

1952年西安市 流行性乙型腦炎的病理研究*

(內兩例合併腦豚囊蟲病)

郭 鷄 劉彥仿

(第四軍醫大學病理科)

一 導 言

關於流行性乙型腦炎的病理解剖報告，在國內除了中國醫科大學及協和醫學院等的病理討論^[1,2]及中國醫科大學18例病理解剖綜合報告以外^[3]，還沒有查到其他文獻。而在日本的多次流行中，文獻上的病理記載，不管對於中樞神經系統或其他臟器以及動物實驗方面的研究都較為詳細^[4,5,6]。1945年至1946年兩年中蘇聯醫學科學院曾派了三個科學工作隊到東北研究流行性乙型腦炎^[7]。其中格拉泰考夫教授所主持的一個隊，專門研究了流行性乙型腦炎的病理機轉。他們指出本病主要的機轉是病毒，首先對中樞神經系統中小血管內皮的破壞，繼而在腦組織中引起病變。

近來我國文獻中有不少關於臨床、流行病學及免疫學方面對流行性乙型腦炎的報告，在大家致力於這些重要問題研究的時候，我們亦應該將流行性腦炎的病理機轉問題加以重視。

西北地區自1951年才初次發現本病^[8]。1951年夏秋共發現病人214名，死亡率為41%。是否在1951年以前西北地區沒有發生過這種流行病，很難斷定。1952年夏天西安又有過流行，在這次流行期中，本校病理科曾解剖了6例流行性乙型腦炎，其中2例合併腦豚囊蟲病。今將這6例解剖結果作一報告。

二. 1952年西安市流行性乙型腦炎6例的解剖結果

(一) 中樞神經系統之改變

* 本文蒙胡正詳教授指導，特此誌謝。

1. 肉眼觀察

開顱後肉眼方面僅能見到軟腦膜表面血管擴張充血（6例全有，以第2、3、5三例較爲嚴重），有些血管附近並稍有混濁，切面上也可看到血管有充血像。僅在1例（第2例）的延腦中發現有清楚之點狀出血。壞死軟化灶在3例（第3、4、5例）腦切面中發現，尤其以第4例分佈廣泛而且嚴重，大腦、視丘、紋狀體都可發現。在大腦的分佈，雖然頂、顳、枕、額各葉皆有，但多集聚成簇，分佈不均，除偶而可在靠近灰質的白質內發現外，一般多位於大腦灰質接近白質的地方，有時甚至使灰白質界限模糊，其大小由針尖到1.5毫米直徑不等，多爲圓形或橢圓形，邊緣整齊，半透明，灰白色，肉眼方面較灰質顏色稍深（第1、5兩例僅在視丘內發現）。各例之黑質，都表現有程度不同之褪色，尤以第2、5、6三例顯著。脊髓除充血外，無其他異常發現。

第1、4兩例腦內發現豚囊蟲，第1例較多，每冠狀切面平均3、4個。

2. 鏡下觀察

(1) 小血管壁的變化：許多小血管內皮細胞發生腫脹。2例（第1、6例）小血管壁發生鈣化，第1例在視丘，鈣鹽呈不定型顆粒狀沉着在已經變性的小血管壁內。第6例呈塊狀堆積在小血管旁及附近的腦組織內，Von Kossa 染色呈陽性。

(2) 充血和出血：各例軟腦膜及腦組織均有充血。出血在各例輕重有所不同（以第2例延腦處最重，有的只限於血管外圍的空隙內，有的滲入附近腦組織）。

(3) 小血管外圍細胞浸潤：雖然程度不同，分佈不勻，但各例皆有。細胞成分以淋巴球爲主，大單核細胞也常見到，在兩例（第1、5例）可見有少數多形核白血球，4例（第2、3、4、5例）可見含有棕黃色類脂質的大噬細胞，脂肪染色陽性，以第4例最多。細胞的排列有的單層，多則數層，有的只限於小血管之外膜內，呈袖口狀，有的在血管週圍出現腦組織壞死，而這些細胞就同壞死組織混合在一起（第5例）。

