頭部外傷と DIC

特に FDP 測定の意義と有用性について

倉津 純一・松角 康彦*・野中 信仁・伊藤 義広・佐野 吉徳
瀬戸 弘・三浦 義一

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Associated with Head Trauma With Special Reference to the Prognostic Significance of FDP Assay

Jun-ichi KURATSU, Yasuhiko MATSUKADO*, Nobuhito NONAKA, Yoshihiro ITO,
Yasunori SANO, Hiroshi SETO and Gi-ichi MIURA

Department of Neurosurgery, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto; *Department of Neurosurgery,
Kumamoto University, Kumamoto

Abstract

Coagulation study was performed on 40 patients who were admitted shortly after a blunt head trauma, and platelet count, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrin/fibrinogen degradation product concentration, and fibrinogen concentration were determined. Patients with any possible cause, other than a head injury, were excluded. Twenty seven cases (67.5% of all patients) showed at least one or more abnormal record in the coagulation tests, and 6 cases (15%) developed DIC according to the laboratory data. Three patients out of six DICs showed apparent clinical signs of coagulopathy. Seven patients out of the 40 cases examined expired, of which 5 cases belonged to the DIC group. In one autopsy case fibrin microthrombi were found by immunofluorescence staining in the renal glomeruli.

Using the Glasgow Coma Scale on the patients when admitted, the relationship between clotting abnormalities and severity of the cerebral injury were analyzed. The results indicated that the DIC occurred in a significant number of patients with severe head trauma and that the fibrin degradation product (FDP) assay was the most useful test indicating the severity of cerebral injury of all coagulation tests. One of the patients in this series was found to have a highly elevated FDP concentration, and the patient later developed a delayed intracerebral hematoma.

Key words: disseminated intravascular coagulation, fibrin and fibrinogen degradation product, head trauma, delayed intracerebral hematoma

I はじめに

血管内凝固症候群(DIC)は種々の疾患に合併し発症する症候群であり、最近では特に頭部外傷との合併に注目され若干の報告がなされている。しかしながら今までのところ本邦における報告例はなく、いっそうの関心を必要としている現状にある^{3,4,11,12,14,16,20,21,23,24,27,35,36)}。頭部外傷における DIC 合併は外傷により脳組織が破壊され組織トロ

ンボプラスチンが血管内に遊出するために発症するものと考えられているが、その発生頻度、原因、臨床的意義についてはいまだ明確ではない。DIC は本来血管内で凝固系が活性化されるために特に腎・肺・脳・肝などの細小血管内に多くの微小血栓が形成される病的状態であり、内因性および外因性凝固因子の活性化と同時に、これら因子の凝固過程での消費によりさらに二次的線溶亢進が起こる。凝固線溶系の異常は頭部外傷における脳組織破壊の程度と相

済生会熊本病院脳神経外科 *熊本大学脳神経外科

Address reprint requests to: J. Kuratsu, M. D., Department of Neurosurgery, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860.

受稿 1983年4月22日 受理 1983年11月16日

関するという報告³⁴⁾があり、さらには外傷性遅発性頭蓋内血腫の発生に関与するという報告^{15,25)}もある。

今回我々は頭部外傷患者40例に凝固線溶系検査を行い、とりわけ fibrin degradation product (FDP)の値が脳損傷の度合と DIC の発生を反映する有用な指標として注目すべきものと評価されたので、頭部外傷の臨床像に及ぼす凝固線溶系異常と DIC の頻度につき文献的考察を加え報告する。

II 対象および方法

対象は1982年10月より1983年2月までに入院加療を要した頭部外傷40例であり、性別は男性30例、女性10例、年齢は10才未満9例、10才台6例、20才台2例、30才台4例、40才台5例、50才台5例、60才台2例、70才台4例、80才台3例である。全例が受傷後24時間以内(26例は4時間以内)に入院し、ただちに CT スキャンおよび入院時一般血液検査とともに凝固線溶系検査を行われている。なお、胸・腹部外傷や長管骨折、さらに肝機能障害やアスピリン・糖尿病薬の長期服用など凝固線溶系異常をきたす可能性のあるものは除外した。

