遅発性外傷性脳内血腫に対する DIC の関与

澤田 祐介・阪本 敏久・定光 大海・西出 和幸・池邨 勝美・吉岡 敏治
杉本 侃

Delayed Traumatic Intracerebral Hematoma

Relation to Disseminated Intravascular Coagulation

Yusuke SAWADA, Toshihisa SAKAMOTO, Daikai SADAMITSU, Kazuyuki NISHIDE,
Katsumi IKEMURA, Toshiharu YOSHIOKA and Tsuyoshi SUGIMOTO

Department of Traumatology, Osaka University, Osaka

Abstract

Eighteen patients of delayed traumatic intracerebral hematoma (DTICH) were experienced among 268 head injured patients seen over a 32 month period. The interval from the admission computerized tomography (CT) to CT diagnosis of DTICH varied from eight hours to 13 days. All patients were comatose on admission. Three had acute epidural hematoma (EDH), one brain prolapse, and 17 exhibited acute subdural hematoma. Thirteen patients, including three EDH cases received evacuation of hematoma and craniectomy (external decompression) while the remaining five were not operated on but were treated with barbiturates to prevent or reduce intracranial hypertension.

All the patients had laboratory studies for disseminated intravascular coagulation (DIC) over 7 days. The parameters were platelet counts (PC), active partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), serum fibrinogen, fibrin degradation products (FDP), and protamine sulphate test (PS-test). All the patients showed severe hypofibrinogenemia during the first 24 hours which recovered abruptly to beyond the normal range within the next 24 hours. Hyperfibrinogenemia continued for at least seven days after trauma. PC's were almost normal on admission but decreased promptly within 24 hours and remained low for the following four days. All cases revealed low or borderline level PT throughout the monitoring period, while APTT revealed no abnormalities. These and serum FDP and PS-tests revealed no statistically significant difference between DTICH cases and controls.

DTICH was found either in coup or contre-coup lesions along the extension line of impact, and the initial CT demonstrated abnormal densities in 14 (low, or salt & pepper) and normal in four. It was concluded that DIC was not responsible for the development of DTICH while primary direct contusion was a major factor in its evolution.

Key words: delayed traumatic intracerebral hematoma, disseminated intravascular coagulation, computed tomography, head injury, decompressive surgery

I はじめに

頭部外傷に対する computed tomography (CT) 検査, 特に serial CT の普及に伴い, 遅発性外傷性脳内血腫 (de-

layed traumatic intracerebral hematoma : DTICH) が注目を集め, その発生頻度・機序および病態についての報告が相次いでいる. なかでも発生機序に関して, 全身疾患である汎発性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagu-

大阪大学特殊救急部

Address reprint requests to: Y. Sawada, M. D., Department of Traumatology, Osaka University, 1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553.

受稿 1983年1月31日 受理 1983年5月15日

lation : DIC) との関連が強く疑われ, 症例報告とともに抗凝固剤投与による予防にまで言及する論文もみられ, 現在積極的研究が推進されている。

本稿では, 自験18例の DTICH 症例につき routine の凝固・線溶系検査結果を対照44例と比較し, DIC と DTICH の関係を検索するとともに, CT 所見を中心としてその発生機序について検討を加えた。

II 対象および方法

本稿における DTICH は全例 CT による診断であり, 来院時 CT により iso-(normo-)density, low-density もしくは salt & pepper であった部位に, 8 時間以降の serial CT により脳実質内の high-density area の出現もしくは進展を認めた例, との Gudeman らの定義に従う例を指す⁶⁾。1980年3月より1982年10月までの2年8ヵ月間に当科入院となった268例の頭部外傷患者中, 上述の criteria に合致する DTICH は18症例存在し, これらを対象とした。

年齢は1~80才, 平均 31.6 ± 20.7 才であり, 男性14例, 女性4例であった。全例受傷後2時間以内に当科入院となっており, 来院時の意識レベルは Glasgow Coma Scale (GCS) にて10以下, 平均 6.3 ± 2.0 であった。穿頭術下にクモ膜下カテーテル法にて測定した頭蓋内圧 (ICP) は8~58 mmHg, 平均 29.4 ± 14.7 mmHg であり, 10 mmHg 以下1例, 11~20 mmHg 6例, 21~40 mmHg 6例, 41~60 mmHg 5例であった。Table 1 に対象18例を示す。これらは initial CT 所見および術後経過により, 1~3日の間隔で serial CT を施行した。Retrospective に DTICH 発見時の CT を initial CT と比較し, DTICH 発生部位の initial CT における異常の有無, 直達外力および手術との関係につき検討を加えた。