(4) 小結節的形成：各例均有。小結節多發生在灰質，分佈不勻，構造也有不同，僅爲少數膠質細胞堆積，或有神經細胞吞噬現象（Neuronophagia），較大者常伴有組織的變性和壞死。壞死變性顯著的小結節中，可以看到破碎的細胞核，以及小膠質細胞變成之桿狀細胞，含有脂肪顆粒的大噬細胞。細胞成分

多的小結節，看起來很像粟粒狀的小膿瘍（第5例視丘）。

(5) 瀰漫性細胞浸潤：在第2例比較明顯，位置多在大腦皮質，細胞成分為膠質細胞（第6例）或中性白血球（第2例）。

(6) 壞死軟化灶：除第2例外也為各例重要病變之一，其中以第4例為最顯著。從大腦到脊髓都可發現。其大小不一，直徑從30到800微米左右，圓形或橢圓形，偶而為不整形，邊緣多整齊，色淡呈網狀。除常見到一些固縮破碎的壞死細胞核及一些脂肪顆粒大噬細胞以外，多不見細胞成分及炎性反應。有一些細胞較多而邊緣不整齊的壞死軟化灶，與壞死嚴重的小結節很相似。

(7) 神經細胞改變：神經細胞改變，各例皆有，包括虎斑消失、核偏位或消失、急性腫脹、細胞顯著縮少、脂色增加等。黑質除第1例未作檢查外，其餘都發現輕重不同之黑色素褪色現象。以第2、5、6三例為顯著，幾乎完全消失，小腦浦頃野氏細胞數目減少，存在者也表現各種變性。

(8) 腦膜下細胞浸潤：各例均有不同程度的浸潤現象，浸潤的細胞以組織球為主。

(二) 其他臟器之病變

肺 6例皆呈間質性肺炎，間質內水腫、出血、有淋巴球、大單核細胞及中性多核白血球之浸潤，其中3例置有小葉性肺炎。

肝 匯管區內有淋巴球浸潤，肝細胞呈輕重不等之脂肪變性。第1例有豚囊蟲。

心 大多數病例有出血水腫及淋巴球浸潤。

其他臟器除充血及偶見出血外無重要病變。

〔附〕小白鼠接種結果：各例於屍檢時都由細菌科取大腦頂葉組織作過小白鼠接種試驗。3例病程較短者被分離出流行性乙型腦炎病毒，同時取腦組織及心血所作之一般細菌培養結果均無細菌生長。3例陽性小白鼠之屍驗觀察，中樞神經系統呈與患者相似之病變。但瀰漫性之細胞增生及細胞浸潤比較明顯，而小結節之形成較少。

討 論

(一) 中樞神經系統的改變

1. 血管的反應和變化：根據格拉秦考夫教授的意見^[7]，這種病毒所以能惹

起中樞神經系統嚴重的損傷，是因為它引起了腦中小血管內皮細胞的廣泛性的崩潰。在正常狀態下，腦中小血管的內皮細胞是賦有屏障保護腦細胞的作用，它們使血內的有害物質不致進入腦組織內。若血管內皮被病毒破壞而喪失其保護作用，則腦組織亦將受損害。

在我們的材料中，血管的反應和改變，也是一種主要的病變，其中包括血管擴張充血，白血球滲出及出血。關於出血現象雖然用肉眼觀察不甚顯著，但鏡下各例都普遍存在。

對血管壁狀態的直接觀察，日本文獻曾述及內皮細胞的腫脹、脂肪化，以及核固縮；血管內玻璃樣血栓形成以及血管壁的玻璃樣變性和鈣化現象^[4,9]。在北川氏^[4]統計的 11 例中玻璃樣變性和鈣化是普遍存在的，在我國的文獻中，中國醫科大學提到內皮細胞之壞變，中國協和醫學院的病理討論中提到偶爾可見小血管壁之壞死，在我們的病例中，也曾見到內皮細胞腫脹、壞死、小靜脈管壁變壞、玻璃樣變性（特殊的是玻璃樣變性見於血管外層）管腔不見，以及在壞變的基礎上鈣化的現象。雖然根據這些事實還不能說小血管內皮的破壞是腦炎病理變化發展的起點，但血管的變化是否為腦炎病變的主要形式之一，是值得我們更多注意的。