凝固線溶系検査として血小板数(正常値 $14 \sim 34 \times 10^4/\text{mm}^3$)、prothrombin time (PT) (正常値11~15秒)、activated partial thromboplastin time (APTT) (正常値31~45秒)、fibrin degradation product (FDP) (正常値10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下)、fibrinogen (正常値200~400 mg/dl)の5項目の測定を行い、Kaufman ら¹⁵⁾の判定と同様に3項目以上の異常があれば DIC とした。なお緊急検査のため11例に1あるいは2項目の検査を欠いたが、データの解析に当っては未検査のものはすべて正常と考えて取り扱った。また入院時の意識レベルを Glasgow Coma Scale (GCS)を用いて分類し、重症(GCS 3~8)、中等症(GCS 9~12)、軽症(GCS 13~15)とした。剖検例については、組織学的検査として

HE 染色・ワイゲルト線維素染色とともに抗フィブリノーゲン抗体を用いた蛍光抗体法を行った。

III 結 果

1. 凝固線溶系検査

検査5項目のいずれかにおいて異常値を示した症例は27例(67.5%)であり、血小板の減少は5例、PTの延長は7例、APTTの延長は6例、FDPの上昇は23例、fibrinogenの減少は10例にみられた。DICは6例(15%)にみられ(Table 1)、うち3例に静脈穿刺部位からの長時間の oozing などの明らかな出血傾向が認められた。

2. 臨床像との関連

入院時意識レベルは重症11例、中等症7例、軽症22例に分類され、凝固線溶系検査のそれぞれの項目別にこれら重症度との関連を検討した(Fig. 1)。血小板数については重症度との関連はなく、PT・APTTでは重症11例中それぞれ6・5例に延長を認めたにすぎない。Fibrinogenの低値は重症11例中5例、中等症7例中2例、軽症22例中3例に認められ、相関がみられた。またFDPの高値は重症11例中9例、中等症7例中4例、軽症22例中10例にみられ、さらにそれぞれのFDP値の平均は重症222.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、中等症30.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、軽症17.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、頻度・値ともに重症度と相関した。DICのみられた6例はすべて重症例に属しており、死亡した7例では5例がDICを合併していた。また死亡例は全例なんらかの凝固線溶系異常を示したが、特にFDPが全例で高値を示し、その平均値は288.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。一方DICを合併しながら生存した例では、FDPは20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と他の例に比してそれほど高値ではなかった。さらに重症11例には硬膜外血腫・脳幹損傷がそれぞれ1例含まれていたが、いずれも凝固線溶系は正常であり、GCSの評価が不良であったにもかかわらず予後は良好であった。

Table 1 Summary of coagulation studies of cases with disseminated intravascular coagulation

Case No.	Age (yrs)	Sex	Glasgow Coma Scale*	Platelets ($\times 10^4$ counts/ mm^3)	PT (sec)	APTT (sec)	FDP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Fibrinogen (mg/dl)	Outcome
5	7	F	4	10.9	15.1	46	160	155	death (7 days)
17	46	M	3	22.9	>200	>200	320	32	death (1 day)
18	18	M	5	18.6	21.9	64.3	160	82	death (4 days)
31	5	M	4	27.6	16.1	55.9	20	209	severe disability (2 months)
35	17	M	6	—	17.4	44.9	160	118	death (1 day)
39	86	M	6	—	29.0	105	640	211	death (1 day)

*Grading after Teasdale *et al.*²⁹⁾ PT indicates prothrombin time (normal; 11–15 sec); APTT, activated partial thromboplastin time (normal; 31–45 sec); FDP, fibrin and fibrinogen degradation products (normal; 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Platelets (normal; $14 \sim 31 \times 10^4/\text{mm}^3$) and fibrinogen (normal; 200–400 mg/dl).

Fig. 1 Relationship between severity of head trauma and coagulation studies. PT indicates prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FDP, fibrin and fibrinogen degradation products; GCS, Glasgow Coma Scale²⁹⁾; ●, death; ○, alive.

