

Eosinophil Infiltration in the Capsule and Hematoma of Chronic Subdural Hematoma

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8150

慢性硬膜下血腫の被膜内および血腫内への好酸球浸潤について

金沢大学医学部脳神経外科講座 (主任: 山下純宏教授)

上 原 哲

(平成1年10月23日受付)

慢性硬膜下血腫における被膜内および血腫内への好酸球浸潤の成因, 意義を検索する目的で, 本疾患を非浸潤群と浸潤群に分けて両群を臨床的に比較検討した. さらに, 血腫内溶液中の免疫グロブリンと好酸球遊走活性を測定した. 光顕的に131例の外側被膜内の単位容積当たりの好酸球数を計数した結果, 非浸潤群(0群)は51例(38.9%), 浸潤群(I群とII群)は80例(61.1%)であった. 48例の血腫の白血球像より6%以上の好酸球増加をみたのが33例(68.8%)であった. 血腫内と外側被膜内の好酸球浸潤の程度は正の相関を示し, 血腫内のそれは外側被膜内の好酸球浸潤の程度を反映したものと考えられた. 両群は年齢, 性差, 受傷から手術までの経過期間には統計学的有意差を認めなかった. 両群を比較すると外側被膜の厚さにおいて, 浸潤群では $534 \pm 256 \mu\text{m}$ (平均値 \pm 標準偏差), 非浸潤群では $300 \pm 214 \mu\text{m}$, 血腫量において, 前者では $104.0 \pm 29.66\text{ml}$, 後者では $84.2 \pm 38.06\text{ml}$ で, 両者とも $p < 0.001$ の統計学的有意差を認めた. 血腫内赤血球数は, 浸潤群では $3.5 \pm 1.3 \times 10^6$ 個/ mm^3 , 非浸潤群では $2.7 \pm 1.9 \times 10^6$ 個/ mm^3 で, $p < 0.05$ の統計学的有意差を認めた. CT所見では浸潤群は等吸収型, 高吸収型に多く, 低吸収型は少ない傾向を示した. 外側被膜の厚さは好酸球の浸潤と同時に線維芽細胞と炎症細胞の増殖を伴っていた. これらの結果は, 浸潤群において近い過去において血腫内再出血があり, それに対する外側被膜の炎症反応を表していると考えられた. 血腫内溶液中のフィブリン・フィブリノーゲン分解産物(fibrin and fibrinogen degradation product, FDP)は浸潤群で高い傾向を示した. 血腫内の免疫グロブリンは全例正常範囲であった. 浸潤群では血腫内に好酸球遊走活性があり, その強さは血腫内溶液と外側被膜内の好酸球浸潤の程度との正の相関を示した. 以上より, 慢性硬膜下血腫の外側被膜は受傷を起点とした出血に対する慢性炎症性肉芽反応の他に, ある時期から線溶活性の亢進によって, 急激に内部環境を変えうる量の再出血をきたし新しく炎症反応が惹起される. その過程で好酸球遊走因子(eosinophil chemotactic factor, ECF)が産生され, その結果好酸球が動員される. 遊走してきた好酸球は炎症の鎮静化に作用し, 線維芽細胞を伴って組織修復に関与する可能性が推察された.

Key words chronic subdural hematoma, eosinophil, chemotactic activity, outer membrane

慢性硬膜下血腫の発生原因として, Virchowの硬膜内炎症説以来¹⁾, 外傷性橋静脈破綻による硬膜下出血説²⁾, 浸透圧説³⁾, 局所線溶亢進による持続的出血説⁴⁾などある. しかし, CTスキャンの出現後, 硬膜下水腫からの血腫移行例⁵⁾や原因不明な例もまだあり, 今なお確立した明確な証拠はない. 現在において慢性硬膜下血腫は一般的には, McKissock⁶⁾の定義に従う

と, 受傷後少なくとも3週間以上の時間的経過を経て, 頭痛, 嘔気, 片麻痺, 意識障害, 精神症状などで発症し, 内外二葉の被膜に包まれた流動性の硬膜下血腫である. 慢性硬膜下血腫の被膜, 血腫内に多数の好酸球の浸潤した症例がある. しかし, これまで本疾患における好酸球浸潤の頻度, 原因, 役割について言及した報告はない.

Abbreviations: ECF, eosinophil chemotactic factor; FDP, fibrin and fibrinogen degradation product; IG, eosinophil infiltrated group; NIG, eosinophil non-infiltrated group; TPA, tissue plasminogen activator

好酸球そのものは1879年、Paul Ehrlich が好酸性の色素に親和性を示す細胞を“Eosinophil (好酸球)”と命名して⁹⁾以来、好酸球に関する形態学^{10,11)}、細胞化学¹²⁻¹⁶⁾、および機能^{17,18)}について数多くの報告がある。一般的に、アレルギー疾患¹⁹⁻²¹⁾や寄生虫疾患²²⁻²⁴⁾において好酸球が増加することはよく知られている。一方、好酸球が創傷治癒過程において膠原線維合成に関与し、組織修復の役割をもつこともいわれている^{25,26)}。しかし、慢性硬膜下血腫においては、その役割、意義の解析は未だ充分とは言えない。本研究は慢性硬膜下血腫における好酸球浸潤の実態の究明を目的に、本疾患を非浸潤群と浸潤群に分類し、両群を臨床的に比較検討し、さらに血腫内の免疫グロブリン、好酸球遊走活性を測定した。

対象および方法

1976年から1984年9月末まで、金沢大学附属病院、および、その関連病院に入院し、手術にて確認された慢性硬膜下血腫127名を研究対象とした。その内訳は、男性106名、女性21名で、年齢は3か月から83才まで平均56.9才で、小児例は6例であった。出血原因、自己免疫疾患、およびアレルギー疾患の患者は除外した。

I. 慢性硬膜下血腫の外側被膜と血腫内の好酸球について

1. 外側被膜内好酸球数の計数

厚さ6 μ mでHE染色された外側被膜内の好酸球は胞体が赤く染まり、他の細胞と比較的に識別できた。このような外側被膜内の好酸球浸潤の程度をみるために131例(両側性4例を含む)について、光顕的に強拡大($\times 400$)で、硬膜側5視野、血腫側5視野の計10視野を無作為的に選び、接眼レンズに装着された5盤目状のマイクロメータ内に存在する好酸球数を数えた。その平均値の好酸数より、次の如く非浸潤群(0群)と浸潤群(1群、II群)に分類した。

非浸潤群 $0 \leq 0$ 群 < 1

浸潤群 $1 \leq I$ 群 < 99

$100 \leq II$ 群

2. 慢性硬膜下血腫症例の静脈血と血腫内の白血球像分析

慢性硬膜下血腫患者の静脈血と血腫液の白血球像を観察した。48症例につき、手術時、新鮮血の混入をさげ採取した血腫液を試験管にとり一部赤血球数を算定し、一部は塗末標本にしてMay-Giemsa染色を施し、光顕的に200個の白血球を数え、その中で好酸球比率を算出した。

II. 臨床比較項目

年齢、性差、受傷から手術までの期間、外側被膜の厚さ、手術時に直接測定またはCT画像よりライツA. S. M. 半自動解析装置(Leitz社、西独)を用いて測定した血腫容量、血腫内赤血球数と好酸球浸潤度との関係を検索した。さらに、ラテックス凝集法にて測定した血腫内フィブリン・フィブリノーゲン分解産物(fibrin and fibrinogen degradation product, FDP)の値、およびCT所見と好酸球浸潤との関係を調べた。

III. 慢性硬膜下血腫の血腫内免疫グロブリンの測定

慢性硬膜下血腫17症例につき、遠心分離後の患者血清(対照)と血腫上澄液を -20°C に凍結保存しradioimmunosorbent test (RIST) 法またはsingle radial immunodiffusion (SRID) 法にて、免疫グロブリン(IgE, IgG, IgD, IgA, IgM)を測定した。