2. 血管外圍細胞浸潤：細胞的來源多半是血源的^[10]、大部分是淋巴球，田部^[5]報告中提出中性白血球多在急性期出現，關於細胞的排列過去文獻的描寫多只限於血管外膜呈袖口狀^[1,10]或名為淋巴細胞套^[11]。我們的病例中有一些更侵入附近的腦組織，並伴有腦組織的變形壞死及大噬細胞的出現。在小血管外圍產生一種浸潤壞死灶，這一種由小血管向外侵犯的現象是“內皮細胞崩潰學說”的一種有力支持。

3. 膠質細胞的增生和小結節的形成：病毒侵犯大腦後，膠質細胞的增生，特別是膠質細胞的動員是一種普遍存在的變化。多由少數細胞的堆積和“神經細胞吞噬現象”開始形成小結節，擴大後多伴有腦組織之變性壞死，同時出現小膠質細胞的活動和破碎的細胞核。至於瀰漫性的細胞增生，在我們病例中除大腦外很少發現，但在病程為 44 天的第 6 例却極明顯，尤以延腦為重，並為該例最主要的病變。田部^[5]曾提到在急性期中增生之細胞多呈結節分佈，是不是瀰漫性之增生轉為慢性的表現呢，還不得而知。

4. 壞死軟化灶的問題：壞死軟化灶是流行性乙型腦炎及馬腦脊炎的特點，

日本文獻^[3]多認為是壞死組織液化所形成，一般多認為它不是病毒直接作用所產生的，而是間接的由貧血惹起的結果。因為在肉眼及組織的改變上很像貧血所致的軟化^[9]，但是為什麼會貧血呢？下田、和氣^[9]曾作過連續切片，發現附近小動脈壁及毛細血管的內皮細胞腫脹、脂肪化，並有玻璃樣血栓的形成，我們認為雖然這些證據並不充分，但血管的改變或功能上的收縮都可能作為這種貧血的原因。

關於它的分佈由大腦小腦分子層到脊髓都曾發現，但我們的病例以大腦灰質和視丘多見，這同北川^[4]的報告相符；北川氏報告中說有的軟化灶互相溶合在一起可能形成囊泡或小空洞，較久的病灶能發生鈣化^[13]而且能引起巨細胞反應^[4, 11]，在我們的病例中雖然腦質中發現過小鈣片，但未發現類似上述的變化。

5. 神經細胞之變化：神經細胞之變化普遍存在，其中第5例於死後一小時半即行解剖固定，死後變化之可能極少，各種病變如虎斑消失、核消失、細胞脫落等都大致和過去文獻一致。關於黑質的退色本是慢性腦炎帕金森氏症的常見現象，在急性期的流行性乙型腦炎中，日本^[4]和中國醫科大學^[2, 3]的報告中也能發現此種改變，在這6例中亦普遍存在，但以第2、5、6三例顯著，鏡下幾乎不見黑色素存在，但這三例之年齡都在12歲以下。按黑質之色素，自1歲起才開始出現^[12]，日後在量上逐漸增加，直到青春期為止，這樣就不能不使我們懷疑到這幾個例的色素缺乏是因年齡關係而沒有出現，但色素缺乏程度如此之重，却斷定不是正常發育應有的現象。

6. 病變的部位：6例病變的分佈，由大腦到脊髓，各處皆有，似以視丘比較嚴重，一般文獻多記載病變分佈常波及全腦^[11, 13]，中國醫科大學之統計所提北山氏的統計是以間腦比較嚴重，中國醫科大學之統計脊髓之改變較輕，而在我們的病例中除1例脊髓未檢查外，與其他各處改變同樣嚴重。格拉索考夫教授說病毒先侵入大腦，然後延及脊髓，我們也曾試圖在脊髓根據各處中性多核白血球的多少、小膠質細胞動員遲早來找尋比腦質內較新鮮的病灶，來作脊髓被侵犯的證明，但沒有什麼特別的收穫。

