重症頭部外傷に続発する播種性血管内凝固症候群の検討

飯塚 秀明・角家 暁・郭 隆瑛・鈴木 尚*・佐藤 秀次*

Disseminated Intravascular Coagulation following Severe Head Injury

Role of Low Dose Heparin

Hideaki IIZUKA, Satoru KADOYA, Ryungchan KWAK, Takashi SUZUKI* and Shuji SATO*

Department of Neurosurgery, Kanazawa Medical University, Ishikawa; *Kanazawa Neurosurgical Hospital, Ishikawa

Abstract

Because of the hazard of further intracranial hemorrhage, heparin was not used in cases of disseminated intravascular coagulation (DIC) following head injury. A low dose (6,000–10,000 U./day) of heparin, however, could be safely administered without any risk of bleeding and was effective in the early treatment of the authors' series.

Seven patients with DIC that occurred after severe head injury were studied. Of these, three had acute subdural hematomas, three had combined intracranial hematomas and one presented with cerebral contusion. All seven patients received either evacuation of intracranial hematoma or resection of contused brain. DIC was diagnosed within the first 48 hours of injury in five patients and 4 days after injury in two. At the diagnosis the platelet counts were decreased ($4.2\text{--}9.4 \times 10^4/\text{mm}^3$) and FDP value was increased in all the patients. Hypofibrinogenemia was shown in four patients. Gastrointestinal bleeding was found in four patients, delayed intracerebral hematomas in two, and intracranial rebleeding in two. A low dose of heparin (6,000–8,000 U./day) was administered to six patients following the DIC diagnosis. The treatment was successful without any side effects, such as a bleeding tendency, in four patients. In two of these four patients, gastrointestinal bleeding improved and the delayed or recurrent intracranial hematoma did not increase in three. Two patients died. One died from massive gastrointestinal bleeding. In this patient the coagulation studies were first performed 4 days after injury and the treatment in this instance started too late to improve the DIC.

The present study suggests that the administration of a low dose heparin may be an effective therapy for patients with DIC following head injury.

Key words: disseminated intravascular coagulation, head injury, heparin

I はじめに

重症頭部外傷に続発して播種性血管内凝固症候群(DIC)が生ずることは知られており^{3,6,8,12,14)}, 頭蓋内出血を伴う症例では致命的な合併症となる。一般に, DICの治療と

してヘパリンによる抗凝固療法が行われるが^{4,5)}, 頭蓋内出血・脳挫傷などの症例では出血が助長される危険性が指摘されている^{8,14)}。このため, 頭部外傷に続発したDICの有効な治療法について十分な論議はなされていない。しかし最近, DICはヘパリンの少量投与で治療できるとの報

金沢医科大学脳神経外科 *金沢脳神経外科病院

Address reprint requests to: H. Iizuka, M.D., Department of Neurosurgery, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-02.

受稿 1984年1月6日 受理 1984年6月4日

告があり⁹⁾、我々も先に頭部外傷に続発した DIC の治療としてヘパリン少量投与法が有効であった 1 例を報告した¹⁰⁾。その後、さらに 6 例の重症頭部外傷に続発した DIC を経験したので、その早期診断およびヘパリン少量投与法について検討し報告する。

II 対 象

対象は、重症頭部外傷に続発した DIC 7 例である (Table 1)。このうち、〈症例 2〉はすでに報告した¹⁰⁾。年齢は 19~77 才、平均 57 才、男性 5 例、女性 2 例である。頭蓋内病変は、硬膜下血腫 3 例、脳内血腫を伴う硬膜下血腫

2 例、硬膜内・外および脳内の合併血腫 1 例、両側側頭葉脳挫傷 1 例である。搬入時の意識は、Glasgow coma scale で 3 点が 3 例、5 点が 2 例、6 点および 7 点が各 1 例であった。7 例ともに、他の身体部位の重篤な損傷やショックなど DIC の原因となる他病変はなかった。全例に緊急開頭術を施行し、血腫除去ないし挫傷脳の切除を行った。手術所見では、全例で重篤な脳実質損傷が確認された。転帰は、3 例がおのおの受傷後 5・12・13 日に死亡、2 例が受傷後 1 年経過した時点で遷延性植物状態、2 例は神経症状は残存したが日常生活に問題なくいずれも約 3 カ月で自宅退院した。

Table 1 Summary of patients of disseminated intravascular coagulation (DIC) following head injury