IV. 慢性硬膜下血腫の血腫内好酸球遊走活性の測定

Boyden²⁷⁾が開発したchemotactic double chamber 法を改良した鳥巣²⁸⁾の方法を用いて、慢性硬膜下血腫26例について測定した。

1. 好酸球浮遊液の作製

400g~500gのハートレイ系モルモットを使用した。ヘモシアニン(Albiochem Behring Corp 和光、大阪)を濃度が2mg/mlとなるよう生理食塩水で希釈し、4時間スターラで攪拌後、0.45 μ mフィルターを通して無菌的に5mlをモルモットの腹腔内に注入した。この操作を週1回、3か月間施行した。実験予定の2日前に注入し、実験当日、メディアウムRPMI (Gibco, ニューヨーク)100ccを腹腔内に注入し、1分間腹部をマッサージ後出血させないように腹水を採取した。これを5分間、遠心分離(600rpm)し、上清を捨てRPMIと10%モルモット血清を添加し軽く攪拌した。再び遠心分離したあと上澄を捨て、沈殿物の一部をHinkelman液で染色して好酸球数を算定した。好酸球数が $2.0 \times 10^6/\text{ml}$ になるようにRPMIを添加して実験に使用する好酸球浮遊液とした。

2. 測定手技

5分間、遠心分離(2000rpm)後の血腫上澄液と同一

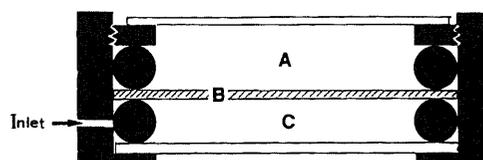


Fig. 1. Schematic drawing of chemotactic chamber according to Torisu's method. A; eosinophils suspension, B; millipore filter, C; sample (hematoma or serum).

患者の血清の二種類を、 -20°C に保存した。実験当日、無菌的に孔が $5\ \mu\text{m}$ 、直径 25mm のミリポアフィルター(日本ミリポアリミテッド、東京)をダブルチャンバー(池本理化学、東京)に組み立てた(図1)。その下室に直前に室温で解凍した検体を 1cc のツベルクリン注射器を用いて空気が入らないようにしながら注入口より注入した。好酸球浮遊液を約 1.5cc 上室に入れガラス板で蓋をした後、 $5\% \text{CO}_2$ 培養器にて6時間 37

$^{\circ}\text{C}$ に静置した。終了後ミリポアフィルターを傷つけないように注意して取り出し、 $5\sim 10$ 分間 Holland 液で固定後 Litt 染色した。染色後、ミリポアフィルターをスライドガラスにのせ封入し、光顕的にフィルター上面(浮遊液側)で円形の好酸球を見た後、微動ハンドルで焦点を下面(検体側)に合わせて遊走し変形した好酸球の有無を観察した。その遊走好酸球数を強拡大($\times 400$)で20視野を数え、総数の多寡をもって活性の

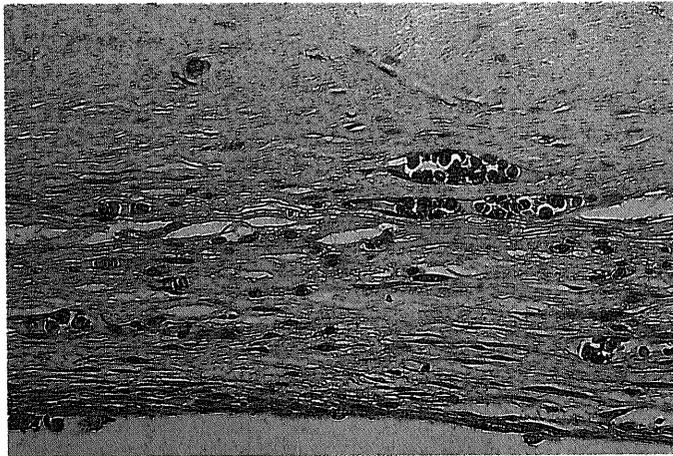


Fig. 2. Photomicrograph of the outer membrane of non infiltrated group (NIG: group-0). The upper portion is a part of the dura mater and the lower portion consists of sinusoid and fibrous layers. No eosinophils are seen. (HE stain, $\times 400$).

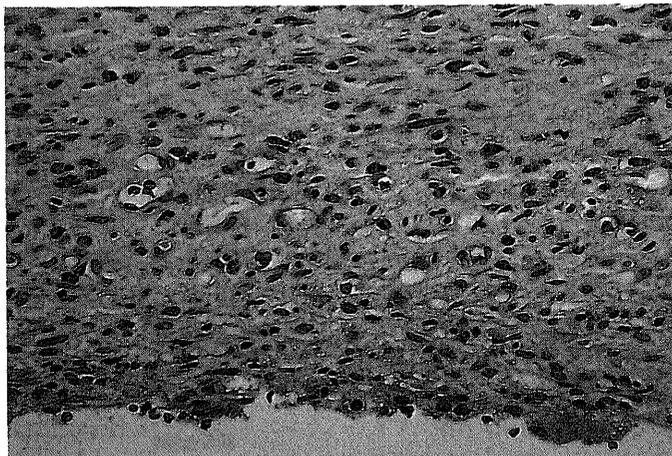


Fig. 3. Photomicrograph of the outer membrane of moderately infiltrated group (IG: group-I). There is a moderate degree of eosinophil infiltration. (HE stain, $\times 400$).

強さと定義した。

V. 統計学的処理

測定値は、平均値±標準偏差で示し、平均値の検定は等分性を検討した上で、Student の t 検定をおこない、危険率 5%以下 ($p < 0.05$) をもって有意差ありと判定した。

成 績

I. 慢性硬膜下血腫の外側被膜と血腫内の好酸球について

131例の外側被膜内の好酸球数を計数した結果、非浸潤群である 0 群 (図 2) は 51例 (38.9%)、浸潤群であ

る I 群 (図 3) は 48例、II 群 (図 4) は 33例で、1 群と II 群を合わせた浸潤群は 80例 (61.1%) を占めた (図 5)。48例の血腫内の白血球像の検討より、好酸球比率は、0~89%と幅広く 6%以上の増加例は、33例 (68.8%) に認められた。さらに血腫内と外側被膜内の好酸球の浸潤程度は正の相関を示した (図 6)。

II. 臨床比較項目について

1. 発症年齢

慢性硬膜下血腫の発症年齢について、非浸潤群 (0 群) は 56.2 ± 20.7 才、浸潤群は 58.8 ± 16.9 才 (I 群: 61.4 ± 17.9 才、II 群: 55.1 ± 14.7 才) と各群間に統計学的有意差はなかった。慢性硬膜下血腫の性差につい

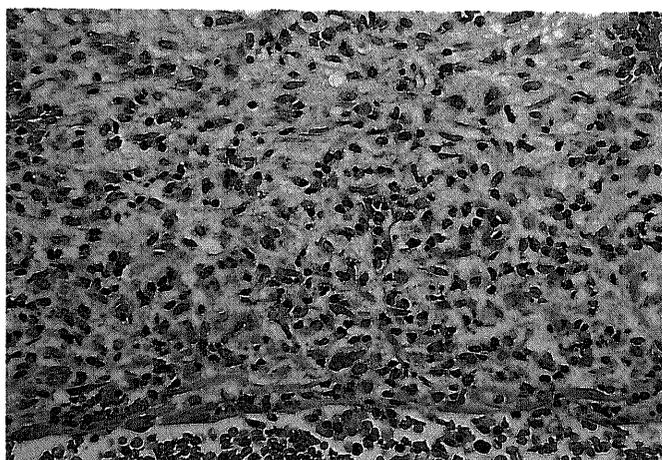


Fig. 4. Photomicrograph of the outer membrane of heavily infiltrated group (IG: group-II). There is a marked degree of eosinophil infiltration with fibroblasts, lymphocytes, histiocytes, and mast cells. (HE stain, $\times 400$).

