慢性硬膜下血腫の成因

—局所的線溶活性亢進の観点から—

駒井杜詩夫・伊藤 治英・山嶋 哲盛・山本信二郎

Etiology of Chronic Subdural Hematoma

—Role of Local Hyperfibrinolysis—

TOSHIO KOMAI, HARUhide ITO, TETSUMORI YAMASHIMA
and SHINJIRO YAMAMOTO

Department of Neurosurgery, University of Kanazawa

Summary

Local fibrinolytic activity is studied to explain the physiopathogenesis of chronic subdural hematoma.

1. Using FDP-kit (Wellcome, England), FDP levels in hematoma fluid and serum are determined in 15 cases with unilateral hematoma and a case with bilateral hematoma. The FDP values in all hematomas are higher than 20 $\mu\text{g/ml}$. Two cases show the FDP values over than 320 $\mu\text{g/ml}$. The FDP values in hematoma fluid is always higher than that in serum of the same patient. The FDP values in hematoma fluid correlate to the volume of hematoma in fluid type subdural hematomas.

2. The levels of fibrinolytic activity in hematoma fluid and plasma are determined in 12 cases with subdural hematoma by Enzo-diffusion fibrin plate (Hyland, U.S.A.). Active plasmin, available plasmin and total plasminogen in hematoma fluid are not found in all cases with subdural hematoma. The fibrinolytic activity in hematoma fluid is remarkably lower than that in plasma in all cases. Absence of plasminogen might be for consumption.

3. The amounts of tissue active plasmin in 7 cases and tissue plasminogen activator in 8 cases are measured by modified Astrup's method.

Tissue active plasmin levels in dura maters, outer membranes and inner membranes are 3.7–7.2 mm (average 6.1 mm), 4.3–6.5 mm (5.5 mm) and 0–4.8 mm (1.7 mm), respectively.

Tissue plasminogen activator levels in dura maters, outer membranes and inner membranes are 0–5.5 mm (average 2.7 mm), 3.3–8.1 mm (6.1 mm) and 0 mm, respectively. The tissue activator level is highest in the outer membrane.

4. Fibrinolysis autography by Todd's method demonstrates the remarkable fibrinolysis around the vessels of outer membrane. The fibrinolysis in tissue increases with time.

5. After clotting of subdural hemorrhage, capsule (grows out) from the dura mater. Then tissue plasminogen activator in outer membrane would activate fibrinolytic system in order to absorb subdural clot. If the fibrinolytic activity is adequate, the clot could be absorbed. If the fibrinolytic activity is excess, it would inhibit the coagulating system in vessels of outer membrane and so that the continual or intermittent bleeding from outer membrane would occur into subdural cavity. As the result, the FDP levels in hematoma fluid increase and the amounts of plasminogen decrease for consumption. Such fibrinolytic bleeding from outer membrane of hematoma induces gradually the enlargement of hematoma and clinical symptoms appear after a latent interval.

Key words: local hyperfibrinolysis, FDP, tissue plasminogen activator, fibrinolytic bleeding

金沢大学脳神経外科

〔連絡先: 〒920 金沢市宝町13-1, 金沢大学脳神経外科, 駒井杜詩夫〕

1977年7月5日 受稿

I はじめに

慢性硬膜下血腫の成因に関しては、数多くの学説があるが、いまだ確定していない。出血源として Virchow の硬膜の炎症に基づく出血説²²⁾、Trotter の主に頭部外傷による橋静脈出血説²¹⁾がある。一方この疾患の特徴は、被膜形成後の血腫容積の増大による臨床症状の発生にあると考えられる。こうした血腫容積の増大は、多数回出血説¹⁸⁾、浸透圧説⁶⁾によって説明されている²³⁾。しかし現在では Gardner らの浸透圧説は⁶⁾、血腫内容、血清、脳脊髄液の浸透圧がほぼ等しい事実¹⁵⁾²⁴⁾から疑問視されている。一方血腫被膜から持続的あるいは断続的に出血し、その一日最高出血量は血腫容積の20%をこすものがあることが証明されている⁶⁾²⁵⁾。このような新鮮出血が凝固せず流動性を保ち、長期存在しうするためには、局所の線溶現象が密接に関与しているものと考えられる。

