原著

肝硬変を伴った非外傷性脳出血

齊藤 厚志 成島 浄 松村 明
目黒 琴生 能勢 忠男*

**Treatment of Nontraumatic Intracranial Hemorrhage in Liver Cirrhosis Patients :
Clinical Features and Outcomes in Nine Patients**

by

Atsushi Saito, M.D., Kiyoshi Narushima, M.D., Akira Matsumura, M.D.,
Kotao Meguro, M.D., and Tadao Nose, M.D.*

from

Department of Neurosurgery, Tsukuba Medical Center Hospital, and

*Department of Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

We have analyzed the clinical features and outcomes of nontraumatic intracranial hemorrhage in 9 patients with liver cirrhosis. The results have revealed that the hepatitis C virus was the most frequent cause of their liver cirrhosis. Further, the major site of intracranial hemorrhage was found to be the subcortical region of the cerebrum.

Bleeding tendency in liver cirrhosis patients is usually due to thrombocytopenia and to reduced coagulation factors, and in all 9 patients of this study, thrombocytopenia was seen. Two of these patients also showed a prolonged prothrombin time.

Five of these 9 patients underwent surgical treatment, and though bleeding complications occurred after two craniotomies, three burr-hole operations were accomplished successfully. For these patients, therapy consisted of minimally invasive surgery with sufficient supplements of thrombocytes and coagulation factors.

Three chronic-phase patients died of hepatic failure or a ruptured esophageal varix. When treating intracranial hemorrhage in liver cirrhosis patients, neurosurgeons should collaborate with specialists of bleeding management and the liver.

(Received March 17, 1995 ; accepted May 9, 1995)

Key words : intracranial hemorrhage, liver cirrhosis, bleeding tendency, thrombocytopenia, coagulopathy

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 4 : 472-477, 1995

緒言

非外傷性脳出血の原因および増悪因子としては、高血圧、脳動脈瘤、脳動静脈奇形 (AVM)、脳腫瘍、血液疾患、抗凝固薬などがよく知られている²⁾⁸⁾。肝硬変患者は、一般に非外傷性脳出血を起こしにくいといわれている¹⁾⁶⁾¹⁶⁾。しかし、いったん発症した後は、急性期におけ

る脳出血の治療は、主にその出血傾向のために困難である^{3)~5)12)~15)}。また、慢性期には肝硬変自体に直接起因する死亡も多く、予後は不良のことが多い。肝硬変を伴った非外傷性脳出血についての臨床的検討は、文献上非常に少ない⁴⁾⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾。今回われわれは、1986~1993年までに当院で経験した肝硬変を伴った非外傷性脳出血9症例について、脳神経外科医の視点から検討したので報告する。

筑波メディカルセンター病院脳神経外科〔連絡先：齊藤厚志，〒371 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学医学部第一病理学教室〕
Address reprint requests to : Atsushi Saito, M.D., Department of Pathology, Gunma University School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371, Japan

*筑波大学臨床医学系脳神経外科

Fig. 1 Case 1

A plain computed tomographic (CT) scan shows a large irregular shaped cerebellar hemorrhage.

対象と方法

1986～1993年までに筑波メディカルセンター病院に入院した患者の中で、肝硬変を伴った非外傷性脳出血9症例を対象とした。まず、代表的症例2例を呈示した。次に、すべての症例の年齢、性別、肝硬変を含む既往歴、脳出血の部位、血液凝固障害の状態、肝機能データ、脳出血の手術と補充療法の有無、経過について検討したので、その結果を示した。

代表例の呈示

【症例 1】

患者：48歳、男性

主訴：頭痛・嘔吐、意識障害

既往歴：高血圧と肝硬変（輸血後C型肝炎）のため他院通院中。

現病歴：1993年10月12日午前中に頭痛・嘔吐で発症。別の近医を経て搬入後、急速に意識低下し、昏睡状態となった。

頭部CT：右側小脳半球に直径4cmくらいの不整形の出血あり（Fig. 1）。

凝固系データ：血小板数6.2万/mm³、プロトロンビン時間（PT）延長（-）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）延長（-）。

肝機能データ：glutamic-oxaloacetic transaminase（GOT）134 IU/l（正常値35以下）、glutamic-pyruvic transaminase（GPT）103 IU/l（正常値40以下）、ビリルビン2.5 mg/dl（正常値1.1以下）。

手術：緊急後頭下開頭血腫除去・外減圧術、小脳内血

Fig. 2 Case 2

A plain CT scan shows subcortical hemorrhage in the right frontoparietal lobes.

