

クモ膜下出血と脳出血を呈したリンパ球性髄膜

脳炎の1剖検例

緑川 隆* 川上 仁** 十束 支朗***
矢崎 光保*** 井上 敏*

(昭和51年9月1日受付)

はじめに

クモ膜下出血または脳出血は、その大部分が動脈瘤や高血圧・動脈硬化によるもので¹⁾、その他血管奇形、脳腫瘍、周産期においても認められるが、髄膜炎ないし髄膜脳炎における発生に関しては、一般にはあまり注目されていない。髄膜脳炎において、全身症状が軽微な場合、他の原因によるクモ膜下出血や脳出血との鑑別がかならずしも容易ではない。著者らは、クモ膜下出血と脳内大量出血を示し、初診時特発性クモ膜下出血が疑われ、剖検でリンパ球性の髄膜脳炎であることが判明した1例を経験したので脳病理所見を中心に考察を加えて報告する。

症 例

患者：41才，男，農業。

主訴：激しい頭痛，嘔吐，一過性意識障害。

既往歴：昭和41年左下肢癱瘓症のため3カ月間入院。

現病歴：昭和46年3月21日から微熱，咽頭痛，咳嗽，頭痛などが現われ，寝たり起きたりしていた。25日近医を受診，治療を受けたが夕方前額部が激しく痛み，しめつけられると訴え，嘔気・嘔吐を示した。話しかけても時々見当違いの返事をし，意識がもうろうとしている様子であったという。しかし翌26日から意識は清明となり，嘔気・嘔吐もみられなくなったが，依然頭痛を訴えていた。4月2日国立千葉病院内科を受診，髄液検査で初圧250 mm水柱，強いキサントクロミーを認めた

ため，特発性クモ膜下出血が疑われて同院神経科に入院した。

入院後の経過：入院時意識は清明で軽度の頭痛と右上肢のシビレ感を訴え，右握力の軽度低下を示した。神経学的には，項部硬直はなく，脳神経にも異常は認められず，また四肢にも明らかな知覚・運動障害はみられなかった。眼底もほぼ正常。身体的には，38°Cの発熱を認めたが，胸腹部に理学的異常所見はなく，血圧120/70 mm Hgであった。

髄液検査では，強度のキサントクロミーを呈し，初圧250 mm水柱，リンパ球2100/3，好中球300/3，総蛋白900 mg/dl；ノンネ・アペルト(++)，パンデイ(##)，糖25.0 mg/dlであった。

一般臨床検査では表1のごとく赤沈値促進，白血球増加，血清グロブリン増加，トランスアミナーゼ上昇などを示した。

表1 一般臨床検査成績

赤血球	537×10 ⁴	白血球	14,800	血色素	16.1 g/dl
血小板	24×10 ⁴	赤沈	71 mm/h.		
血清蛋白	7.4 g/dl	A/G	0.6	Alb	37.4%
		α ₁ -G1	5.8	α ₂	15.3
		β	14.8	γ	26.7.
Al-Ph	2.66 u	T-Ch	113 mg/dl	TTT	1.5 u
ZST	13.9 u	GOT	152 u	GPT	55 u
Cl	101 mEq/l	Na	141	K	3.55
Urea N	3.55 mg/dl				
尿検査	蛋白(-)	糖(-)	沈渣(-)	血清 Wa-R	(-)
	EKG	胸部×線	いずれも異常なし。		

* 千葉大学医学部神経精神科学教室 ** 国立千葉病院研究検査科 *** 山形大学医学部神経精神科学教室
TAKASHI MIDORIKAWA*, HITOSHI KAWAKAMI**, SHIRO TOTSUKA, MITSUYASU YAZAKI***,
TAKASHI INOUE*: A nautopsy case of Lymphocytic Meningoencephalitis Associated with Subarachnoid-
and Intracerebral Hemorrhage.

* Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Chiba University, Chiba. 280, ** Department
of Pathology, Chiba National Hospital, Chiba. 280, *** Department of Neuropsychiatry, School of
Medicine, Yamagata University, Yamagata 990-23.

Received for publication, September 1, 1976.