本論文では慢性硬膜下血腫における流動性血腫の増大に関して、局所的線溶現象の観点からその検討を行った。

II 検査材料と方法

慢性硬膜下血腫患者の手術時に採取した血腫内容、硬膜、血腫外側被膜、血腫内側被膜および同時に採血した静脈血を検査材料とし、以下の方法で線溶活性を測定した。

1. 血腫内容と血清の FDP 測定

対象は16症例であり、このうち両側性血腫は1症例のみであった。17例の血腫内容と9例の血清のFDPをWellcome社製のFDP-kitを用いて、赤血球凝集阻止反応により測定した¹⁴⁾¹⁶⁾。資料2mlにトロンビンと酵素阻害剤を加えてフィブリノーゲンをすべてフィブリンとし、同時にフィブリン分解を阻止した。この資料を遠心分離し、その上清液0.5mlを吸収用羊赤血球と混和後再び遠心を行い、非特異抗原を吸着除去した上清液を検体とした。検体の倍々希釈系列を5倍希釈クエン酸緩衝液を用いてマイクロタイター用V型トレイ上に作製した。この希釈系列にフィブリノーゲンおよびFDPの共通抗原である抗フィブリノーゲン血清溶解液を滴下し、FDPを中和した。次いでフィブリノーゲン感作赤血球浮遊液を滴下し、振盪混和後4℃に2時間放置し、凝集反応像を判定した。標準フィブリノーゲンの反応像を指標として、検体中のFDPをフィブリノーゲン値に換算して定量した。

2. 血腫内容と血漿の線溶活性測定

12症例について、Hyland社製のプラスミノーゲンを含

まないエンゾデフュージョン・フィブリンプレートを用いて、Astrupのフィブリン平板法²⁾を行った。血腫内容と血液のそれぞれ9容に対して3.8%クエン酸ナトリウムを1容の割合に混合し遠心を行い、その上清液を被検材料として用いた。各検体をフィブリンプレートの小孔に注入し、湿潤箱に入れ37℃で一定時間静置後、反応リングの直径を測定し線溶因子の分析を行った。

1) Active plasmin

血腫内容上清液と血漿をそのまま検体とし、20時間後に測定した。

2) Available plasmin

被検材料0.5mlにストレプトキナーゼ液(33,000 unit/ml)を0.05ml加えたものを検体とし、6時間後に測定した。

3) Total plasminogen

被検材料1mlを蒸留水で希釈し、1N酢酸でpH5.3に調整し、ユーグロブリン分画を作製した。このユーグロブリン分画を5倍希釈クエン酸緩衝液1mlに溶解し、前述のストレプトキナーゼ液を0.1ml加えたものを検体とし、2時間30分後に測定した。

4) Anti-plasmin

被検材料にプラスミン(12.5 unit plasmin/ml)を等量加えたものと、対照として緩衝液にプラスミンを等量加えたものをそれぞれ検体とし、2.5～4時間後に測定した。この対照に対する溶解抑制率を次式により算出し、anti-plasmin値とした。

$$\frac{A-B}{A} \times 100 = \text{anti-plasmin (\%)}$$

A: 対照の測定値 B: 検体の測定値

3. 組織線溶活性測定

8症例の硬膜、血腫外側被膜、血腫内側被膜に附着した血液を可及的に除去し、それぞれ被検材料とした。

Astrup法³⁾の改変法¹⁰⁾に従い、被検材料を-20℃の低温槽内で凍結させた後常温で融解し、凍結・融解による細胞の破壊を十分に行った。資料100mgにつき1mlの2M-KCl抽出液を加え、Potterのホモゲナイザーにて氷水中で磨砕した。このホモゲナイザーにかけた資料を4℃の恒温槽内で2時間振盪した後遠心を行い、上清液を組織抽出液とした。この組織抽出液の線溶活性を、前述の方法でエンゾデフュージョン・フィブリンプレートを用いて測定した。