入院時の CT スキャンは、DIC を合併した症例では硬膜下血腫やクモ膜下出血、気脳症を伴い著明な正中偏位を示す脳挫傷の像を呈した (Fig. 2). また軽症例ではなんら異常を認めなかったが、うち凝固線溶系検査で FDP のみ 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と異常高値を示した 1 例は入院 2 日目の CT スキャンにて新たに脳内血腫と硬膜外血腫が出現し (Fig. 3), 遅発性外傷性頭蓋内血腫と考えられた.

DIC をきたした (症例 17) に剖検による病理学的検索を行った. 受傷部位の脳組織には小出血巣が散在した脳挫減創がみられ、またクモ膜下出血を伴っており、脳表血管の拡張がみられた. 脳の細小血管内には組織学的に明らかな

フィブリン血栓は認められず、肺・肝・腎においても HE 染色・ワイゲルト線維素染色によりフィブリン血栓は確認できなかった. しかし、抗フィブリノーゲン抗体を用いた免疫蛍光抗体法⁸⁾にて腎の糸球体にフィブリン血栓を確認した (Fig. 4).

IV 考 察

最近頭部外傷に DIC が合併した症例の報告は少ないが、その頻度・原因、および DIC 合併による臨床経過の増悪や予後についてはいまだ十分には解明されていない. 我々の 40 例では DIC は 6 例 (15%) に、なんらかの凝

Fig. 2 CT scans of disseminated intravascular coagulation cases. A: Case 17. A 46-year-old male with GCS 3. Mottled high density areas and shift of the ventricles to the right are shown. B: Case 18. A 18-year-old male with GCS 5. Subarachnoid hemorrhage, pneumoencephalus, and shift of the ventricles to the left are shown.

Fig. 3 CT scan in a 75-year-old male, with elevated fibrin and fibrinogen degradation products, showing an intracerebral hematoma in the left temporal lobe and a thin epidural hematoma in the left. The thin high density on the right is a computer artifact.

Fig. 4 Microphotograph of a glomerulus of the kidney, in a disseminated intravascular coagulation case, showing fibrin thrombi. Direct immunofluorescence stain method with anti-fibrinogen antibody, $\times 100$.

固線溶系検査の異常は 27 例 (67.5%) にみられたが, Miner ら²²⁾ は 32% に DIC, 71% になんらかの凝固線溶系異常がみられたとしており, また Sande ら³⁴⁾ は 8% に DIC, 40% になんらかの凝固線溶系異常がみられたとしている. このように発生頻度については多少の異同がみられ, これは対象とする頭部外傷患者の選択により母集団が異なるためと考えられる. しかしなんらかの凝固線溶系異常を含め DIC をきたす症例は予想以上に多いと言わべきであり, 当然頭部外傷の重症度など一定の基準に基づいた症例の選択によりいっそう正確な発生頻度を知る必要がある.

我々は, GCS を用いた重症度分類²⁹⁾により頭部外傷重症度と凝固線溶系検査値との相関について検討した. その結果 DIC は重症頭部外傷例に高頻度に合併し, その予後も不良であり, 凝固線溶系検査では FDP と fibrinogen が他の項目に比較して明らかに重症度と相関した. 特に FDP の異常は重症例で 11 例中 9 例, 中等症例で 7 例中 4 例, 軽症例で 22 例中 10 例と重症ほど高頻度に出現し, またその平均値も重症 222.7 $\mu\text{g/ml}$, 中等症 30.0 $\mu\text{g/ml}$, 軽症 17.4 $\mu\text{g/ml}$ と重症ほど著明な上昇を示した. また脳損傷の部位を考慮しない GCS 評価が頭部外傷の予後と必ずしも相関を示さないことはすでに指摘されたところであるが¹³⁾, 意識障害の著明な硬膜外血腫例やわずかな脳損傷により著明な意識障害に陥る脳幹損傷例では, GCS 重症でも FDP は正常域にあり予後も良好であった. これらの結果より FDP は頭部外傷の重症度, 特に脳組織損傷の度合と相関し重症ほど異常高値を示すと思われ, 脳損傷の程度を如実に反映していると考えられる. Sande ら³⁵⁾ は 55 例の頭部外傷患者の臨床像, CT 所見, 凝固線溶系検査について検討し, 凝固線溶系異常の出現頻度 (64%) は CT スキャンでの異常所

見の出現頻度 (40%) よりも高く, 特に FDP 値の上昇が脳損傷の部位の違いよりも CT スキャンでの脳挫傷の程度と相関したと述べている.

