原 著

慢性硬膜下血腫における局所的
線溶活性亢進について*伊 藤 治 英** 駒 井 杜詩夫**
水 腰 英 隆** 山 本 信二郎****Key words :** chronic subdural hematoma, hyper-fibrinolysis,
fibrinogen degradation products, tissue activator.

緒 言

慢性硬膜下血腫は硬膜の炎症、すなわち、出血性被膜の形成が成因であり、これは pachymeningitis hemorrhagica interna¹⁾と呼ばれた。その後、頭蓋内圧の急激な下降²⁾、あるいは、硬膜の outer dense layer の静脈閉塞による inner areolar layer の毛細管の拡張、破綻、出血が原因³⁾と報告されている。Trotter⁴⁾は頭部外傷説をあげ、慢性硬膜下血腫は外傷により硬膜下出血し、その凝血周囲に被膜が形成され、破綻静脈から接続的出血により発生する。Gardner⁵⁾(1932)は滲透圧説を唱え、外傷が原因で上矢状静脈洞に入る橋静脈が損傷、出血して、硬膜下の凝血周囲に被膜ができる。セロファンや血腫の内側被膜の中に血液を入れて、髄液と接触させて、被膜内の容積増大の観察から、被膜形成後は、滲透圧が血腫増大の原因としている。Gitlin⁶⁾、Zollinger & Gross⁷⁾らも慢性硬膜下血腫の成因に滲透圧説を支持している。一方、滲透圧説に対し Apfelbaum, Guthkelch & Schulman⁸⁾は矛盾点として血腫被膜を半透膜としたとき、僅少の容積増大、血腫内の新鮮血球の存在、クモ膜の透過性の問題、滲透圧で最も重要な albumin が赤血球崩壊によらず、血清由来の点などをあげている。このように、慢性硬膜下血腫の成因に諸説があり、未解決の点が多く、再度局所線溶亢進の面から検索する。

I. 対象と研究方法

金沢大学脳神経外科に入院した慢性硬膜下血腫患者の手術時、血腫内に人口的出血の混入を避けて採取し

た血腫内容について次の検索を行った。

1. Paracoagulation

Sanfelippo⁹⁾、Tullis¹⁰⁾の原法に習ってエタノール protamine sulfate にて、血腫内容の paracoagulation を検索した。

2. フィブリノーゲンに対する寒天免疫電気泳動

スライドガラス上の寒天薄層(寒天 1.3% Veronal NaCl, 緩衝液 pH 8.2, イオン強度 0.05)の中央に 15 mm 間隔で直径 2 mm の2個の抗原孔に、それぞれ、血漿と検体を 2 μ l づつ注入し、4 mA/cm の定電流で 90 分間電気泳動する。泳動後、両孔の中央の細溝(1 $\times$ 30 mm)に、抗フィブリノーゲン血清(Behring-Werke)を注加し、室温で2日間反応させる。洗滌、乾燥後 Ponceau 3R で沈降線を染色した。

3. Fibrin and fibrinogen degradation products (FDP) 測定 (Wellcome 栄研化学)

被検体(2ml)を酵素阻害剤とトロンビンを含んだ検体採取用チューブに注入し、37°C に30分間放置後に、遠心分離した血清(0.5 ml)を吸収用羊血球にて非特意抗原を吸着させた。その被検血清 50 μ l の倍々稀釈系列に、抗フィブリノーゲン血清 25 μ l とフィブリノーゲン感作血球浮遊液 25 μ l を加え、振盪後、4°C、2時間静置して凝集像を判定した。毎回標準フィブリノーゲン液の稀釈系列の凝集を対照として、被検液中の FDP 値を算出した。

4. 組織線溶活性

慢性硬膜下血腫被膜を手術時に摘出し、Todd 法¹¹⁾によりその凍結薄切切片をフィブリン薄層上に 37°C、30 分、ないし、5時間重畳して、ホルマリン固定後へマトキシリン・エオジン染色を行った。

* The local hyperfibrinolysis in the chronic subdural hematoma. (Received Dec. 11, 1974).

** 金沢大学医学部脳神経外科, Haruhide ITO, Toshio KOMAI, Hidetaka MIZUKOSHI and Shinjiro YAMAMOTO: Department of Neurosurgery, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa, Japan.

