頭部外傷における凝固系の変動

ウロキナーゼ抵抗試験を主として

吉田 康成・宇野 俊郎・高橋愛一郎・鳥越 啓隆・岸口 稔睦・大谷 一郎
木原 仁・坂本 辰夫

Monitoring of Coagulation Activity in Head Injury Cases

With Special Reference to Urokinase Resistance Test

Yasuaki YOSHIDA, Toshiro UNO, Aiichiro TAKAHASHI, Hirotaka TORIGOE,
Toshinobu KISHIGUCHI, Ichiro OTANI, Hitoshi KIHARA and Tatsuo SAKAMOTO

Section of Neurosurgery, Second Department of Surgery, St. Marianna University, Kawasaki, Kanagawa

Abstract

The purpose of this study is to report the serial changes of the coagulation activity in patients with head injuries. The coagulation activity studied included the Urokinase (UK) resistance test modified from thromboelastography, the prothrombin time (PT) and the active partial thromboplastin time (APTT). The basic part of this study indicated that a prolongation of the UK resistance time (UKRT) reflected a decrease in the plasminogen activity due to hypercoagulability of the systemic blood and that the UKRT had no close correlation with antithrombin III. A marked prolongation of the UKRT (longer than 90 minutes under 100 I.U. UK) was found in 7 out of 16 head injury patients (7 craniotomized and 9 non-operated). The prolongation lasted for several days after the injury. On the other hand, only one of 10 controls without head injury (5 craniotomized and 5 laparotomized, all electively) showed a transient prolongation of the UKRT. In all the head injury patients, whether operated or not, the degree of the prolongation of the UKRT was grossly proportional to the clinical signs of brain damage after the injury. The prolongation of PT was observed only in the craniotomized head injury group while APTT was not specific to any groups studied.

The result suggests that monitoring the UKRT after head injury is a useful and quick method for predicting the degree of brain damage and an anticoagulant therapy after head injury, though still controversial, must be considered.

Key words: coagulation activity, head injury, Urokinase, antithrombin III, plasminogen

I はじめに

重症頭部外傷での凝固亢進は、すでに指摘されているところであり^{4,8,10)}、重症頭部外傷あるいは外傷性遅発性脳

内血腫でのDICの関与についての検討もみられる⁹⁾。重症頭部外傷急性期での抗凝固療法の妥当性あるいは必要性についてもすでに検討されているが^{5,12)}、なお一定の見解に達していないと言えよう。我々は、17例の頭部外傷例に

聖マリアンナ医科大学第2外科学教室脳神経外科診療科

Address reprint requests to: Y. Yoshida, M.D., Section of Neurosurgery, Second Department of Surgery, St. Marianna University, 2,095 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa 213.

受稿 1984年4月9日 受理 1984年7月2日

つき、線溶凝固系の変動をトロンボエラストグラム^{3,5,11)}(TEG)を用いたウロキナーゼ(UK)抵抗試験⁷⁾により観察し、重症頭部外傷での治療上の示唆を得ることを目指した。UK抵抗試験は、手技が比較的簡便であり、線溶凝固系を総括的かつ速やかに把握しうる点で優れた検査方法であると考えている。

II 対象および方法

対象は、1983年6月より1984年2月までの間に本院にて入院加療し、2週間以上の経過を観察しえた頭部外傷例16例と、対照症例10例の計26例であり、年齢は16～69才、平均43.7才で、性別は男性18例、女性8例である。これらを、第1群：CT上外傷性頭蓋内出血を認め開頭術を施行した症例(7例)、第2群：頭部外傷例のうち、CT上頭蓋内出血を認めず開頭術を施行していない症例(9例)、第3群：頭蓋内腫瘍摘出および頭蓋内外血管吻合のために開頭術を施行された非外傷性症例(5例)、第4群：胃あるいは胆嚢疾患に対し非緊急性の開腹術を施行された症例(5例)、の4群に大別した。