在流行性乙型腦炎病理學的鑑別診斷上，病變的部位比病灶的性質更為重要。一般文獻記載^[2, 13]，甲型腦炎侵犯大腦皮質較輕，病變重點在視丘以下，第三腦室附近之中腦、橋腦、延腦、小腦頂核，偶而亦能延及脊髓的灰質，而且軟化灶的形成非常少見^[2]，神經細胞的變性和細胞的浸潤也較輕^[3]。這樣看

來，甲型與乙型的區別並不困難。但本病與聖路易型腦炎及馬腦脊髓炎的區別比較困難，聖路易型的病變雖然亦分佈全腦，但軟化灶少見^[13]；而馬腦脊髓炎除侵犯白質比乙型嚴重外^[13]，無論病灶的分佈和性質都沒有什麼區別。在這幾種腦炎中，灰質的損傷普遍比白質嚴重，在白質內都有血管外圍細胞浸潤外，其他的改變是比較少見的。

關於合併腦豚囊蟲病的問題：文獻上不少論及寄生蟲的幼蟲在體內轉移（蛔蟲、旋毛蟲等），增加了脊髓前灰白質炎的發病率。中國協和醫學院病理討論所提的兩例腦炎均合併腦豚囊蟲病。根據作者的經驗，西安之囊蟲病並非少見；但 6 例腦炎中有 2 例合併腦豚囊蟲病想不是偶然現象。但囊蟲病如何能增加人對乙型腦炎的感受性呢？現在只能作些推測。文獻上有報告^[20]腦。囊蟲之週圍有血管炎及腦膜炎之發生；這樣聯系到蘇聯學者認為腦炎病毒首先破壞了血與腦間之屏障（內皮細胞），然後進入腦內的理論，可能囊蟲病的血管改變給了腦炎病毒進入腦內以順利的條件。

從病變上看，除了有囊蟲感染者大腦中軟化灶較多外無特殊發現。

臨床上，少數腦囊蟲病例有流行性乙型腦炎的表現^[17]，而且合併腦豚囊蟲的腦炎病例預後更壞^[14]。胡正詳教授提出有腦豚囊蟲病的病人應否接受腦炎預防注射的問題，他認為對此類病人施行預防注射需要特別謹慎，可能有引起發病的危險。

（二）其他臟器的改變

腦炎的病毒一般多認為是經過血液到達中樞神經系統^[7,13]，雖然在血內停留時間很短（2、3 天）^[14]，而且主要腦內繁殖，但其他臟器也可發生病變，日本文獻中，病例報告（玉川）^[15]動物實驗（三宅高木）^[6]對各臟器改變的形態上的描寫比較詳盡。在我們的 6 例中，病變見於肺、肝、心等。肺臟的間質炎是普遍存在的，其表現為間質內充血、水腫、出血和淋巴球、大單核及中性白血球滲出開始。小葉性肺炎很可能為繼發性的細菌傳染。由於滲出物和粘液對支氣管不全的阻塞，在 6 例中 4 例發生肺氣腫。

肝內匯管區的淋巴球浸潤亦見於 6 例，脂肪變性、水腫、出血等也不少見，在心臟主要所見為水腫、出血、輕度淋巴球浸潤，2 例心臟擴大。三宅曾用乙型腦炎病毒引起猿心臟的改變，呈出血、圓形細胞浸潤等間質性心肌炎，並在小動脈壁產生類纖維質樣變性。從這些試驗，我們知道腦炎病毒確能損害心臟。

總 結

(一) 本文報告了 1952 年西安市流行性乙型腦炎 6 例的病理解剖材料 (其中 2 例併合有腦豚囊蟲)，並聯繫過去文獻，對這些解剖材料做了討論，文內簡述了病理組織學方面的主要鑑別診斷。

(二) 6 例均由本校細菌學科做了小白鼠接種試驗，其中 3 例病程短者 (3—5 天) 陽性，病程長者 (7—44 天) 陰性。小白鼠神經系統的變化與人類所起的病變大致相同。

(三) 中樞神經系統中的血管改變包括血管內皮的腫脹、鈣化，符合於蘇聯實驗醫學院院長格拉泰考夫教授的理論。

(四) 神經組織的改變包括細胞浸潤、結節形成、軟化灶、血管外圍細胞浸潤、水腫、出血、神經細胞變性壞死等，分佈在各腦葉不均，故病理解剖後如只拿一部分大腦皮質做組織檢查，有時會將病變遺漏。