1) Tissue active plasmin

各抽出液そのものを検体とし、20時間後に測定した。

2) Tissue plasminogen activator

同一患者血漿0.5mlに各抽出液を0.05ml加えたもの

をそれぞれ検体とし、20時間後に測定した。

4. 組織線溶活性の局在性

Todd の方法²⁰⁾にしたがって、3 症例について fibrinolysis autography を行った。硬膜・血腫外側被膜の凍結切片をフィブリン薄膜上におき、湿潤箱に入れ 37℃ で 15, 30, 45, 60 分間静置した後、10% フォルマリン生食水にて固定し、H・E 染色を行った。

III 結 果

1. 血腫内容と血清の FDP 測定 (Fig. 1)

17 例の血腫内容の FDP 値はすべて 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上と亢進していた。2 症例は 320 $\mu\text{g/ml}$ 以上と著しい亢進を示した。これに対し 9 例の血清 FDP 値は 5~40 $\mu\text{g/ml}$ であった。個々の症例においては、血腫内容の FDP 値はいずれも血清 FDP 値に比べ高い値を示した。

血腫内容の FDP 値と血腫内容の凝血の有無ならびに臨床症状の間には、著明な相関関係が認められた。凝血を含まない血腫の 10 症例においては、血腫内容の FDP 値は血腫容積の大きいものに高値を示す傾向があった。血腫内容の FDP 値が 40 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 7 症例では、血腫容積はすべて 60 ml 以上あり、術前に頭痛・嘔吐あるいは片麻痺などの臨床症状が全例見られた。これに反して血腫内容の FDP 値が 32 $\mu\text{g/ml}$ 以下の 3 症例は、血腫容積は 30 ml 以下であり、術前には臨床症状はまったく消失

Fig. 1 FDP in hematoma fluid and serum

していた。一方凝血を含む血腫 6 症例においては、血腫内容の FDP 値はすべて 40 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し、血腫容積は 50~120 ml、平均 84 ml であるが、FDP 値と血腫容積の間に比例関係は見られなかった。また両側性血腫の 1 症例において、血腫容積の大きい側の FDP 値は、血腫容積の小さい側の FDP 値に比べ高かった。

2. 血腫内容と血漿の線溶活性測定 (Fig. 2)

1) Active plasmin

12 例について active plasmin は血腫内容、血漿ともに認められなかった。

2) Available plasmin

12 例について、血腫内容に available plasmin はいずれも認められなかった。血漿の available plasmin は 3.1~5.8 mm 平均 4.4 mm であった。

3) Total plasminogen

12 例について、血腫内容には total plasminogen は著しく低下し、通常の測定時間では証明されない程度であった。これに対し血漿では、total plasminogen は 3.2~6.8 mm 平均 4.8 mm であった。

4) Anti-plasmin

10 例について、血腫内容の anti-plasmin 値は 7.8~100%，平均 40.0% であり、血漿の anti-plasmin 値は 12.1~100%，平均 57.5% であった。血腫内容の平均値は血漿の平均値に比べやや低い値を示すが、個々の症例においては逆の場合もあり、一定の傾向は見られなかった。

3. 組織線溶活性測定

1) Tissue active plasmin (Fig. 3)

Fig. 2 Fibrinolytic activity in hematoma fluid and plasma by fibrin plate method using Enzo-diffusion fibrin plate (plasminogen-free)

H: Hematoma fluid, P: Plasma, PL: Plasmin, PLg: Plasminogen

Fig. 3 Tissue active plasmin in dura mater, outer membrane and inner membrane by modified Astrup's method

7例について tissue active plasmin は、硬膜が 3.7～7.2 mm, 平均6.1 mmと最も高かった。外側被膜は 4.3～6.5 mm, 平均5.5 mm であった。内側被膜は 0～4.8 mm, 平均1.7 mmと最も低かった。

2) Tissue plasminogen activator (Fig. 4)

8例について tissue plasminogen activator は、硬膜が 0～5.5 mm, 平均2.7 mmであった。外側被膜は 3.3～8.1 mm, 平均6.1 mm であり、1例を除きすべて硬膜より高値を示した。一方内側被膜ではまったく認められなかった。

4. 組織線溶活性の局在性 (Fig. 5)