以上の所見から髄膜炎とクモ膜下出血が疑われたため、ステロイド、抗生物質、止血剤などを投与し、ブドウ糖と電解質溶液を点滴静注して経過を観察した。しかしその後、食思不振、嘔気、激しい頭痛を終日訴え、ほとんど食餌をとらなくなった。頭痛に対しては、ノブロン A または B を使用したが軽快せず、麻薬性鎮痛剤を使わざるを得なかった。4月4日から解熱し、頭痛も軽減し、みずから食餌をとるようになったが、4月6日から再び微熱を呈し、頭痛を訴えた。4月7日の髄液検査でも依然著明なキサントクロミーを呈し、初圧 270 mm 水柱、リンパ球 572/3、好中球 9/3、総蛋白 400 mg/dl、トリプトファン(-)、糖 50 mg/dl、cl 127 mEq/L であった。髄液の塗抹培養検査では細菌や真菌は証明されなかった。

4月11日から39°C前後の高熱が現われ、4月15日早朝から急に言葉が不明瞭となり、水を飲もうとしてむせてしまう。神経学的検査では、中枢性右顔面神経麻痺、右上下肢運動完全麻痺、右半身触・痛覚鈍麻、右上下肢腱反射亢進、右 Babinski 徴候などを認めたが、左側は正常であった。視野はほぼ正常。眼底も乳頭周囲がやや不鮮明であったが、ウツ血乳頭はみられなかった。4月16日の左側連続脳血管撮影では、前後像で前大脳動脈が緊張して右方に軽度偏位し、線状体動脈は造影されず、sylvian point が外側に圧排されていた。側面像では、前脈絡動脈が後方に伸展され、内脳静脈と terminal

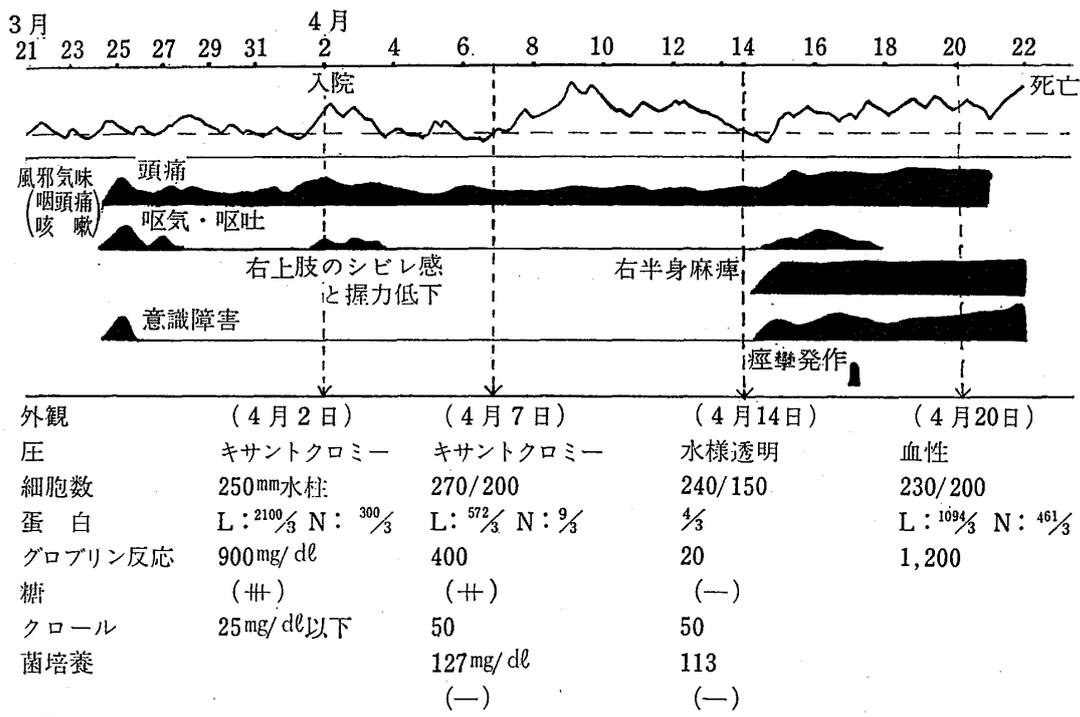
vein が上後方に偏位し、basilar vein が下方にやや圧排されていた。動脈瘤、血管奇形は認められなかった。これらの所見から基底核出血が最も強く疑われたが髄膜炎およびクモ膜下出血との関連が問題となった。4月17日痙攣大発作が出現し、その後から意識が混濁し、顔面を紅潮させ、しばしば嘔吐を示した。翌18日から吃逆と喘鳴が散発し、前額部、後頭部の疼痛をしきりに訴え、顔をしかめ、体動が頻繁にみられた。呼べばかるうじて返事をするが、応答は不明瞭で嗜眠状態にあった。血圧は120/90 mm Hg。4月21日から昏睡状態を呈し、喘鳴と流涎が著しくなり、4月22日死亡した。全経過33日(表2)。

