慢性硬膜下血腫の進展に関する実験的検討

大島 勉

Experimental Study on the Evolution of Chronic Subdural Hematoma

Tsutomu OHSHIMA

Department of Neurological Surgery, The University of Tokushima, Tokushima

Abstract

It is generally regarded to be very difficult to establish an experimental animal model of chronic subdural hematoma (CSH).

The subdural space was inoculated with fresh blood in 9 dogs (Group I), blood clot in 10 dogs (Group II), and CSF-blood mixture in 13 dogs (Group III). In both Group I and II, the subdural mass showed high or mixed density in the early stage and the mass showed shrinkage of the volume with decrease of its density in the chronic stage by CT. Histological examination revealed rapid organization process of the mass from granulation tissue to firm fibrous connective tissue. In Group III, inoculated subdural masses showed low or iso-density in the early stage and then, the densities variably reduced afterwards. Histological examination revealed neomembrane formation in the subdural space about 2-3 weeks after the inoculation which were consisted of the sinusoidal channel layer and the fibrous layer. Structures of this neomembrane quite resembled to those of clinical cases of CSH. However, there was no expansive subdural lesions so far. In Group IV of 13 dogs, CSF-blood mixture was inoculated into the subdural space and daily doses of D-Mannitol of 3 g/kg and Heparin of 200u./kg were given intravenously from Day 7 after inoculation. In 10 dogs, the subdural collections diminished with increase of the density. In 2 dogs, however, the subdural mass showed significant expansive character with high density in CT from Day 14 to 21. Pathological examination revealed massive hemorrhage from capillaries of the fibrous layer of the neomembrane into the capsular lumen. In the remaining one dog, the subdural mass showed expanding low density area due to dissolution of the hematoma. These three cases resembled human cases of CSH clinico-pathologically.

The result suggested that subdural collection of mixture of CSF and blood participated in the neomembrane formation of CSH and that enlargement of the content of subdural hematoma was brought forth by hemorrhages from capillaries of the fibrous layer, or by dissolution of the hematoma.

Key words: chronic subdural hematoma, animal experiment, computed tomography, neomembrane formation

I はじめに

慢性硬膜下血腫の成立機序に関しては、1857年 Virchow の“Pachymeningitis Haemorrhagica Interna”説以来さまざまな議論がなされてきたが、いまだ決定的な結論は出ていない。その理由はいろいろあると思われるが、まず、本症を動物を用いて実験的に作製しようとする試みが古くから数多くなされているにもかかわらず、ほとんど失敗に終わ

っている^{1,10,23)}ということが挙げられよう。中には臨床例と類似した被膜を有し、かつ血腫の増大をみたとする報告もあるが、これを追試しても成功していない。

さて、CT 導入以後の所見として、本症の発症の原点として、硬膜下にみられる病変に注目すれば、硬膜下の小さなlow density, すなわち水腫と思われるものから進展するものと、硬膜下の小さなhigh density, すなわち小血腫と思われるものから進展するものの2つのものがあることが知

徳島大学脳神経外科

Request reprints to: T. Ohshima, M.D., Department of Neurological Surgery, The University of Tokushima, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770.

受稿 1982年1月22日 受理 1982年6月25日

られた。また、両者とも被膜が形成されてのちは、この被膜から徐々に、あるいはある時期に被膜内へ出血することによって血腫内容の増大が起こり、臨床症状をみるようになることがわかってきた。

本研究ではこれらの所見をふまえ、その成因を慢性硬膜下血腫に特有な血腫被膜を形成する因子と、さらにその被膜より出血を引き起こし血腫を増大させる因子に分けて実験を行った。

