

Coagulability and Fibrinolytic Activity of Chronic Subdural Hematoma Content -Investigation by Thrombelastgraph-

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/2297/7991

慢性硬膜下血腫内容液の凝固線溶活性

-Thrombelastgraph による検索-

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山本信二郎教授)

木 村 誠

(昭和62年11月12日受付)

慢性硬膜下血腫 44 症例 50 例 (両側症例 6 例) について Thrombelastgram (TEG) を用いて、血腫内容液の凝固活性と線溶活性を分析し、慢性硬膜下血腫の増大機序について検討した。反応時間 r 、凝固時間 k 、最大振幅 ma 、線溶活性 FLR が TEG により測定された。血腫内容液のフィブリノーゲンとフィブリンの分解産物 (fibrinogen and fibrin degradation products, FDP) および、血腫内容液の一日当りの出血量が測定された。慢性硬膜下血腫症例の静脈血の TEG は正常であった。血腫内容液 TEG は、直線型 ($ma < 1 \text{ mm}$; r, k, FLR 測定不能) と漸増型 ($1 \text{ mm} \leq ma \leq 4.5 \text{ mm}$; $r, 31.4 \pm 8.3 \text{ min, mean} \pm \text{S.D.}$ 以下同様; k , 測定不能; $\text{FLR} = 0$) 2 型に分類でき、いずれの型の血腫も凝固線溶の異常を示した。血腫の 50 例中 40 例 (80%) が直線型 TEG を示し、10 例 (20%) が漸増型 TEG を示した。漸増型 TEG 血腫は 6~12 時間の常温保存で総て直線型 TEG を示した。直線型 TEG 血腫症例では、発症から手術までの期間が 3~180 日、外膜の厚みが $279 \pm 150 \mu\text{m}$ 、FDP が $40 \sim 20480 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $2737 \mu\text{g/ml}$)、一日の出血量が $2.38 \pm 1.30\%$ であり、漸増型 TEG 血腫症例では、発症から手術までの期間が 5~35 日、外膜の厚みが $525 \pm 125 \mu\text{m}$ 、FDP が $40 \sim 20480 \mu\text{g/ml}$ (平均値 $3350 \mu\text{g/ml}$)、一日の出血量が $5.55 \pm 1.25\%$ であった。血腫内容液に人フィブリノーゲンを添加すると、血腫 TEG は ma の増加、 k の短縮を来すが、 r は不変であった。血小板を添加すると、血腫 TEG は ma の増加、 r の短縮を来すが、 k は測定不能であった。血腫 TEG は、いずれの型もフィブリノーゲン濃度 20 mg/ml の添加で、線溶活性 FLR 100% を示した。漸増型 TEG 血腫は、200 単位/ml のウロキナーゼ添加で、線溶を示し、300 単位/ml の添加で直線型 TEG を示した。血腫静脈血等量混合液の TEG の ma は、 $14.1 \pm 8.6 \text{ mm}$ であり、この値は磷酸緩衝液と静脈血の等量混合液 TEG の ma 値 $28.4 \pm 10.1 \text{ mm}$ の約半分であった。その線溶活性 FLR は $28.4 \pm 16.8\%$ を示し、静脈血の FLR $9.5 \pm 3.4\%$ に比し有意に高く、その線溶昂進はトランネキサム酸添加により抑制された。以上の結果から、血腫内容液は、高濃度 FDP とフィブリノーゲン、血小板の減少により凝固が抑制され、ウロキナーゼにより活性化されるプラスミノーゲンと、静脈血より多くのプラスミノーゲンアクチベーターを含み、二次線溶が昂進していると示唆された。この血腫内容液の凝固抑制と二次線溶昂進が血腫増大の要因と考えられる。

Key words chronic subdural hematoma, coagulability, fibrinolytic activity, thrombelastgraph, growing mechanism of chronic subdural hematoma. 慢性硬膜下血腫, 凝固活性, 線溶活性, トロンボエラストグラフ, 慢性硬膜下血腫の増大機序

慢性硬膜下血腫は、硬膜側の外側被膜と、皮質側の内側被膜の 2 枚の被膜に包まれ、血腫内容液の多くは流動性であるが、時に凝血塊を含む物もある。

慢性硬膜下血腫の発生原因について多くの学説がある。Virchow¹⁾は硬膜の炎症に基ずく硬膜内あるいは硬膜増殖部分の血管からの出血によるとした。一方、

Abbreviations: FDP, fibrinogen and fibrin degradation products; FLR, fibrinolysis rate; k, Koagulationszeit, coagulation time; ma, maximum amplitude; r, reaction time; TEG, thrombelastgraph, thrombelastgram.

Trotter²⁾は、頭部外傷による架橋静脈の破綻から来る硬膜下腔への出血が原因とした。Putnam & Cushing³⁾は病理学的検索から、硬膜側の被膜の微細静脈瘤の破綻による出血が原因とした。Munro⁴⁾は310例の硬膜下血腫の検索を行い、慢性硬膜下血腫の被膜から出血すると主張した。

慢性硬膜下血腫の増大機序について、Gardner⁵⁾とZollinger⁶⁾は浸透圧説を提唱し、血腫被膜は蛋白を通過させ得ない半透膜の性質を持ち、血腫は髄液と蛋白含有量の差による浸透圧によって増大するとした。下地⁷⁾によると、膠質浸透圧は出血に続発する蛋白分解によるもので出血がその本体であるという。水腰⁸⁾は血腫被膜よりの浸出または漏出を指摘し、¹³¹I-RISAを血腫内に注入し、被膜に吸収作用が存在することを証明した。

山本ら⁹⁾および伊藤ら¹⁰⁾は血腫内に新鮮赤血球を認め、⁵¹Cr 標識自家赤血球をもちいて、一日当りの新鮮出血量を血腫容積の0.2~28.6% (平均6.7%)であるとし、出血の持続を証明した。Bergströmら¹¹⁾のコンピュータ断層撮影による検索で、iso-low densityの硬膜下腔がhigh densityに変わることがあり、かかる例は持続的な血腫内出血による。

小林¹²⁾はAstrupのフィブリン平板法を用いストレプトキナーゼで活性化した血腫内容液の線溶活性を測定し、血腫内容液の線溶活性は血清に比べ高いとした。伊藤ら¹³⁾は赤血球凝集阻止反応を応用したFDP測定で、FDPが10~10500 μg/ml (平均値2640 μg/ml)と高濃度存在することは線溶昂進の証拠とし、伊藤ら¹⁵⁾はTodd法を用いて、血腫外側被膜に組織プラスミノゲンアクチベーター(アクチベーター)を証明し、前田¹⁶⁾は慢性硬膜下血腫内容液から抗線溶因子を90%除去したユーグロブリン分画を調べ線溶昂進を認め、血腫内容液の線溶昂進が血腫内への出血持続の原因とした。Weirら¹⁷⁾は、血腫内容液にアンチプラスミン活性が低い症例ではプラスミノゲン活性が高く、術後再発が多いと報告し、出血には抗線溶因子と線溶因子のバランスが重要であると主張した。

人工透析患者¹⁸⁾、抗凝固剤使用者¹⁹⁾、および出血性素因²⁰⁾などの凝固異常者に慢性硬膜下血腫が発生する症例が報告され、血液の凝固異常が血腫の成因に関与していると推測される。永富²¹⁾は血腫内容液にはフィブリンノーゲンおよびフィブリンが欠如し、血腫内容液のカルシウム再加法凝固時間は著明に延長し、プロトロンビン活性、アンチトロンビン活性、は測定出来ないと報告した。

本研究では、慢性硬膜下血腫の内容液自体の凝固活性および線溶活性を、Hartert²²⁾考案のThrombela-

stgram (TEG)で測定分析し、慢性硬膜下血腫の増大機序について検討することを目的とした。

対象および方法

I. 対象症例

1981年1月より1982年8月までの金沢大学脳神経外科ならびに関連病院での慢性硬膜下血腫44症例50例について手術時に採取した慢性硬膜下血腫内容液(血腫)、硬膜と血腫被膜および同時に採取した慢性硬膜下血腫症例(血腫症例)の静脈血を研究対象とした。その他に30名の正常者静脈血をしらべ比較対照した。血腫は、右側のみ18例(36%)左側のみ20例(40%)両側6例で12例(24%)の合計50例44症例であった。44症例の内、男性は34人(77%)、女性は10人(23%)で年齢は1才から79才に渡った。頭部外傷の既往が明らかなのは29症例(66%)であった。

II. 検体採取と検体の調整

血腫内容液は、直径約4cmの小開頭による血腫除去術時に、テルモ社ポリプロピレン製注射器で、硬膜の切開直前に穿刺採取し、静脈血検体は術前の早期安静時に採取し、ともに採取直後に検体の9容と3.8%(w/v)クエン酸ナトリウムの1容を混合して調整し、凝固過程を停止した状態で4°Cに保存した。検体は血腫症例の静脈血、正常人静脈血、血腫、血腫と凝固系薬剤の混合液、血腫と線溶系薬剤の混合液および血腫と血腫症例の静脈血の等量混合液の合計6種類であった。血腫症例の静脈血は手術前に、慢性硬膜下血腫の血腫は手術採取時より5分以内に、血腫症例の静脈血と血腫の等量混合液は混合後遅くとも2時間以内に、他の検体は遅くとも12時間以内にTEGを測定した。