剖検所見: 全身臓器では、左肺上葉の軽度気管支肺炎、出血を伴った間質性心筋炎、感染脾などを認める。

脳重量 1,690 g。脳は全体に著しく腫脹し、動静脈の充血が高度で、大脳・小脳軟脳膜のいたるところに点状または斑状の出血巣がみられる。脳底動脈をはじめ脳の表在動静脈には、肉眼的に異常を認めない。小脳扁桃には、脳ヘルニア圧痕がみられる。脳の断面では、左大脳基底核を中心に径 5 cm × 5.5 cm × 6 cm の大血腫があり、その血腫は基底核および周辺組織を圧排破壊し、側脳室と第 III 脳室に穿破している(図1)。小脳断面には著変がない。脳幹部では、中脳から橋にかけ中脳水道周囲に小出血巣を認める。

組織学的には、軟脳膜と基底核血腫附近の脳実質内に

表2 臨床経過 (全経過 33 日)



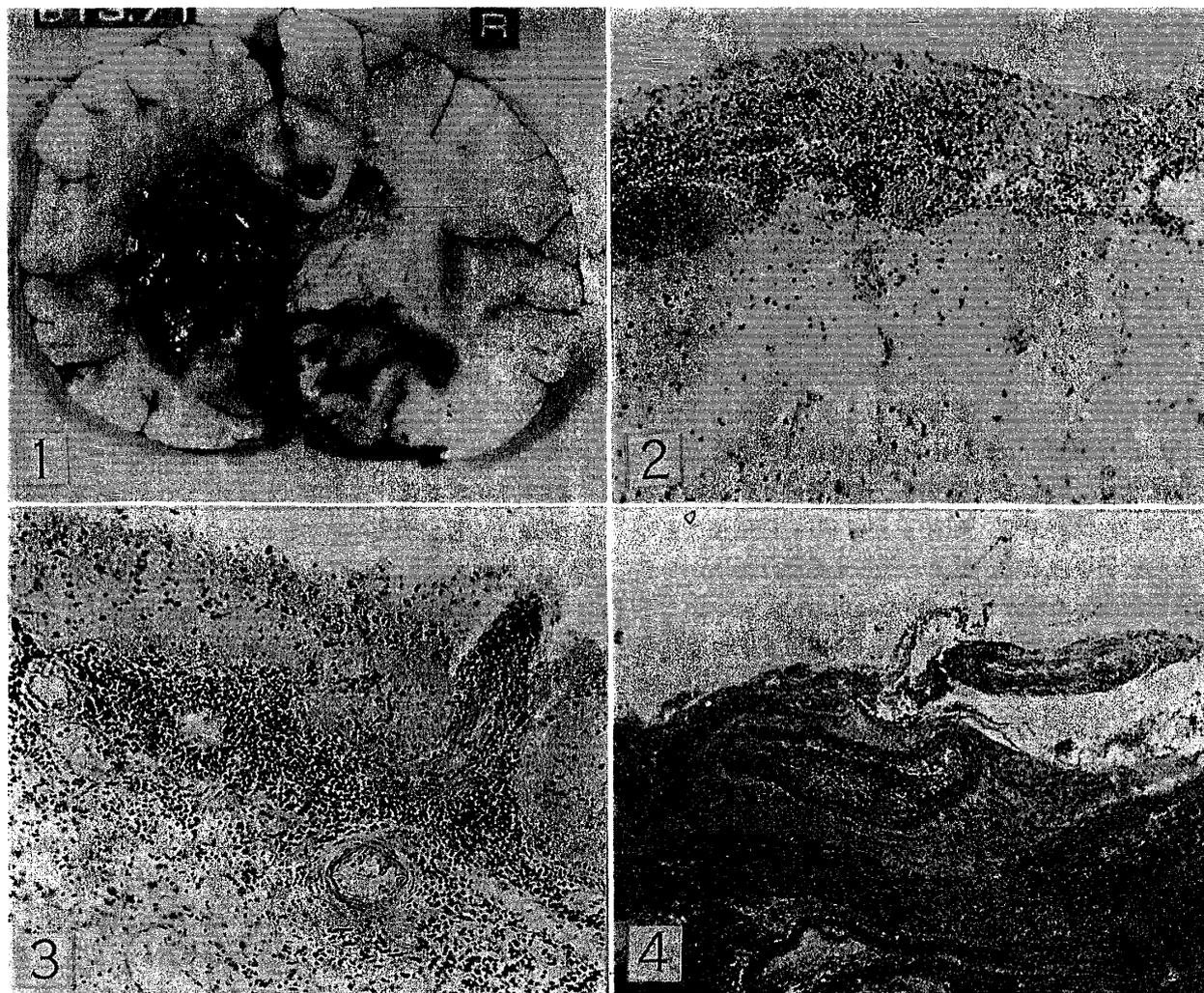


図 1: 灰白隆起を通る大脳前額断。大血腫が側脳室に穿破。
 図 2: 左前頭葉。軟脳膜におけるリンパ球を主とする細胞浸潤とクモ膜下出血。H-E 染色 120 倍。
 図 3: 左大脳基底核附近。著明な静脈周囲リンパ球浸潤。H-E 染色 120 倍。
 図 4: 左大脳基底核出血巣。線状体動脈の内膜増殖と管腔狭小化。H-E 染色 72 倍。

出血性、炎症性の著しい変化がみられる。

軟脳膜は、浮腫性に肥厚し、クモ膜下腔にはいたるところに赤血球を認め、ヘモジデリンの沈着や髄膜上皮細胞、組織球、大小食細胞などの反応性増殖を認める。出血は一部明らかに軟脳膜小動静脈からの漏出性出血にもとづくものであり、血管壁の器質的障害や破綻像は認められない。このようなクモ膜下出血のほか、軟脳膜には大部分がリンパ球からなり、一部白血球、プラズマ細胞をまじえる著明な細胞浸潤がみられる。この細胞浸潤は、血管を中心としてみられ、血管壁は、しばしば濃密な細胞浸潤によっておおい隠される(図 2)。血管炎の像は認められない。