II 対象および実験方法

実験動物として体重10～15kgの雑種成犬48頭を用いた。イヌを pentobarbiturate sodium 静脈注射にて麻酔し、腹臥位にて東大脳研型脳固定装置を用いて頭部を固定した。頭頂側頭部に3cmの皮切を加え、同部に2cm径の骨窓を作製し、前半33頭は、A)硬膜下、B)硬膜外に polyethylene tube を付けた balloon を挿入し、Harvard infusion pump を用い、これに生理食塩水を0.5 cc/min の割合で3～4 ml 注入し膨らませ、約2時間留置することにより硬膜下腔に3～4 ml の subdural space を作製した。後半15頭では、C) Goodell らの方法¹⁰⁾に準じ、術前に脳容積縮小ならびに脳圧下降剤である D-Mannitol 3 g/kg を静脈内投与し、さらに後頭下穿刺により髄液を8～10 ml 排除することにより脳容積を著明に縮小させ、これにより硬膜下に8～10 ml の subdural space を作製した。このようにして作製した subdural space に、次に述べる種々の血腫2～10 ml を注入して硬膜を縫合し、骨窓部を dental cement で充填固定し、筋、頭皮をそれぞれ縫合した。手術操作はすべて無菌的に行い、術前、術後1日目に抗生物質を投与した。

注入血腫の種類

実験Ⅰ群 新鮮静脈血注入……………9頭

実験Ⅱ群 凝血塊注入……………10頭

実験Ⅲ群 髄液と静脈血の混合(髄液/血液=1/1～4/1)
注入……………13頭

なお髄液と血液を混合して作った特殊な凝血塊(CSF-blood clot)を、イヌ、サル、の硬膜下腔に封入することにより慢性硬膜下血腫を作製しえたとする渡辺、石井らの方法³⁰⁾も追試した。すなわち、A)のごとく硬膜下に挿入した balloon を膨らますことにより3～4 ml の subdural space を作製し、この空間に髄液と血液を混合し24時間解置して作製した凝血3～4 ml を封入した。また1頭では、より大きな subdural space を作製するため、C)の方法で8 ml の subdural space を作製し、同部に8 ml の CSF-blood clot を注入した。

実験Ⅳ群……………13頭

実験Ⅲ群について7～10日目から脳容積を縮小させる目

的で、D-Mannitol 3 g/kg と出血性素因を作るため Heparin 200 u./kg を連日静脈内投与した。

血腫注入後それぞれの群に対して、イヌを静脈麻酔下に経時的 CT を行い血腫の推移を観察するとともに、3～49日目に剖検し硬膜をつけたまま脳を剔出した。使用した CT は EMI 1010、撮影条件はX線管電圧120 kV、管電流33 mA、有効視野180 mm、Matrix 320×320 の高解像度スキャンである。組織学的検索としては、一般染色として Hematoxylin-eosin 重染色、膠原線維をみるために Mallory-Azan 染色を行った。

III 実験結果

1. CT による封入血腫の観察

経時的 CT による観察ではⅠ群、Ⅱ群はほぼ同様の経過を示した(Fig. 1)。すなわち注入早期には high もしくは mixed density を呈する血腫は、density の低下とともに急速に縮小傾向を示し、第3週目にはほとんど消失した。

一方Ⅲ群では、注入早期には軽度 low density から iso-density を示し、その後 density の低下するもの、不変のもの、中には軽度 density の上昇するものがみられた。しかし本群においてもⅠ群、Ⅱ群同様漸次縮小し、増大傾向を示したものはなかった(Fig. 2)。

2. 血腫被膜形成因子に関する検討

Ⅰ、Ⅱ群19例中4例では硬膜の肥厚のみで、血腫は吸収され消失していた。これらの4例はいずれも血腫注入後3週以降のものであった。Ⅰ、Ⅱ群残りの15例はほぼ同様の器質化傾向を示した。すなわち、血腫注入後1週頃には fibrin の析出とともに硬膜内面ならびに脳表側に凝血が付着し、凝血内には線維芽細胞が遊走しており、一部未熟な血管網がみられた。続いて2週頃には、硬膜内面ならびに脳表側より fibroblast の増殖、新生血管の増生、炎症性細胞浸潤から成る肉芽組織が液化した血腫を内外膜を形成するように取り囲む。小出血巣はみられたが、著明な出血により増大傾向をきたすものはなかった(Fig. 3)。そして、3週を過ぎると小出血巣もみられない fibrous layer から成る線維性結合組織の状態に器質化されてしまった。