検査方法としては、第1・2群についてはUK抵抗試験、プロトロンビン時間(PT)および部分活性トロンボプラスチン時間(APTT)の測定を、受傷後あるいは手術後2週間にわたり、1, 3, 7および14日後の計4回行うことを原則とした。なお、第3群および第4群の対照症例では術前値の測定も行った。ただし、測定値が正常化した場合は以後の測定を打ち切っている場合も多い。したがって、UK抵抗試験については26例に対し合計72回測定し、1症例当り2週間での平均測定回数は2.8回であった。外傷症例群でのPT, APTTについては、試料採取時がUK抵抗試験と必ずしも同じではなく、第1・2群の外傷症例群において、第1週では1症例当り平均4.8回、第2週では検査値の正常化により以後中止した場合も多いため1症例当り平均0.8回となった。したがって、2週間での1症例当りの平均測定回数は5.6回である。なお、対照群である頭部および腹部非外傷性症例群(第3・4群)のPT, APTTについては、2週間での1症例当りの平均検査回数は3.4回である。

UK抵抗試験用に採取した72検体中の38検体につき、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)、プラスミノゲン(PLG)およびフィブリノーゲン(FBG)を測定し、UK抵抗試験との相関を検討した。UK抵抗試験の手技は小野らの方法⁷⁾に従った。すなわち、静脈より採取したクエン酸加血(1:9)より1,500 rpm, 5分間の遠沈で作製した多血小板血漿0.26 mlに、UKを最終濃度が100 I.U./mlとなるように加えよく混和する。その後ただちに塩化カルシウムを加えると同時

にTEGを開始し、凝固が始まる時点から凝血塊が完全に溶解されるまでの時間を計測し、それをUK抵抗時間(UKRT)とするものである。なお、UKRTの正常値は、正常者10例の検討(平均 21.1 ± 8.4 分)より、10分以上40分以下とした。PT, APTTは本院臨床検査部で測定し、ATⅢ, PLGは発色性合成基質より成るテストチームATⅢキット、同PLGキット(いずれも第一化学)をそれぞれ使用して測定した。本法では、本院検査室での正常値を基準にATⅢ79～125%, PLG87～113%をそれぞれの正常値とみなした。また、FBGはチロジン法により測定し、本法における正常値は200～400 mg/dlである。

III 結 果

1. UKRTとATⅢ, PLG, FBGとの相関

UK抵抗試験用試料72検体より無作為に38検体を選び、UK抵抗試験のほかにATⅢ, PLG, FBGの測定を行った。これら38検体のUK抵抗試験の結果を、主にUKRTの長さに応じて4群に分類し各群でのATⅢ, PLG, FBGをみると以下のごとくであった(Fig. 1)。A群：UKRTが40分以内(21.3 ± 7.2 分)で最大振幅(ma)が極端に低くない正常群は11検体であり、各因子の平均値はATⅢ $111.5 \pm 22.9\%$, PLG $107.7 \pm 15.2\%$, FBG 333.4 ± 133.3 mg/dlであった。B群：UKRTが40分以上60分以下(54.9 ± 12.1 分)でmaが極端に低くない中等度延長群は16検体であり、ATⅢ $118.1 \pm 25.2\%$, PLG $83.9 \pm 18.6\%$, FBG 206.3 ± 75.0 mg/dlであった。C群：UKRT90分以上でmaが極端に低くない高度延長群は9検体であり、ATⅢ $83.0 \pm 12.0\%$, PLG $61.0 \pm 14.0\%$, FBG 213.4 ± 76.0 mg/dlであった。D群：UKRTが10分前後ときわめて短く、maも他の3群の3分の1以下で、TEGの形状が他の3群に比して極端に異なる特殊形状群と呼ぶべきものに2検体が属した。この群は検体数が少ないため統計的意義は求めえないが、一応記載すると、ATⅢ $85.0 \pm 1.0\%$, PLG $76.5 \pm 7.5\%$, FBG 144.5 ± 16.1 mg/dlであった。以上の各因子につき、検体数の少ないD群を除き残る3群相互間での有意差検定を行った。ATⅢは、A(正常)・B(中等度延長)群に比してC(高度延長)群で統計的に有意の差で減少したが、A・B両群間には有意差を認めていない。PLGは、A・B・C群とUKRTが延長するに従い減少し、その減少傾向は3群相互間で統計的に有意であった。また、FBGについては3群相互間での有意差を認めていない。ついで、上記38検体でのUKRTとそれぞれのATⅢ, PLG, FBGとの相関性を検討すると、ATⅢ, FBGにおいてはUKRTとの間に有意の相関性を認めず、PLGでは $P < 0.01$ で相関係数 -0.62 の有意の相関を認めた(Fig. 2)。