腫除去部位では、脳実質全体からにじみ出るような大量の出血があり、止血はきわめて困難であった。術中出血は5,600 mlに達し、院内採血による生血3,000 mlおよびfresh frozen plasma（FFP）5 Uの輸血を要し、かろうじて止血できた。しかし、術直後のCTで再出血があり、再手術時には生血800 mlとちょうど到着した濃厚血小板20 Uを輸血して、やっと止血できた。

病理所見：手術標本には異常血管・脳腫瘍などはない。

術後経過：脳出血の急性期は脱したが、水頭症になった。肝硬変による腹水のため、脳室-腹腔短絡術は行えず、脳室-心房短絡術を要した。意識障害が遷延し、最終的には肝腎症候群となり、11月18日に死亡した。

【症例 2】

患者：54歳、男性

主訴：左片麻痺

既往歴：肝硬変（アルコール性）のため他院通院中。

現病歴：1991年8月13日昼食後、左片麻痺に気づき、別の近医を経て搬入された。意識清明。

頭部CT：右側前頭・頭頂葉に少し不整形な皮質下出血あり（Fig. 2）。

凝固系データ：血小板数11.5万/mm³、PT延長（+）、APTT延長（-）、フィブリノーゲン134 mg/dl（正常値150～400）。

肝機能データ：GOT 81 IU/l、GPT 65 IU/l、ビリルビン2.8 mg/dl、alkaline phosphatase（ALP）278 IU/l（正常値50～220）、 γ -glutamyl transpeptidase（ γ -GTP）136 IU/l（正常値55以下）、indocyanine green（ICG）血中停滞率50%（正常値10以下）。

脳血管造影所見：右側頭葉に小さいAVMがあった

Table 1 List of liver cirrhosis patients and the site of the nontraumatic intracranial hemorrhage

Case No.	Age (years)	Sex	Cause of liver cirrhosis	Other medical history	Site of the intracranial hemorrhage
1	48	M	HCV	HT	right cerebellum
2	54	M	alcoholic hepatitis		right subcortex
3	59	M	unknown	HT	left subcortex
4	58	M	HCV		right subcortex
5	68	F	Schistosomiasis japonica		right subcortex
6	78	M	unknown		left ICH + ASDH
7	51	M	HCV	HT, DM, dialysis	left putamen
8	69	M	unknown	HT	left putamen
9	79	F	HCV		SAH (distal ACA aneurysm)

HCV : hepatitis C virus DM : diabetes mellitus HT : hypertension SAH : subarachnoid hemorrhage ICH : intracerebral hemorrhage ACA : anterior cerebral artery ASDH : acute subdural hematoma

Table 2 Bleeding and liver dysfunction data of the liver cirrhosis patients with a nontraumatic intracranial hemorrhage

Case No.	Platelet count ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Prolonged PT	Prolonged APTT	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Bilirubin (mg/dl)
1	6.2	(-)	(-)	134	103	2.5
2	11.5	(+)	(-)	81	65	2.8
3	4.4			82	64	1.7
4	6.9	(+)	(-)	123	70	1.9
5	6.0			32	11	
6	11.5	(-)	(-)	34	14	1.1
7	10.4	(-)	(-)	25	30	0.5
8	8.9			30	20	
9	11.9	(-)	(-)	122	66	0.8

PT : prothrombin time APTT : activated partial thromboplastin time
GOT : glutamic-oxaloacetic transaminase GPT : glutamic-pyruvic transaminase