一方Ⅲ群では、Ⅰ、Ⅱ群とは明らかに異なった器質化過程を示した。すなわち、1週頃には硬膜下に凝血塊が不揃いに付着し、その周囲を fibrin が取り囲み、硬膜側より fibroblast の遊走がみられた。その後 fibroblast の増殖とともに、全層が未熟な macrocapillary から成る幼若な肉芽性新生膜がみられた。血腫注入後2週頃には、新生膜は、硬膜側では小出血巣を伴った loose connective tissue と大小不同な macrocapillary から成る層(sinusoid channel layer)と、脳表側の線維芽細胞の豊富な層(fibrous layer)

Fig. 1 Follow-up CT of Group I and II. Inoculated subdural mass showed high or mixed density in the early stage and the density gradually decreased with shrinkage of the area. Plain: plain CT, CE: enhanced CT, d: day

Fig. 2 Follow-up CT of Group III. Inoculated subdural mass showed isodensity in early stage. The area showed various degrees of density afterward, and finally disappeared. Plain: plain CT, CE: enhanced CT, d: day

から成る二層構造を示していた (Fig. 4). これはヒトの慢性硬膜下血腫被膜の外側被膜と非常に類似した組織構造であった. そして, その後徐々に fibrous layer が硬膜側へと延びてゆき, これが優勢となった. しかも I, II 群で, 注

入血腫が吸収もしくは線維性結合組織へと器質化されてしまった 3 ~ 4 週頃の時期においても, この二層構造が認められ, その後徐々に脳表側と軽度硬膜側より fibrous layer へと器質化された. 以上のことより, I, II 群と III 群ではそ

Fig. 3 Granulation formations in Group I and II. A: Red blood corpuscles were seen on the inner surface of the dura and on the cerebral surface surrounding fibrous materials. Fibroblastic reaction was seen between the dura mater and the hematoma 7 days after the inoculation of the clot. B: Granulation tissue became a fibrous layer starting from the inner surface of the dura 14 days after inoculation. right: HE stain $\times 100$, left: Mallory-Azan stain $\times 100$

れぞれ器質化過程が異なっており、ヒトの慢性硬膜下血腫の外側被膜形成には、硬膜下において髄液と血液が適宜混合すること、あるいは血液が髄液により希釈されることが重要であるとの示唆が得られた。しかし、これらの群においては組織構造上いわゆる sinusoidal channel layer や fibrous layer に相当するものがみられ、かつ小出血巣も認められたが、臨床でみられる被膜内への持続的出血、あるいはある時期に急激に大量の出血をみるといった例はなかった。

3. 血腫増大因子

渡辺、石井らの方法³⁰⁾による特殊な凝血塊 (CSF-blood clot) を注入した群では、経時的 CT で早期には high density を示したが、density の低下とともに縮小してゆき、彼らが述べているごとき血腫内容の増大傾向はまったく認められなかった。組織学的検索では、Ⅲ群と同様ヒトの本症と類似した二層構造を有する被膜形成がみられ、

fibrous layer に小出血巣も認められた。しかし、被膜内へ出血したものはなかった (Fig. 5)。すなわち、渡辺らの方法³⁰⁾やⅠ、Ⅱ、Ⅲ群のように、単に種々の血腫を健常なイヌの硬膜下に封入するだけでは、血腫はその性状に応じた器質化により縮小してしまい、決して増大するものではないと思われる。血腫増大には被膜内出血などを促す要因が必要であると考えられた。

さて、実験Ⅳ群では、本症類似の二層構造を有する新生膜が作製されたⅢ群に、D-Mannitol と Heparin を投与したのであるが、その経過を経時的 CT で追求すると、Ⅲ群に比べ一般にやや縮小が遅延した。しかし、多くの例では結局縮小してしまう傾向を示したが、13頭中2頭において、血腫注入後2～3週間になって突然硬膜下に凸レンズ状の high density mass の出現を認めた (Fig. 6)。この2例を剖検すると、硬膜下より黒褐色血腫の流出を認めた。組織学的検索では、主として fibrous layer に多発性の著明な

Fig. 4 Neomembrane formation in Group III. A: The Neomembrane showed the sinusoidal channel layer and the fibrous layer 18 days after the injection of CSF and blood mixture. This Neomembrane resembled to that of the chronic subdural hematoma of the clinical case. B: Mature macrocapillaries and hemorrhagic foci were seen in both layers 23 days after inoculation. right: HE stain $\times 100$, left: Mallory-Azan stain $\times 100$