Fig. 1 Relationship between the Urokinase resistance time (UKRT) (left) and three coagulation factors (right). Group A: Normal UKRT, 10 to 40 minutes, Group B: moderately prolonged, 40 to 90 minutes, Group C: highly prolonged, above 90 minutes, Group D: atypical pattern. Except in Group D, prolongation of UKRT significantly correlated with decrease of the group mean value of plasminogen (PLG) activity. The mean value of antithrombin III (AT III) activity was significantly higher in Groups A and B than in Group C. No significant difference was found between Groups A and B. No significant difference in fibrinogen (FBG) concentration was found among any group. ma indicates maximum amplitude; r, reaction time; k, coagulation speed.

Fig. 2 Among 38 samples randomly selected, UKRT showed significant correlation ($r = -0.62$, $P < 0.01$) with the activity of plasminogen.

2. 各疾患群での UKRT の経時的変化

対象症例を前述の 4 群に分け、各群の UKRT の経時的変化を 2 週間にわたり観察した結果は以下の通りである。ただし、早期に UKRT が正常化した場合は、先に述べたごとく、その後の測定を中止した例も含まれる。

第 1 群 7 例の特に術後 1 週以内での UKRT については、90 分以上の高度延長を 1 度以上呈したものの 4 例、それに近い延長傾向を呈したものの 1 例、中等度延長の範囲で経過したもの 2 例であった。また、術後 1 週以内に UKRT が正常化した例は認めていない (Fig. 3 upper)。なお、UKRT が 50~60 分程度の中等度延長状態で受傷第 1 週を経過した 2 例は、おのおの硬膜外血腫症例と脳挫傷を伴わない硬膜下血腫の症例であった。2 週目での UKRT は、本群のみならず第 2~4 群を含め、開腹症例の 1 例を除き確実に正常化への経過をたどり、2 週目においてもなお遷延する高度延長を呈したり著明な延長傾向を呈してくる症例は認めていない。第 2 群 9 例については、受傷後 1 週以内に 90 分以上の高度延長を 1 度以上呈したものの 3 例、同じ

Fig. 3 Sequential changes of Urokinase resistance time (UKRT). *upper*: High degree of prolongation (longer than 90 minutes) was frequently seen in the craniotomized head injury patients. *middle*: In the non-craniotomized head injury patients, high degree of prolongation was less frequently seen. *lower*: Open circles indicate electively craniotomized patients, and closed circles laparotomized. In the latter two groups the high degree of prolongation was rarely seen.

く1週間以内に中等度延長を呈したものの1例(再検せず), 同じく1週間以内での初回検査時に正常範囲内であったものの5例であり, そのうち4例は初回検査結果より再検を省略している。2週目において, 第1週に高度延長を呈したため再検した3例はいずれも正常化ないし正常化の傾向を呈している(Fig. 3 *middle*)。なお, 本群中で高度延長を呈した3例は, いずれも非手術症例ながら意識障害が高度の状態で遷延した症例である。対照群10例の内訳は, 第3群5例, 第4群5例である。第3群5例での術後1週以内の

Fig. 4 Sequential changes of prothrombin time (PT). *upper*: In the craniotomized head injury patients, the prolongation of PT beyond the upper normal limit was frequently seen. *middle*: In the conservatively treated head injury patients, the prolongation beyond the upper normal limit was rarely observed. *lower*: Open circles indicate electively craniotomized patients, and closed circles laparotomized patients.