表 1 既知 FDP の性質と慢性硬膜下血腫内容の性質とを比較した。血腫内の fibrin は FDP-D, E まで分解されていることを示唆する。

FDP	thrombin coagulability	antithrombin	paracoagulation		耐熱性 60°C 10分	immunoelectrophoresis		
			ethanol	protamine		antifibrinogen	anti-D	anti-E
Xfp	+++	++	+	+	—	+	+	+
X°	—	++	+	+	—	+	+	+
Y	—	+++	+	+	—	+	+	+
D	—	+	—	—	—	+	+	—
E	—	+	—	—	+	+	—	+
hematoma	—	+	(87.5%) (14.3%)	(71.4%) (28.6%)	—	+	+

図 1-a 慢性硬膜下血腫 2 症例のフィブリノーゲン免疫電気泳動像；上の抗原孔には患者血漿，下の抗原孔には血腫内容の上澄液を注入する。血腫のフィブリノーゲン沈降線は陰極側に偏位を示す。

5. Available plasmin, active plasmin, total plasminogen

慢性硬膜下血腫内容と血清を Hyland 社製のエンゾディフュージョンを用いて available plasmin, active plasmin, total plasminogen, antiplasmin の検出を試みた。

II. 結 果

1. 流動性と Paracoagulation

臨床症状が手術前に急性増悪を示した慢性硬膜下血腫は凝血を混入することがあるが、多くの慢性硬膜下血腫は、手術までの期間と無関係に流動性を示す。流動性の血腫内容はトロンピンを添加しても凝固しえず、血腫内のフィブリノーゲンは凝固法による定量では検出出来ない。エタールで慢性硬膜下血腫 14 症例のうち 87.5%, protamin sulfate で 71.4% に陰性を示した (表 1)。

2. フィブリノーゲン免疫電気泳動所見

慢性硬膜下血腫中のフィブリノーゲン蛋白質は血漿

図 1-b フィブリノーゲン免疫電気泳動像；健康人の血漿に urokinase, または, plasmin を作用させたときの泳動像の変化を示す。

中のそれと異なり、フィブリノーゲン沈降線が陰極方に易動性を示す。一方、血漿 0.2 ml にウロキナーゼ (ミドリ) 25 単位または、plasmin 1.25 cu/ml を加え、37°C で作用させて、フィブリノーゲン分解蛋白を作り、免疫電気泳動し、慢性硬膜下血腫の泳動像と対比した。その結果、慢性硬膜下血腫における陰極側に偏位した沈降線はフィブリノーゲン分解産物に符号することを明らかにした (図 1)。

3. FDP 値について

慢性硬膜下血腫 16 例のうち、一側血腫 14 例、両側血腫 2 例について、血腫内容、血液、髄液、および、尿中の FDP の濃度を定量した。血腫内容中の FDP 含量は 8.0~10,500 $\mu\text{g/ml}$ その平均 2,104 $\mu\text{g/ml}$ と著しく高値を示す (図 2)。一方、血液、髄液、および尿中のそれぞれの FDP 含量は 5.4, 0.66, 1.3 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示した。すなわち、慢性硬膜下血腫の局所的な線溶活性の亢進を示唆する。

4. 組織線溶活性

Todd 法により慢性硬膜下血腫の外側被膜に斑状のフィブリン膜の溶解が認められた (図 3-a)。5 時間以

図2 慢性硬膜下血腫患者の FDP 値；血腫内容中の FDP 含量は 8.0~10,500 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 2,104 $\mu\text{g/ml}$ と著しい高値を示す。一方、血液、髄液、および、尿中の FDP 値は、ほぼ正常値を示す。すなわち、慢性硬膜下血腫の局所的な線溶活性の亢進を示唆する。

図3 Todd 法による慢性硬膜下血腫の組織線溶活性をみたものである。a(上): 30分間作用させたもので、血腫外側被膜にフィブリン膜の明瞭な斑状の溶解が示されている(10×5, HE 染色)。b(下): 5時間作用させたもので、組織周囲にまで溶解窓が拡大してくる(×4)。

図4 Enzodiffusion のフィブリン膜の左2個の孔に慢性硬膜下血腫の外側被膜を、中央2個の孔に内側被膜を、右の2個に硬膜を 30~50 mg 置いた。外側被膜と硬膜に tissue activator を証明した。内側被膜には tissue activator を証明しえなかった。

上硬膜と外側被膜をフィブリン薄層に重畳させると、組織周囲にフィブリン溶解窓がみられた(図3-b)。この所見から組織線溶物質としての tissue activator の増量を示された。一方、内側被膜にはフィブリンの溶解は示されなかった。