出血をきたしており、その辺縁部位においては著明な出血により fibrous layer が裂断され、内外膜に分かれているのが観察された (Fig. 7). すなわち、これは組織学的には cystic expanding hematoma の状態であり、ヒトの慢性硬膜下血腫と酷似した状態であった。

さらにIV群では、血腫注入30日後のCTで low density mass を呈したものが1頭に認められた (Fig. 8). そしてこの例では剖検時硬膜下より xanthochromic fluid の流出を認めた。組織学的に検索すると、被膜はほとんど fibrous layer に置き代わっており、小出血巣もほとんど認められなかった。

以上述べた各群のCT所見と組織学的検索の結果をまとめたものが Fig. 9, 10である。

IV 考 察

慢性硬膜下血腫の成因に関しては古くから議論のあると

ころであり、今日まで数多くの研究者によりさまざまな角度から追求されてきた。現在、本症の成因を考える上で主要な問題点を挙げれば、1) 本症の出発点は何か、2) 本症に特有な被膜を形成する因子は何か、3) 進行性に血腫を増大させる因子は何か、という3点であろう。本研究ではこれらの問題点に対し、今回の実験結果を基に簡単に考察を加えたい。

1. 慢性硬膜下血腫の成立機序に関する我々の作業仮説

従来の本症に対する考えの上に、CTにより解析された新知見を加え、Fig. 11のように α 、 β 、 γ の3段階に分けた成立機序を考えている¹⁶⁾。まず多くは頭部外傷を誘因として硬膜下に小出血や水腫が形成される(α 因子)。そして硬膜下において血液成分が髄液と混合したり、希釈された状態が続くと(β 因子)、硬膜からの反応により sinusoidal channel layer から成る新生膜が形成される。この被膜はその成長過程により、しだいに sinusoidal channel

A

Fig. 5 Ishii's method (CSF-blood clot). A: The subdural high density mass in the early stage showed gradual shrinkage in accordance with the decrease of the density. Plain: plain CT, CE: enhanced CT, d: day

B

Fig. 5 B: Brain section showing a diminished hematoma 16 days after inoculation of the CSF-blood clot.

layer と fibrous layer から成る特有な二層構造を示すが、血腫を増大させる因子が加わらなければ、やがて線維性結合組織へと器質化される。しかし、この被膜形成時期に γ 因子として、頭蓋内圧と脳容積の不均衡、血液凝固異常あるいは局所の出血傾向があると、持続的またはある時期に急激な fibrous layer 内の毛細血管からの出血が促され、臨床的な典型的慢性硬膜下血腫へ症状発現をみるものと思われる。またこの時、sinusoidal channel layer の macrocapillary からの滲出や濾出が血腫増大に関与していることも十分考えられる。

本実験はこのような作業仮説に基づいて、イヌを用いた

C

Fig. 5 C: The neomembrane showing the sinusoidal channel layer and the fibrous layer. right: HE stain, left: Mallory-Azan Stain $\times 50$

Fig. 6 Follow-up CT in Group IV. The subdural mass showed expanding high density 17 days after daily administration of D-Mannitol and Heparin intravenously. Plain: plain CT, CE: enhanced CT

Fig. 7 The cystic expanding hematoma of the Group IV resembled clinicopathological features of human chronic subdural hematoma. A: Microphotograph showing massive hemorrhage from capillaries of the fibrous layer. B: Marginal region of the intramembranous cystic hematoma showing splitting of the outer membrane and the inner membrane. Mallory-Azan stain (A : $\times 20$, B : $\times 50$)

Fig. 8 Group IV. The subdural mass showed expanding low density 30 days after inoculation. Plain: plain CT, CE: enhanced CT

一連の実験を行い、小数例ではあるが実験的に慢性硬膜下血腫の作製に成功した。

2. 慢性硬膜下血腫の出発点

1857年 Virchow は“Das Haematoma der Dura Mater”を発表し、pachymeningitis haemorrhagica interna と後世に言われる硬膜下の炎症が本症の出発点であるとした。一方 1914年 Trotter²⁹⁾ は、外傷により矢状静脈洞へ入る橋静脈の破綻が本症の出発点であるとした。そして、その後今日に至るまでこの炎症起源説と外傷起源説の2つの考え方を基にして本症の成因が検討されてきた。

しかし、pachymeningitis haemorrhagica interna の本態は血腫に対する硬膜の二次的な反応にすぎないものとも考えられ、また臨床的経験からすれば、特発性のものもあるが発症には外傷が誘因と考えられるものが大部分であるということより、徐々に外傷起源説が主流をなしてきた。す

Fig. 9 Chronological changes of CT findings.