III. 血腫混合液の調整法

凝固系の添加物薬剤は凝固材料の人フィブリンノーゲン(ミドリ十字社製)を20~100 mg/ml(純度90%)、凝固因子の人トロンビン50単位/ml、人フィブリンノーゲン100 mg/mlと人トロンビン50単位/mlの3対1混合液、濃厚血小板(一単位20 ml、日赤製)、凝固阻害剤のヘパリン1000単位/ml、およびヘパリンの阻害剤の硫酸プロタミン10 mg/mlであった。線溶系薬剤の添加物はプラスミン4~24 cu/ml、ウロキナーゼ50~300単位/ml、および線溶因子プラスミンとプラスミノゲンの阻害剤のトラネキサム酸25~100 mg/mlであった。検体0.3 mlに上述の添加物0.05 mlと塩化カルシウム0.05 ml(0.025 M)、を加え資料総量は0.4 mlと一定にした。その他に凝固系と線溶系の両者を含む血腫症例の静脈血と、血腫をTEG測定直前に容積等量に混合し、血腫静脈血混合液検体とした。血腫に人フィブリンノーゲンと人トロンビンの混合液を

添加する実験で、血腫の代わりにコントロール液として、磷酸緩衝液を用いた。血腫と静脈血混合液のコントロールとして磷酸緩衝液と静脈血の等量混合液を用いた。

IV. 凝固活性と線溶活性の測定

凝固活性と線溶活性の評価は、TEG (エルモ社クロットトレーサーTE-30) によった。TEG 測定は、資料をいれるセル中に検体液、添加物、試薬としての塩化カルシウムの順に注入し混和後、表面にパラフィンで静かに重畳し、その直後より開始した。

図1は典型的TEGの模式図である。TEGは縦軸に振幅の大きさを横軸に時間経過をとり、凝固活性を最大振幅として表わし、線溶活性を最大振幅の減衰率として表わし、凝固系と線溶系の両者が存在する場合、線溶昂進時に図1のAの如く水滴状の形を示す。また、凝固抑制時に図1のBの如く、凝固開始までの時間が延長し細い帯状の形を示す。TEGの各要素は考案者のHartertに従った。反応時間 (reaction time, r)、TEG測定開始直後からTEGの振幅が1mm達するまでの時間 (分)；フィブリノーゲンから初期フィブリン形成までの時間に相当、凝固時間 (Koagulationszeit, coagulation time, k)、TEGの振幅が1mmから20mmに達するまでの時間 (分)；フィブリン塊形成の速度に相当、最大振幅 (maximum amplitude, ma)、(mm)；フィブリン塊の弾性度に比例した凝固活性に相当し、線溶率 (fibrinolysis rate, FLR)、TEGの ma より60分後の振幅を a_1 とするとき、次式(1)で算出；フィブリン塊弾性度の減衰率として表われ

る線溶活性に相当する。

$$FLR = \frac{ma - a_1}{ma} \times 100 (\%) \dots\dots(1)$$

V. 凝固線溶関連因子の測定

血腫内容液中のフィブリノーゲン、血小板、血清カルシウム、および線維素分解産物 (fibrin and fibrinogen degradation products, FDP) を測定し、血腫TEGとの関係を検討した。フィブリノーゲンはトロンビン法 (測定限界 10 mg/dl)、血小板はコールタール法、カルシウムはOCPC法、FDPはFDP-kit (Wellcome社製) を用いて測定した。

VI. 一日当りの血腫腔への出血量

患者の同意が得られた15例について ^{51}Cr 標識赤血球を用いた還元法 (伊藤¹⁰1987) により、一日当りの血腫腔への出血量 (W とする) は、血腫容積 (V とする) に対する容積率 ($W/V\%$) で測定した。ウエル (井戸) 型シンチレーションカウンターによる血腫、血液、血漿、および血腫上清液の放射能計数を、それぞれ H, B, S, S' とし、RI標識赤血球輸血から検体採取までを T 時間とすると、容積率は、次式(2)で算出される。

$$\frac{W}{V} = \frac{H - S'}{B - S} \times \frac{24}{T} \times 100 (\%) \dots\dots(2)$$

しかし、血漿の放射能は血液のそれに比較して小さく、また、血腫上清液の放射能は出血後の赤血球崩壊による可能性があるが極めて少なく、したがって S および S' は、実際は無視するほどで、一日当りの血腫腔への出血量は容積率 ($W/V\%$) で、 H, B, T の値より次式(3)で算出した。

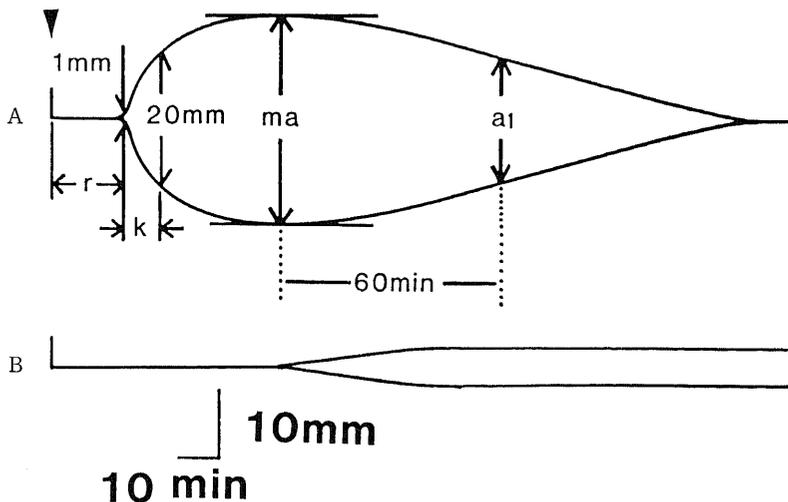


Fig. 1. The thrombelastgram (TEG) of hyperfibrinolytic venous blood (A) and hypocoagulable venous blood (B).

$$\frac{W}{V} = \frac{H}{B} \times \frac{24}{T} \times 100 (\%) \dots\dots(3)$$

VII. 血腫外膜の検索

硬膜と血腫被膜は、開頭術野の中央で約 1~1.5 cm 四角の大きさに硬膜と血腫被膜を一塊にして切除した。病理学的にはヘマトキシリン・エオシン染色にて硬膜と血腫外側被膜を染色し被膜の幅を光学顕微鏡のマイクロメーターで測定し 3ヶ所の平均値を調べ血腫被膜の厚さとした。

VIII. 統計的検定

成績は最小値~最大値 (平均値±標準偏差), 最小値~最大値 (平均値), または平均値±標準偏差として表した。2群間の平均値の差の検定は、等分散性を検定したのち、Student または Welch の t 検定を用い、p < 0.05 を有意とした。

成 績

I. 正常人静脈血と慢性硬膜下血腫症例の静脈血の TEG

図 2A は正常人静脈血の TEG の一例, 図 2B は血腫症例静脈血の比較的線溶活性の高い TEG の一例を示

す。図 2B に示す血腫症例静脈 TEG では、線溶が見られるが、個々の例では逆の場合があった。

表 1 は正常人静脈血と血腫症例静脈血の TEG の各要素 r, k, ma, FLR を対比したものである。正常人 30 症例の静脈血 TEG では r, 3~9 分 (5.7±1.7 分) ; k, 1.0~7.0 分 (3.3±2.1 分) ; ma, 44~78.5 mm (61.5±9.9 mm) ; FLR, 1.0~23.9% (9.3±6.5%) であった。血腫 44 症例の静脈血 TEG では、r, 3~10 分 (6.0±2.0 分) ; k, 1.0~5.0 分 (3.0±2.5 分) ;

Table 1. The thrombelastgram (TEG) components of the venous blood of normal human and the case with chronic subdural hematoma

	normal	chronic subdural hematoma
cases	30	44
r (min)	5.7±1.7	6.0±2.0
k (min)	3.3±2.1	3.0±2.5
ma (mm)	61.5±9.9	60.0±9.0
FLR (%)	9.3±6.5	7.4±4.2

Values are mean ± S.D.

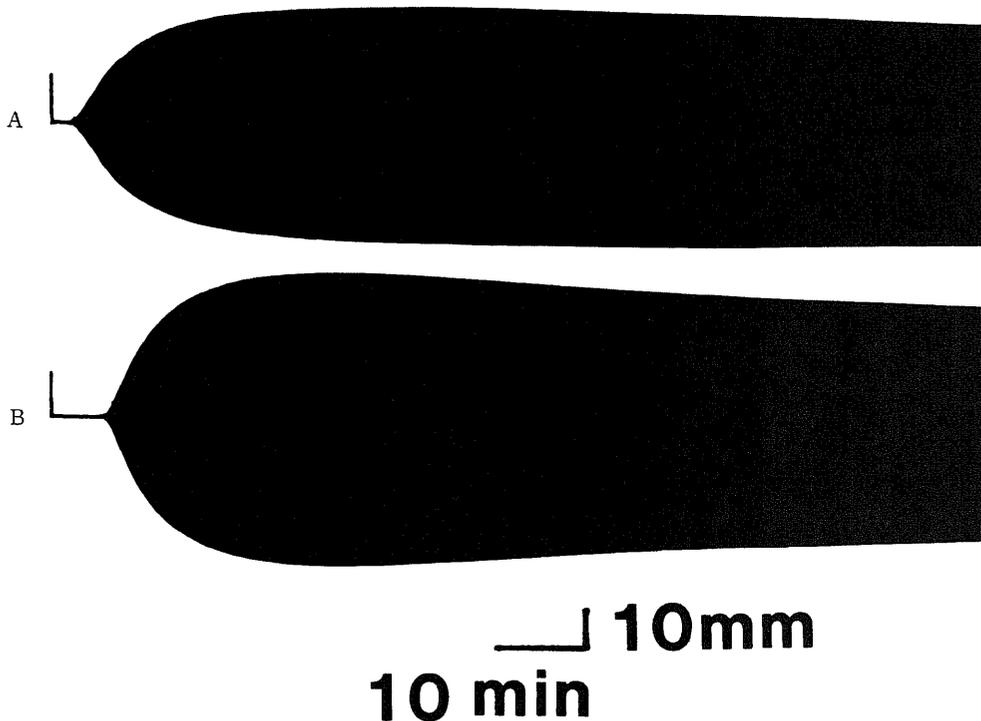


Fig. 2. The thrombelastgram (TEG) of normal venous blood (A) and the patient's venous blood (B) with chronic subdural hematoma.