左大脳基底核は、出血により破壊され、その組織学的構造を識別しえない。その出血巣附近の脳実質には、毛細管や線維芽細胞などの中胚葉要素と赤血球や血色素を

胞体にとり込んだ大小の食細胞、ミクログリアなどの活発な増殖を認める。この部位では、静脈周囲性のいちじるしいリンパ球浸潤がみられ(図 3)、さらに血管変化が顕著である。すなわち線状体動脈の 1 枝と思われる動脈には、内膜増殖、内弾性板の断裂・消失と管腔狭小化(図 4)や血管壊死像がみられる。壊死を呈した血管周囲には、漏出性出血がみられる。右大脳基底核にも静脈周囲リンパ球浸潤や毛細管周囲の出血巣が散在するが、ここでは組織の構造や神経細胞はよく保たれている。

大脳皮質では、小血管周囲腔の拡大とその周囲腔への血漿浸出など浮腫性変化がみられるが、細胞構築は比較的よく保たれている。大脳白質でも浮腫性の変化がみられ、とくに左半球白質では、髄鞘のびまん性淡明化を示し、静脈周囲性の輪状出血巣や静脈周囲リンパ球浸潤などが散見される。白質内血管には、ほとんど変化が認め

られない。小脳、脳幹には、漏出性の出血巣が散在するほか著変がない。

考 察

本症例は、髄膜脳炎の経過中にクモ膜下出血と脳出血を呈したという点に特徴があり、以下に述べる疾患との鑑別が必要である。

特発性クモ膜下出血や脳出血後に、髄膜の無菌的反応によって髄液に著明な細胞増加がみられ、ときに髄膜炎様の病像を呈することがある^{2,9)}。しかしこの場合、髄液に現われる細胞の大部分は、多核白血球である点で本例とは区別できる。自験例では、感冒様症状から始まって、高熱、赤沈値促進、血清 γ -globulin の増加などの強い全身症状を呈していることからやはりなにかの感染による髄膜脳炎を考えるべきである。