すでに指摘したように, FDP の値は頭部外傷による脳損傷の程度および予後を知る上で重要な指標となりうるほかに経過観察の上でも有用な意義を有する. 遅発性外傷性頭蓋内血腫 (DTICH) は重症頭部外傷の 1.3³¹⁾~7.4³¹⁾% に発生すると言われているが, Kaufman ら¹⁵⁾ は GCS 8 以下の重症頭部外傷 340 例中 12 例に DTICH を認め, うち 11 例に凝固線溶系異常がみられたとして, DTICH の発現には DIC の合併, 特に FDP の上昇が重要な要因となると報告している. また彼らは同じ series で頭蓋内圧測定のための脳室穿刺後に発生した脳内血腫を 2 例経験しており, DIC を合併した頭部外傷患者に脳室穿刺を行うことは出血をきたす危険性が高いと述べ, 凝固線溶系の状態を知ることが DTICH の発生の予測や治療方針の決定にも重要であるとしている. 我々も, 入院時には意識障害軽症 (GCS 13) で CT スキャンでも異常を認めず 2 日後に脳内血腫・硬膜外血腫が出現し DTICH と診断した症例を経験したが, 本例は入院時凝固線溶系検査にて他の項目は正常域にあるにもかかわらず FDP のみ異常高値 (80 $\mu\text{g/ml}$) を示しており, DTICH の発生に関係があると思われた.

DIC の確診においては, 全身的・局所的身体所見および血液学的検査所見のほかに病理形態学的所見が決め手となる. DIC では全身の細小血管内に微小血栓が形成され, Sande ら³³⁾ は軽微な外傷を受傷したラットの脳と肺の細小血管内に免疫蛍光抗体法にて微小フィブリン血栓を証明している. また Drayer ら¹⁰⁾ は頭部外傷患者の 24% において肺の毛細血管内に微小フィブリン血栓を認めているが, Druskin ら¹¹⁾ はいずれの臓器にも微小血栓を証明しえなかったとしている. 一般に急性 DIC の場合, 新鮮フィブリン血栓は固定液内にて融解している可能性が高い²⁸⁾. 我々の剖検例では, 免疫蛍光抗体法にて腎の糸球体の毛細血管にフィブリン血栓を証明したが脳・肝・肺には証明しえなかった.

頭部外傷に DIC が合併する機序については, 現在のところ脳組織の破壊に伴う組織トロンボプラスチンの血管内遊出によって惹起されるという説が一般的である. 組織トロンボプラスチンは他臓器と比較して脳に高濃度に存在し²⁾, 一方線溶活性は脈絡叢や髄膜の血管性結合組織に高いと言われている³²⁾. イヌを用いた実験において脳へのトロンボプラスチン静注により DIC が惹起されたという報告があり^{1,7,17)}, 臨床では Clark ら⁵⁾ が DIC を合併した頭部外傷患者の剖検において脳静脈洞内に破壊された脳組織を発見し, これを血管内への脳組織トロンボプラスチン流

入の直接の証明としている。また頭部外傷患者の肺動脈に脳組織の塞栓がみられたという報告もある¹⁸⁾。さらに Thomas ら³⁰⁾は重症頭部外傷患者の血清中に神経系由来の蛋白が増加していることを証明し、Tikk ら³¹⁾も頭部外傷患者においては末梢血よりも頭蓋内静脈血のほうが凝固異常を示したと述べている。なお DIC は頭部外傷だけでなく手術による脳損傷によっても起こると言われ、この機序に関しては Matjasko ら¹⁹⁾が視床下部近傍の oligodendroglioma の摘出時に DIC を発症した症例を経験し、腫瘍組織あるいは線溶活性の高い脈絡叢などの破壊により DIC が発生したものとして推測している。また Shurin ら²⁶⁾は脳室—腹腔シャント術後の DIC を経験し、脳室穿刺によるわずかな脳損傷でも DIC が発生すると述べている。