ma, 31.0~73.0 mm (60±9.0 mm) ; FLR, 0~17% (7.4±4.2%)であった。正常人と血腫症例の静脈血の TEG 各要素 r, k, ma, FLR, のそれぞれの平均値に t-検定で有意の差を認めなかった。

II. 慢性硬膜下血腫の血腫 TEG

1. 血腫 TEG とその分類

図 3 は 2 種類の慢性硬膜下血腫の典型的 TEG を示す。50 側の血腫 TEG は、その ma 値により $ma < 1$ で全く凝固活性を示さず一直線の TEG を示す型 (図 3-A) と、ma が 1~4.5 mm の僅かだが凝固活性を示す型 (図 3-B) の 2 型に分類できた。以後、前者は直線型 TEG, 後者は漸増型 TEG と略記する。漸増型 TEG 血腫は 6~12 時間の常温保存で総て直線型 TEG を示した。

表 2 は直線型 TEG と、漸増型 TEG の各要素 r, k,

Table 2. Two types of thrombelastgram (TEG) in the chronic subdural hematoma

	linear type TEG	increasing type TEG
sides	40	10
bilateral cases	6	0
unilateral cases	28	10
r (min)	N	31.4±8.3
k (min)	N	N
m (mm)	O	2.8±1.3
FLR (%)	N	O

The TEG of chronic subdural hematoma is classified into two types, linear type ($ma < 1$ mm) and increasing type ($1 \text{ mm} \leq ma \leq 4.5 \text{ mm}$). N, unable to measure; Values are mean ± S.D.

ma, FLR を示す。全血腫 50 側の内、血腫 40 側 (80%) が直線型 TEG を示し、10 側 (20%) が漸増型 TEG を示した。両側症例 6 例 12 側はすべて直線型 TEG を示し、片側症例は 28 症例 (73%) が直線型 TEG を、10 症例 (27%) が漸増型 TEG を示した。直線型 TEG の ma は 0 mm で、従って r, k, FLR は測定不能だった。漸増型 TEG の各要素は、r, 20~40 分 (31.4±8.3 分) ; k, 測定不能, ma, 1~4.5 mm (2.8±1.3 mm) ; FLR, 0 であった。

表 3 は血腫 TEG 型の成人と小児における内訳を示す。成人症例は 35 例 (87%) が直線型 TEG を 10 例 (23%) が漸増型 TEG を示した。小児症例はすべて直線型 TEG を示した。

2. 血腫 TEG 型と血腫内の凝固因子および凝固阻害因子

表 4 は正常人静脈血 (30 例) と対比し、直線型 TEG 血腫 (34 例) および漸増型 TEG 血腫 (10 例) の凝固因子と凝固阻害因子を示す。血腫のフィブリノーゲンは、直線型 TEG 血腫 34 症例では総て 0 mg/ml で、漸増型 TEG 血腫の 10 例の内、2 例で 14.5 mg/ml を示し、残りの 8 例で 0 mg/ml であった。血腫の血小板は、直線型 TEG 血腫で $10.2 \pm 3.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$, 漸増型 TEG 血腫で $6.8 \pm 1.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ で、静脈血に比し有意に低く、両型血腫の平均値の間には有意差はなかった。カ

Table 3. TEG type and age of chronic subdural hematoma

	linear type TEG	increasing type TEG
adults	35	10
children	5	0

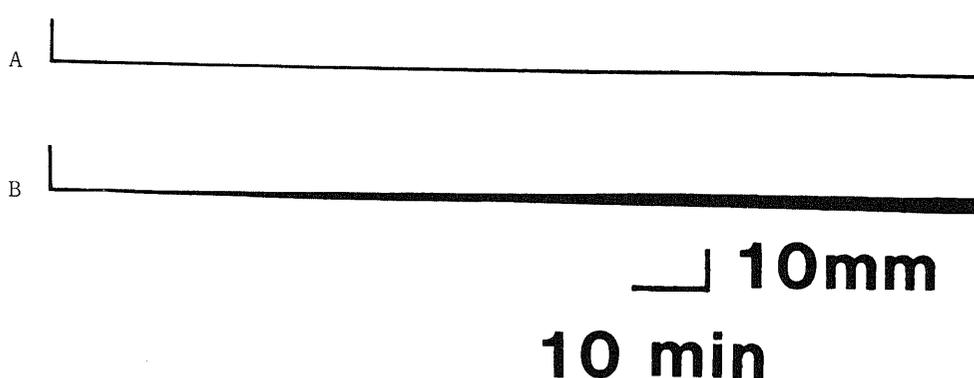


Fig. 3. Thrombelastgram (TEG) of chronic subdural hematoma fluid. The TEG of hematoma content is classified into two types; linear type (A, $ma < 1$ mm) and increasing type (B, $1 \text{ mm} \leq ma \leq 4.5 \text{ mm}$).

Table 4. Coagulation factors and coagulation inhibiting factors in chronic subdural hematoma fluid

	normal venous blood	chronic subdural hematoma		
		total	linear type TEG	increasing type TEG
cases (hematomas)	30	44 (50)	34 (40)	10 (10)
fibrinogen (mg/ml)	360±60	0-14.5*	0*	0-14.5*
platelets $\times 10^4/\mu l$	24±8.0	6.1±2.6*	10.2±3.2*	6.8±1.7*
Ca (mEq/l)	5.05±2.1	6.09±1.83	6.01±1.01	6.86±1.30
FDP ($\mu g/ml$)	<10	2896±5860*	2737±5550*	3350±6674*

FDP, fibrinogen and fibrin degradation products,

Values are mean \pm S.D. * $p < 0.05$, vs. normal venous blood by Student t-test.

Table 5. Clinical differences between the case of linear type TEG and the case of increasing TEG with chronic subdural hematoma

	linear type TEG	increasing type TEG
cases	34	10
period(days)	3-180 (27.4±21.6)	5-35 (17.9±9.6)
Out. M. (μm)	75-700 (279±159)	300-700* (525±125)
hemorrhage(%)	0.1-4.7 (2.38±1.30)	2.7-9.0* (5.55±2.25)

period, the interval between the onset of symptoms and the operation; Out. M, the breadth of outer membrane of chronic subdural hematoma; hemorrhage, volume percentage of daily hemorrhage into the subdural hematoma cavity. Values are minimum-maximum (mean \pm S.D.).

* $p < 0.05$, vs. linear type hematoma by Student's t-test.

ルシウムは静脈血に比し低くなく、直線型 TEG 血腫で 6.01 ± 1.01 mEq/l, 漸増型 TEG 血腫で 6.09 ± 1.86 mEq/l であった。血腫の FDP は、直線型 TEG 血腫で $40 \sim 20480 \mu g/ml$ (平均値 $2737 \mu g/ml$), 漸増型 TEG 血腫で $40 \sim 20480 \mu g/ml$ (平均値 $3350 \mu g/ml$), 全血腫症例で $40 \sim 20480 \mu g/ml$ (平均値 $2896 \mu g/ml$) であり、静脈血に比べ著しく高値であった。

3. 血腫 TEG 型と臨床所見および一日当りの血腫腔内出血量

表 5 は直線型 TEG 症例と漸増型 TEG 症例の臨床所見と出血量を対比し示す。発症から手術までの期間は漸増型 TEG 症例が 3~35 日 (17.9±9.6 日), 直線型 TEG 症例が 3~180 日 (27.4±21.6 日) で、漸増型

TEG 症例が発症間近に偏っていた。直線型 TEG 症例の血腫外膜は $75 \sim 700 \mu m$ ($279 \pm 159 \mu m$) で、出血量は $0.1 \sim 4.7\%$ ($2.38 \pm 1.30\%$) であった。直線型 TEG 血腫にくらべ、漸増型 TEG 症例血腫外膜が $300 \sim 700 \mu m$ ($525 \pm 125 \mu m$) で有意に厚く、かつ出血量は $2.7 \sim 9.0\%$ ($5.55 \pm 2.25\%$) で、有意に多かった。

III. 血腫 TEG に及ぼす凝固系薬剤の効果

1. 血腫と人フィブリノーゲン

図 4A, B, C は、血腫にそれぞれ 100, 50, 20 mg/ml の濃度でフィブリノーゲンを加えた 3 例の TEG の代表例を示す。血腫とフィブリノーゲン混合液の TEG 各要素の平均値は、上記の濃度順に r は 11 分 30 秒, 14 分, 18 分と延長し, k は 21 分, 測定不能, 測定不能で, ma は 26, 9, 2 mm と漸増型 TEG に似た型に近づいた。FLR は 0, 0, 100% で人フィブリノーゲン 20 mg/ml を添加した時だけ線溶を示した。血腫 20 例に人フィブリノーゲン 100 mg/ml を加えて TEG を測定した。その TEG 各要素について、もとの血腫 TEG と比べ、r は 2.0~18.0 分 (10.4 ± 5.9 分) で著明に短縮し, k は 10.0~21.0 分 (14.0 ± 5.0) で、ma は 26.0~30.0 mm (25.9 ± 3.9 mm) で著明に増加し、FLR は 0 で不変であった。