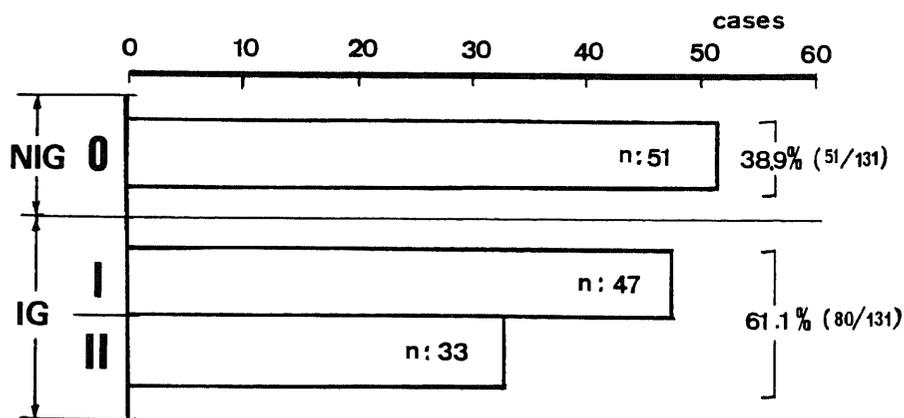


Fig. 5. Relative incidence of non infiltrated group (NIG: group-0) and infiltrated group (IG: group-I and group-II).

て、女性は非浸潤群(0群)が7名、浸潤群が14名(I群:10名, II群:4名)と浸潤群に多い傾向にあるが、男性も非浸潤群(0群)が44名、浸潤群が62名(I群:33名, II群:29名)であり有意差はなかった(図7)。

2. 頭部外傷の既往と発症までの期間

慢性硬膜下血腫の原因と考えられる頭部外傷の既往は106名(127名中)であり、受傷から手術までの期間は、非浸潤群(0群)は64.2±38.7日(21~180日)、浸潤群は73.1±28.3日(21~135日)[I群:70.3±32.0日, II群:76.8±38.7日]であり統計学的有意差を認めなかった(図8)。

3. 外側被膜の厚さ

慢性硬膜下血腫の外側被膜の厚さは、全体としては80~1300μmに分布し、非浸潤群では平均300±214μm、浸潤群では534±256μm(I群:516±256μm, II群:630±287μm)で有意差(p<0.001)をもって浸潤群において厚かった。浸潤群のI群とII群の間では

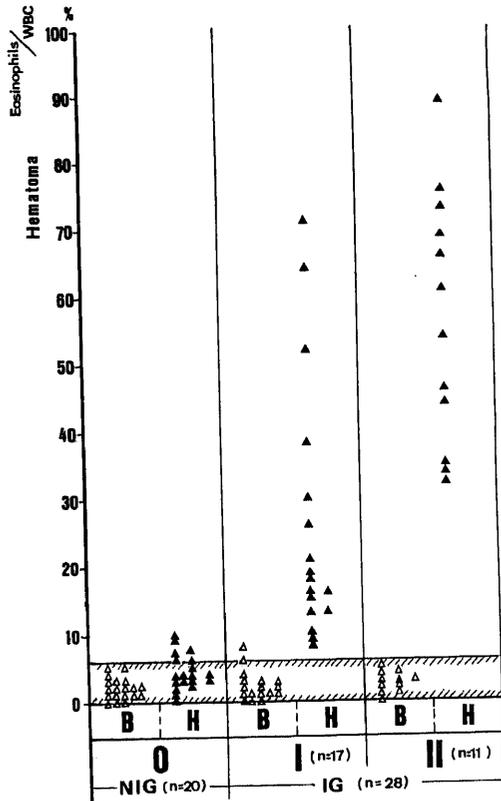


Fig. 6. Eosinophil counts in hematoma contents and peripheral venous blood. The shaded area means the normal range. Open triangle; blood, Solid triangle; hematoma.

有意差はなかった(図9)。好酸球非浸潤群では細胞成分が少なく、好酸球浸潤群ではリンパ球、肥満細胞、大食細胞などの炎症細胞、線維芽細胞の増殖を伴って

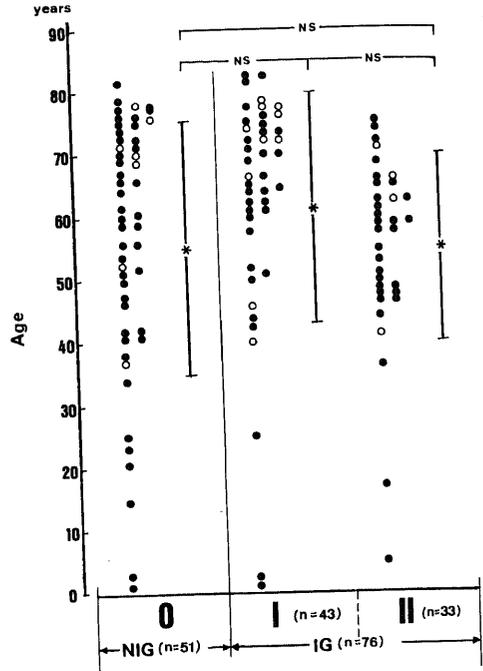


Fig. 7. Age and sex distribution of NIG and IG. Asterisks and bars indicate the mean±SD of age. Solid circle, male; Open circle, female.

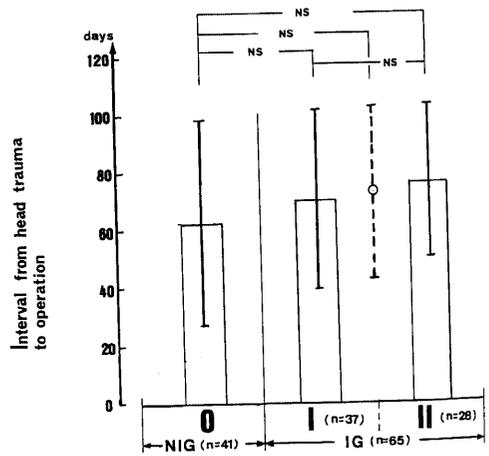


Fig. 8. Interval from head trauma to operation in NIG and IG. Each column with a bar represents the mean±SD. The dotted line with an open circle indicates the mean±SD of IG as a whole including group-I and group-II.

いた (図3, 4).

4. 血腫量

慢性硬膜下血腫の血腫量は30~172mlにおよび、非浸潤群が 84.2 ± 38.0 ml, 浸潤群は 104.4 ± 29.9 ml (I群: 100.0 ± 25.2 ml, II群: 107.5 ± 28.7 ml)で有意差($p < 0.001$)をもって浸潤群が多かった。I群とII群の間では有意差はなかった (図10)。

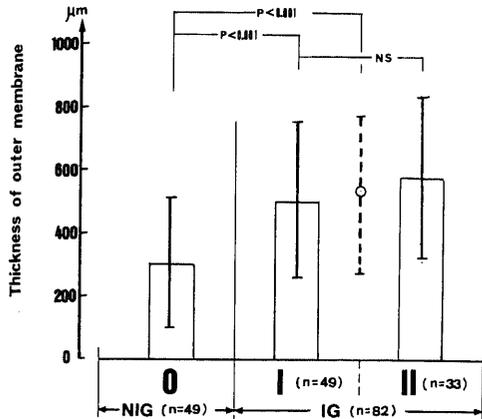


Fig. 9. Thickness of the outer membrane of NIG and IG. Each column with a bar represents the mean \pm SD. The dotted line with an open circle indicates the mean \pm SD of IG as a whole including group-I and group-II.

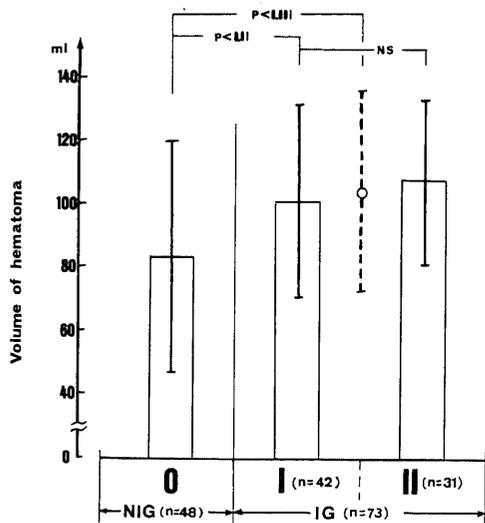


Fig. 10. Volume of hematoma of NIG and IG. Each column with a bar represents the mean \pm SD. The dotted line with an open circle indicates the mean \pm SD of IG as a whole including group-I and group-II.