UKRTの推移については, 高度延長を術後1週間以内に1度呈した1例を除く4例はすべて正常あるいは中等度延長の範囲内で経過し, 第2群よりもさらに延長傾向が軽度であるとみなされた(Fig. 3 *lower*)。第4群では, 術直後抗線溶療法の実施などにより試料の採取が術後5日以後となったが, 5ないし6日目のUKRTが正常を越えて延長した例は認めず, 第3群よりもさらに延長傾向が少ないものとみなされた。

3. 各種疾患群におけるPTおよびAPTTの推移

PT (Fig. 4): 各群中, 脳実質損傷がもっとも著しいと思われる第1群において, 術前を含め1秒以上の延長を呈

Fig. 5 Sequential changes of active partial thromboplastin time (APTT). upper: In the group of craniotomized head injury patients, APTT was shortened in mild degree, fluctuating near the lower normal limit. middle: In the group of non-craniotomized head injury patients, the same tendency was seen. lower: Open circles indicate electively craniotomized patients, and closed circles laparotomized patients.

する場合が他の3群に比して多く認められた。このPTの延長傾向は、特に受傷後1週以内の時期に明らかである。他の3群では、正常より1秒以上の延長を認めることは比較的まれであった。なお、対照群(第3・4群)を含めた全症例で、PTが正常以下に短縮した例は認めていない。

APTT (Fig. 5): 第1・2群では、APTTが正常下限付近に偏って経過する傾向を認め、時に5秒以上の短縮を呈する場合もまれではなかった。両群の2週間の経過中、正常より延長を呈したのは89検体中1検体のみであった。これに比して第3・4群では特定の傾向は認めず、大部分が正常範囲あるいはその近傍での広い分散を呈して経過した。

IV 考 察

1. UK抵抗試験について

UK抵抗試験は1978年に小野らによって始められ、手技が比較的容易で総括的把握に有利な検査法であることはすでに指摘されているところである。本試験では、反応時間(r)、凝固速度(k)、血小板とFBGが関与するとみなされている最大振幅(ma)などの各要素を従来のトロンボエラストグラムに準じて測定^{3,6,11)}するとともに、凝固開始から融解終了までの時間(UKRT)により、形成された凝血塊の易融解性を知ることが可能である。しかしながら、我々の対象例では、r, k, maなどの要素については一部を除いて著明な差異を認めず、UKRTのみが著明に変動したため、今回の検索ではUK抵抗試験の各要素のうちでUKRTを主な検討の対象とした。UKRTの具体的意味については、すでに小野らにより指摘されているが⁷⁾、我々もこの点を明らかにする意味でATⅢ、PLG、FBGとUKRTとの相関性を検討した。その結果、上記3つの因子のうちPLGがUKRTと有意の相関性を示した。すなわち、UK抵抗試験のパターンを、UKRTの長さに応じたA・B・C群および特殊な形状のD群の計4群に大別した場合、D群を除く3群間ではUKRTが延長している群ほどPLGが統計的に有意に減少することが認められ(Fig. 1)、それぞれのUKRTとPLGの間にも有意な負の相関が認められた($r = -0.62$, $P < 0.01$) (Fig. 2)。

UKRTがきわめて短くmaもきわめて小さいD群は、72検体より無作為に選んだ38検体中2検体に認めたが、残る34検体中にはこの群に属するものは認めなかった。この特殊な形状の具体的な意義付けは検体数が少なく今のところ不可能であるが、FBGの減少を意味する可能性が我々の結果からは示唆されている。上記38検体より、仮にこのD群を除いた36検体につきPLGとUKRTとの相関性を検討すると、強い負の相関($r = -0.70$, $P < 0.01$)が認められ、両者はFig. 2に示すよりもさらに有意の相関性を有することになる。一方、ATⅢとUKRTの間には、我々が予測したほどの明らかな相関性は認めなかった。UKRTが高度延長したC群でのATⅢは、正常なA群および中等度延長したB群でのATⅢに対し統計的に有意な減少を認めたが、A・B両群のATⅢの間には有意の差はみられず、また個々のUKRTとATⅢとの相関性も統計的に有意ではなかった。トロンボエラストグラムの検討^{2,3,6)}において、FBGについてはmaとの関係が指摘されているが、我々の検索ではD群2検体のごとき例外的な場合を除きmaの著明な差異を認めなかった。したがって、今回はFBGとmaとの関係については検討を行わ