なわち、外傷による bridging vein の破綻²⁹⁾、皮質静脈または動脈よりの出血により、まず subdural clot が生じ、これが被膜化により被包され、その後なんらかの要因により増大し、臨床的典型的な慢性硬膜下血腫に発展するという考えである。また非外傷性の出血源として動脈瘤³⁾、動静脈奇形や腫瘍^{5,21)}などが挙げられる。

ところが、CT の導入とその臨床所見から、本症の成因に示唆を与える新しい知見が加えられた。すなわち、第2回神経外傷研究会(1979年)で、高杉、松本ら²⁸⁾は頭部外傷

Fig. 10 Evolution of subdural hematoma.

Fig. 11 Origin and evolution of the chronic subdural hematoma (hypothesis).

患者において、経時的に受傷早期より慢性硬膜下血腫が形成されるに至る過程が CT で追求できた症例を検討し、外傷直後の CT を、硬膜下に ①low density のみられたもの、②low density と high density がみられたもの、③脳挫傷のみられたもの、④異常所見をみなかったものの 4 型に分けているが、その後の進展過程では、主として硬膜下の low density の拡大する硬膜下水腫の増大と考えられる

過程をとるものと、硬膜下の high density が少しずつ大きくなる型、すなわち小血腫の増大を主体とする 2 つの過程のあることを明らかにした。また山田ら³³⁾も詳細な検討を行って、外傷性硬膜下水腫が本症の出発点であるものが多いとしている。

3. 血腫被膜形成因子

慢性硬膜下血腫でみられる特徴的な病理組織所見とし

て、特有な血腫被膜構造が挙げられる。被膜の成長と退縮の過程の生活史における病理所見については一般に次のように言われている^{12,13,22,23,25,35-37}。血腫外膜が幼若な場合には硬膜下に不規則未熟なmacrocapillaryが全層にみられ、線維芽細胞の増殖や細胞浸潤を有する肉芽性新生膜が形成される。ついで結合組織の増加とともにしだいにmacrocapillaryは硬膜側に接近し、硬膜側にloose connective tissueとmacrocapillaryから成るsinusoidal channel layerと、血腫側にMallory-Azanで青染されるfibrous layerから成る特有な二層構造となる。一方、内膜は薄いfibrous layerだけから成っている。その後徐々に退行変性が進み、外膜ではfibrous layerが優勢となり、sinusoidal channel layerは硬膜側に片寄り、ついには線維性結合組織へと器質化される。

本実験で検討したところでは、新鮮静脈血や凝血塊を注入したI、II群では、幼若肉芽形成を経て、2週頃には硬膜側ならびに脳表側よりMallory-Azan染色で青染されるfibrous layerにより血腫が取り囲まれ、3週を過ぎると厚いfibrous layerとなり、中には被膜の肥厚のみで吸収されてしまうものもあり、いずれの段階においても本症に類似した被膜形成は認められなかった。ところが髄液と血液を混合したIII群では、幼若新生膜を経て、血腫注入後2週頃には、sinusoidal channel layerとfibrous layerから成る明らかな二層構造を有する新生膜が形成され、その後fibrous layerが優勢となり、ついには線維性結合組織に器質化された。すなわち、この群は組織学的にヒトの慢性硬膜下血腫外側被膜と同じような生活史をもった被膜がみられたのである。この実験成績からみると、硬膜下に小出血や血液成分を含んだ水腫ができ、この時髄液と血液が一定条件下で混合することによって、初めて慢性硬膜下血腫のいわゆる被膜形成がなされることを示唆していると考えられる。