5. 血腫内赤血球数

慢性硬膜下血腫の血腫内赤血球数は、非浸潤群で $2.7 \pm 1.9 \times 10^6$ 個/ mm^3 , 浸潤群で 3.5×10^6 個/ mm^3 であり有意差 ($p < 0.05$) をもって浸潤群が多かった。さらに、浸潤群が 3.0×10^6 個/ mm^3 以上に多いのに対し、非浸潤群は 3.0×10^6 個/ mm^3 以上と、 1.0×10^6 個/ mm^3 以下の2グループに別れた (図11)。

6. 血腫内 FDP 値

慢性硬膜下血腫の血腫内 FDP 値は全例 $40 \mu\text{g/ml}$ 以上と高く、非浸潤群は $403 \pm 459 \mu\text{g/ml}$ とその分布にばらつきがあるが、浸潤群は $823 \pm 685 \mu\text{g/ml}$ と非浸潤群より高い傾向にあるが、両者間に有意差は認められなかった (図12)。

7. CT 所見

慢性硬膜下血腫のCT所見については、血腫腔のX線吸収係数から高吸収型、層形成型、混合型、等吸収

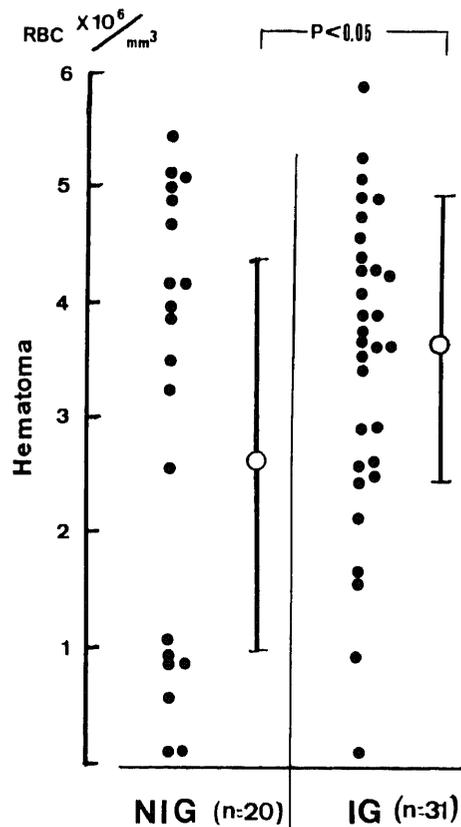


Fig. 11. Number of red blood cells in hematoma contents of NIG and IG. Open circle with a bar indicates the mean \pm SD in each groups. RBC, red blood cell.

型、低吸収型に分類した。その結果、浸潤群は等低吸収型(41%)次に高低吸収型(23.8%)に多く、低吸収型(17.4%)に少なかった。一方、非浸潤群では低吸収型(39.2%)、次に高低吸収型(25.5%)に多く、等低吸収型(17.7%)に少なかった(表1)。これは浸潤群で血腫内赤血球数が 3.0×10^6 個/mm³以上に多く、 1.0×10^6 個/mm³以下に少ないこと、非浸潤群が 3.0×10^6 個/mm³以上と 1.0×10^6 個/mm³以下に多いことと対応する所見であった。

III. 血腫内免疫グロブリン値について

慢性硬膜下血腫患者の血清免疫グロブリン(IgE, IgG, IgD, IgA, IgM)値は、2名ないし3名で軽度上昇を認めたが、血腫内溶液の免疫グロブリン値は、全例正常範囲以下であり、さらに血清値よりは低値であった(図13)。すなわち、好酸球の浸潤に関係なく血腫内免疫グロブリン値の亢進は認めなかった。

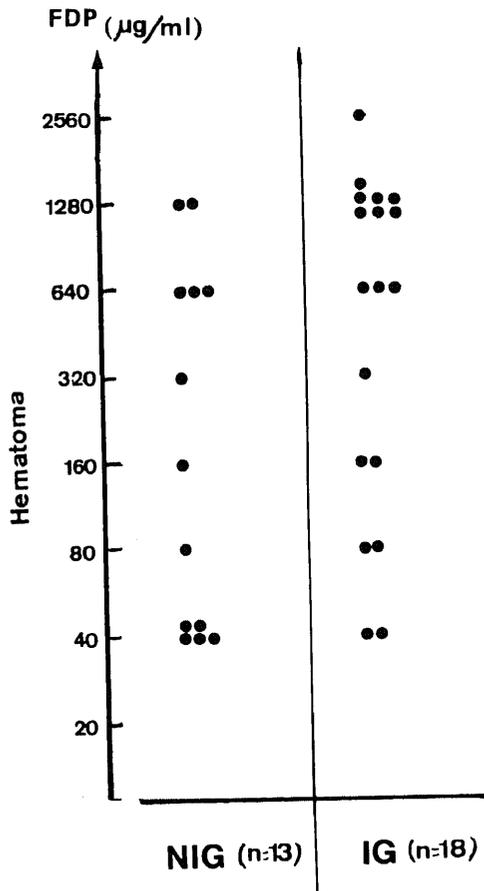


Fig.12. Concentration of FDP in hematoma contents of NIG and IG.

IV. 血腫上澄液の好酸球遊走活性について

慢性硬膜下血腫の血腫上澄液の好酸球遊走活性は血腫内の好酸球数が0~99個/mm³の時は遊走細胞数が 7 ± 4 個、 $100 \sim 9999$ 個/mm³の時は 79 ± 34 個、 10000 個以上/mm³の時は 155 ± 38 個と好酸球数に相関して高くなった(図14)。同一患者の血清においてはただか5個前後であり、この値は誤差範囲と考えられた。外側被膜の浸潤度と対比させると、非浸潤群(0群)は 8 ± 4 個、浸潤群は、それぞれI群は 92 ± 25 個、II群は 139 ± 37 個となり各群とも統計学的有意差(p<0.001)をもって高かった(図15)。

考 察

慢性硬膜下血腫の被膜、血腫内に好酸球の浸潤した症例が指摘されていた²⁹⁻³¹にもかかわらず、この原因、意義についての報告は極めて少なく、好酸球増多症³²の一疾患として扱われていない。本疾患において好酸球浸潤に着目すると、次の4つの疑問点があげられる。第1にどの程度の頻度で好酸球増多がみられるのか。第2に外側被膜に浸潤する例と浸潤のない例の違いは何か、それは受傷から手術までの時間的経過のみによるのか、それとも、何らかの原因で起こったある時期の外側被膜の反応なのか。第3になぜ、外側被膜、血腫内に集まるのか、局所アレルギー反応か、それとも何か好酸球を遊走させる物質(eosinophil chemotactic factor, FCF)^{33,34}が存在するのか。第4にそれは血腫増大因子なのか、器質化治癒促進因子として働くのかと言う点である。

Herionら³⁵は著明な末梢血好酸球増多症の患者の静脈血をNa₂⁵¹CrO₄でラベルしてその消腿の推移をみて、好酸球の血管内通過時間の半減期はわずか4.5~

Table 1. CT findings of NIG and IG

CT	Pt	NIG		IG	
		No	(%)	No	(%)
High		13	(25.5)	15	(23.8)
Layer		4	(7.9)	3	(4.8)
Mixed		7	(13.7)	8	(12.7)
Iso		9	(17.7)	26	(41.3)
Low		20	(39.2)	11	(17.4)
Total		51	(100)	63	(100)

CT findings revealed that the hematomas in IG were of iso or high density, while they were of low density in NIG. Pt, patient; No, number of patients.

