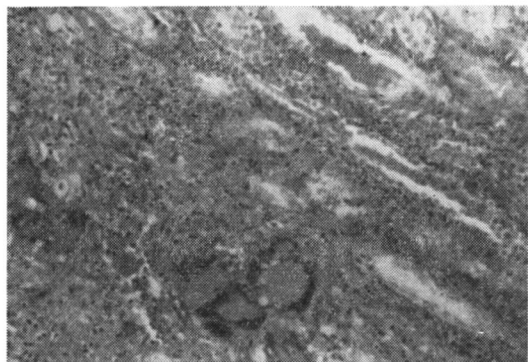


写真8

しています。写真5は脳ですが、脳底の髄膜が白濁しています。写真6は髄膜にみられた肉芽です。ここに著しいリンパ球様の細胞浸潤があり、そして大きな異物巨細胞があります。この中にクリプトコッカスが見えます。写真7はPAS染色を行ないました。PAS染色で比較的染まりやすいのです。写真8は、腎臓での肉芽で、やはり異

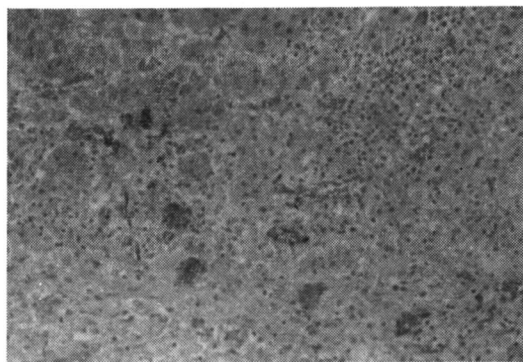


写真9

物の巨細胞がみられます。

写真9は副腎で、やはり巨細胞が見えます。このように色々な臓器を障害するわけですが、脳が頻度も多く、臨床的にもつかまりやすいようです。

本日は色々のご発言ありがとうございました。症例検討会を終わります。