Todd 法により組織の線溶活性を組織化学的に検索すると、血腫外側被膜の血管内腔にもっとも高度の線溶活性が認められ、時間の経過とともに増大する傾向が見られた。この場合には、基質として用いたフィブリノーゲンとトロンビンはプラスミノゲンが混入しているので、tissue active plasmin と tissue plasminogen activator の作用が同時に見られたことになる。

IV 考 察

線溶現象は、種々の生体変化に鋭敏に反応する線溶酵素系と阻止物質の総和からなり、血液凝固系とともに生体内で生理的な機能を果たしている。線溶現象が活性化されるとプラスミンはフィブリノーゲン、フィブリン、

Fig. 4 Tissue plasminogen activator in dura mater, outer membrane and inner membrane by modified Astrup's method

Fig. 5 Fibrinolysis autography by Todd's method.

The upper part of the picture is the dura mater of chronic subdural hematoma and the lower part is outer membrane. The fibrinolysis is found in vessels of outer membrane and increases with time. H & E, $\times 100$

第V因子、第VIII因子を分解し、さらにキニン形成を介して毛細管の透過性を亢進させる¹⁰⁾。フィブリノーゲンおよびフィブリンの分解産物はそれぞれ、FgDP (fibrinogen degradation products), FDP (fibrin degradation products) と区別される場合もあるが、一括して FDP と総称されている。FDPには分解の時期によってそれぞれ異なった分解産物が存在する。Early FDP は分解初期のものでありX分画、Y分画に相当し、late FDPは分解後期のものでありD分画、E分画に相当する¹³⁾。FDPの生

物学的な作用は各分画によって異なるが、抗トロンビン作用、フィブリン重合阻止作用、血小板凝集阻止作用などが認められている⁸⁾。したがって線溶活性が亢進すると生体の自然止血機構は阻害され、傷害された血管からの出血が生じ、線溶活性出血と言われている。このような線溶活性の異常亢進は組織アクチベーターが循環血中に遊離し、血液中のプラスミノゲンを活性のプラスミンに転化させるためと考えられている¹⁷⁾。現在一般に考えられている線溶系を模式図で示すと Fig. 6 のごとくである。

我々は血腫内容に FDP が存在し、しかも血清に比べ著しく高い値を示すことをすでに報告している⁸⁾。この事実は慢性硬膜下血腫における局所的線溶活性の亢進を意味し、血腫の流動性は血腫被膜形成にフィブリンが消費されるため⁴⁾ではない。

小林は血腫内容の線溶活性を詳細に分析した結果、血腫内容の線溶活性は血漿に比べ高いと報告している⁹⁾。しかし、今回の実験ではまったく逆の結果が得られ、血腫内容の線溶活性は血漿に比べ著しく低下していた。この相違は用いるフィブリン平板のプラスミノゲンの混入の有無によるものと考えられる。現在、検体そのものの線溶活性は従来の Astrup のフィブリン平板法では、たとえ加熱フィブリン平板を用いても判定不可能であると言われている¹⁾。血腫内容のプラスミノゲンの低下は、FDPが増加していることから消費性減少によるものと考えられる。Labadie は血腫内容の FDP の増加とプラスミノゲンの低下を指摘し、血腫内容そのものに線溶活性の亢進が存在すると主張した¹¹⁾。しかし、血腫内容には線溶活性は見られないこと、あるいはしばしば凝血が見られることから、血腫内容自体に線溶活性の亢進が存在するとは考えがたい。局所的線溶活性亢進の場合は、むしろ硬膜、血腫被膜に存在するものと推定される。

Fig. 6 Schema of fibrinolytic system

組織線溶活性は Todd 法による組織化学的検索では、血腫外側被膜の血管内腔にもっとも高度の線溶活性が認められる。Astrup 法による組織線溶活性の定量では、組織アクチベーターは血腫外側被膜にもっとも多く存在している。組織学的に血腫外側被膜には多数の血管が存在することから¹⁶⁾、組織アクチベーターも多量に存在するものと考えられる。慢性硬膜下血腫においては、このような血腫外側被膜内の組織アクチベーターが、外側被膜血管内における fibrinogenolysis あるいは fibrinolysis を促進させ、プラスミノゲンのプラスミン転化による消費性減少をもたらす。この結果、血腫内容には FDP の増加と線溶活性の低下という一見相反した現象が見られる (Fig. 7)。