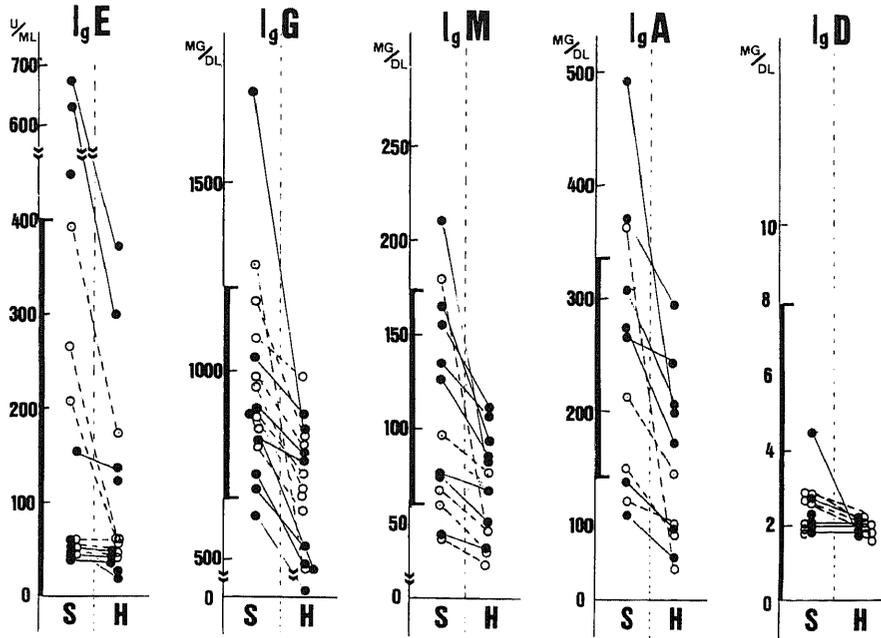


Fig.13. Levels of globulin in hematoma and serum in each patient. H, hematoma; S, serum; Solid circle, NIG; Open circle, IG.

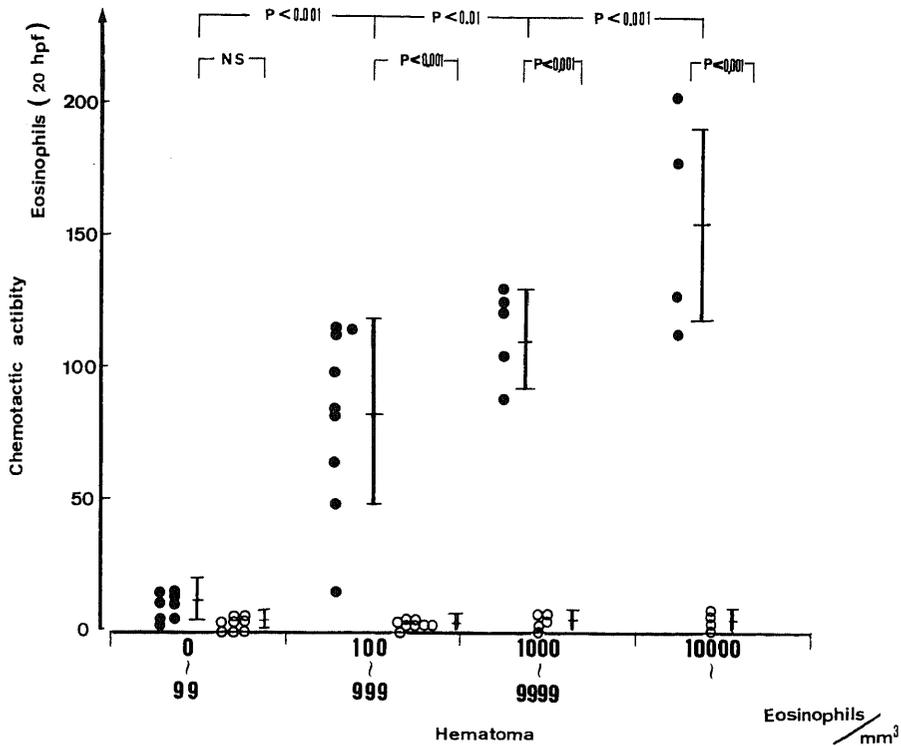


Fig.14. Relationship between chemotactic activity and number of eosinophils in hematoma contents. Bar indicates the mean \pm SD. Solid circle, hematoma; Open circle, serum; hpf, high power field.

5.0時間で、さらに局所においてその寿命は長くて6日と報告している。柴田¹⁷⁾は、好酸球は体内で骨髓、末梢血、および局所組織に分布するが、その数的比率を次のように推察している。骨髓において好酸球数は 0.5×10^9 個/kgで体重60kgに換算すると 30×10^9 個、末梢血中の好酸球数は $0.15 \times 10^9/l$ で体重60kgの人の血液量を4.5lとすると 0.7×10^9 個、局所組織の好酸球数は骨髓の約1/3の 10×10^9 個である。その分布比率は骨髓：末梢：局所組織=30：0.7：10となる。好酸球の産生は骨髓であり、その機能を果たす中心場所は局所組織であり、従って、末梢血はその通過過程である。正常な状態において、好酸球は生体内でリンパ節、皮膚、脾臓、消化管壁、唾液、および気管支分泌物などの組織に存在する。さらに、Ross³⁰⁾はラットにおいて子宮粘膜における好酸球の出現が性周期によって変動することを観察した。

局所組織で好酸球増加の有無を論ずる場合、数量的な境界線を決めるのは困難であるけれども、正常な生

理状態と比較して増減を決めることはできる。Inoue³⁷⁾は肺癌に伴ったリンパ節の好酸球浸潤度を光顕的に強拡大($\times 400$)にて1視野で9個以内を非浸潤群、10~99個を中度浸潤群、100個以上を高度浸潤群とした。本研究においては、慢性硬膜下血腫の外側被膜のHE標本を光顕的に強拡大($\times 400$)にて、1視野で1個未満を非浸潤群(0群)、1~99個をI群、100個以上をII群とし、I群とII群を合わせて浸潤群とした。血腫内好酸球は、その白血球像より静脈血と同様に6%以上を異常増加とした。その結果、外側被膜内の浸潤群は131例中80例(61.1%)、血腫内増加は48例中33例(68.8%)であり、従って、本疾患の60~70%は局所好酸球増多をきたすと考えられる。さらに、血腫内の好酸球浸潤の程度は外側被膜内の浸潤程度と正の相関を示した。従って血腫内の好酸球は外側被膜へ浸潤してきた好酸球が血腫腔内へ遊走、浸出してきたものと考えられた。

慢性硬膜下血腫以外の頭蓋内血腫においても、同様

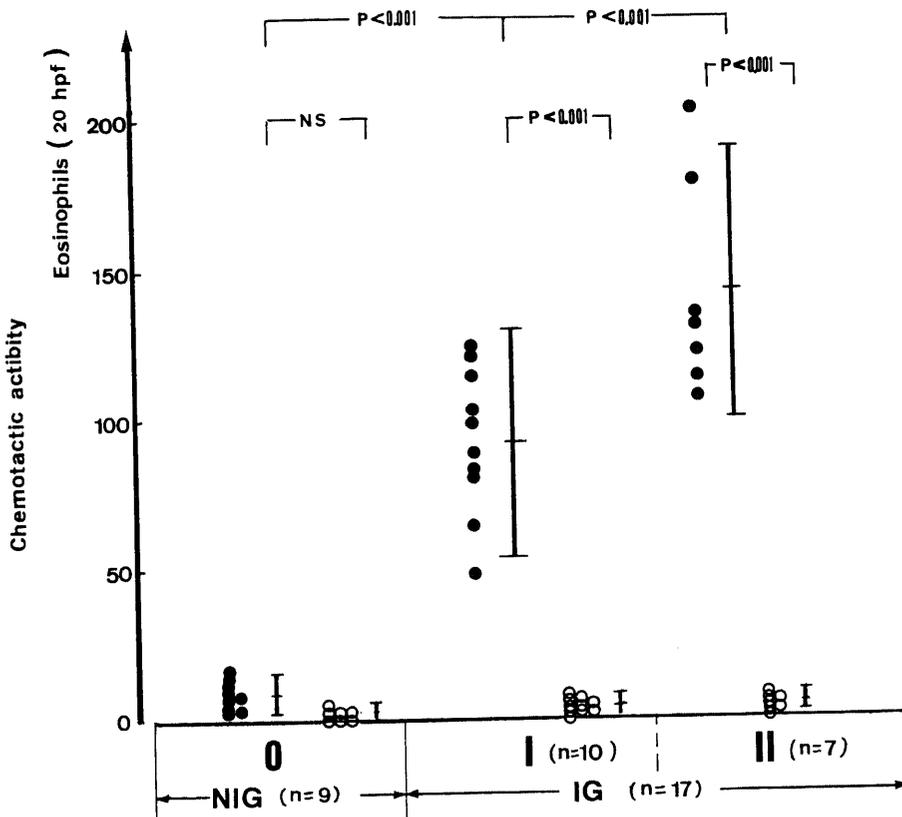


Fig.15. Chemotactic activity in hematoma contents of NIG and IG. Bar indicates the mean \pm SD. Solid circle, hematoma; Open circle, serum; hpf, high power field.