5. 線溶物質

血腫内容中の available plasmin, active plasmin, total plasminogen, antiplasmin の定量をエンゾディフュージョンを用いて試みたが、いずれも、血清中より低値を示した。血腫外側被膜をエンゾディフュージョンの孔に置いて、フィブリンの溶解をみた。一方、外側

被膜においては溶解窓はえられなかった。すなわち、血腫の外側被膜に tissue activator 増量を示すものである。total plasminogen 等の減少は activator による消耗の結果をみているものと解釈されよう(図4)。

III. 考 察

Virchow¹⁾ の炎症説は別として、多くは軽微な外傷により、橋静脈が上矢状静脈洞に注ぐ点、または、lateral lacunae¹²⁾ で損傷して硬膜下出血し、凝血ができる。この硬膜下腔の凝血は血管に乏しい硬膜と透過性のないクモ膜により境界され、さらに硬膜とクモ膜に淋巴系を欠くため、硬膜下腔の凝血が硬膜腔にあれば速かに吸収されるはずのものが、吸収されことなく残存し、2~3週間して肉芽が形成され、硬膜下腔の凝血の液化が起る。その後の血腫増大の機序として、滲透圧による髄液の吸収³⁾、硬膜静脈血栓³⁾、低頭蓋内圧²⁾、血腫被膜からの出血⁴⁾¹³⁾ など諸説が述べられている。ところが、実験結果から免疫電気泳動による FDP の存在¹⁴⁾¹⁵⁾、血腫内容の FDP の増量および血腫外側被膜の tissue activator の証明は局所的な線溶活性の亢進を意味する。従って、硬膜下血腫の流

動性は血腫被膜形成のために fibrin の消耗による¹⁶⁾のではなくて、硬膜下腔の凝血を吸収する生体反応として線溶活性が亢進したことにある。ところが一度、線溶活性が過度に亢進すると、被膜から持続的出血を誘発する。慢性硬膜下血腫は数週前の受傷時の出血のみでなくて、その臨床的増悪と呼応して被膜からの出血によるものである。

Putnam & Cushing¹²⁾ も繰り返す出血こそ血腫を増大させると述べている。われわれも既に ⁵¹Cr 標識赤血球を用いて、1日血腫内への出血量は血腫容積の10.2%と報告した¹³⁾。この持続的出血の原因は局所的異常な線溶活性の亢進に基因すると考えられ、こうした状態に陥るには1~2か月の潜伏期を要する。すなわち、過度に局所的線溶活性の亢進による被膜から持続的出血が慢性硬膜下血腫の本態と結論される。

結 語

1) 慢性硬膜下血腫は流動性を保ち、トロンビンにても凝固せず、14症例において paracoagulation 試験は71.4~87.5%の症例に陰性であった。

2) 慢性硬膜下血腫内容の免疫電動泳動において、陰極に偏位した沈降線がえられ、これがフィブリノーゲン分解中間産物であることを明らかにした。

3) 慢性硬膜下血腫16症例について、血腫内容中の fibrin and fibrinogen degradation products (FDP) は8.0~10,500 µg/ml その平均値は2,104 µg/ml で、極めて高値を示す。一方、髄液、血液および、尿中の FDP は10 µg/ml 以下であり、局所的線溶亢進を証明した。

4) Todd 法により血腫外側被膜に tissue activator を認めた。一方、内側被膜には認められなかった。

5) エンゾディフュージョンを用いて外側被膜の組織内線溶物質として tissue activator の増加を認めた。一方、血腫内容中には available plasmin, active plasmin, total plasminogen および antiplasmin は血清中より低値を示した。

6) 軽微な頭部外傷により硬膜下出血による凝血を吸収する目的で器質化と同時に線溶活性が亢進する。この局所的線溶活性亢進が過剰になったときこそ、被膜から持続的出血を誘発し、慢性硬膜下血腫の成因となる。

(本論文の要旨は第33回日本脳神経外科学会に発表した。なお、本研究の資料の提供を頂いた富山市民病院、高岡農協病院、福井県立病院の諸先生に深甚なる

謝意を表する。)