凝固・線溶系異常に対する血液学的検査は, 当科における routine 検査6項目(血小板数; PCs, プロトロンビン時間; PT, 活性部分トロンボプラスチン時間; APTT, 血漿フィブリノーゲン(fibrinogen), フィブリン変性産物; FDP, プロタミン・スルフェイト試験; PS-test)を1日1回連続8日間行った。これらの検査成績と DTICH 発生との関係をみるため, 同時期に入院した GCS 10以下の, 頭部以外に重篤な合併損傷のない単独頭部外傷20例(Group II), 頭部以外に一侧の長管骨折以上の重篤な損傷を伴う合併頭部外傷24例(Group III)を対照として同一の検査を行い, 先の DTICH 18例を Group I として, おのおの2群間につき χ^2 分布により統計学的検討を行った。

1例を除く17例に急性硬膜下血腫が認められ, うち3例に硬膜外血腫, 1例に脳脱出が合併していた。硬膜外血腫・脳脱出合併例を含む13例に対し血腫除去術, 片側汎

Table 1 Clinical materials

Case	Age	Sex	Glasgow Coma Scale	ICP (mmHg)	Interval from admission to DTICH diagnosis	Outcome
1	40	M	7	27	48 hrs	D
2	16	M	4	18	36 hrs	Veg.
3	1	F	6	46	13 days	Veg.
4	19	M	3	19	3 days	D
5	25	M	7	14	40 hrs	D
6	44	M	9	40	12 hrs	D
7	80	F	7	22	30 hrs	D
8	1	M	5	24	7 days	MD
9	27	M	7	42	14 hrs	MD
10	53	M	7	19	25 hrs	D
11	49	F	4	14	42 hrs	D
12	7	M	9	25	46 hrs	MD
13	34	M	10	58	27 hrs	D
14	45	M	4	8	4 days	SD
15	19	M	8	38	8 hrs	GR
16	46	M	5	51	27 hrs	D
17	47	F	5	18	38 hrs	D
18	16	M	7	46	12 days	SD

ICP indicates intracranial pressure; DTICH, delayed traumatic intracerebral hematoma; D, death; Veg., vegetative state; SD, severe disability; MD, moderate disability; GR, good recovery.

外減圧術を行い, 急性硬膜下血腫を認めなかった1例を含む残り5例に対しては ICP 減圧および亢進予防の目的で barbiturate 療法を行った。Barbiturate は超短時間作用薬である thiamylal (Isozol®) を用いた。当科では ICP 30 mmHg を critical level と考えており, 30 mmHg 以上の症例に対しては thiamylal 15 mg/kg/15 min 1 回投与後, 脳波上 suppression-burst pattern の維持を目標に 4~6 mg/kg/hr を72時間連続投与し, ICP 21~30 mmHg に対しては 5 mg/kg/5 min 1 回投与後, ICP モニター下に 30 mmHg 以下を目標として 1~2 mg/kg/hr を 72時間投与した。

DTICH 発見後, 6例に対して血腫除去術を施行し, ICP 亢進に対しては上述の barbiturate 療法を同様の基準に従い施行した。予後は受傷後3ヵ月の時点において, Glasgow Outcome Scale (GOS) によって判定した。

III 結 果

1. 凝固・線溶系検査

Fibrinogen : 3群62例中56例が, 来院時検査において 200 mg/dl 以下の hypofibrinogenemia を示した。この hy-

Fig. 1 Changes of serum fibrinogen in the early post-traumatic period. All the patients showed severe hypofibrinogenemia during the first 24 hours after trauma but recovered to beyond the normal range within the second 24 hours. Group I, or the 18 cases of delayed traumatic intracerebral hematoma, is compared with Group II, or 20 cases of head injury without associated significant injury, and Group III, or 24 cases of head injury with associated significant injuries. All three groups were rated 10 or under by the Glasgow Coma Scale.