細菌性または真菌性髄膜炎では、クモ膜下出血を呈することがしばしば報告されている。Martinoff⁴⁾ は Tartu 大学神経科で4年間にクモ膜下出血と診断された52症例のうち6例(11.5%)が細菌性髄膜炎によるクモ膜下出血であり、その内訳は、結核性髄膜炎2、流行性髄膜炎2、溶血性黄色ブドウ球菌髄膜炎1、脾脱疽髄膜炎1であったという。自験例でも、この種の髄膜炎である可能性が最も考えられたが、髄液の塗抹・培養検査で細菌や真菌は検出されず、剖検によってもこのような病原菌や特徴的な病変はみだされないうこと、さらに髄膜には広範囲に著明な細胞浸潤がみられるが、その浸潤細胞の大部分がリンパ球からなることなどから、このような細菌性または真菌性髄膜炎は考えにくい。

出血を呈するウイルス性または原因不明の髄膜脳炎には、急性出血性白質脳炎と急性壊死性脳炎がある。両疾患とも、かなり高い頻度で血性髄液を示す^{5,6)}が、脳病理学的には、前者では大脳白質に病変主座があり、白質に小血管を中心とする大小無数の輪状出血とその小血管壁に fibrinoid necrosis がみられるのが特徴的であり、後の疾患では、側頭葉皮質と眼窩脳に広範囲かつ強い壊死と炎症所見、細胞核内封入体などを示すことが特徴である。本症例の病理組織像は、これらの疾患とは著しく異なっている。

自験例においてクモ膜下出血と脳出血を除けば、その脳病理所見に最も類似した所見をもつ疾患は、van Bogaert のいう急性びまん性リンパ球髄膜脳炎 (Akute diffuse lymphozytäre Meningoencephalitis) であろう。この脳炎は、髄膜および血管周囲のリンパ球浸潤と強い脳浮腫を示すことを特徴とし、van Bogaert⁷⁾ は、

これがウイルス感染によることを推定したが、Jacob⁸⁾ は、ウイルス感染による一次性脳炎としても、para- または post-infectious な脳炎としてもおこりうるもので、脳の特異的な反応様式であると述べている。本邦においても現在まで10数例の症例が報告され、飯塚ら⁹⁾ によって綜括的な検討が加えられているが、まだその原因は不明である。しかしながら従来この脳炎において紫斑病を伴った例¹⁰⁾や剖検で脳の一部にクモ膜下出血が認められた症例¹¹⁾が報告されてはいるものの、自験例にみるごとく、明らかなクモ膜下出血や著明な血管変化を伴って脳内大量出血を示した症例はみあたらない。一般にこの型の脳炎は、多彩かつ重篤な臨床症状を呈する反面、脳病理学的には変化が軽度で、脳実質内には壊死や軟化、出血などの強い病変がみられないのも一つの特徴とされている⁹⁾。その意味では、出血性変化が臨床・病理所見のなかでかなり大きな比重をしめる本症例を、この脳炎の category の中に入れるには無理がある。結局本例は、病理形態学的には、既知のいずれの疾患にもよくあてはまらない一種の出血性髄膜脳炎であり、今後同様の症例の出現を期待したい。

本例は、ウイルス学的検索を行なっておらず原因不明といわざるをえないが、以上に述べた病理所見からは、ウイルス感染の可能性が考えられる。臨床的には、本例は二ないし三相性の経過を示し、血清蛋白分画において α_2 -および γ -globulin の著明な増加が認められたことから、なんらかの抗原刺激に対するアレルギー反応が、この髄膜脳炎の過程に関与していたことが推測される。脳内出血は、このアレルギー反応の関与した血管炎にもとづくものであろう。髄膜脳炎におけるクモ膜下出血の発生には、①髄膜血管の透過性亢進による漏出性出血、②髄膜血管壁の炎症にもとづく破綻、③脳内出血のクモ膜下腔への穿破などが原因としてあげられる^{4,5)}。本例では、①と③が認められたが、臨床経過の前半にみられたクモ膜下出血は、患者が明確な局所神経症状を示していないことから①によるものと思われる。