に被膜形成をみることはよく知られている³⁸⁾³⁹⁾。山嶋ら⁴⁰⁾は、受傷後17～30日目の慢性期に手術した硬膜下血腫の被膜を病理組織学的に検索して好酸球浸潤をみた例はなかったと報告した。益澤⁴¹⁾も9～22日目に手術された硬膜下血腫の被膜形成を観察してほぼ同様な結果を報告した。すなわち、慢性硬膜下血腫の被膜と他の頭蓋内血腫の被膜は発生病理学的にも異なるものと考えられる。

Munro ら⁴²⁾は105例の硬膜下血腫の検討から、被膜形成について外傷後、2～24時間ですでに硬膜から凝血中に線維芽細胞が浸潤し被膜形成が始まっていると主張した。本研究でも慢性硬膜下血腫の原因として頭部外傷の既往のある127名中106名(83.5%)では、受傷時をもつて被膜形成開始点とした。受傷から手術までの経過期間を被膜年齢とすると、好酸球非浸潤群と浸潤群の被膜年齢の比較では統計学的有意差は認めなかった。従って、非浸潤群と浸潤群の違いは受傷を起点とした時間的経過のみでは説明できず、外側被膜形成後、ある時期に何か変化が起こったと考えられる。外側被膜の厚さは浸潤群において有意に厚く、同時にその厚さを増す要因の1つとして著明な線維芽細胞の増殖と種々の炎症細胞の浸潤が考えられる。血腫量と血腫内赤血球数は浸潤群において有意に高い値を示している。これには相反する2つのことが考えられる。第1に好酸球が浸潤したために再出血して血腫量が増えたという可能性、第2に再出血したため外側被膜に炎症が惹起され好酸球動員のきっかけを作ったという可能性である。

慢性硬膜下血腫において組織プラスミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen activator, TPA)は高い活性を示す⁴³⁾。そのTPA活性は好酸球浸潤の強い症例では低値を示している⁴⁴⁾。これは好酸球が外側被膜から出血を起こしにくい状態にしているものと考えられる。また藤岡ら⁴⁵⁾も好酸球浸潤の強い被膜は浸潤のないものより被膜内出血は少ないと報告した。

生体内において出血は有害である。赤血球の崩壊産物であるアラキドン酸が有害物質として強い炎症をひき起こす⁴⁶⁾。慢性硬膜下血腫において、山本⁴⁷⁾および水腰⁴⁸⁾は血腫内容の塗末標本に新鮮な出血を示唆する変形の少ない赤血球を認め、駒井⁴⁹⁾は血腫内FDPの高値と組織化学的に外側被膜の血管腔に組織線溶活性の局在を証明した。さらに、Ito ら⁵⁰⁾は⁵¹Cr 標識自家赤血球を用いて血腫腔内への出血量を測定し、その量は1日当たり血腫容積の0.1～28.6%、平均6.7%であると報告した。これらはいずれも外側被膜からの出血を

実証したものである。従って、慢性硬膜下血腫においても外側被膜から血腫腔内へ、あるいは外側被膜内の出血は被膜内に炎症反応を惹起しても不思議ではない。そして刺激となる出血の程度によって外側被膜の反応も異なってくると考えられる。すなわち、局所線溶活性の亢進により起こった再出血が原因で被膜に炎症が惹起されると考えられる。以上より、好酸球浸潤群に外側被膜が厚く、血腫量と血腫内赤血球数が多いのは好酸球のために出血したと考えるよりも、むしろ、再出血が外側被膜に反応性の炎症を起こさせ、好酸球を動員したと考えるのが妥当である。CT 所見で浸潤群が等吸収型、高吸収型に多く見られるのは、反復性再出血があったことを意味する。低吸収型に少ないのは近い過去に出血がなかったか、もしくは出血後かなり時間が経過したものと考えられる。一方、非浸潤群で低吸収型、高吸収型に多く等吸収型に少ないのは、同時に血腫内赤血球数が $1.0 \times 10^6/\text{mm}^3$ の2グループに分かれることから裏付けられる。さらにこれは出血直後や出血後かなりの期間経過したものには好酸球浸潤がないことを示唆している。いいかえれば、出血後ある程度の時間間隔において一定期間好酸球が動員されるものと推察される。

好酸球数がアレルギー疾患で増加することは広く知られている^{19)~21)}。Scott⁵¹⁾は慢性硬膜下血腫の発生素因としてアルコール嗜癖、ビタミン欠乏、動脈硬化などとともにアレルギー疾患をあげている。一方、被膜内でも好酸球浸潤以外に形質細胞や肥満細胞の浸潤がみられ自己免疫疾患の関与を疑う人もいる。しかし通常の慢性硬膜下血腫患者において、末梢血の好酸球比率とガンマグロブリン値は正常範囲内の場合が多く、全身的にアレルギーや自己免疫疾患を示唆する所見はない。本研究では局所アレルギー反応の亢進の有無を検討するために17例で血腫内免疫グロブリンを測定したが、血清値よりも低く全例正常範囲であった。竹中ら⁵²⁾は好酸球増多症と血清IgE、組織肥満細胞の相互関係を調べ、末梢血好酸球増多症では血清IgEの増加は必ずしも随伴するものでないが、局所好酸球増多症では血清IgEの増加を伴うものはアレルギーが疑われる疾患であると言ひ、肥満細胞は必ずしも増加しないと主張した。これらの所見を総合すると、慢性硬膜下血腫の好酸球浸潤は、被膜と血腫内のみ増加する局所好酸球増多症と考えられる。この点に関しては、さらに特異的な酵素抗体法などの免疫学的アプローチを用いて検討されるべきである。

好酸球は、①アメーバ様の運動能、②一定方向へ運動すると走化性(chemotaxis)、③貪食能、④脱顆粒現

象の4つの機能がある⁹¹⁰。好酸球の細胞膜表面にはレセプターがあり、これらのレセプターを介して刺激を認知し、遊走、生物学的活性物質(顆粒)の遊離、貧食などの機能を発揮するといわれている。これまで報告されているレセプターとして好酸球遊走因子(ECF-A, ヒスタミンなど)に対するレセプター、免疫グロブリン(IgG, IgE など)や補体(C₃b, C₄d, C₄など)に対するレセプターなどがある⁹¹¹。

1962年、Boyden⁷⁷がミリポアフィルターを境に上下の二室に分かれたダブルチャンバーを考案し、これを用いてヒトの血清で感作したウサギの血清の中に多核白血球を遊走させる物質があることを証明した。それ以来、遊走能のある他の白血球においても、種々の遊走活性物質が発見されてきた。好酸球が骨髄で産生され、末梢血へ出て特定の局所組織へ遊走する場合、そこには好酸球細胞膜レセプターを刺激し、引き寄せる好酸球遊走因子(ECF)が必要である。Boydenの原理に基づいた検索により好酸球に対する種々のECFが証明されている。Richardら²¹は 3×10^{-7} から 1.25×10^{-6} モル濃度のヒスタミンに好酸球遊走活性をみている。Kay⁵⁴はレアギン感作状態のモルモットの肺を特異抗原で灌流した液中にECF-A(ECF-Anaphylaxis)をみつけ、それは肥満細胞や好塩基細胞に由来するとした。他に、補体系由来のECF-C⁵⁰、リンパ球由来のECF-L³⁰、寄生虫由来のECF-P²²、さらに腫瘍由来のものとしてInoue⁷⁹は子宮頸癌の組織抽出液にECF-CC(ECF-Cervical Carcinoma)を、Goetzl⁵⁶は肺扁平上皮癌の抽出液中にECF-LSC(ECF-Lung Squamous Carcinoma)を報告している。