DIC を合併した症例の死亡率は非合併例の約 4 倍と言われ²¹⁾、DIC の存在は外傷後の予後の推測、治療方針の決定に重要であり、特に FDP が脳損傷の程度と良く相関すると考えられる。このような意味からも、頭部外傷患者に対する凝固線溶系検査、特に FDP の測定は有用である。

V 結 語

1. 頭部外傷 40 例中 6 例 (15%) に DIC、27 例 (67.5%) になんらかの凝固線溶系異常を認めた。従来の報告と同様に DIC の合併は重症例に多く予後も不良であった。

2. FDP は重症ほど異常値を示す頻度が高く、かつ高値を示し、重症度と相関した。また脳組織損傷の程度をも反映すると思われた。

3. 入院時軽症で FDP のみ異常高値を示し、遅発性外傷性頭蓋内血腫の発生した症例を 1 例報告した。

4. 臨床上 DIC を合併した 1 剖検例において、腎の糸球体にフィブリン血栓を確認した。

文 献

- 1) Allen JG, Glotzer DJ: Acute disseminated intravascular coagulation and fibrinolysis. *Arch Surg (Chicago)* 88: 694-698, 1964
- 2) Astrup T: Assay and content of tissue thromboplastin in different organs. *Thromb Diath Haemorrh* 14: 401-416, 1965
- 3) Auer L: Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma. I. *Acta Neurochir (Wien)* 43: 51-59, 1978
- 4) Auer LM, Ott E: Disturbances of the coagulatory system in patients with severe cerebral trauma. II. *Acta Neurochir (Wien)* 49: 219-226, 1979
- 5) Clark JA, Finelli RE, Netsky MG: Disseminated intravascular coagulation following cranial trauma. *J Neurosurg*

- 52: 266-269, 1980
- 6) Clifton GL, Grossman RG, Makela ME, Miner ME, Handel S, Sadhu V: Neurological course and correlated computerized tomography findings after severe closed head injury. *J Neurosurg* 52: 611-624, 1980
- 7) Cooper HA, Bowie EJW, Owen CA Jr: Chronic induced intravascular coagulation in dogs. *Am J Physiol* 225: 1355-1358, 1973
- 8) Craane H, Emeis JJ, Lindeman J, Nieuwenhuizen W: Immunoenzyme-histochemical detection of fibrin microthrombi during disseminated intravascular coagulation in rats. *Histochemistry* 57: 97-105, 1978
- 9) Diaz FG, Yock DJ Jr, Larson D, Rockswald GL: Early diagnosis of delayed posttraumatic intracerebral hematomas. *J Neurosurg* 50: 217-223, 1979
- 10) Drayer BP, Poser LM: Disseminated intravascular coagulation and head trauma. Two case studies. *JAMA* 231: 174-175, 1975
- 11) Druskin MS, Drijansky R: A fibrinogenemia with severe head trauma. *JAMA* 219: 755-756, 1972
- 12) Gamain J, Bernnard F, Ossart M, Legars D, Delcour J: Coagulopathies de consommation et traumatismes crâniens. *Nouv Presse Med* 3: 259, 1974
- 13) Gennarelli TA, Spielman GM, Langfitt TW, Gildenberg PL, Harrington T, Jane JA, Marshall LF, Miller JD, Pitts LH: Influence of the type of intracranial lesion on outcome from severe head injury a multicenter study using a new classification system. *J Neurosurg* 56: 26-32, 1982
- 14) Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, Patch MJ, Lee JA, Kurze T: Defibrination after brain-tissue destruction. A serious complication of head injury. *N Engl J Med* 290: 1043-1047, 1974
- 15) Kaufman HH, Moake JL, Olson JD, Miner ME, duCret RP, Priessner BS, Bildenberg PL: Delayed and recurrent intracranial hematomas related to disseminated intravascular clotting and fibrinolysis in head injury. *Neurosurgery* 7: 445-449, 1980
- 16) Keimowitz RM, Annis BL: Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J Neurosurg* 39: 178-180, 1973
- 17) Lewis JH, Szeto ILF: Effects of intravenous tissue thromboplastin in dogs: Development of an anticoagulant. *J Lab Clin Med* 60: 261-273, 1962
- 18) Mao PTH, Chitkara Y: Pulmonary cerebral tissue emboli associated with disseminated intravascular coagulation. *Arch Pathol Lab Med* 103: 540, 1979
- 19) Matjasko MJ, Ducker TB: Disseminated intravascular coagulation associated with removal of a primary brain tumor. Case report. *J Neurosurg* 47: 476-480, 1977
- 20) Mauersberger W: Sekundäre Störungen der Blutgerinnung bei schweren Schädelhirntraumen. *Neurochirurgia (Stuttg)* 22: 68-72, 1979
- 21) McGauley JL, Miller CA, Penner JA: Diagnosis and