2. 血腫と人トロンビン混合液および血腫、人フィブリノーゲン、人トロンビンの混合液

図 5 の A は直線型 TEG 血腫に人トロンビン 50 単位/ml を添加した 27 例 TEG の一例を示す。27 例いずれも図 5A のように TEG は変化しなかった。図 5B は漸増型 TEG 血腫に人トロンビン 50 単位/ml を添加した 10 例の典型的 TEG の一例を示す。漸増型 TEG 例で、r は混合前の値 20~40 分 (31.4 ± 8.3 分) が 1.0~15.0 分 (10.4 ± 3.0 分) に短縮し, k は測定不能であった。ma は 2.0~4.0 mm (3.0 ± 0.9 mm) でもとの値と差をきたさなかった。図 5C は磷酸緩衝液に

人フィブリノーゲン 100 mg/ml と人トロンビン 50 単位/ml 混合液を加えた TEG を示す。この TEG 各要素は、r, 20 分； k 測定不能； ma, 18 mm； FLR 0 であった。図 5D は直線型 TEG 血腫に人フィブリノーゲン 100 mg/ml と人トロンビン 50 単位/ml 混合液を加えた 3 例の典型的一例の TEG を示す。3 例いずれも、添加以前の直線型 TEG に比べ、ma は増加し凝固活性

は上昇した。磷酸緩衝液に添加した TEG に比べ、この TEG の r は短縮しているが ma は縮小した。各 TEG 要素の r は 3~11 分 (5.0 ± 3.5 分), k は測定不能, ma は 12~19.5 mm (15.7 ± 3.3 mm), FLR は 0 であった。図 5E は漸増型 TEG 血腫に人フィブリノーゲンと人トロンビン混合液を加えた 1 例の TEG を示す。TEG の各要素 r は 11 分, k は測定不能, ma は 20

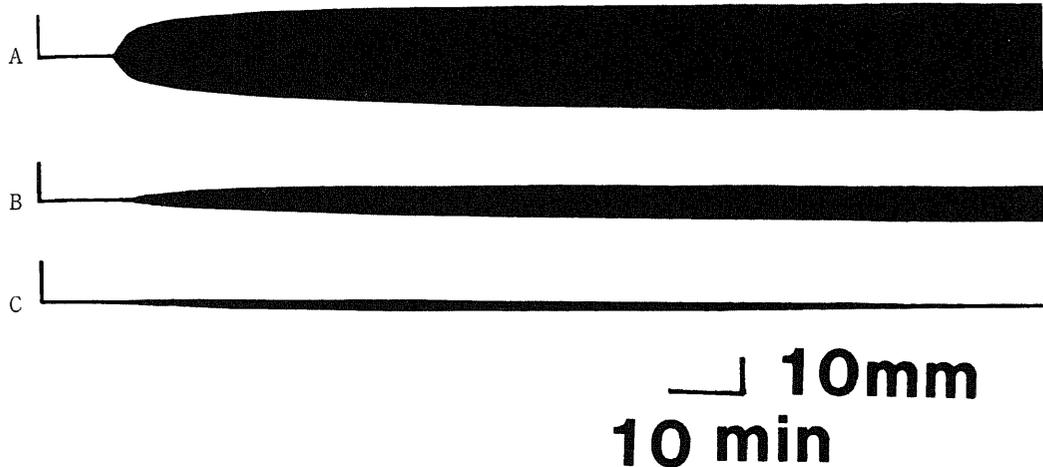


Fig. 4. Effects of addition of human fibrinogen on the thrombelastogram (TEG) of chronic subdural hematoma fluid. The human fibrinogen concentration is 100 mg/ml (A), 50 mg/ml (B), and 20 mg/ml (C).

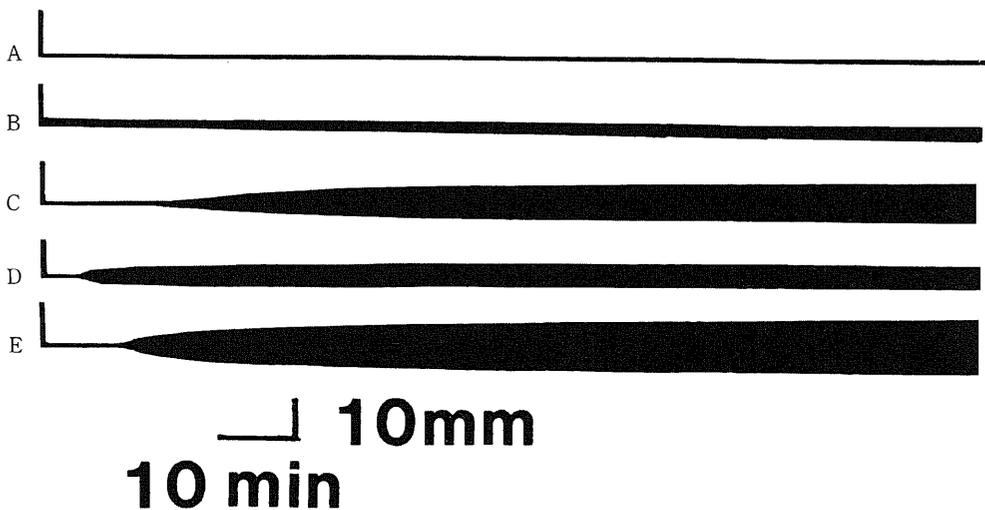


Fig. 5. Effects of addition of human thrombin or fibrinogen on the thrombelastogram (TEG) of chronic subdural hematoma fluid. The concentration of human thrombin and human fibrinogen is 50 unit/ml, 100 mg/ml, respectively. The human thrombin is mixed with linear type (A), increasing type (B). Human thrombin and human fibrinogen solution is mixed with phosphate buffer solution (C), linear type (D), and increasing type (E).

mmで、直線型 TEG 血腫に人フィブリノーゲンを加えた TEG より大きく、FLR は 0 であった。

表 6 の上の三段は、漸増型 TEG 血腫に人フィブリノーゲン、人トロンビン、人フィブリノーゲンと人ト

Table 6. TEG components on addition of coagulation factors to chronic subdural hematoma fluid.

components	r	k	ma	FLR
fibrinogen	↓	N	↑	→
fibrinogen + thrombin	↓	N	↑	→
thrombin	↓	N	→	→
heparin	N	N	↓	→
protamine sulphate	↓	N	→	→
platelets	↓	N	↑	→

Symbols : ↓, decrease ; ↑, increase ; →, unchange ; N, unable to measure.

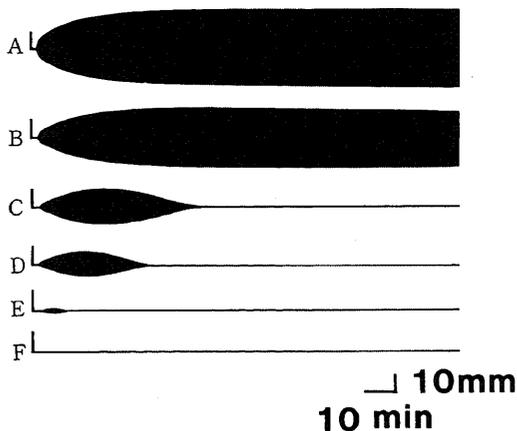


Fig. 6. Effects of addition of plasmin on the thrombelastgram (TEG) of venous blood. The concentration of plasmin is as follows ; 0 cu/ml (A) ; 4 cu/ml (B) ; 6 cu/ml (C) ; 8 cu/ml (D) ; 12 cu/ml (E) ; and 24 cu/ml (F).

Table 7. TEG components on addition of the fibrinolytic factors to chronic subdural hematoma fluid

components	r	k	ma	FLR
plasmin	→	↑	↓	↑
urokinase	→	↑	↓	↑

Symbols ; ↓, decrease ; ↑, increase ; →, unchange ; N, unable to measure.

ロンビンの混合液を添加した時の TEG 各要素 r, k, ma, FLR の変化の傾向を示す。人フィブリノーゲンおよび人フィブリノーゲンと人トロンビンの混合液を添加した TEG では、漸増型 TEG に比べ、r が短縮し ma は増加し凝固活性が高まり、線溶活性 FLR の増加は認めなかった。トロンビンを添加した TEG では、r のみが短縮しその他の k, ma, FLR は変化しなかった。

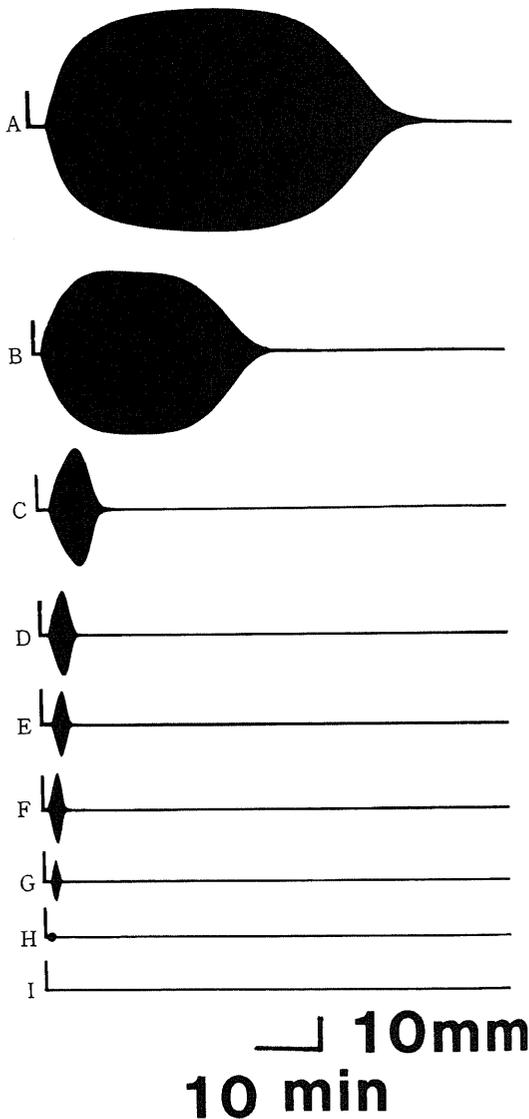


Fig. 7. Effects of addition of urokinase on the thrombelastgram (TEG) of venous blood. The concentration of urokinase is as follows ; 300 unit/ml (A) ; 600 unit/ml (B) ; 1000 unit/ml (C) ; 2000 unit/ml (D) ; 3000 unit/ml (E) ; 6000 unit/ml (F) ; 10000 unit/ml (G) ; 12000 unit/ml (H) ; and 24000 unit/ml (I).