慢性硬膜下血腫における外側被膜内ECFについては、手術時採取された外側被膜はわずか 1cm^2 で、その重量は $0.3 \sim 0.8\text{g}$ であり、かつ線維成分が多いため、Goetzlらの方法では抽出が不可能であった。従って、本研究では血腫腔内の好酸球遊走活性のみを鳥巢ら²⁰の方法で測定した結果、血腫内、外側被膜内の好酸球浸潤の強い例では高い遊走活性を示していた。Kay⁵⁷はフィブリノーゲンの分解産物の一つであるフィブリノペプチド-Bに好酸球遊走活性を発見し、鈴木ら⁵⁸は高度な好酸球増多を示した13例の中の3例にFDPの上昇した例を報告している。本疾患でも浸潤群にFDPが高い傾向にありフィブリノペプチド-BがECFとして働く可能性がある。藤岡ら⁴⁹は、ラットを使った慢性硬膜下血腫モデルでエストロゲン投与群に好酸球浸潤が強く出血を抑えろとし、エストロゲンが本疾患でECFとして働いていると指摘しているが、局所でのエストロゲン上昇は証明してい

ない。さらに、前述した肥満細胞から遊離されるヒスタミンもECFとして働き無視できない。興味あることにはヒスタミンは線維芽細胞とともに組織修復の促進因子ともされている⁹⁹⁻¹⁰¹。外側被膜に惹起された炎症の過程で何らかのケミカルメディエーターがECFとして働く可能性もある。さらに、好酸球と線維芽細胞の共存に注目すると、Ten Cateら²⁰、およびBassett²⁰は動物の創傷モデルからその治癒過程の経時的病理変化から、線維芽細胞の膠原線維形成に好酸球が関与することを指摘した。本疾患において好酸球浸潤群に線維芽細胞の増殖を伴っていることが多いことより好酸球が外側被膜の器質化への促進因子として働く可能性を示唆している。

結 論

慢性硬膜下血腫における、被膜と血腫内の好酸球浸潤の成因、意義を検索する目的で131症例について浸潤群と非浸潤群に分け、臨床的に両群を比較検討し、さらに、血腫内の免疫グロブリン、好酸球遊走活性を測定し、次のような結果を得た。

1. 外側被膜内好酸球浸潤は、131例中80例(61.1%)に認められ、血腫内浸潤は、48例中33例(68.8%)に認められた。血腫内好酸球数は外側被膜内のそれと正の相関を示し、外側被膜に浸潤した好酸球が血腫腔内に浸潤移行したと考えられた。
 2. 浸潤群は非浸潤群に比し、被膜年齢には統計学的有意差を認めなかった。しかし、浸潤群は有意差をもって外側被膜が厚く、血腫量は多く、血腫内赤血球数は多かった。厚い外側被膜は、好酸球浸潤とともに線維芽細胞、炎症細胞の増殖も伴っていた。
 3. CT所見は浸潤群では等吸収型および高吸収型に多く、非浸潤群では低吸収型に多い傾向が認められた。
 4. 血腫内FDP値は浸潤群に高い傾向があった。
 5. 17例の血腫内免疫グロブリン値は、両群とも血清値より低く正常範囲であり、異常高値を示す症例はなかった。
 6. 浸潤群における血腫上澄液は、血清や非浸潤群の血腫上澄液に比べ好酸球遊走活性を示し、血腫内に何らかのECFの存在が示唆された。
- 以上より、慢性硬膜下血腫の血腫内と外側被膜内の好酸球浸潤は外側被膜からの反復性出血に続発する外側被膜内の反応性炎症により、ECFが産生されることによるものである。その結果動員された好酸球は炎症の鎮静化、出血阻止および線維芽細胞を伴って器質化の機能を果たしていることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御懇篤な御指導と御校閲を賜りました金沢大学医学部脳神経外科山下純宏教授に深甚なる謝意を表します。又、本研究の遂行に当たり直接の御指導、御助言を頂きました山本信二郎名誉教授、伊藤治英助教授ならびに教室の諸先生に深謝いたします。さらに貴重な資料の収集に御協力頂きました関連病院脳神経外科の諸先生に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) **Virchow, R.:** Das Hamatoma der Dura Mater. *Verh. Physiol. Med. Ges. Wurzburg.*, **7**, 134-142 (1857).
- 2) **Weber, G.:** Das chronische subdurale Hamatoma. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, **99**, 1483-1488 (1969).
- 3) **Trotter, W.:** Chronic subdural hemorrhage of traumatic origin, and its relation to pachymeningitis hemorrhagica interna. *Br. Surg.*, **2**, 271-291 (1914).
- 4) **Gardner, W. J.:** Traumatic subdural hematoma. With particular reference to the latent interval. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, **27**, 847-858 (1932).
- 5) **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).
- 6) **田口芳雄, 中村紀夫:** 慢性硬膜下血腫の発生過程について -CTの経時的観察- *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **22**, 276-282 (1982).
- 7) **内藤喬浩, 前川基雄:** 慢性硬膜下血腫の臨床像の推移とCT所見. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **21**, 961-968 (1981).
- 8) **McKissock, W.:** Subdural hematoma. A review of 389 cases. *Lancet*, **1**, 1365-1369 (1960).
- 9) **Zucker, F. D.:** Eosinophil function and disorder. *Adv. Intern. Med.*, **19**, 1-26 (1974).
- 10) **Gleich, G. J.:** New aspects of structure and function. *J. Aller. Clin. Immunol.*, **60**, 73-82 (1977).
- 11) **竹中 徹:** 好酸球の形態と機能. *代謝*, **20**, 13-23 (1983).
- 12) **Baiton, D. F.:** Segregation and packaging of granule enzyme in eosinophilic leukocyte. *J. Cell Biol.*, **45**, 54-72 (1970).
- 13) **Barnhart, M. I.:** Cellular localization of profibrinolysin. *Blood*, **21**, 306-319 (1963).
- 14) **Kater, L. A.:** Isolation of human eosinophil phospholipase D. *J. Clin. Invest.*, **57**, 1173-1180 (1976).
- 15) **Leo, F. S.:** Secretion of granule content by eosinophils. *Arch. Pathol.*, **98**, 58-61 (1974).
- 16) **Hubster, T.:** Role of the eosinophil in the allergic reactions. II Release of prostaglandins from human eosinophil leukocytes. *Immunol.*, **114**, 1389-1393 (1975).
- 17) **柴田 進:** 好酸球の形態, 化学的性状, 機能および生体内分布. *内科*, **42**, 184-190 (1977).
- 18) **Tchernichin, A.:** Fine structure of rat uterine eosinophils and the possible role of eosinophils in the mechanism of estrogen action. *J. Steroid Biochem.*, **4**, 277-282 (1973).
- 19) **奥田 稔:** アレルギーにおける好酸球. *臨床免疫*, **6**, 753-760 (1977).
- 20) **石川 孝:** アレルギーと好酸球. *代謝*, **20**, 33-39 (1983).
- 21) **Richard, A. F.:** The selective eosinophil chemotactic activity of histamin. *J. Exp. Med.*, **142**, 1462-1476 (1975).
- 22) **Tanaka, J. & Baba, T.:** Ascaris and Eosinophil. *Immunol.*, **122**, 302-308 (1979).
- 23) **小島狂明:** 寄生虫と好酸球. *代謝*, **20**, 41-48 (1983).
- 24) **辻守 康:** 寄生虫と好酸球増多. *内科*, **40**, 239-244 (1977).
- 25) **Ten Cate, A. R. & Freeman, E.:** Collagen remodelling by fibroblasts in wound repair. Preliminary observation. *Anat. Rec.*, **197**, 543-546 (1974).
- 26) **Bassett, E. G.:** A light microscopical study of healing incised dermal wound in rats with special reference to eosinophil leukocyte and to the collagenous fibers of the periwound areas. *Br. J. Exp. Path.*, **58**, 581-605 (1977).
- 27) **Boyden, S.:** The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leukocytes. *J. Exp. Med.*, **115**, 453 (1962).
- 28) **鳥巢要道, 園崎秀吉:** Chemotactic Factor の原理と測定法. *免疫実験操作法*, III-2, 724-728 (1973).
- 29) **中村紀夫:** 慢性硬膜下血腫の発生機序. *脳と神経*, **18**, 702-709 (1966).
- 30) **岡 宏, 島田祥三:** 慢性硬膜下血腫の内容につ

いて. 脳と神経, **25**, 437-448 (1973).