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	GCS	Operation	Outcome
1	19	M	lt. SDH	3	lt. craniectomy, evacuation of clots	died on Day 12
2	59	F	rt. SDH, rt. frontal ICH	5	rt. craniotomy, evacuation of clots	moderate disability
3	56	M	rt. SDH	5	rt. craniectomy, evacuation of clots	persistent vegetative
4	68	M	lt. SDH, lt. temporal ICH	3	lt. craniectomy, evacuation of clots	died on Day 5
5	77	M	bil. temporal contusion	6	lt. craniectomy, debridement of brain	persistent vegetative
6	53	M	lt. EDH, lt. SDH, lt. frontal ICH	7	lt. craniotomy, evacuation of clots	moderate disability
7	69	F	rt. SDH	3	rt. craniectomy, evacuation of clots	died on Day 13

GCS indicates Glasgow coma scale; SDH, subdural hematoma; ICH, intracerebral hematoma; EDH, epidural hematoma.

Table 2 Summary of laboratory data at the diagnosis of DIC and treatment

Case No.	Fibrinogen (mg/dl)	Platelet count ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	FDP ($\mu\text{g/ml}$)	PT (sec)	Interval from injury to diagnosis of DIC	Hemorrhagic problem	Treatment
1	144	4.2	10-40	14.4	4 days	GI bleeding	heparin 8,000U./day $\times$ 8 days FB 6U., PC 20U., FFP 20U.
2	144	5.4	40<	11.6	36 hours	rebleeding of ICH	heparin 6,000U./day $\times$ 31 days FB 6U., PC 6U., FFP 15U.
3	297	7.4	40<	12.5	4 days	GI bleeding	heparin 6,000U./day $\times$ 20 days PC 9U.
4	132	6.8	40<	15.4	within 24 hours	delayed ICH	none
5	306	8.6	40<	15.7	30 hours	delayed ICH	heparin 6,000U./day $\times$ 6 days FB 2U., FFP 5U.
6	120	9.4	10-40	12.8	within 24 hours	epidural rebleeding, GI bleeding	heparin 6,000U./day $\times$ 10 days FB 6U., PC 5U.
7	208	8.6	40<	14.0	within 24 hours	GI bleeding	heparin 6,000U./day $\times$ 10 days FFP 5U.

FDP indicates fibrin and fibrinogen degradation products; PT, prothrombin time; GI, gastrointestinal; ICH, intracerebral hematoma; FB, fresh blood; PC, platelet concentrate; FFP, fresh frozen plasma.

血液凝固学的検査は、血小板数、フィブリノーゲン値、FDP 値、プロトロンビン時間を、入院時に引き続き原則として連日測定した。FDP 値は、FDPL テスト(帝国臓器社製)による半定量法で測定した。ただし、〈症例 1〉は出血傾向の出現した受傷 4 日目に最初の検査がなされた。なお、DIC の診断は松田の基準¹³⁾に従った。

Ⅲ 結 果

DIC 診断時の凝固学的検査所見と治療内容を Table 2 に、代表的症例の経過を Fig. 1 に示した。受傷より DIC 診断までの時間は 24 時間以内が 3 例、30・36 時間が各 1 例である。残り 2 例は受傷後 4 日目に診断されたが、このうち〈症例 1〉は出血傾向出現後に検査がなされ、その時点で DIC と診断された症例であり、それ以前に発症していたと考えられる。DIC 診断時の凝固学的検査結果は、血小板数が $4.2 \sim 9.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ と全例で低下し、FDP 値も 5 例で $40 \mu\text{g/ml}$ 以上、2 例で $10 \sim 40 \mu\text{g/ml}$ と全例異常高値を呈した。フィブリノーゲンは 7 例中 4 例が 150 mg/dl 以下の低値で、プロトロンビン時間は 2 例で遅延していた。DIC と診断し治療を始める前に、遅発性脳内血腫が 2 例に発生し、再出血が 2 例にみられ、また 4 例が消化管出血を合併していた。

治療として、検査所見より DIC と診断された時点で 6 例にヘパリン $6,000 \sim 8,000 \text{ U./day}$ の持続点滴静注を行った。また補充療法として、血小板低下の著しい症例には濃縮血小板血漿の投与、貧血を伴う例には新鮮血投与を行った。新鮮凍結血漿は 4 例に投与した。ヘパリンの投与期間は、凝固学的検査所見の改善を目安にして決定し、特に FDP 値・血小板数の改善を重視した。〈症例 4〉は、術後すでに瞳孔散大、呼吸停止の状態となり DIC の治療には至らなかった。ヘパリン治療を行った 6 例中 4 例で DIC が治癒した。〈症例 2, 6〉の検査所見の推移を Fig. 1 に示すが、フィブリノーゲン、血小板数ともに治療開始後 1 週間以内で正常化した。FDP 値は、〈症例 6〉では 5 日目に正常となったが、〈症例 2〉では FDP 高値のみが 1 カ月間続いたため、代償性 DIC の可能性を疑いヘパリン投与を FDP 値正常化まで 1 カ月間続けた。他の 2 例でも同様の経過で検査所見の改善をみた。