- treatment of diffuse intravascular coagulation following cerebral trauma. Case report. *J Neurosurg* 43: 374-376, 1975
- 22) Miner ME, Kaufman HH, Graham SH, Haar FH, Gildenberg PL: Disseminated intravascular coagulation fibrinolytic syndrome following head injury in children: Frequency and prognostic implications. *J Pediatr* 100: 687-691, 1982
 - 23) Pondaag W: Disseminated intravascular coagulation in head-injured patients, in Wüllenweber R, Wenker H, Brock M, Klinger M (eds): *Treatment of Hydrocephalus; Computer Tomography. Advances in Neurosurgery*, vol 6. Berlin, Springer, 1978, pp 159-163
 - 24) Preston FE, Malia RG, Sworn MJ, Timperley WR, Blackburn EK: Disseminated intravascular coagulation as a consequence of cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37: 241-248, 1974
 - 25) Pretorius ME, Kaufman HH: Rapid onset of delayed traumatic intracerebral haematoma with diffuse intravascular coagulation and fibrinolysis. *Acta Neurochir (Wien)* 65: 103-109, 1982
 - 26) Shurin S, Reikate H: Disseminated intravascular coagulation as a complication of ventricular catheter placement. Case report. *J Neurosurg* 54: 264-267, 1981
 - 27) Strinchini A, Baudo F, Nosari AM, Panzacchi G, Cataldo F: Defibrination and head injury. *Lancet* 2: 957, 1974
 - 28) 田中健蔵, 今村 司: 血管内凝固症候群. 脳神経外科 9: 549-557, 1981
 - 29) Teasdale G, Jennett B: Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 2: 81-84, 1974
 - 30) Thomas DGT, Palfreyman JW, Ratcliffe JG: Serum-myelin-basic-protein assay in diagnosis and prognosis of patients with head injury. *Lancet* 1: 113-115, 1978
 - 31) Tikk A, Noormaa U: The significance of cerebral and systemic disseminated intravascular coagulation in early prognosis of brain injury. *Acta Neurochir [Suppl]* 28: 96-97, 1979
 - 32) Tovi D: Fibrinolytic activity of human brain. A chemical study. *Acta Neurol Scand* 49: 152, 1973
 - 33) van der Sande JJ, Emeis JJ, Lindeman J: Intravascular coagulation: A common phenomenon in minor experimental head injury. *J Neurosurg* 54: 21-25, 1981
 - 34) van der Sande JJ, Vernkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, Bouwhuis-Hoogerwerf ML: Head injury and coagulation disorders. *J Neurosurg* 49: 357-365, 1978
 - 35) van der Sande JJ, Vernkamp JJ, Boekhout-Mussert RJ, Vielvoye GJ: Hemostasis and computerized tomography in head injury. Their relationship to clinical features. *J Neurosurg* 55: 718-724, 1981
 - 36) Watts C: Disseminated intravascular coagulation. *Surg Neurol* 8: 258-262, 1977
- [別刷請求先: 〒860 熊本市本荘1-1-1, 熊本大学脳神経外科, 倉津純一]