臨床的には流動性血腫の場合、血腫内容の FDP 値は血腫容積の大きいものに高値を示す傾向が見られた。これに対して凝血を含む血腫の FDP 値は、流動性血腫の FDP 値に比べ一般に低い傾向が見られたが、より著明な臨床症状を呈することが多かった。これは凝血を含む血腫では、比較的急速な出血により血腫を増大させるため、血腫外側被膜内で fibrinogenolysis あるいは fibrinolysis の作用を十分に受ける余裕のなかったものと考えられる。

非凝固性血液のもっとも代表的なものとして月経血がある。Albrechtsen は子宮内膜に組織アクチベーターが多量に存在することを証明し、月経血の流動性は局所的線溶活性の亢進によるものであり、月経血に見られる凝血は出血多量のため線溶活性を十分に受けないからであると説明している¹⁾。真木は月経血にはフィブリンノーゲンやプラスミノゲンは含まれないが、FDPは大量に存在することを認め、この FDP は子宮腔内で血液がいったん固まった後に溶解されたものであると主張してい

Fig. 7 Explanation of chronic subdural hematoma enlargement

る¹²⁾。

生理的な月経における線溶活性の亢進の役割と相同の機序が、慢性硬膜下血腫の成因においても重要な役割を果たしているものと考えられる。すなわち硬膜下腔に何らかの原因で出血が生じ凝血が存在すれば、これを吸収処理しようとして被膜が形成され、線溶活性が働く。この線溶活性が適切であれば凝血は吸収されてしまうが、線溶活性が低下している場合には凝血は吸収されずに石灰化する。しかしこの線溶活性が過剰となれば、止血に必須の役割を果たす血液の凝固機転が阻害され、血腫外側被膜よりの持続的あるいは断続的出血が生じ、血腫が増大し、臨床像悪化の大きな要因になるものと考えられる。

V 結 論

慢性硬膜下血腫の成因について、局所的線溶現象の観点から検討を行った。

1. Wellcome 社製の FDP-kit を用いて、血腫内容と血清の FDP を測定した。17例の血腫内容の FDP 値はすべて 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と亢進していた。同一症例において血腫内容の FDP 値は血清の FDP 値に比べいずれも高く、局所的線溶活性の亢進を示した。

2. Hyland 社製のエンゾデフュージョン・フィブリンプレートを用いて、血腫内容と血漿の線溶活性を分析した。12例の血腫内容の線溶活性は、active plasmin, available plasmin, total plasminogen 共に認められず、血漿に比べ著しく低下していた。血腫内容の線溶活性の低下は、FDP の増加から消費性減少によるものと考えられる。

3. 改変 Astrup 法により tissue active plasmin と tissue plasminogen activator を測定した。

7例の tissue active plasmin では、硬膜が 3.7~7.2 mm, 平均 6.1 mm ともっとも多かった。血腫外側被膜は 4.3~6.5 mm, 平均 5.5 mm であり、内側被膜は 0~4.8 mm, 平均 1.7 mm であった。

8例の tissue plasminogen activator では、血腫外側被膜が 3.3~8.1 mm, 平均 6.1 mm と著しく高い値を示した。硬膜は 0~5.5 mm, 平均 2.7 mm であり、内側被膜では認められなかった。

4. Todd 法による fibrinolysis autography では、血腫外側被膜の血管内腔にもっとも高度の線溶活性が見られた。

5. 慢性硬膜下血腫においては、血腫外側被膜の tissue plasminogen activator が外側被膜血管内の fibrinogenolysis あるいは fibrinolysis を促進させ、自然止血機