が、出血部位には異常は認められなかった。

手術: CT 上、血腫の増大がみられたため、FFP 10 U 投与後、8月16日穿頭エコーガイド血腫ドレナージ術を施行した。術後再出血はなかった。

術後経過: リハビリテーション後、近医に独歩転院した。

結 果

肝硬変を伴った非外傷性脳出血9症例をまとめて、得られた特徴は以下の通りである (Table 1~3)。

1. 年齢は48~79歳で、平均62.7歳であり、9例中7例(77.8%)が男性であった。

2. 肝硬変の原因が明らかな6例中4例(66.7%)がC型肝炎ウイルス(HCV)であり、残りの2例はアルコール性肝硬変および日本住血吸虫による肝硬変であった。

3. 非外傷性脳出血の部位は、大脳皮質下出血が4例

(44.4%)で最も多く、次いで被殻出血2例で、残りは小脳出血1例、脳内出血+急性硬膜下血腫が1例、くも膜下出血(前大脳動脈遠位部動脈瘤)1例であった。

4. 術前の血小板数は、全例(100%)で正常値下限よりも低下していた。PT・APTTを術前に測定できた6例中、PT延長を2例(33.3%)に認めた。

5. 肝機能データの中でどの施設でも初診時緊急検査として術前に検討可能と思われるGOT、GPT、ビリルビンをみても、いずれも正常範囲内であった症例が9例中4例(44.4%)もあった。

6. 開頭血腫除去術が2例に行われたが、そのうち1例は血小板・凝固因子の補充療法を併用したにもかかわらず、止血が困難で術後再出血を生じた。もう1例は補充療法を併用しないで止血できたが、術後に巨大な創部皮下血腫を生じた。これに対して、穿頭血腫ドレナージ術は3例行われ、いずれも補充療法を併用し、術後経過は良好であった。

7. 長期経過では、肝不全・食道静脈瘤破裂などの肝

Table 3 Treatment provided and clinical course of the liver cirrhosis patients with a nontraumatic intracranial hemorrhage

Case No.	Surgery (contraindication)	Transfusion of platelets and/or FFP	Clinical course	GOS
1	craniotomy	(+)	re-bleeding, hepatic failure	D
2	burr-hole operation	(+)		MD
3	burr-hole operation	(+)	brain stem hemorrhage	PVS
4	burr-hole operation	(+)		MD
5	(cardiac failure)		hepatic failure, pneumonia	D
6	craniotomy	(-)	postoperative subcutaneous hemorrhage, respiratory failure	D
7	(dialysis)			SD
8	(small hematoma)		ruptured esophageal varix	D
9	(advanced age)		aneurysm rerupture	D

FFP : fresh frozen plasma MD : moderate disability GOS : Glasgow Outcome Scale
PVS : persistent vegetative state D : death SD : severe disability

硬変に直接起因する死亡例が3例(33.3%)あった。これに、呼吸不全と脳動脈瘤再破裂による死亡各1例を加えると、合計5例(55.6%)が死亡した。また、皮質下出血に対する穿頭血腫ドレナージ術の20日後に、血圧上昇などの誘因のない脳幹出血を起こして、植物状態になった症例が1例あった。さらに、脳出血後独歩不能となったが、以前からの腎不全に対する透析療法の継続を目的として転院した1例もあった。結局、独歩退院は、皮質下出血に対する穿頭血腫ドレナージ術後の2例のみ(22.2%)であった。

考 察

肝硬変を伴った非外傷性脳出血の管理の要点は以下のようにとまとめられる。

〈術前〉1. 肝硬変および出血傾向の合併に気づくこと

2. 出血傾向の成因の把握

〈術中〉3. 補充療法+必要最小限の手術侵襲

〈術後〉4. 肝硬変自体の長期的専門的管理

以上の点を順に考察する。

1 肝硬変および出血傾向の合併に気づくこと

肝硬変は、病因のいかんを問わずすべての肝疾患の終末像であり、慢性疾患である⁹⁾。したがってその患者は、非外傷性脳出血を発症する相当以前から医療機関にかかっていることがほとんどである。しかしながら、非外傷性脳出血を発症した時点では、意識障害があったり、または以前の医療機関との連絡なしに搬送されてきたりするので、脳出血を診る方の脳神経外科医にとっては既往歴不詳の初診患者であることが少なくない。このため、