以上、DIC の治癒をみた 4 例では、ヘパリン投与後の頭蓋内出血の増悪はなく、消化管出血は改善し、その他の出血傾向の出現もなくヘパリン投与を行うことができた。死亡した 2 例のうち〈症例 7〉は、術後意識改善のみられないまま脳浮腫の進行と全身状態の悪化で死亡した。この症例では 10 日間ヘパリン投与を行ったが、血小板数の低下、FDP の高値は持続した。〈症例 1〉は DIC 診断後 8 日目に

Fig. 1 Graphs showing the course in Cases 1(A), 2 (B) and 6 (C).

消化管出血のため死亡し、この症例では前述のごとく DIC の診断が遅れたと考えられるが、Fig. 1 にみられるように血小板数、FDP 値の異常は改善しなかった。

IV 考 察

重篤な脳実質損傷を伴う重症頭部外傷に続発する DIC の発生機序は、挫傷脳より組織トロンボプラスチンが血中へ流入し外因性凝血機序が活性化され DIC へ進展するとの考えが一般的である^{3,6,12,14)}。我々の症例においても、頭部外傷以外の身体損傷やショックなど DIC の原因となる病態はなく、挫傷脳に由来する DIC と考えられる。また、その発生機序から脳損傷の程度の強い重症例ほど DIC 発生の可能性が高いと推測しているが、我々の症例では CT スキャンや術中所見よりすべて重篤な脳実質損傷を伴っており、Glasgow coma scale でも 7 点以下の重症例であった。Van der Sande らも、軽症例を含めた頭部外傷 150 例で凝固学的検査を行った結果、重症例ほど異常所見の頻度が高く、昏睡状態の患者では全例異常であったと述べている¹⁹⁾。

DIC の診断に際し、松田は血小板数、フィブリノーゲン値、FDP 値を重視した診断基準を提唱し¹³⁾、我々もこの見解に基づいて診断し、特に FDP 値・血小板数が全例で異常値を示した。なかでも、FDP 値は血管内凝固により消費されたフィブリノーゲンの量を反映することから、DIC の診断に適していると考えられており¹³⁾、van der Sande らも FDP の異常高値を重視している¹⁹⁾。

DIC 発生までの時間については、Eeles らは頭部外傷後 48~72 時間までに凝固線溶系の破綻が生ずるとしており⁷⁾、我々の症例でも 7 例中 5 例が 48 時間以内に DIC と診断されている。早期診断には、受傷後 3 日以内の凝固線溶能の把握、特に FDP 値の異常に注目すべきと考えている。また、経過中に発生した出血病変として、消化管出血が 4 例、遅発性脳内血腫が 2 例、脳内および硬膜外での再出血が 2 例にみられた。DIC では消化管出血が 50~60% と高率に発生すると言われているが^{19,16)}、重篤な頭蓋内病変に伴って消化管出血が発生することも周知の事実であり、我々の 4 例の消化管出血の原因が DIC であるとは必ずしも言えない。しかし原因のいかんにかかわらず、DIC の状態での消化管出血は致命的であり、凝固学的異常の改善がみられなかった(症例 1)では大量消化管出血のため死亡している。一方、DIC が治癒した 2 例では治療開始後に消化管出血も改善しており、DIC の治療による出血傾向の改善が消化管出血の治療上も重要と考えられる。遅発性脳内血腫 2 例、再出血 2 例についても DIC のみに原因を求めるのは問題であり、特に遅発性脳内血腫発生におい

て DIC がどの程度関与しているかについては議論が多い^{11,18)}。しかし、DIC による出血傾向とまったく無関係とは言いきれず、DIC の治療により出血傾向を改善させ血腫増大の危険性を少なくさせるのは当然であろう。