(五) 上述的病變在各部都有，而以視丘部為重，脊髓的病變也是比一般文獻中記載者較為嚴重。

(六) 可能由於病人毒血症引起之血管內皮滲透壓增加關係，所以也惹起了中樞神經系統以外的一些臟器發生了水腫、出血及細胞浸潤，其中以肺、肝臟之間質炎及心肌出血、水腫較為明顯。其中有 1 例較利害的肺間質炎。

(七) 6 例中有 2 例併合有腦豚囊蟲病，除發現腦豚囊蟲者腦組織中壞死軟化灶似較多一些外，未找到其他互相影響的形態上的病變。

參 考 文 獻

- [1] 北京協和醫學院：急性流行性腦炎。內科學報，3(3)：290。
- [2] 中國醫科大學病理科：流行性腦炎，流行性腦炎剖檢三例。病理討論彙編，1952，單行本，28—34。
- [3] 袁積如：大腦炎之病理解剖。病理討論彙集，1952，單行本，1。
- [4] 北川、杉山：流行性腦炎 11 例之腦脊髓之病理變化。日本病理學會會誌，1941，31：563。
- [5] 田部等：昭和四年夏在岡山解剖 6 人記錄。日本病理協會會誌，1930，20：215。
- [6] 三宅、高木：猿實驗流行性腦炎之形態的研究(譯)。日本病理學會會誌，1939，29：110。
- [7] M. Amehinsky：日本腦炎之研究。蘇聯醫學三年第十二期，1947，18。
- [8] 汪美先：細菌學簡明教程。第四軍醫大學教材科出版，1952。
- [9] 和氣、松隈：腦膜炎腦炎血行障礙所引起中樞神經組織之變化(譯)。日本病理學會誌，1938，28：391。
- [10] Boyd, Epidemic Encephalitis, Pathology of internal Diseases. 719. 5th. ed.

- [11] 流行性乙型腦炎的防治。單行本（健康報社）。
- [12] Lichenstein, Textbook of neuropathology. Philadelphia, 1933.
- [13] J. G. Kidd, The Pathogenesis and Pathology of viral disease. p. 201, 1950.
- [14] 鍾惠瀾、嚴鏡清、褚福棠：流行性腦炎（夏秋季腦炎）的診斷、預後和治療。單行本。
- [15] 玉川：胞隔性肺炎病理組織學的研究。
- [16] 田部 浩：日本病理學會誌，33：480（在流行性腦炎病理解剖討論會上的發言）。
- [17] Chung H. L. & Lee, C. U. Cystercercosis Cellulosa in man with special reference to involvement of central nervous system. *China Med. J.* 49: 429 1935.
- [18] Anderson, Pathology 1948.
- [19] 汪美先、甄桂芳、徐漢傑：西安市流行性乙型腦炎病毒的分離與鑑定。微生物學報，1953，1 (2)：183-190。
- [20] V. B. Dolgopol, *Arch. Neurol. Psychiat.* 33, 132, 1935.

PATHOLOGICAL STUDIES ON EPIDEMIC JAPANESE B. ENCEPHALITIS IN SIAN

KUO Y. AND LIU, Y. F.

Department of Pathology, Military Medical Academy, Sian

In view of rather paucity of reports of pathological study of epidemic Japanese B. encephalitis in the Chinese medical literature, especially of reports of encephalitis complicated by cerebral cysticercosis, the present communication dealing with results of post-mortem examination of 6 patients is herewith presented. The diagnosis of three of the cases was confirmed by virological study made in the Bacteriological Department of this Academy. The most important findings are: swelling of the endothelium and calcification of the blood vessels, glia cell proliferation, nodules formation, foci of softening, perivascular infiltration, edema, hemorrhage, and necrosis of the parenchymatous cells irregularly distributed over the entire central nervous system. These changes are most prominent in the thalamus, and the findings in the spinal cord are also more marked than those reported in the literature. Attention is called, to the occurrence of two cases of coexisting cerebral cysticercosis in whom the encephalitis changes seemed to be more marked. The significance of this latter finding is briefly discussed.