緊急時であればこそ一層、本人・家族からの肝疾患や出血傾向に関する既往歴聴取は重要である。また、神経学的所見のみに目を奪われずに、肝硬変や出血傾向による身体所見、すなわち、黄疸、くも状血管拡張、手掌紅斑、腹水、脾腫、出血斑などにも気づくことが肝要となる。初診時・術前の感染症検査にHCVを含めることは当然である。肝機能データや凝固・線溶系データも大事であるが、これらには異常がみられないこともあるので、注意が必要である⁹⁾。頭部CT上の脳出血の部位としては大脳皮質下が比較的多く、またその形状が不整形⁴⁾であれば示唆的である。

2 出血傾向の成因の把握

もともと肝硬変患者は、脳梗塞だけでなく、非外傷性脳出血も合併しにくいといわれている⁶⁾。すなわち、肝硬変が非外傷性脳出血の直接的原因となることは非常に少ない¹⁾¹⁶⁾。しかし、いったん脳出血を起こすと、肝硬変に特徴的な出血傾向または止血困難症のために、その治療はむずかしい³⁾⁴⁾¹¹⁾。肝硬変の出血傾向の主な成因としては以下の3点がある⁵⁾⁹⁾。

(1) 血小板数の減少(脾機能亢進による)

(2) 凝固因子の産生低下(肝機能低下による)

(3) 線溶系の亢進〔肝機能低下による tissue plasminogen activator (tPA) の不活化遅延, α_2 plasmin inhibitor (α_2 PI) の産生低下などによる〕

症例によって、これらの中でどの要素が強いかの違いがあるため、術前の凝固・線溶系データで確認しておく必要がある。

3 補充療法+必要最小限の手術侵襲

術前および術中の血小板や凝固因子の補充療法なしに

手術を行うことは危険である¹³⁾。たとえて言うならば、抗血小板薬と抗凝固薬を内服している患者に、いきなりメスを入れてしまうようなものである。補充療法としては、具体的には濃厚血小板や FFP の輸血が必要となる¹⁵⁾が、実際には濃厚血小板は緊急時には間に合わないことが多く、合併症を覚悟のうえで院内採血による生血輸血に踏み切らざるを得ないこともある。また、開頭手術を長時間にわたって行っていると、急速に血小板と凝固因子の消費が進み、容易に補充療法の限界を迎えてしまうことになる。したがって、手術侵襲を必要最小限に留める努力も重要である³⁾⁹⁾。われわれの症例でも、開頭血腫除去術をせざるを得なかった2例が出血傾向による合併症を生じたのに対して、穿頭術で血腫除去を行い得た3例はいずれも補充療法を併用し、術後経過は良好であった。

付加的事項として、肝硬変患者の水頭症の手術時には、出血傾向以外にも腹水の存在に注意しなければならない。水頭症に対して通常多用されている脳室-腹腔短絡術は腹水を増量させてしまうので、脳室-心房短絡術などを要することがある。

④ 肝硬変自体の長期的専門的管理

抗生剤・麻酔薬などの種々の薬物投与を含む周術期管理の影響により、肝機能が悪化することは多く、また、たとえ脳出血の急性期を乗り切ったとしても、もともと肝硬変自体が予後不良なため、長期経過は不良のことも多い。肝硬変の三大死因は肝不全、消化管出血、肝癌の合併である⁹⁾が、われわれの症例でも、肝不全・食道静脈瘤破裂などの肝硬変に直接起因する死亡例が3例あった。それゆえ、脳出血の発症当初から薬物の選択、栄養管理、肝硬変自体の合併症の精査と治療などについて、肝臓病専門医との緊密な協力を行うことが重要であり、このことにより救命し得る症例が増加していくものと考ええる。