31) 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, **12**, 239-242 (1973).

32) 鈴木修二: 好酸球増多の機序と分類. 内科, **40**, 191-201 (1977).

33) 鳥巢要道, 園崎秀吉, 馬場 徹: 好酸球遊走因子. 臨床免疫, **6**, 741-751 (1974).

34) 藤村 隆, 鳥巢要道: 好酸球遊走因子. 代謝, **20**, 25-32 (1983).

35) Herion, J. C.: Eosinophil kinetics in two patients with eosinophilia. *Blood*, **36**, 361-369 (1974).

36) Ross, R.: The eosinophilic leukocyte, fine structure study of change in the uterus during the estrous cycle. *J. Exp. Med.*, **124**, 653-659 (1966).

37) Inoue, T.: Cervical carcinoma and eosinophil. *Clin. Immunol. Immunopath.*, **21**, 320-331 (1981).

38) Cordobes, F.: Epidural haematoma of the posterior fossa with delayed operation. Report of a "Chronic" case. *Acta. Neurochir. (Wein)*, **53**, 261-275 (1980).

39) Iwakuma, T.: Chronic extradural hematomas. A study of 21 cases. *J. Neurosurg.*, **38**, 488-493 (1973).

40) 山嶋哲盛, 山本信二郎, 伊藤治英: 慢性期硬膜下血腫. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **23**, 429-436 (1982).

41) 益澤秀明: 硬膜外血腫および骨膜下血腫の被膜形成. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **22**, 429-436 (1982).

42) Munro, D. & Merritt, H. H.: Surgical pathology of subdural hematoma, Based on a study of one hundred and five cases. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, **35**, 64-78 (1936).

43) Ito, H. Saito, K. Yamamoto, S. & Hasegawa, T.: Tissue-type plasminogen activator in chronic subdural hematoma. *Surg. Neurol.*, **30**, 175-179 (1988).

44) 望月隆二: 慢性硬膜下血腫における tissue plasminogen activator 活性の意義. 脳と神経, **39**, 947-952 (1987).

45) 藤岡正導, 松岡康彦, 倉津純一, 賀来素之: 慢性硬膜下血腫被膜形成にみる好酸球浸潤の意義.

Neurol. Med. Chir. (Tokyo), **23**, 145-151 (1983).

46) 浅野孝雄: 脂質過酸化と脳血管れん縮. 脳と神経, **33**, 33-46 (1981).

47) 山本信二郎: 慢性硬膜下血腫. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **19**, 401-409 (1979).

48) 水腰英隆: 慢性硬膜下血腫に関する研究. 十全医会誌, **83**, 804-819 (1974).

49) 駒井杜詩夫: 慢性硬膜下血腫における線溶活性. 十全医会誌, **87**, 194-205 (1978).

50) Ito, H. Ikeda, K. & Yamamoto, S.: Quantitative estimation of hemorrhage in the chronic subdural hematoma. *J. Neurosurg.*, **67**, 862-864 (1987).

51) Scott, M.: Spontaneous nontraumatic subdural hematomas. *J. A. M. A.*, **141**, 596-603 (1949).

52) 竹中 徹, 奥田 稔, 久保邦臣, 宇田弘次: 好酸球増多症, 血清 IgE, 組織肥満細胞の相互関係について. 臨床免疫, **6**, 61-65 (1974).

53) 鳥居敏明, 富岡玖夫: 炎症と好酸球. 臨床免疫, **11**, 566-574 (1971).

54) Kay, A. B.: An eosinophilic leukocyte chemotactic factor of anaphylaxis. *J. Exp. Med.*, **133**, 602-619 (1971).

55) Kay, A. B.: Studies on eosinophil leukocyte migration II. Factors specifically chemotactic for eosinophils and neutrophils generated from guinea-pig serum by antigen-antibody complex. *Clin. Exp. Immunol.*, **7**, 723-737 (1970).

56) Goetzl, E. J.: Production of low molecular weight eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotactic factor by anaplastic squamous cell carcinomas of human lung. *J. Clin. Invest.*, **61**, 770-780 (1978).

57) Kay, A. B.: The identification of fibrinopeptide B as a chemotactic agent derived from human fibrinogen. *Br. J. Haematol.*, **27**, 669-677 (1974).

58) 鈴木修二, 橋本 明, 村中正治: 高度の好酸球増多症に13例の検討. 臨床血液, **18**, 833-841 (1977).

59) 渡辺洋望: 障害部における基質と collagen の働き. 最新医学, **37**, 235-239 (1982).

60) 村 四郎: 組織修復促進および阻害因子. 最新医学, **37**, 278-284 (1982).

61) 鈴木成幹: 障害部における fibroblast の由来と機能. 最新医学, **37**, 228-234 (1982).

Eosinophil Infiltration in the Capsule and Hematoma of Chronic Subdural Hematoma. Satoshi Uehara, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., 98, 1046—1059 (1989)

Key words chronic subdural hematoma, eosinophil, chemotactic activity, outer membrane

Abstract

The purpose of this paper is to study the cause and role of eosinophil infiltration in the capsule of chronic subdural hematoma. Eosinophils in the outer membrane (OM) were counted microscopically in 131 cases. Clinical subjects were composed of 51 cases (38.9%) without eosinophil infiltration (non-infiltrated group, NIG group=0) and 80 cases (61.1%) with eosinophil infiltration (infiltrated group, IG). The latter was further divided into a moderately infiltrated group (group=I) and a heavily infiltrated group (group=II). An increase of eosinophils of more than 6% in the hematoma was seen in 33 (68.8%) out of 48 cases. The more the eosinophils infiltrated, the thicker the OM of the chronic subdural hematoma was. There were statistically no significant differences in the age, sex and interval from head trauma to operation between these groups. The thickness of OM was $534 \pm 254 \mu\text{m}$ (mean \pm SD) in IG and $300 \pm 214 \mu\text{m}$ in NIG, and the volume of hematoma was $104.0 \pm 29.6 \text{ ml}$ in IG and $84.2 \pm 38.0 \text{ ml}$ in NIG. The differences between these values were statistically significant, ($p < 0.001$). The number of red blood cells in the hematoma was $3.5 \pm 1.3 \times 10^6/\text{mm}^3$ in IG and $2.7 \pm 1.9 \times 10^6/\text{mm}^3$ in NIG, with a statistically significant difference ($p < 0.05$). The thickness of OM was accompanied by fibroblasts and inflammatory cells as well as infiltrated eosinophils. The FDP level in the hematoma tended to be higher in IG. CT findings revealed that the hematomas in IG were of iso or high density, while they were of low density in NIG. The immunoglobulin of the hematoma fluid itself, in all cases, was within the normal range. The eosinophil chemotactic activity of the hematoma fluid was elevated in IG, while not elevated in NIG. There was a positive correlation between the intensity of eosinophil infiltration in the hematoma fluid itself and that of OM. These results suggested that the OM of the chronic subdural hematoma may have bled repeatedly due to focal hyperfibrinolysis, while chronic inflammatory granulation and new inflammation from bleeding way have also occurred in OM. The eosinophil chemotactic factor is produced in this case and eosinophils are mobilized by the factor and may play a role in the process of curing inflammation, decrease of bleeding and repair of tissue, together with fibroblastic proliferation.