4. 血腫増大因子

臨床的に経験される慢性硬膜下血腫の特有な現象としては、内外膜に被包化された血腫内容の増大が挙げられる。言い換えれば、硬膜下に凝血塊があり、その反応性器質化過程により肉芽性新生膜で被包化された状態、あるいは外膜だけから成るいわゆる慢性期硬膜下血腫とは区別されるべきであり、臨床的には血腫増大因子を解明することが本症の成立の機転を探る重要な問題点であると思われる。

1932年Gardnerは、被包化された血腫と髄液との間の浸透圧の差により、髄液が血腫内へ浸入し血腫が増大するのではないかという浸透圧説を発表した。この説はZollingerやGrossに支持され、最近までこの説が一般に受け入れられてきたが、血腫の浸透圧は静脈血や髄液の浸透圧と差がないこと³¹⁾³⁶⁾、また膠質浸透圧も血腫と静脈血との間に差

がないこと³²⁾、さらに新鮮赤血球が常に血腫内に認められることなどより疑問視されている。

一方Putnam³⁴⁾、Cushingらは、血腫被膜からの繰り出す出血により血腫が増大するという反復出血説を仮定した。最近ではこの説を支持するものが多く、山本ら³⁴⁾は、⁵¹Cr標識赤血球を用いて慢性硬膜下血腫の血腫内出血量を測定し、1日当たり血腫容積の2.0~27% (平均10.5%) であるとし、出血性被膜形成がその本態であるとした。またItoら¹⁴⁾、駒井ら¹⁵⁾は血腫外側被膜のtissue plasminogen activatorが、外側被膜の血管内のfibrinogenolysisあるいはfibrinolysisを促進させ、自然止血機構を阻害し、被膜からの持続的、あるいは断続的出血を引き起こし血腫が増大するとした。また、血腫外側被膜と血腫内容との間の滲出や濾出あるいは吸収現象も重要な因子の1つと思われる。

以上のような多くの説を基に、古くから実験的慢性硬膜下血腫を作製しようとする試みがなされてきたが、被包化された血腫が進行性に増大するという型の実験モデルを作製するには至らず、いずれも失敗している。しかし、1970年渡辺、石井ら³⁰⁾は、血液と髄液と混合してできた特殊な凝血塊をイヌ、サル、硬膜下腔に封入すると、ヒトの慢性硬膜下血腫と類似した被膜を有し、かつ進行性に増大する血腫を作製できたと報告し、本症の形成には髄液の役割が重要であるとした。しかし、Apfelbaumら¹⁾はネコを用い同様の実験を行ったが、このような成績は得られなかった。そして、被膜の形成に関与するのはfibrinであるとして、髄液の関与を否定した。我々が、この実験を追試した結果では、確かに本症外側被膜と類似した被膜形成はみられたが、著明な被膜内出血を起こし血腫が増大するという結果は得られなかった。

すなわち、従来の本症に対する実験では、動物の硬膜下に種々の血腫を注入し、それらの器質化過程を検索することから、本症の成因は一元的立場に立って考えられてきたと言える。ところで、臨床的には本症を発症しやすい素因として、多くの事実が挙げられていることはよく知られている。これらの素因を考慮に入れ、多元的立場からの実験も試みるべきであろうと考えた。これらの素因を大別すると、1)機械的、物理的因子として脳萎縮、低髄液圧症、脳室腹腔あるいは心房短絡術後^{8,11)}、高浸透圧剤投与¹⁸⁾や腰椎穿刺後⁴⁾の医原性低髄液圧症等の脳容積と頭蓋内圧との不均衡をきたす場合と、2)出血を招来する因子として血友病⁷⁾、抗凝固剤使用⁶⁾、出血性素因、DIC⁹⁾などの血液凝固障害をきたす場合である。血液透析¹⁷⁾などにみられる慢性硬膜下血腫は両者の素因の合併が考えられる。