本論文の要旨は第53回日本脳神経外科学会総会(1994年、徳島)において発表した。

文 献

- 1) 荒木五郎：肝硬変と脳出血。 *Clin Neurosci* 6: 986-987, 1988.
- 2) 福田忠治, 秋元治郎, 陳 美利, 伊東 洋, 三輪哲郎, 蓮江正道：出血傾向に合併した頭蓋内血腫。治療の実際と文献的考察。 *脳外* 18: 511-520, 1990.
- 3) Furui T, Yamada A, Iwata K: Subdural hematoma as complication of hemostatic deficiency secondary to liver cirrhosis. Report of two cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 29: 588-591, 1989.
- 4) 亀井徹正, 内山富士雄, 福山次郎：肝硬変患者にみられた非外傷性頭蓋内出血。5症例の臨床的検討。 *神経内科* 26: 341-346, 1987.
- 5) 金山正明：肝疾患と凝固異常。 *medicina* 30: 54-56, 1993.
- 6) Kane WC, Aronson SM: Cerebrovascular disease in an autopsy population. 4. Reduced frequency of stroke in patients with liver cirrhosis. *Trans Am Neurol Assoc* 96: 259-260, 1971.
- 7) 金子満雄, 古場群己, 保坂泰昭：肝硬変症に合併したと思われる脳内血腫の2例(抄録)。 *臨床神経* 18: 283, 1978.
- 8) McCormick WF, Rosenfield DB: Massive brain hemorrhage: A review of 144 cases and an examination of their causes. *Stroke* 4: 946-954, 1973.
- 9) 水戸廸郎, 谷川久一：肝硬変のマネジメント。東京, 医学書院, 1993.
- 10) 望月昭英, 目黒琴生, 成島 浄, 庄司進一：肝硬変症に合併した非外傷性後頭蓋窩硬膜下血腫。 *神経内科* 41: 464-468, 1994.
- 11) 永井 肇, 若林繁夫, 高木卓爾：肝機能障害を伴った脳室内出血の1例。 *脳外* 7: 1133-1138, 1979.
- 12) Niizuma H, Suzuki J, Yonemitsu T, Otsuki T: Spontaneous intracerebral hemorrhage and liver dysfunction. *Stroke* 19: 852-856, 1988.
- 13) 奥山正樹, 上林純一：出血性患者の手術の実際。 *内科* 72: 1083-1086, 1993.
- 14) 佐藤光夫, 遠藤雄司, 高萩周作, 佐々木達也, 児玉南海雄：出血傾向を伴う慢性硬膜下血腫。11手術例の検討。 *脳外* 23: 49-54, 1995.
- 15) 田野崎隆二, 半田 誠：血小板輸血および血漿製剤の適応と使用の実際。 *内科* 72: 1087-1093, 1993.
- 16) 渡辺禮次郎, 中林治夫, 柳沢 徹：肝硬変と脳内出血。 *Clin Neurosci* 8: 282-284, 1989.

要 旨

肝硬変を伴った非外傷性脳出血

斉藤 厚志 成島 浄 松村 明 目黒 琴生
能勢 忠男

肝硬変を伴った非外傷性脳出血 9 症例について臨床的に検討した。男性が 7 例と多く、肝硬変の原因は C 型肝炎ウイルスが 4 例と多かった。脳出血の部位は、大脳皮質下出血が 4 例で最も多かった。術前の血小板数は、全例で低下しており、PT・APTT を術前に測定できた 6 例中、PT 延長を 2 例に認めた。開頭血腫除去術が 2 例に行われたが、出血傾向による合併症を生じた。穿頭血腫ドレナージ術は 3 例行われ、いずれも補充療法を併用し、術後経過は良好であった。長期経過は、肝不全、食道静脈瘤破裂などの肝硬変に直接起因する死亡例が 3 例あり、不良のものが多かった。独歩退院は、皮質下出血に対する穿頭血腫ドレナージ術後の 2 例のみであった。

脳外誌 4 : 472-477, 1995