3. 血腫とヘパリン, 硫酸プロタミン, および濃厚血小板

直線型 TEG 血腫 27 例と漸増型 TEG 血腫 10 例について, ヘパリン, 硫酸プロタミン, および濃厚血小板を血腫に添加して, TEG を測定した. 直線型 TEG 症例では, ヘパリン, 硫酸プロタミン, および濃厚血小板のいずれの添加でも TEG に変化なく直線型 TEG のままであった.

表 6 の下の三段は, 漸増型 TEG 血腫にヘパリン, 硫酸プロタミン, および濃厚血小板を添加した時の TEG 各要素の変化を示す. ヘパリン添加で, 漸増型 TEG は直線型 TEG となり微少な凝固活性は完全に抑制され, $ma = 0$, r, k および FLR は測定不能であった. 硫酸プロタミン添加で, 漸増型 TEG は変化しなかった. 濃厚血小板添加で, 漸増型 TEG の r は 10~30 分 (21.0 \pm 5.0 分) に短縮し, ma は 2~6 mm (3.6 \pm 1.5 mm) に増加し, k は測定不能で, FLR は 0 であった.

IV. TEG に及ぼす線溶系薬剤の効果

1. 静脈血 TEG へのプラスミンの効果

図 6 は正常人静脈血にプラスミンを加えた TEG の一例を示す. A~F の順にプラスミン濃度が 0, 4, 6, 8, 12, 24 cu/ml と増加するにつれて静脈血 TEG は ma が減少し, 濃度 8 cu/ml (C) から完全線溶 (FLR 100%) を示し, 濃度 24 cu/ml (F) では直線型 TEG を示した.

表 7 の上段は, プラスミン添加による静脈血 TEG の各要素 r, k, ma, FLR の変化を示す. r は変化せず, k が延長し, ma が減少し, FLR は上昇した.

2. 静脈血 TEG へのウロキナーゼの効果

図 7 は正常人静脈血にウロキナーゼを加えた TEG の一例を示す. A~I の順にウロキナーゼ濃度が 0.3,

0.6, 1, 2, 3, 6, 10, 12, 24 \times 1000 単位/ml と増加するにつれて, 静脈血 TEG が減少し, 濃度 300 単位/ml (A) から完全線溶 (FLR 100%) を示し, 濃度 24000 単位/ml (I) では直線型 TEG を示した.

表 7 の下段は, ウロキナーゼ添加による静脈血 TEG の各要素 r, k, ma, FLR の変化を示す. 各要素の変化の傾向はプラスミンと同じで, r は変化せず, k が延長し, ma が減少し, FLR は上昇した.

3. 血腫 TEG へのウロキナーゼの効果

直線型 TEG 血腫 10 例と漸増型 TEG 血腫 10 例に, ウロキナーゼ 300 単位/ml を加えて TEG を測定した. いずれの型の血腫でも全てが直線型 TEG を示した.

図 8 は漸増型 TEG 血腫にウロキナーゼを添加した TEG の代表例を示す. 図 8 の A は漸増型 TEG を B, C, D, E, はそれぞれ 50, 100, 200, 300 単位/ml のウロキナーゼを加えた TEG を示す. ウロキナーゼ濃度を B~E と増加すると, TEG の ma は減少し, r は延長し, 漸増型 TEG 血腫内に線溶が起こった.

V. 血腫と血腫症例静脈血の等量混合液 (以後, 血腫静脈血混合液と略記) の TEG

1. 血腫 TEG と血腫静脈血混合液 TEG

図 9 の上三段は直線型 TEG 血腫 10 例の典型例で, 下三段は漸増型 TEG 血腫 5 例の典型例である. それぞれ上から順に血腫 TEG, 磷酸緩衝液と血腫症例静脈血の等量混合液の TEG, および血腫静脈血混合液 TEG を示す. 従って, A は直線型 TEG, B は直線型 TEG 症例磷酸緩衝液静脈血等量混合液の TEG, C は直線型 TEG 血腫と静脈血混合液 TEG, D は漸増型 TEG, E は漸増型 TEG 症例の磷酸緩衝液静脈血等量混合液の TEG, F は漸増型 TEG 血腫と静脈血混合液

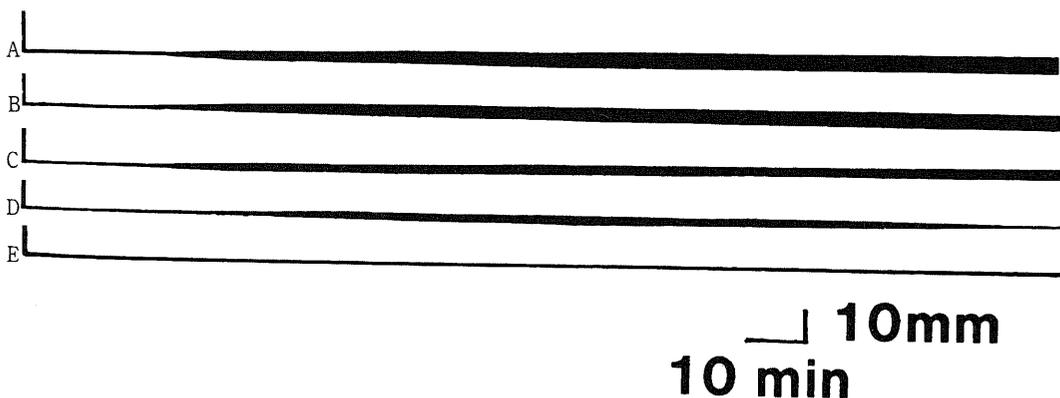


Fig. 8. Effects of addition of urokinase in the increasing type thrombelastgram (TEG) (A). The concentration of urokinase is as follows ; 50 unit/ml (B) ; 100 unit/ml (C) ; 200 unit/ml (D) ; and 300 unit/ml (E).

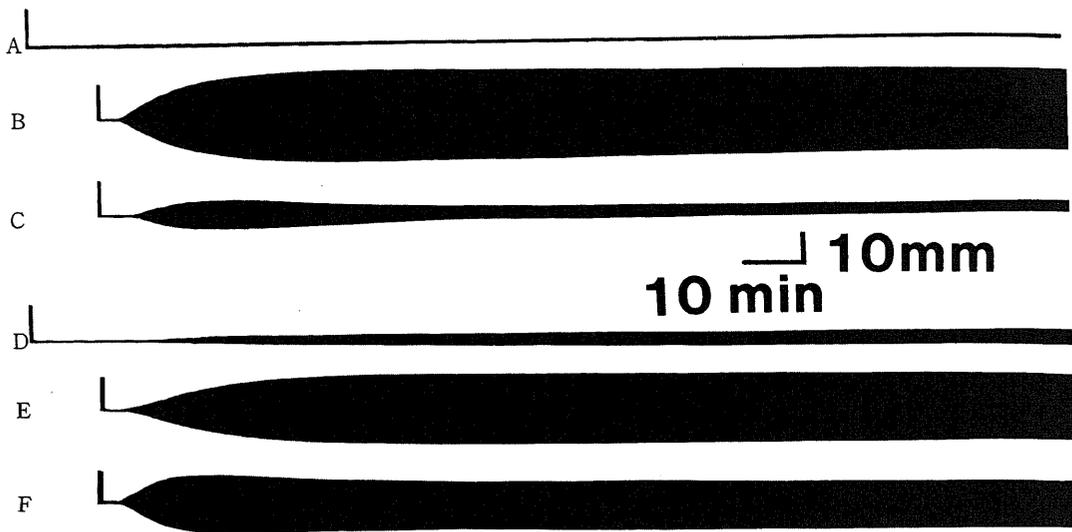


Fig. 9. The thrombelastogram (TEG) of chronic subdural hematoma fluid and the mixed fluid with hematoma fluid and venous blood in the same case. Linear type hematoma (A) ; the venous blood of the case with linear type hematoma (B) ; the venous blood and linear type hematoma fluid (C) ; increasing type hematoma (D) ; the venous blood of case with increasing type hematoma (E) ; and the venous blood and increasing type hematoma fluid (F).

Table 8. TEG of the fluid mixed with chronic subdural hematoma fluid and venous blood

	control	chronic subdural hematoma
cases	15	15
r (min)	8.2±3.6	6.0±2.1
k (min)	16.6±13.1	11.2±6.3
ma (mm)	28.4±10.1	14.4±8.6*
FLR (%)	9.5±3.4	28.4±16.8*

Control fluid is mixed phosphate buffer solution with venous blood. Values are mean ± S.D. * $p < 0.05$, vs. control fluid by Student's or Welch's t-test.