そこで、髄液と血液を混合して硬膜下に注入したIII群では、臨床にみられる血腫外側被膜とまったく類似した二層

構造を有する被膜が作製されることに注目し、この群に機械的、物理的因子として脳容積縮小および脳圧下降をもたらす D-Mannitol、さらに出血因子として血液凝固阻止剤の Heparin を連日投与することを試みた。その結果、fibrous layer 内での著明な被膜内出血により、subdural space に high density mass が出現し、臨床上みられる慢性硬膜下血腫と酷似する実験犬が得られたのである。しかし、成功をみたのは13頭中2頭であり、この実験が慢性硬膜下血腫の成因のすべてを説明しうるものとは言えないが、少なくともヒトの慢性硬膜下血腫と酷似した実験モデルの作製に成功しえたものと思われ、今後、本症の発生と進展機構の解明に1つの足がかりを与えたものと考えらる。

V ま と め

イヌ48頭を用い、イヌの硬膜下に、I群では新鮮静脈血を、II群では凝血塊を、III群では髄液と血液を混じたものを注入し、経時的に CT 検査を行い、適宜 CT 所見に対応した組織学的検討を行った。

I、II群では急性硬膜下血腫と類似した high もしくは mixed density mass を呈し、density の低下とともに縮小した。組織学的には肉芽形成から線維性結合組織へと急速に器質化された。

III群では早期には low から isodensity mass を呈し、これも漸次縮小したが、組織学的には慢性硬膜下血腫外側被膜と酷似した被膜形成過程を示した。さらに、この新生膜形成過程の初期より機械的因子と出血因子を全身的に加えることにより、CT 上また組織学的にも臨床上経験される慢性硬膜下血腫と酷似した病態を作製することができた。

以上の実験結果に基づき、慢性硬膜下血腫の成立機序について論じた。

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を頂いた松本圭蔵教授に深謝致します。また当研究において御協力頂いた徳島大学病院中央放射線部 藤田勝彦、大久保誠、岩城祥司技官、キナシ大林病院検査室 横田嘉弘、斎藤高明技師に謝意を捧げます。

本論文の要旨は、第40回日本脳神経外科学会総会(1981年10月、京都)において発表した。

文 献

- 1) Apfelbaum RI, Guthkelch AN, Shulman K: Experimental production of subdural hematomas. *J Neurosurg* 40: 336-346, 1974
- 2) Aronson SM, Okazaki H: A study of some factors modifying response of cerebral tissue to subdural hematoma. *J Neurosurg* 20: 89-93, 1963

- 3) Bassett RC, Lemmen LJ: Subdural hematoma associated with bleeding intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 9: 443-450, 1952
- 4) Calkins RA, Van Allen MW, Sahs AL: Subdural hematoma following pneumoencephalography. Case report. *J Neurosurg* 27: 56-59, 1967
- 5) Cusick JF, Bailey OT: Association of ossified subdural hematomas and a meningioma. Case report. *J Neurosurg* 37: 731-734, 1972
- 6) Dooley DM, Perlmutter I: Spontaneous intracranial hematoma in patients receiving anticoagulant therapy. Surgical treatment. *JAMA* 187: 396-398, 1964
- 7) Edson JR, McArthur JR, Branda RF, McCullough JJ, Chou SN: Successful management of a subdural hematoma in a hemophiliac with an anti-factor VIII antibody. *Blood* 41: 113-122, 1973
- 8) Forrest DM, Cooper DGW: Complication of ventriculoatrial shunts. A review of 455 cases. *J Neurosurg* 29: 506-512, 1968
- 9) 古井倫士, 堀 汎, 景山直樹, 河野親夫: 胃癌による慢性 DIC に続発したと思われる硬膜下血腫. 脳神経外科 9: 935-939, 1981
- 10) Goodell CL, Mealey J Jr: Pathogenesis of chronic subdural hematoma: experimental studies. *Arch Neurol* 8: 429-437, 1963
- 11) Illingworth RD: Subdural haematoma after the treatment of chronic hydrocephalus by ventriculocaval shunts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 33: 95-99, 1970
- 12) 伊藤梅男, 藤本 司, 稲葉 穰: 慢性硬膜下血腫の成立機序に関する研究(第1報), 慢性硬膜下血腫(Cystic Hematoma)の臨床病理学的研究. 脳神経外科 2: 47-61, 1974
- 13) 伊藤梅男, 藤本 司, 稲葉 穰, 河野 林: 慢性硬膜下血腫の成立機序に関する研究(第2報), 外傷性急性硬膜下出血による凝血の器質化に関する病理学的研究. 脳神経外科 2: 129-143, 1974
- 14) 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
- 15) 駒井杜詩夫, 伊藤治英, 山嶋哲盛, 山本信二郎: 慢性硬膜下血腫の成因 一局所的線溶活性亢進の観点から一, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 17 (Part II): 499-505, 1977
- 16) 松本圭蔵: 外傷性慢性硬膜下血腫の形成過程 —CTによる観察より—, *Neurol Med Chir (Tokyo) [Suppl]* 20: 182, 1980
- 17) Leonald CD, Weil E, Scribner BH: Subdural hematomas in patients undergoing hemodialysis. *Lancet* 2: 239-240, 1969
- 18) Markwalder TM: Chronic subdural hematoma: a review. *J Neurosurg* 54: 637-645, 1981
- 19) Marshall S, Hinman F Jr: Subdural hematoma following administration of urea for diagnosis of hypertension. *JAMA* 182: 813-814, 1962