ず、FBG と UKRT との関係を検討してみたが、両者間に統計的に有意の相関を認めなかった。

以上の結果より、UKRT の延長は、凝固亢進時の ATⅢの減少そのものよりもこれに伴う PLG の減少の程度をより密接に反映していることが知られた。これは小野らの指摘と同様の結果であり、いずれにせよ UKRT の延長は凝固亢進状態とほぼ同義であると考えられる。

2. 各疾患群での UKRT 変動の意義

各疾患群での UKRT の推移をみると、第 4 群で術後 4 日以内の試料採取がなかった点に若干の不備はあるが、UKRT の延長傾向は第 1 群でもっとも高度であり、以下第 2 群、第 3 群、第 4 群の順である (Fig. 2)。UKRT の延長が単に手術操作に由来するものでないことは、ともに開頭術を受けた第 1 群と第 3 群とで UKRT の延長傾向に著しい程度の差があることから明らかであり、UKRT の延長は脳実質損傷の程度と関係が深いことが、各群相互の比較および頭部外傷症例群間の個々の例の検討から推測される。すなわち、従来の基本的な凝固因子の検索の代りに、UK 抵抗試験での観察によっても脳実質損傷の程度に応じた凝固系の亢進状態の発現を確認しえたと考える。さらに、この延長傾向が大部分で受傷後あるいは術後 5～7 日目以後にはほぼ確実に正常化への傾向を呈しはじめることは、今後脳挫傷での抗凝固療法を考えるにあたり興味深い。

3. PT, APTT の変動について

頭部外傷後の PT の延長傾向については、すでに澤田らの報告⁹⁾がある。我々の検索においてもほぼ類似の傾向を認め、脳挫傷の著しい症例では受傷後ないしは術後 5 日程度の間、1 秒以上の延長を呈することがまれではなかった。このことは、全症例で経過中 PT の明らかな短縮を示した場合が皆無であったことと対照的であり、脳挫傷においてはかなり特異的な凝固系の変化であるように思われる。また澤田らは、外因性凝固系の破綻を示唆するとの見解を提示しているが⁹⁾、我々も脳組織由来の過剰のトロンボプラスチン¹⁾による第Ⅶ因子の消耗を示すものではないかと考えている。事実、2, 3 例の PT 延長例で測定した第Ⅶ因子は明らかに減少しており、これについては次の機会に報告する。なお、トロンボプラスチンそのものの測定は容易でなく、脳組織由来のトロンボプラスチンの循環血液中への移行の経路についても、従来言われているごとく脳組織破壊部位から直接血中へ吸収されうるものか否かについて疑問がある。むしろ我々は、髄液循環を介しての移行の可能性について検討中である。

一方、内因性凝固因子の状況を表現する APTT はむしろ短縮の傾向にあり、第 1・2 群では正常域下限あるいは

軽度のみ正常域を逸脱した短縮状態で 7 日前後経過することが一般的であった。ただし、APTT については、PT の延長傾向ほどには脳損傷の程度と APTT の短縮の程度とが密接に関連しているとの印象は今回得られていない。しかし、脳損傷において内因性凝固系は外因性凝固系ほどに重視されておらず、それが賦活化される傾向にあることは今回の結果からも窺える。Ingram らは、sympathoadrenal system の刺激により第Ⅷ因子の活性が賦活化されると述べており^{2,5)}、我々もこの点につき注目している。頭部外傷での凝固系の観察から、凝固系を支配する中枢の存在を示唆する報告もあり⁴⁾、この概念にただちには同意しかねるが、上記の機序による第Ⅷ因子の活性化が内因性凝固系の亢進をもたらし、これが外因性凝固系亢進と相まって凝固系亢進を高度のものにする可能性は予測されるところである。したがって、今回の結果より少なくとも凝固系を亢進させる可能性のある薬剤の使用については慎重であるべきであり、より積極的には、頭部外傷を含む重症脳損傷において脳微小循環の改善を目的とした抗凝固療法が検討されるべきものと考ええる。