本例は、病初期に他に明確な身体症状を欠き、激しい頭痛・嘔吐、一過性意識障害を呈し、髄液検査の結果著しいキサントクロミーを認めたため、特発性クモ膜下出血が疑われた。このように髄膜炎あるいは髄膜脳炎において全身症状が軽微の場合、しばしば他の原因によるクモ膜下出血との鑑別をせまられることがある^{4,12)}。一般にクモ膜下出血を呈する疾患のうち、それが髄膜炎ないし髄膜脳炎によっておこる割合は、Martinoff (1937)⁴⁾ によれば52例中6例(11.5%)、Courville (1937)¹³⁾ によれば103例中9例(8%)と比較的たかい頻度を示す

が, Locksley ら (1969)¹¹⁾ による剖検例の集計では, 動脈瘤や動静脈奇形を除く他の原因のうち, 中枢神経系の感染にもとづくものは, 266 例中 4 例 (1.5%) にしか認められない。これは統計処理の基準の違いや地域差によるものと思われるが, いずれにしても, クモ膜下出血を呈するものうちに, 髄膜脳炎が存在することは, 臨床的に注意すべきことであり, 血性髄液または髄液サキントクロミーを認めた場合には, このような疾患をも常に念頭において検索をすすめるべきであろう。

ま と め

クモ膜下出血と脳内大量出血を伴い, 髄膜に広範囲かつ著明なリンパ球浸潤を示した原因不明の髄膜脳炎の 1 剖検例を報告し, 本例のもつ臨床病理学的な二・三の問題点について考察を加えた。

おわりに, 御校閲いただいた千葉大神経精神医学教室佐藤壺三教授に深謝します。また標本作製その他で, ご協力いただいた教室の川島弘志技官にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Locksley, H. B., Sahs, A. L., and Sandler, R.: Subarachnoid hemorrhage unrelated to intracranial aneurysm and A-V malformation. In: Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage. Sahs, A. L., Perret, G., Locksley, H. B., and Nishioka, H. eds. pp. 223-244. Lippincott Co., Philadelphia, 1969.
- 2) Sörnäs, R. and Müller, R.: Cerebrospinal fluid

- cytology after stroke. Arch. Neurol. 26, 489-501, 1972.
- 3) 塚越 広, 藤井 潤, 龜山正邦, 関 増爾, 椿 忠雄, 渡辺 亮: 化膿性髄膜炎を思わせた脳出血の 1 剖検例ならびに脳卒中発作後の髄液変化に関する統計的観察 内科 7, 359-367, 1961.
- 4) Martinoff, G.: Die hämorrhagischen Meningitiden. Z. Neurol. 164, 687-698, 1937.
- 5) Baker, A. B.: Hemorrhagic encephalitis. Am. J. Path. 11, 185-235, 1935.
- 6) Adams, J. H. and JeNNett, W. B.: Acute necrotizing encephalitis: A problem in diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30, 248-260, 1967.
- 7) Van Bogaert, L.: Klinik der Meningoencephalitiden unbekannter Ursache (sog. Virus-Meningoencephalitiden) in Westeuropa. Nervenarzt 27, 204-211, 1956.
- 8) Jacob, H.: Die postinfektiösen sekundären Encephalitiden und Enzephalopathien. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 24, 244-274, 1956.
- 9) 飯塚礼二, 小林義康: 急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎および脳症の病理—非特異的脳反応様式—神経進歩 8, 417-426, 1964.
- 10) 中島健一, 幡本敬中: 紫斑病を伴った一種の脳炎について 脳神経 11, 383-386, 1959.
- 11) 前田 進, 中山 宏, 井坂健一: 急性びまん性リンパ球性髄膜脳炎の三剖検例 最新医学 29, 568-574, 1974.
- 12) 庄司紘史, 高須俊明, 塚越 広, 本藤 良: Herpes simplex 脳炎と考えられる 1 自然治癒例 臨床神経 11, 307-312, 1971.
- 13) Courville: 1) から引用。