の TEG を示す。図 9 の A, B, C に示すごとく、直線型 TEG 血腫は静脈血を加えることで、ma と FLR が上昇し、線溶昂進の TEG のパターンに変化した。図 9 の D, E, F に示すごとく、漸増型 TEG 血腫は静脈血を加えることで、ma と FLR が上昇し、線溶活性が高まった。いずれの型においても、磷酸緩衝液静脈血等量混合液の TEG に比べ、血腫静脈血混合液 TEG の ma は減少し、FLR は増加した。

表 8 は磷酸緩衝液静脈血等量混合液 15 例と、血腫静脈血混合液 15 例の、TEG の各要素を示す。血腫静脈血混合液の ma, 14.1 ± 8.6 mm は磷酸緩衝液静脈血等

量混合液の ma, 28.4 ± 10.1 mm より有意に低く、血腫静脈血混合液の FLR, $28.4 \pm 16.8\%$ は磷酸緩衝液静脈血等量混合液の FLR, $9.5 \pm 3.4\%$ より有意に高い事より、血腫静脈血混合液では、凝固が抑制され線溶が昂進している事が証明された。血腫静脈血混合液 TEG の r, 6.3 ± 2.1 分は磷酸緩衝液静脈血等量混合液の r, 8.2 ± 3.6 分より短い傾向を示した。k は ma が 20 mm に達した症例は 2 例しかなく 11.2 ± 6.3 分で磷酸緩衝液静脈血等量混合液の k, 16.6 ± 13.1 分と差を認めなかった。

2. 血腫静脈血混合液 TEG に及ぼすトラネキサム酸の効果

図 10 は血腫静脈血混合液にトラネキサム酸を加えた 20 例の TEG の一例を示す。A は磷酸緩衝液静脈血等量混合液の TEG を示す。B~E は、順に血腫に 0, 25, 50, 100 mg/ml の濃度のトラネキサム酸を添加した TEG を示す。トラネキサム酸の濃度を増やすに連れ、血腫静脈血混合液の凝固活性 ma が高まり、線溶活性 FLR は減少した。

図 11 は血腫静脈血混合液の TEG 各要素 r, k, ma, FLR のトラネキサム酸 0, 25, 50, 100 mg/ml の濃度毎の変化を示すグラフである。トラネキサム酸の濃度を上げると、r は短縮し k と ma は増加を来し、血腫静脈血混合液の凝固活性が上昇し、FLR は低下し、線溶活性が阻害された。血腫静脈血混合液 TEG の要素

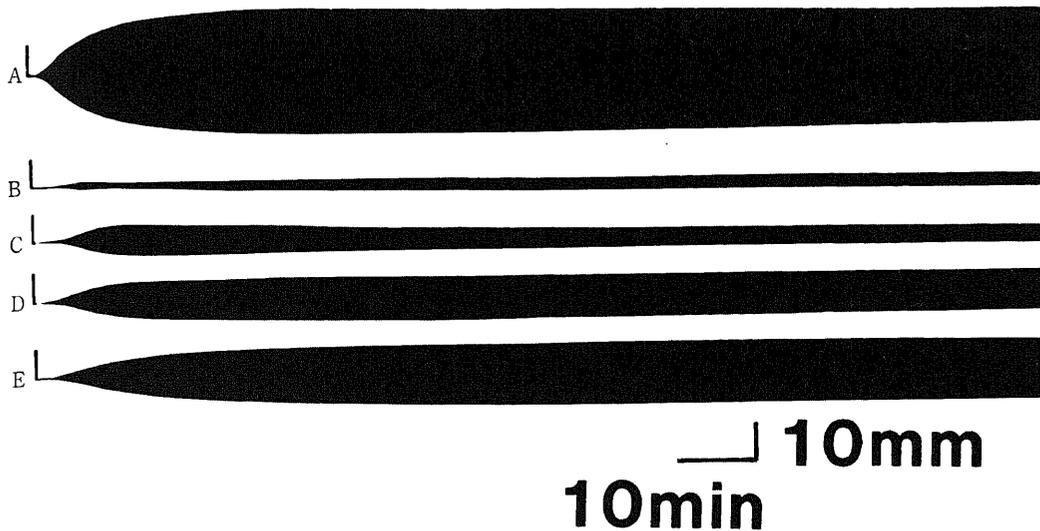


Fig. 10. Effects of addition of tranexamic acid on the thrombelastogram (TEG) of the mixed fluid with hematoma fluid and venous blood in the same case. Phosphate buffer solution and venous blood (A). The concentration of tranexamic acid is as follows: 0 mg/ml (B); 25 mg/ml (C); 50 mg/ml (D); and 100 mg/ml (E).

は各トラネキサム酸濃度 0, 25, 50, 100 mg/dl の順に, r は 6.13 ± 1.60 分, 5.50 ± 1.12 分, 4.88 ± 1.08 分, 4.06 ± 1.44 分で, k は 2.0 分, 4.17 ± 1.55 分, 4.33 ± 2.25 分, 5.42 ± 2.14 分で, ma は 18.13 ± 11.63 mm, 28.38 ± 13.37 mm, 35.75 ± 15.17 mm, 41.25 ± 21.81 mm で, FLR は $50.74 \pm 30.56\%$, $27.66 \pm 11.65\%$, $17.82 \pm 6.14\%$, $8.26 \pm 3.12\%$ であった。

考 察

血液の凝固反応では、フィブリノーゲンはトロンビンの作用で可溶性のフィブリンモノマーに、フィブリンモノマーは活性化凝固XIII因子の作用で不溶性の重合フィブリンになり、血小板が加わってフィブリン塊となり、血球が取り込まれて凝血塊となる。線溶反応では、フィブリノーゲンを分解する現象を一次線溶と呼び、凝固の進行過程で形成されるフィブリンを分解する現象を二次線溶と呼ぶ。TEGは、検体の凝固系と線溶系を同時に連続して、かつ1～2時間に観察できる特徴がある。血液のTEGは凝固過程で発生する血小板凝集を伴った不溶性重合フィブリンの弾性度を振幅の大ききで示し、TEGの各要素は凝固因子および線溶因子の量またはその活性の変動に応じて一定のパターンで変化する。凝固因子について、フィブリノーゲンの減少により、血液のTEGの要素の r と k は延長し、 ma は減少し、FLRは不変である²³⁾。血小板の減少で、血液TEGの r と k が延長し、 ma が減少し、

FLRは不変である²⁴⁾。血友病のトロンビン活性低下で、血液TEGの r は延長し、他の要素は変化しない²⁴⁾。一方、フィブリノーゲン添加あるいは血小板の添加で r と k は短縮、 ma は増加する。トロンビンの添加で r のみが短縮する。FLRは、これらのいずれの添加でも変化しない²⁵⁾。これに対し、線溶因子として、牛フィブリノーゲン液にプラスミンおよびウロキナーゼを添加すると、 r は不変、 k が延長し、 ma が減少し、FLRは増加する²⁶⁾。

慢性硬膜下血腫内容液のTEGはその80%が直線型を示し、 ma は0であり、その20%が漸増型TEGを示し、 r は延長し ma は極めて小さく、漸増型TEG血腫は常温6～12時間で直線型TEGとなる。これに対し、血腫患者静脈血のTEGで、凝固線溶活性は全例正常であった。したがって慢性硬膜下血腫では全身的ではなく局部的凝固線溶活性が異常であった。

一般に、血液のTEGが直線型を示す疾患として、急性前骨髄性白血病に併発したフィブリノーゲンが減少する広範血管内凝固症候群が知られている²⁷⁾。広範血管内凝固症候群は消耗性凝固障害とも呼ばれ、凝固の異常な昂進によるフィブリノーゲン、血小板、プロトロンビンなどの凝固因子の消耗減少により、重篤な出血傾向をきたす症候群である。漸増型TEGのごとくTEGの r 値が延長し ma 値が著減する疾患は、凝固因子の減少の例として、先天性無フィブリノーゲン血症、血小板減少症²⁵⁾²⁶⁾、トロンビン活性が減少する血友

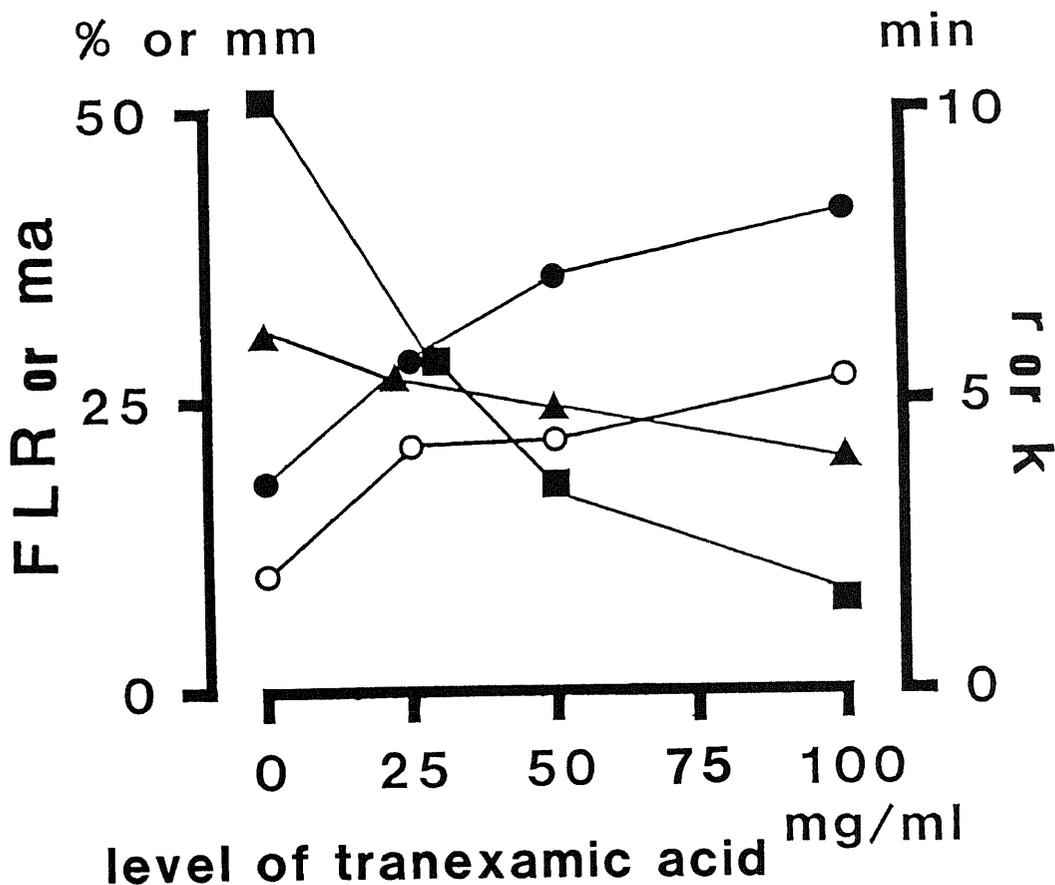


Fig. 11. Influence of the level of tranexamic acid on thrombelastogram. The right ordinate indicates reaction and coagulation time (min), while the left ordinate does maximum amplitude (mm) and fibrinolysis rate (%). Abscissa indicates the concentration of tranexamic acid. Symbols: triangle, reaction time, r; open circle, coagulation time, k; closed circle, maximum amplitude, ma; square, fibrinolysis rate, FLR.