- [11] 流行性乙型腦炎的防治。單行本（健康報社）。
- [12] Lichenstein, Textbook of neuropathology. Philadelphia, 1933.
- [13] J. G. Kidd, The Pathogenesis and Pathology of viral disease. p. 201, 1950.
- [14] 鍾惠瀾、嚴鏡清、褚福棠：流行性腦炎（夏秋季腦炎）的診斷、預後和治療。單行本。
- [15] 玉川：胞隔性肺炎病理組織學的研究。
- [16] 田部 浩：日本病理學會誌，33：480（在流行性腦炎病理解剖討論會上的發言）。
- [17] Chung H. L. & Lee, C. U. Cystercercosis Cellulosa in man with special reference to involvement of central nervous system. *China Med. J.* 49: 429 1935.
- [18] Anderson, Pathology 1948.
- [19] 汪美先、甄桂芳、徐漢傑：西安市流行性乙型腦炎病毒的分離與鑑定。微生物學報，1953，1 (2): 183-190。
- [20] V. B. Dolgopol, *Arch. Neurol. Psychiat.* 33, 132, 1935.

PATHOLOGICAL STUDIES ON EPIDEMIC JAPANESE B. ENCEPHALITIS IN SIAN

KUO Y. AND LIU, Y. F.

Department of Pathology, Military Medical Academy, Sian

In view of rather paucity of reports of pathological study of epidemic Japanese B. encephalitis in the Chinese medical literature, especially of reports of encephalitis complicated by cerebral cysticercosis, the present communication dealing with results of post-mortem examination of 6 patients is herewith presented. The diagnosis of three of the cases was confirmed by virological study made in the Bacteriological Department of this Academy. The most important findings are: swelling of the endothelium and calcification of the blood vessels, glia cell proliferation, nodules formation, foci of softening, perivascular infiltration, edema, hemorrhage, and necrosis of the parenchymatous cells irregularly distributed over the entire central nervous system. These changes are most prominent in the thalamus, and the findings in the spinal cord are also more marked than those reported in the literature. Attention is called, to the occurrence of two cases of coexisting cerebral cysticercosis in whom the encephalitis changes seemed to be more marked. The significance of this latter finding is briefly discussed.

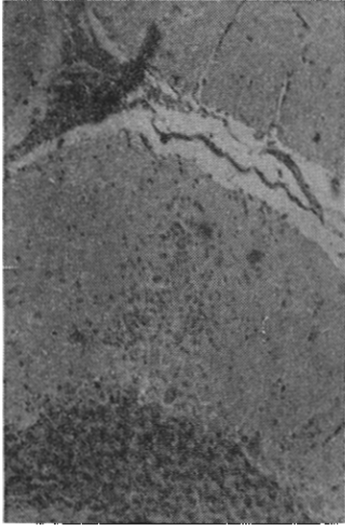


圖1 小腦分子層內及浦頃野氏細胞周圍細胞浸潤。



圖2 腦組織內小血管周圍細胞浸潤。

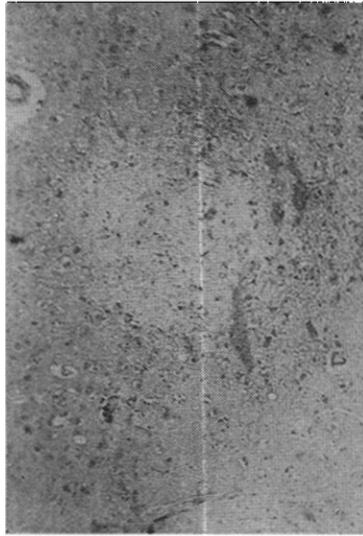


圖3 腦組織內壞死軟化灶。



圖4 小血管壁鈣化。
(Von Kossa 染色)



圖5 小血管外圍腦組織壞死情形。

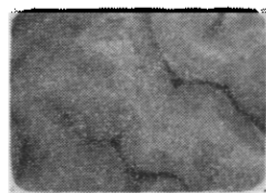


圖6 腦組織壞死軟化灶。
(肉眼觀)