- 20) 水腰英隆：慢性硬膜下血腫に関する研究. 金沢十全医誌 83: 804-819, 1974
- 21) Modesti LM, Binet EF, Collins GH: Meningiomas causing spontaneous intracranial hematomas. *J Neurosurg* 45: 437-441, 1976
- 22) 中村紀夫：慢性硬膜下血腫の発生機序. 脳と神 18: 702-709, 1966
- 23) 中村紀夫, 平川公義, 佐野圭司：慢性硬膜下血腫の自然治癒第2篇 病理過程とその背景—Resolving subdural hematoma—, 脳と神 19: 1209-1219, 1967
- 24) Putnam TJ, Putnam IK: The experimental study of pachymeningitis hemorrhagica. *J Nerv Ment Dis* 65: 260-272, 1927
- 25) 榑 三郎, 尾藤昭二, 林 幹夫, 古川 澄：慢性硬膜下血腫の臨床病理学的研究—成因, 発生の機序, 自然治癒について—, 脳と神 25: 153-162, 1973
- 26) Sato S, Suzuki J: Ultrastructural observations of the capsule of chronic subdural hematoma in various clinical stages. *J Neurosurg* 43: 569-578, 1975
- 27) Scotti G, Terbrugge K, Melancon D, Belanger G: Evaluation of the age of subdural hematoma by computerized tomography. *J Neurosurg* 47: 311-315, 1977
- 28) 高杉晋輔, 三宅 一, 吉田良順, 七條文雄, 坂本 学, 本藤秀樹, 松本圭蔵：CTによる慢性硬膜下血腫形成過程の観察. 神経外傷2: 39-47, 1979
- 29) Trotter W: Chronic subdural hemorrhage of traumatic origin, and its relation to pachymeningitis haemorrhagica interna. *Br J Surg* 2: 271-291, 1914
- 30) 渡辺 学, 島田裕互, 石井昌三：実験的慢性硬膜下血腫の作成について. 神研の進歩 14: 387-396, 1970
- 31) Weir B: The osmolality of subdural hematoma fluid. *J Neurosurg* 34: 528-533, 1971
- 32) Weir B: Oncotic pressure of subdural fluids. *J Neurosurg* 53: 512-515, 1980
- 33) 山田 久, 渡辺 卓, 渡辺高志, 佐々木富男, 村田貞吉：外傷性硬膜下水腫40例の経過観察の分析—慢性硬膜下血腫の発生過程—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20: 1229-1238, 1980
- 34) 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, 1973
- 35) 山本信二郎：慢性硬膜下血腫. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 401-409, 1979
- 36) 山嶋哲盛, 下地 隆, 駒井杜詩夫, 久保田紀彦, 伊藤治英, 山本信二郎：慢性硬膜下血腫の成因—被膜の光顕および電顕像より見た血腫増大機序について—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 18 (Part II): 743-752, 1978
- 37) Zülch KJ: Neuropathology of intracranial haemorrhage. *Prog Brain Res* 30: 151-165, 1968

[別刷請求先：〒770 徳島市蔵本町3-18-15, 徳島大学脳神経外科, 大島 勉]