病²⁰⁾, 凝固抑制例としてヘパリンなどの抗凝固剤の使用²⁰⁾, 線溶昂進の例として急性白血病や前立腺癌²⁴⁾, などが知られている。

直線型 TEG は, r 値の著明な延長あるいは ma 値の著減と解される。TEG の原理から, r 値の延長は, 血腫のトロンビン活性の障害, フィブリノーゲンの減少および血小板の減少を示し, ma の著減は, 血腫内のフィブリノーゲンの減少, 重合以前のフィブリンモノマーの溶解消失, あるいはフィブリンの重合の障害を示す。血腫が直線型 TEG を示す原因として, 凝固と線溶にわけて整理すると, 1) 凝固因子の減少, 2) 凝固抑制因子の増大, 3) 一次線溶昂進によるフィブリノーゲンの減少, 4) 二次線溶昂進による, 凝血塊を形成前のフィブリンの溶解による減少, が想定される。以後, 血腫が直線型 TEG を示す原因を上記の 1)

～4) の順番に検討する。

血腫が直線型 TEG を示す原因は, 第一に凝固消耗による凝固因子フィブリノーゲン, 血小板, トロンビン活性の減少が考えられた。すなわち, 血腫内容液の, フィブリノーゲンが 0～14.5 mg/dl であり, 血腫 TEG はフィブリノーゲン添加で凝固が起り ma が増加することより, 血腫はフィブリノーゲン減少状態である事が, TEG で確認された。血腫の血小板は 6.1 ± 2.6 万/ μ l と静脈血に比べ有意に低く, 血小板添加で漸増型 TEG の r は短縮し, ma は増加した。従って, 血腫内の血小板減少は血腫 TEG の r 延長と ma 減少の一因といえる。血腫 TEG はトロンビン添加で r が短縮する事実は, 血腫はトロンビン活性の低下を示唆する。

血腫が直線型 TEG を示す第二の原因として, 凝固

抑制因子 FDP の増大が考えられた。すなわち、血腫の FDP 40~20480 $\mu\text{g/ml}$ (平均 2896 $\mu\text{g/ml}$) と高濃度で、FDP には、抗トロンビン作用、フィブリン重合阻止作用、血小板凝集阻止作用などの凝固抑制作用が知られている^{29)~31)}。慢性硬膜下血腫の血腫内容液の凝固活性を FDP が抑制している可能性がある。血腫にヘパリンに拮抗する硫酸プロタミンを加えても TEG は、血腫 TEG は変化せず、ヘパリンの関与は否定される。

血腫が直線型 TEG を示す第三の原因として、一次線溶昂進によるフィブリノーゲンの減少が挙げられる。実際、模擬実験で静脈血がプラスミン 24 cu/ml またはウロキナーゼ 24000 単位/ml の添加で直線型 TEG を示す。漸増型 TEG 血腫が室温保存でクエン酸ナトリウムで凝固が停止されているにもかかわらず、6~12 時間たつと直線型 TEG となる事実は、一次線溶の存在を示唆する。しかし、その程度は極めて小さいものである。

血腫が直線型 TEG を示す第四の原因として、二次線溶昂進によるフィブリンの減少が挙げられる。血腫 TEG がフィブリノーゲンの添加で凝固し、血腫内トロンビン活性の残存を示している事がこれを裏付ける。漸増型 TEG 血腫がウロキナーゼ添加で線溶活性を出現させる事実は、血腫中のプラスミンによる二次線溶の作用を示唆する。二次線溶昂進時には、一般に完全なフィブリン塊の溶解をみるとは限らず、線溶活性に応じて TEG の FLR が増加し、血腫静脈血混合液 TEG の線溶活性 28.4 \pm 16.8% は数値上で二次線溶昂進に合致する。

以上のごとく、血腫が直線型 TEG を来すために挙げられる 4 つの要因は、並存しているものであり、臨床上的漸増型 TEG を示す疾患の原因と同一である。漸増型 TEG 要素、r の延長、k 測定不能、ma の著しい減少、FLR=0 の変化が顕著になった場合に、直線型 TEG となると考えられる。本研究で、漸増型 TEG 血腫は直線型 TEG 血腫に比べ発症間近で、外膜が厚く、一日当りの出血量が多かった。この事実から、漸増型 TEG 血腫症例では、検体採取時に出血が続いていると考えられる。そのため、血腫は、凝固抑制と線溶昂進が働いて凝固因子が減少しても、凝固因子が血腫内容液に残るために漸増型 TEG を示すと考えられる。

臨床上で、血液が血腫の直線型 TEG となる要因を来す場合に、フィブリノーゲンの 50 mg/ml 以下の減少、血小板の 5 万/ μl 以下の減少、トロンビン活性の減少をきたす血友病、で自然出血を来す事は、よく知られている。FDP の抗トロンビン作用、フィブリン重合

阻止作用、血小板凝集阻止作用などの凝固抑制作用^{29)~31)}の為、血液に高濃度の FDP が存在すると、出血傾向が出現する。急性白血病や前立腺癌は線溶昂進のために固まらない出血を来す。これらの事実から、血腫が直線型 TEG を来す要因は、血腫内に出血を起こし、慢性硬膜下血腫の増大機序として働くと考えられる。

慢性硬膜下血腫は、血腫内の凝固因子の減少、高濃度 FDP による凝固抑制作用、およびプラスミノーゲンやプラスミノーゲンアクチベーターによる線溶昂進、のため持続的または断続的に出血し、被膜の血管透過性昂進による浸出および漏出⁹⁾と、膠質浸透圧^{9)⑧)}が加わって増大していくと考えられる。

結 論

慢性硬膜下血腫 44 例 50 例について、血腫症例静脈血、血腫内容液、凝固系および線溶系薬剤と血腫の混合液、および血腫内容液と血腫症例静脈血の等量混合液の TEG 測定と、血腫内容液の FDP と一日当りの出血量の測定により、血腫内容液の凝固活性と線溶活性を分析し、慢性硬膜下血腫の増大機序について検討した。

1. 慢性硬膜下血腫症例静脈血の TEG の r, k, ma, FLR から患者静脈血の凝固線溶活性は正常であった。

2. 慢性硬膜下血腫の血腫内容液 TEG は、その ma 値により $ma < 1 \text{ mm}$ で全く凝固活性を示さず一直線の TEG を示す型 (直線型 TEG) と、ma が 1~4.5 mm の僅かだが凝固活性を示す型 (漸増型 TEG) の 2 型に分類でき、直線型 TEG の r, k, FLR 測定不能、漸増型 TEG の r, 31.4 \pm 8.3 min, k 測定不能、FLR=0 であり、凝固線溶の異常を示した。慢性硬膜下血腫の 50 例中 40 例 (40%) が直線型 TEG を示し、10 例 (20%) が漸増型 TEG を示した。漸増型 TEG 血腫は 6~12 時間の常温保存で総て直線型 TEG を示した。

3. 慢性硬膜下血腫内容液は、直線型 TEG 血腫ではフィブリノーゲン 0 mg/ml、血小板 10.2 \pm 3.2 \times 10⁴/ μl 、FDP 40~20480 $\mu\text{g/ml}$ (平均 2737 $\mu\text{g/ml}$)、漸増型 TEG 血腫ではフィブリノーゲン 0~14.5 mg/ml、血小板 6.8 \pm 1.7 \times 10⁴/ μl 、FDP 40~20480 $\mu\text{g/ml}$ (平均 3350 $\mu\text{g/ml}$)、を含み、凝固の抑制を示すと考えられた。

4. 漸増型 TEG 血腫症例の手術から発症までの期間は 5~35 日であり、直線型 TEG 血腫症例の 3~180 日に比べ、発症間近な症例が漸増型 TEG を示した。漸増型 TEG 血腫の外膜の厚みは 300~700 μm (525 \pm 125 μm) で、一日の出血量は 2.7~9.0% (5.55 \pm 1.25%) であり、直線型 TEG 血腫の 75~700 μm

(279±159 μm), 0.1~4.7% (2.38±1.30%) と比較し, $p < 0.05$ で有意差があった。

5. 慢性硬膜下血腫内容液に人フィブリノーゲンを添加すると, 血腫 TEG は ma の増加, k の短縮, r の不変を示した。血小板の添加で ma は増加し, r は短縮し, k は測定不能であった。このことから, 血腫内フィブリノーゲン, 血小板の減少が TEG で証明され, 血腫静脈血混合液 TEG の ma, 14.1±8.6 mm は, 磷酸緩衝液と血腫症例静脈血の等量混合液 TEG の ma, 28.4±10.1 mm の約半分である事から, 血腫は凝固が抑制されていると考えられた。血腫 TEG はフィブリノーゲン濃度 20 mg/ml の添加で, 線溶活性 100% を示した。