pofibrinogenemia は24時間以内に48例(85.7%)が、さらに48時間以内に全例が正常値もしくは正常域値以上へと上昇し、Fig. 1 にみるごとく、第7病日までむしろ hyperfibrinogenemia の状態を呈した。いずれの2群間にも、全検査期間を通じて統計学的有意差は認められなかった。

PCs：来院時には正常域下限にある例が多く認められたものの、第1病日には52例(83.9%)が $150,000/\text{mm}^3$ 以下へと減少し、21例(33.9%)に $100,000/\text{mm}^3$ 以下の重篤な低血小板血症が認められ、以後1週間の検査期間を通じ正常域下限もしくは異常低値をとり続ける症例が多くみられた。Fig. 2 に示すごとく、standard error が大きく統計学的有意差はいずれの2群間にも認められなかった。

PT：全検査期間を通じて大幅な変化は認められず、正常域下限もしくは異常低値をとり続けた。3群間に統計学的有意差は認められなかった。Fig. 3 に PT の変動を示す。

APTT：特に受傷早期においてその変動が大きく、変化に対する一定の傾向すら促えることはできなかった。Fig. 4 に APTT の変化を示す。当科における APTT の

Fig. 2 Daily changes of platelet counts. Platelet counts were almost within normal range on admission, decreased promptly within the first 24 hours, and on the following 4 days abnormal levels were maintained.

Fig. 3 Daily changes of prothrombin time. Low or borderline levels were maintained throughout the period in all three groups.

正常域は25~45秒であり、全症例につき異常値を示した時期は認められず、統計学的有意差も認められなかった。

FDP & PS-test：FDP $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の異常値検出率および PS-test 陽性率を Table 2 に示す。検査期間内では Group I が両者とももっとも低い率を示したが、両者間に統計学的有意差は認められなかった。

2. CT 所見

DTICH 発生部位につき、発見時 CT と initial CT との比較、および直達外力、手術との関係について検討を加えた。今回の定義に基づく DTICH は 23 カ所に発見したが、

Fig. 4 Daily changes of active partial thromboplastin time. The values are erratic, but all are within normal range.

うち 6 カ所は initial CT 上の normo-density area, 3 カ所は low-density area, 残る 14 カ所はすべて salt & pepper area に発生していたことが retrospective に判明した。また 11 カ所は直達外力直下 (coup lesion), 12 カ所は直達外力対側 (contre-coup lesion) に発生をみた。13 例に対し血腫除去術と同時に片側広汎外減圧術を施行したが、うち 11 例 (84.6%) 17 カ所中 11 カ所 (64.7%) に減圧側対側の DTICH の発生を認めた。非手術 5 例では 6 カ所に DTICH の発生を認め、うち直達外力対側への発生は 1 例 1 カ所 (20.0%) であった。また 18 例 23 カ所の DTICH は、いずれも直達外力延長線上における発生であった。Fig. 5 に減圧術施行・非施行例別に直達外力と DTICH 発生部位との関係、および initial CT 所見を示し、Fig. 6 に normo-, low-, salt &

Table 2 Number of patients with positive protamine sulfate test and with elevated serum FDP*

	Group I	Group II	Group III
PS-test	1 (5.6%)	4 (20.0%)	5 (20.8%)
FDP	3 (16.7%)	5 (25.0%)	7 (29.2%)
($\geq 20 \mu\text{g/ml}$)	n=18	n=20	n=24

*within 7 days after trauma.

Fig. 5 Initial lesions of delayed traumatic intracerebral hematoma (DTICH) both in surgically decompressed and in non-operated cases. Note that in the surgically decompressed cases. There are more cases of DTICH in the contre-coup region. Arrows indicates impact, and number indicates no. of cases.

Fig. 6 DTICHs in various areas. A: DTICH in normo-density area shown as a small asymptomatic hematoma (arrowhead). B: DTICH in low-density area shown as multiple small hematomas (arrowheads). C: DTICH in salt & pepper area. This was the only case in which the intracranial pressure was markedly elevated and consciousness was deteriorated. D: DTICH after surgical decompression. Giant DTICH in the decompressed side and a large epidural hematoma in the contra-lateral side.