文 献

- 1) Virchow, R.: Das Hämatom der Dura mater, Verhandl. D. physiol. Med. Gesellsch in Würzburg, **7**; 134~142, 1857.
- 2) O'Connell, J. E. A.: The cerebrospinal fluid pressure as an aetiological factor in the development of lesions affecting the central nervous system. Brain, **76**; 279~298, 1953.
- 3) Russell, D. S. and Cairns, H.: Subdural false membrane or haematoma (pachymeningitis interna haemorrhagica) in carcinomatosis and sarcomatosis of the dura mater. Brain, **57**; 32~49, 1934.
- 4) Trotter, W.: Chronic subdural hemorrhage of traumatic origin and its relation to pachymeningitis hemorrhagica. Brit. J. Surg., **2**; 271~291, 1914.
- 5) Gandner, W. J.: Traumatic subdural hematoma with particular reference to the latent interval. Arch. Neurol. Psychiat., **37**; 847~858, 1932.
- 6) Gitlin, D.: Pathogenesis of subdural collections of fluid. Pediatrics, **16**; 345~352, 1955.
- 7) Zollinger, R. and Gross, R. E.: Traumatic subdural hematoma. An explanation of the late onset of pressure symptoms. JAMA, **103**; 254~249, 1934.
- 8) Apfelbaum, R. I., Guthkelch, A. N. and Shulman, K.: Experimental production of subdural hematoma. J. Neurosurg., **40**; 336~346, 1974.
- 9) Sanfelippo, M. J., Stevens, D. J. and Koenig, R. R.: Protamine sulfate test for fibrin monomers. Amer. J. Clin. Path., **56**; 166~173, 1971.
- 10) Breen, F. A. and Tullis, J. C.: Ethanol gelation a rapid screening test for intravascular coagulation. Ann. Int. Med., **69**; 1197~1205, 1968.
- 11) Todd, A. S.: The histological localization of fibrinolysin activator. J. Pathol. & Bacteriol., **78**; 281~283, 1959.
- 12) Putnam, T. J. and Cushing, H.: Chronic

- subdural hematoma. Its pathology, its relation to pachymeningitis hemorrhagica and its surgical treatment. *Arch. Surg.*, **11**; 329~393, 1925.
- 13) 山本信二郎, 伊藤治英, 水腰英隆, 吉田早苗: 慢性硬膜下血腫における血腫被膜からの出血の意義. *脳神経外科*, **2**; 239~242, 1974.
- 14) Marder, V. J. and Shulman, N. R.: High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin. 1. Physicochemical and immunological characterization. *J. Biol. Chem.*, **244**; 2111~2119, 1969.
- 15) Marder, V. J. and Shulman, N. R.: High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin. 11. Mechanism of their anticoagulant activity. *J. Biol. Chem.*, **244**; 2120~2124, 1969.
- 16) Dandy, W. E.: *The brain*. Hoeber Medical Division. New York, Evanston, London, 1969, p. 280~291.

<Abstract>

The local hyper fibrinolysis in the chronic subdural hematoma.

by

Haruhide ITO, Toshio KOMAI, Hidetaka MI-ZOKOSHI and Shinjiro YAMAMOTO.

from

Department of Neurosurgery, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa, Japan.

1. The content of the chronic subdural hema-

toma was usually fluid, but didn't clot with the addition of thrombin. Paracoagulation tests in 14 cases were negative from 71.4 to 87.5%.

2. The immunoelectrophoresis of the hematoma content by specific antihuman fibrinogen serum showed a characteristic reaction pattern. This corresponded to fibrinogen degradation products (FDP) on the basis of immunoelectrophoresis of fibrinogen derivatives degraded with urokinase or plasmin.

3. The amount of FDP in the content of chronic subdural hematoma was measured by hemagglutination-inhibition immunoassay techniques. Its values varied between 5.0 and 10,500 $\mu\text{g/ml}$ with average 2,104 $\mu\text{g/ml}$ in 16 cases. FDP in blood, cerebrospinal fluid and urine remained nearly normal. It is clear from these tests that the local hyperfibrinolysis occurs in the subdural hematoma.

4. The tissue activator was demonstrated by Todd's method in the outer membrane of the chronic subdural hematoma, while not in the inner membrane. Enzo-diffusion fibrin plate tests also showed fibrinolysis around the outer membrane.

5. It is presumed from these data that if the presence of clotting in the subdural space caused the formation of granulation and enough excessive fibrinolysis to hemorrhage continuously from the granulation, the chronic subdural hematoma would be completed. The local hyperfibrinolysis in itself plays the most important role in the etiology of the chronic subdural hematoma.