4. 脳損傷と抗凝固療法

重症頭部外傷においては、血管内凝固症候群にまで至ることはまれであるにせよ、脳損傷の程度にほぼ応じた凝固系の亢進状態が惹起されることが今回の検討より明らかである。同様の主旨の臨床的⁸⁾あるいは実験的検討¹²⁾もいくつか報告されている。頭部外傷急性期での抗凝固療法については必ずしも一定の見解は得られていないが、凝固の亢進が頭蓋内圧亢進と共有する場合に、これと相乗的に作用して脳微小循環の悪化をもたらす可能性は否定できない。

V ま と め

主に TEG を用いた UK 抵抗試験により、頭部外傷での凝固系の変動を観察した。その結果、UKRT の延長は PLG の消費と密接な関係にあることが認められ、凝固の亢進とほぼ同義であると考えられた。重症頭部外傷では、受傷後約 1 週間に UKRT の延長が著しい場合が多く、その延長の程度は非緊急性開頭あるいは開腹症例におけるよりも明らかに高度であり、脳損傷が著しいほど、延長傾向が高度であった。脳損傷が高度で頭蓋内圧亢進を伴う場合は、脳微小循環の維持ないしは改善を目指して抗凝固療法が検討されるべきものと考ええる。

文 献

- 1) Astrup T: Assay and content of tissue thromboplastin in different organs. *Thromb Diath Haemorrh* 14: 401-416, 1965
- 2) Butler MJ: Thrombelastography during and after elective

- abdominal surgery. *Thromb Haemostas* 39: 488-495, 1978
- 3) 福井定光: スロンブエラストグラフ. 最新医学 13: 224-232, 1958
 - 4) 久村英嗣, 福田充宏, 武元良整, 佐藤雅春, 小浜啓次: 頭部外傷急性期における凝固線溶能の特徴 —重症度と予後の関連において—. 第11回日本救急医学会総会講演抄録集. 1983
 - 5) Ingram GIC, Vaugham JR, Hershgold EJ, Denson KWE, Perkins JR: Factor-VIII activity and antigen, platelet count and biochemical changes after adrenoceptor stimulation. *Br J Haematol* 35: 81-100, 1977
 - 6) 大塚博光, 雨宮 章, 山中昭二: トロンボエラストグラフ. 臨検 24: 1432-1435, 1980
 - 7) 小野一郎, 小椋哲実, 梅田 整, 大浦武彦, 近藤 光: ウロキナーゼに対する反応の個体差について —ウロキナーゼ抵抗試験による検討—. *Med Postgrad* 18: 494-502, 1980
 - 8) 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
 - 9) 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: 遅発性外傷性脳内血腫に対する DIC の関与. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 23: 644-650, 1983
 - 10) Shurin S, Rekate H: Disseminated intravascular coagulation as a complication of ventricular catheter placement. *J Neurosurg* 54: 264-267, 1981
 - 11) 坪倉篤雄: Thrombelastograph からみた血液凝固異常. 臨病理 19: 544-553, 1971
 - 12) van der Sande JJ, Emeis JJ, Lindeman J: Intravascular coagulation: A common phenomenon in minor experimental head injury. *J Neurosurg* 54: 21-25, 1981
- [別刷請求先: 〒213 神奈川県川崎市宮前区菅生2,095, 聖マリアンナ医科大学第2外科学教室脳神経外科診療科, 吉田康成]