Fig. 7 Interval from admission CT to CT diagnosis of DTICH.

pepper area おおのにおに生じた DTICH の代表例と、広汎減圧術後に生じた巨大例を示す。

3. DTICH 発見時期および予後

Fig. 7 に DTICH 発見までの期間、およびその間の serial

CT 施行日時を示す。発見時期は最短 8 時間、最長 13 日であり、13 例 (72.2%) が 48 時間以内に発見されている。詳細に検討すると、数日以上を経た発見例は最初の serial CT までの期間が長く、真の発生時期とは大きくかけ離れている可能性が否定できない。発見の契機を検討しても、ICP の上昇もしくは意識レベルの急激な変化を契機とした例はわずか 1 例のみであり、血腫自体の大きさ、手術後麻酔の遷延、barbiturate 療法による意識レベルの低下などを考慮しても、臨床所見により DTICH 発生が疑われる症例は少なく、残る 17 例はすべて予定された serial CT により偶然発見されたものであった。予後はきわめて不良であり、GOS による good recovery 1 例、moderate disability 3 例、severe disability 2 例、vegetative state 2 例、dead 10 例であった。

IV 考 察

DTICH の成因の一つとして、破壊的脳損傷に続発する DIC の関与が想定されている。外傷患者における DIC は hypoxia, hypotension, 損傷臓器よりの組織トロンボプラスチンの放出などの諸因子の合併により惹起されるものと考えられている²⁾。周知のごとく、脳は全器官のうちでも

もつとも組織トロンボプラスチンの豊富な臓器であり¹⁾, 組織破壊を伴う重篤な脳損傷を引き金として DIC が生じるとの推論はきわめて蓋然性の高いものと言える。事実, 重症頭部外傷後に生じた急激な DIC 例の経験は, 多くの症例報告または series として発表されている^{4, 10, 11, 15)}。しかし control study のない従来検討からは, 全身的な凝固・線溶系の破綻, その終末像としての DIC と頭蓋内に限局した局所的出血の臨床像としての DTICH との直接的因果関係を確認することは困難である。当科では重症多発外傷, 敗血症, 産後の急性腎不全などに併発する DIC 症例を数多く経験する機会に遭遇するが, それら症例においては例外なく血管穿刺部位, 手術創などよりの遷延する出血をはじめとして, bed-side において確認しうるいわゆる易出血傾向が多少とも認められる。一方今回対象とした DTICH 18例に関しては, そのような episode は 1例もなかった。この経験に基づき, DTICH 発生に対する DIC の関与につき本研究を行った。

当科における凝固・線溶系の routine 検査 6 項目については, 対照とした 2 群いずれとの間にも統計学的有意差はまったく認められなかった (Fig. 1~4, Table 2)。DTICH 18例には単独・合併頭部外傷双方が含まれているためその両者を対照とし, 頭部外傷の injury severity については GCS によって症例間の均一化を図った。

3 群に共通して認められた凝固・線溶系の異常, すなわち第 1 病日以降にみられる PCs の大幅な低下, PT の持続する低値, fibrinogen の急激な上昇などの変化は, けっして頭部外傷例に特有な変化ではなく, 広汎重症熱傷患者を含む重度外傷患者に一般的に広く認められる現象である^{3, 9)}。内因系異常を示すとされる APTT が全期間を通じ正常域内にとどまるのに対し, 外因系異常を反映するとされる PT が低値をとり続ける事実は, 外傷により凝固・線溶系になんらかの破綻が生じたことを示唆する。一方, 大量の消費を意味していると思われる極端な hypofibrinogenemia は 24 時間以内に急速に回復してきており, 生合成能は速やかに反応し, 明らかに合成が消費を上回っている事実を示している。脳損傷後の凝固・線溶系異常に対して Preston らは早期よりヘパリン療法を唱え¹²⁾, Goodnight らは fibrinolysis を増強させるとしてヘパリン使用を禁忌であるとしている⁵⁾。本稿における 3 群 62 例は, 全例なんらの抗凝固剤を使用することなく受傷後 1 週間以内にほぼ正常域へと回復しており, この間臨床的に易出血傾向を認めた例はなかった。我々は, こうした臨床的に易出血傾向の認められない凝固・線溶系の異常検査値は重度外傷, 特にショックの“爪跡”であり, 生体の防御反応としての凝固・線溶系両者のバランスのとれた亢進の結果であると考えて