6. 直線型 TEG はヘパリン, 硫酸プロタミンおよび血小板の添加で変化を示さなかった。漸増型 TEG はヘパリン添加で直線型 TEG となった。

7. 漸増型 TEG 血腫は, 血腫内容液に 200 単位/ml のウロキナーゼ添加すると線溶を示し, 300 単位/ml の添加で直線型 TEG を示し, この事はウロキナーゼで活性化されたプラスミノーゲンの存在を示唆した。

8. 慢性硬膜下血腫 15 例で, 血腫静脈血等量混合液の TEG の線溶活性は FLR, 28.4±16.8% を示し, 静脈血の FLR, 9.5±3.4% に比し有意に高く, トラネキサム酸添加により抑制された。この事実から, 血腫内のプラスミノーゲンアクチベーターは, 静脈血のそれより高く血腫線溶昂進の一因と考えられた。フィブリノーゲン添加で血腫が凝固する事は血腫内にトロンビン活性残存を示し, 血腫が凝血塊を含む事と合わせ, 慢性硬膜下血腫は二次線溶昂進にあると考えられた。

以上より, この血腫内容液の凝固抑制と二次線溶昂進が血腫増大の要因と考えられる。

謝 辞

稿を終えるに臨み, 終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師山本信二郎教授に深甚の謝意を表します。また, 本研究の遂行に当り適切なる御指導と御助言を頂きました伊藤治英助教授他教室員の方々に深く感謝いたします。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医長の諸先生方に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Virchow, R.: Das Haematoma der Dura Mater. Verhand. d. Physiol. Med. Gesellsch. z. Wurzburg., 7, 134-142 (1857).
- 2) Trotter, W.: Chronic subdural hemorrhage of traumatic origin, and its relation to pachymeningitis haemorrhagica interna. Br. J. Surg., 2, 271-291 (1914).
- 3) Putnam, T. J. & Cushing, H.: Chronic subdural hematoma. Its pathology, its relation to pachymeningitis hemorrhagica and its surgical treatment. Arch. Surg., 11, 329-393 (1925).
- 4) Munro, D.: Cerebral subdural hematoma. A study of three hundred and ten verified cases. New Eng. J. Med., 227, 187-195 (1942).
- 5) Gardner, W. J.: Traumatic subdural hematoma. With particular reference to the latent interval. Arch. Neurol. Psychiat., 27, 847-858 (1932).
- 6) Zollinger, R. & Gross, R. E.: Traumatic subdural hematoma. An explanation of the late onset of pressure symptoms. J. A. M. A., 103, 245-249 (1934).
- 7) 下地 隆: 慢性硬膜下血腫の膠質浸透圧. 十全医会誌, 94, 724-733 (1985).
- 8) 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).
- 9) 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. 脳外, 2, 239-242 (1973).
- 10) Ito, H., Yamamoto, S., Saito, K., Ikeda, K. & Hisada, K.: Quantitative estimation of hemorrhage in chronic subdural hematoma using ⁵¹Cr erythrocyte labeling method. J. Neurosurg., 66, 862-864 (1987).
- 11) Bergström, M., Ericson, K., Levander, B., Svenden, P.: Computed tomography of cranial subdural and epidural hematoma. Variation of attenuation related to time and clinical events such as rebleeding. J. Comput. Assist. Tomogr., 1, 449-455 (1977).
- 12) 小林 端: 慢性硬膜下血腫の成因に関する研究. 特に繊維素溶解現象との関係について. 名市大医誌, 19, 214-233 (1968).
- 13) Ito, H., Komai, T. & Yamamoto, S.: Fibrin and fibrinogen degradation products in chronic subdural hematoma. Neurol. Med., Chir. (Tokyo), 15, 51-55 (1975).
- 14) Ito, H., Yamamoto, S., Komai, T., Mizukoshi, H.: Role of hyperfibrinolysis in the etiology of chronic subdural hematoma. J. Neurosurg., 45, 26-31 (1976).
- 15) Ito, H., Komai, T. & Yamamoto, S.: Fibrinolytic enzyme in the lining walls of chronic subdural hematoma. J. Neurosurg., 48, 197-200 (1978).
- 16) 前田 優: 慢性硬膜下血腫の血腫内容の線溶活

- 性-ユーグロブリン分画線溶時間測定-。十全医会誌, 93, 228-241 (1984).
- 17) Weir, B. & Gordon, P.: Factors affecting coagulation: Fibrinolysis in chronic subdural fluid collections. *J. Neurosurg.*, 58, 242-245 (1983).
- 18) Leonard, J. H., Szeto, I. L. & Curiel, D. C.: Subdural hematomas in patients undergoing hemodialysis. *Lancet*, 2, 239-240 (1969).
- 19) Dooley, D. M. & Perlmutter, I.: Spontaneous intracranial hematomas in patients receiving anticoagulation therapy. Surgical treatment. *J. M. M. A.*, 187, 396-398 (1964).
- 20) Kerr, C. B.: Intracranial hemorrhage in hemophilia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 27, 166-173 (1964).
- 21) 永富裕文: 慢性硬膜下血腫の研究. II. 血腫被膜および内容の形態学的物理化学的研究. 福岡医誌, 62, 917-926 (1971).
- 22) Hartert, H.: Blutgerinnungs-studien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin. Wschr.*, 26, 577-583 (1948).
- 23) 白川 充: Thrombelastographyとその臨床的意義. 臨床病理, 22, 545-551 (1974).
- 24) Nicola, P. M. D. & Mazzetti, G. M. M. D.: Evaluation of a partially purified preparation of a circulating plasminogen activator. *Trombos. Res.*, 8, 275-284 (1976).
- 25) 大羽悠香: Thrombelastographに依る血液凝固の研究. 大阪大医誌, 11, 4957-4967 (1959).
- 26) Astrup, T. & Egebald, K.: Thrombelastographic patterns produced by fibrinolytic agents incorporated in fibrin. *Am. J. Physiol.*, 209, 84-94 (1965).
- 27) 坪倉篤雄: Thrombelastographからみた血液凝固異常. 臨床病理, 19, 544-553 (1971).
- 28) Lee, B. Y. M. D., Taha, S. M. D., Tranior, F. S. Ph. D., Kavnir, D. D. Eng. & MacCann, W. J. M. D.: Monitoring heparin therapy with thrombelastography and activated partial thromboplastin time. *World J. Surg.*, 4, 323-330 (1980).
- 29) Marder, V. J. & Sulman, N. P.: High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin. *J. Biol. Chem.*, 244, 2120-2124 (1969).
- 30) Larrieu, M. J., Rigollot, C. & Marder, V. J.: Comparative effects of fibrinogen degradation products D and E on coagulation. *Br. J. Haemat.*, 22, 719-733 (1972).
- 31) Kowalski, E., Kepec, M. & Wegrzynowicz, Z.: Influence of fibrinogen and fibrin degradation products (FDP) of platelet aggregation adhesiveness and viscous metamorphosis. *Throm. Haemostas.*, 10, 406-423 (1963).

Coagulability and Fibrinolytic Activity of Chronic Subdural Hematoma Content—Investigation by Thrombelastograph— Makoto Kimura, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-J. *Juzen Med. Soc.*, 96, 1113–1128 (1987)

Key words: chronic subdural hematoma, coagulability, fibrinolytic activity, thrombelastograph, growing mechanism of chronic subdural hematoma

Abstract

The growing mechanism of chronic subdural hematoma (CSH) was investigated in 44 cases (50 hematomas) with particular attention to coagulability and fibrinolytic activity using thrombelastograph (TEG). Reaction time (r), coagulation time (k), maximum amplitude (ma), fibrinolytic rate (FLR), were measured by TEG. Fibrinogen and fibrin degradation products (FDP) and daily hemorrhage of hematoma content were determined. The TEG of venous blood in the cases with CSH showed normal patterns. The TEG of hematoma was classified into two types, linear type ($ma < 1 \text{ mm}$; r, k, FLR, unable to be measured) and increasing type ($1 \text{ mm} \leq ma \leq 4.5 \text{ mm}$; r, $31.4 \pm 8.3 \text{ min}$; k, unable to be measured; FLR=0). The TEG in increasing type hematoma showed linear type within twelve hours after taking hematoma fluid on operation. FDP ranged

from 40 to 20480 $\mu\text{g/ml}$ (mean 2737 $\mu\text{g/ml}$) and daily hemorrhage was $2.38 \pm 1.30\%$ in the linear type. FDP ranged from 40 to 20480 $\mu\text{g/ml}$ (mean 3350 $\mu\text{g/ml}$) and daily hemorrhage was $5.55 \pm 1.25\%$ in the increasing type. Following the addition of fibrinogen, the TEG of hematoma showed increase of ma, shortening of r, no change in k, no change in FLR. However, following the addition of platelets, the TEG showed increase of ma, shortening of k, no change in r, no change in FLR. In the TEG of both of linear type and increasing type, FLR showed 100% by addition of fibrinogen (20 mg/ml). Increasing type hematoma showed FLR of 100% by addition of urokinase (200 unit/ml) and showed linear type TEG by addition of urokinase (300 unit/ml). FLR of hematoma mixed with venous blood in the cases with CSH was $28.4 \pm 16.8\%$, and was higher than FLR of normal values of venous blood ($9.5 \pm 3.4\%$). Moreover, ma was 14.1 ± 8.6 mm, half of ma of phosphate buffer solution mixed with venous blood (28.4 ± 10.1 mm). In the TEG of fluid mixed with CSH and venous blood in the same case, FLR was decreased and ma was increased by addition of tranexamic acid. These data indicate that inhibition of coagulation and hyperfibrinolysis plays a role in the growing mechanism of chronic subdural hematoma.