DIC の治療では、従来よりヘパリン療法が有効とされており^{4,5)}、頭部外傷に続発した DIC に対しても早期からのヘパリン投与を勧める報告もみられるが¹⁷⁾、頭蓋内出血を伴う症例に新たな出血を助長させる可能性のあるヘパリンを投与するのは危険とする考えが一般的であった^{8,14)}。しかし Gurewich らにより、DIC に対し 6,000~10,000 U./day 程度の少量のヘパリン投与が有効との報告がなされ⁹⁾、この程度のヘパリン投与では副作用として出血が起こる危険性はなく安全に投与できると考えられる²⁰⁾。このヘパリンの作用は、血中アンチトロンビンⅢの存在下に効果を発揮するとされており^{1,2,13)}、治療開始が遅れるほどアンチトロンビンⅢの低下によりヘパリンの有効性が減ずると考えられ、特にヘパリン少量投与法では早期の治療開始が重要であると考えられる。

V 結 語

重症頭部外傷に続発した DIC 7 例の診断、およびヘパリン少量投与法による治療について検討した。

1. 全例が重篤な脳実質病変を伴い、Glasgow coma scale 7 点以下の重症例であった。
2. 7 例中 5 例が 48 時間以内に DIC と診断され、凝固学的所見では血小板数・FDP 値が全例で異常値を示した。
3. 6 例に対しヘパリン 6,000~8,000 U./day の少量投与を行い、4 例で DIC の治癒をみた。その他 2 例では、1 例が頭蓋内病変のため、1 例が消化管出血のためそれぞれ死亡したが、これは DIC の治療開始が遅れたためと考えられた。
4. 早期診断・早期治療により、ヘパリン少量投与法は頭部外傷後 DIC に対する安全かつ有効な治療法と考えられた。

文 献

- 1) 青木延雄：DIC の治療 — 総論 —。医のあゆみ 109: 960-965, 1979
- 2) 青木延雄, 吉田信彦, 山中恒夫：アンチトロンビンⅢ濃縮分画による DIC の治療。医のあゆみ 109: 970-975, 1979
- 3) Clark JA, Finelli RE, Netsky MG: Disseminated intravascular coagulation following cranial trauma. *J Neurosurg* 52: 266-269, 1980
- 4) Colman RW, Robboy SJ, Minna JD: Disseminated intravascular coagulation: An approach. *Am J Med* 52: 679-689, 1972
- 5) Deykin D: The clinical challenge of disseminated intravascular

- coagulation. *N Engl J Med* 283: 636-644, 1970
- 6) Drayer BP, Posner CM: Disseminated intravascular coagulation and head trauma. *JAMA* 231: 174-175, 1975
 - 7) Eeles GH, Sevitt S: Microthrombosis in injured and burned patients. *J Path Bact* 93: 275-293, 1967
 - 8) 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
 - 9) Gurewich V, Lipinski B: Low dose intravenous heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Am J Med Sci* 274: 83-86, 1977
 - 10) 飯塚秀明, 角家 暁, 鈴木 尚, 島崎鋼兵: ヘパリン少量投与法が有効であった頭部外傷後 DIC の 1 例. *脳神経外科* 11: 765-769, 1983
 - 11) Kaufman HH, Moake JL, Olson JD, Miner ME, duCret RP, Pruessner JL, Gilderberg PL: Delayed and recurrent intracranial hematomas related to disseminated intravascular clotting and fibrinolysis in head injury. *Neurosurgery* 7: 445-449, 1980
 - 12) Keimowitz RM, Annis BL: Disseminated intravascular coagulation associated with massive brain injury. *J Neurosurg* 39: 178-180, 1973
 - 13) 松田 保: DIC. 第 2 版. 東京, 中外医学社, 1979, 237 pp
 - 14) McGauley JL, Miller CA, Penner JA: Diagnosis and treatment of diffuse intravascular coagulation following cerebral trauma. *J Neurosurg* 43: 374-376, 1975
 - 15) Minna JD, Robboy SJ, Colman RW: *Disseminated Intravascular Coagulation in Man*. Springfield, CC Thomas, 1974
 - 16) 大里敬一: 血管内凝固症候群. *臨と研* 53: 1005-1010, 1978
 - 17) Preston FE, Malia RG, Sworen MJ, Timperley WR, Blackburn EK: Disseminated intravascular coagulation as a consequence of cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37: 241-248, 1974
 - 18) 澤田祐介, 阪本敏久, 定光大海, 西出和幸, 池邨勝美, 古岡敏治, 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
 - 19) van der Sande JJ, Velkamp JJ, Bockhout-Mussert RJ, Bouwhuis-Hoogerwerf ML: Head injury and coagulation disorders. *J Neurosurg* 49: 357-365, 1978
 - 20) 若林邦夫, 村山英樹, 森岡恭彦: ヘパリン療法. *医のあゆみ* 109: 966-969, 1979

[別刷請求先: 〒920-02 石川県河北郡内灘町大学1-1, 金沢医科大学脳神経外科, 飯塚秀明]