おり²⁾, このバランスを崩す特異的薬剤の使用には否定的立場をとっている¹³⁾。

今回の我々の検討からは, DTICH の直接的引き金となる要因を断定することはできなかった。しかしながら, DTICH がすべて CT 上直達外力延長線上に限って発生したことを, initial CT 上 low-density もしくは salt & pepper area よりの発生, Tsubokawa の分類¹⁴⁾による hematoma with contusion が 23カ所中 19カ所 (82.6%) に認められたことは, DIC といった全身的疾患より, むしろ受傷時点においてすでに生じていた局所的病変に由来するものであることを強く示唆する結果であった。

本検討中我々が興味を持った事実の一つは, 減圧術施行例における DTICH の発現, 特に減圧側対側への本病変の発生である。Low-density area 2 例, normo-density area 2 例, salt & pepper area 7 例の計 11 例の発生は, contre-coup region 全 12 例の 91.7% にも及ぶ。この発現頻度に対しては, 症例数が少ないことや十分な対照がないことから, 統計学的検定はなしえなかった。しかし発生部位の局在性から考えると, 手術侵襲による全脳に対する“secondary accident”⁶⁾を考慮するより, むしろ機械的減圧による赤血球漏出, もしくは毛細血管の破綻に起因する出血⁶⁾を強く疑わしめた。DTICH 発生という観点より, 今後広汎減圧術の再検討がなされるべきことを痛感した。

V 結 語

DTICH に対する DIC の関与を検討した。DTICH 18 例および対照 44 例に対し, 受傷後 8 日間の凝固・線溶系検査を実施するとともに, initial CT および serial CT の比較検討より, その発生機序につき考察を加えた。当科における凝固・線溶系の routine 検査 (PCs, PT, APTT, fibrinogen, FDP, PS-test) の成績からは, DTICH 群と対照群との間になんらの統計学的有意差を見出すことはできず, DTICH の発生に対し凝固・線溶系の破綻が直接的影響を与えるとは到底考えられなかった。DTICH 発生部位は直達外力延長線上に局在しており, CT の検討から局所の潜在的障害が, 手術例の検討から広汎減圧術の関与が示唆された。

文 献

- 1) Astrup T: Assay and content of tissue Thromboplastin in different organs. *Thromb Diath Haemorrh* 14: 401-416, 1965
- 2) Bell WR: Disseminated intravascular coagulation. *Johns Hopkins Med J* 146: 289-299, 1980
- 3) Borowiecki B, Sharp AA: Trauma and fibrinolysis. *J Trauma* 9: 522-536, 1969

- 4) Brown FD, Mullan S, Duda EE: Delayed traumatic intracerebral hematoma. *J Neurosurg* 48: 1019-1022, 1978
 - 5) 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
 - 6) Gudeman SK, Kishore PRS, Miller JD, Girevendulis AK, Lipper MH, Becker DP: The genesis and significance of delayed traumatic intracerebral hematoma. *Neurosurgery* 5: 309-313, 1979
 - 7) Hardaway RM: Shock and disseminated intravascular coagulation. *Thromb Diath Haemorrh* 20 [Suppl]: 121-146, 1966
 - 8) Hirsh LF: Delayed traumatic intracerebral hematoma after surgical decompression. *Neurosurgery* 5: 653-655, 1979
 - 9) 池邨勝美, 伏見 了, 甲田一馬, 林 長蔵, 宮井 潔, 寒川昌明, 吉岡敏治, 杉本 侃: 多発外傷および広範囲熱傷の初期における血液凝固・線溶機能. *臨病理* 31: 634-638, 1983
 - 10) Kaufman H, Moake JL, Olson JD, Miner ME, du Cret RP, Pruessner JL, Gildenberg PL: Delayed and recurrent intracranial hematomas related to disseminated intravascular clotting and fibrinolysis in head injury. *Neurosurgery* 7: 445-449, 1980
 - 11) Keimowitz RM, Annis BL: Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J Neurosurg* 39: 178-180, 1973
 - 12) 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
 - 13) 杉本 侃: 外傷患者の出血傾向 —その原因に対する新しい解釈の試み—. *今日の医学* 54: 57-66, 1973
 - 14) Tsubokawa T: Two types of delayed post-traumatic intracerebral hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 21: 669-675, 1981
 - 15) Vecht CHJ, Sibinga THS, Minderhoud JM: Disseminated intravascular coagulation and head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38: 567-571, 1975
- 〔別刷請求先: 〒553 大阪市福島区福島1-1-50, 大阪大学特殊救急部, 澤田祐介〕