構を阻害する。このために血腫外側被膜からの持続的あるいは断続的出血が生じ、血腫が増大し、臨床像悪化の大きな要因になると推定される。

本論文の要旨は、第35回日本脳神経外科学会（1975年10月20日）において発表した。

文 献

- 1) ALBRECHTSEN, O. K.: Fibrinolytic activity in the organism. *Acta Physiol Scand* 47: 5-112, 1959
- 2) ASTRUP, T. & MULLERTZ, S.: The fibrin plate method for estimating fibrinolytic activity. *Arch Biochem Biophys* 40: 346-351, 1952
- 3) ASTRUP, T. & ALBRECHTSEN, O. K.: Estimation of the plasminogen activator in animal and human tissues. *Scand J Clin Lab Invest* 9: 233-243, 1957
- 4) DANDY, W. E.: The brain. Hoeber Medical Division. New York, 1969, pp 280-291
- 5) 藤巻道男, 池松正次郎, 竹内 泉, 加藤正俊: FDPの検査と臨床的意義. *臨床病理* 21: 973-981, 1973
- 6) GARDNER, W. J.: Traumatic subdural hematoma with particular reference to the latent interval. *Arch Neurol Psychiat* 27: 847-858, 1932
- 7) 五十嵐紀子, 松本光民, 竹内節夫, 浅田敏雄: アフィニティクロマトグラフィーを用いる線溶能の検査. *臨床検査* 17: 9-18, 1973
- 8) ITO, H., YAMAMOTO, S., KOMAI, T. & MIZUKOSHI, H.: Role of local hyperfibrinolysis in the etiology of chronic subdural hematoma. *J. Neurosurg* 45: 26-31, 1976
- 9) 小林 端: 慢性硬膜下血腫の成因に関する研究—特に線維素溶解現象との関係について—. *名市大医誌* 19: 214-233, 1968
- 10) 甲賀 新: プラスミノゲンアクチベーターの測定法とその意義. *臨床病理* 22: 552-558, 1974
- 11) LABADIE, E. L. & GLOVER, D.: Local alteration of hemostatic-fibrinolytic mechanism in reforming subdural hematoma. *Neurol* 25: 669-675, 1975
- 12) 真木正博, 佐々木勝次, 佐藤 進: 月経血および子宮外妊娠時腹腔内血液の流動性の機序. *産婦の実際* 16: 694-698, 1967
- 13) MARDER, V. J. & SCHULMAN, N. R.: High molecular weight derivation of human fibrinogen products by plasmin. I. physicochemical and immunological characterization. *J Biol Chem* 244: 2111-2119, 1969
- 14) MERSKEY, C., LALEZARI, P. & JOHNSON, J. A.: A rapid, simple, sensitive method for measuring fibrinolytic split products in human serum. *Proc Soc Exp Biol Med* 131: 871-875, 1969
- 15) 水腰英隆: 慢性硬膜下血腫に関する研究. 金

大十全医誌 83: 804-819, 1974

- 16) 村上元孝, 関本 博, 安田 義顕, 益田 澄夫, 黒田 満彦, 元田 憲, 池島 仡洲, 大家他喜雄, 越村康明, 永井 忠之, 安村 昭芳, 保志場一郎, 真田 勲, 瀬尾迪夫: Fibrinogen および Fibrin breakdown products の免疫学的定量化. 総合臨床 14: 398-404, 1965
- 17) 大柴 進, 有賀豊彦: 線溶系の生理化学—Plasminogen の activator を中心にして—. 臨床科学 9: 620-627, 1973
- 18) PUTNAM, T. J. & CUSHING, H.: Chronic subdural hematoma. Its pathology, its relation to pachymeningitis hemorrhagica and its surgical treatment. *Arch Surg* 11: 329-393, 1925
- 19) 田中 健蔵, 高嶋 幸男, 岩田 康: 線溶系の病理—脳出血及び脳軟化と組織線溶活性—. 臨床科学 9: 628-637, 1973
- 20) TODD, A. S.: The histological localization of fibrinolysin activator. *J Pathol* 78: 281-283, 1959
- 21) TROTTER, W.: Chronic subdural hemorrhage of traumatic origin, and its relation to pachymeningitis hemorrhagica interna. *Br J Surg* 2: 271-291, 1914
- 22) VIRCHOW, R.: Das Hamatom der Dura mater, *Verh D Physiol Med Gesellsch z Wurzburg* 7: 134-142, 1857
- 23) 渡辺 学, 石井昌三: 慢性硬膜下血腫の成因. 脳外 2: 275-281, 1974
- 24) WEIR, B.: The osmolality of subdural hematoma fluid. *J. Neurosurg* 34: 528-533, 1971
- 25) 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. 脳外 2: 239-242, 1974