

Fibrinolytic Activity in Chronic Subdural Hematoma－Euglobulin Clotlysis Time of Contents of 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/2297/7717

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—

金沢大学大学院医学研究科脳神経外科学講座 (主任：山本信二郎教授)

前 田 優

(昭和59年2月4日受付)

慢性硬膜下血腫における血腫の増大因子、特に血腫内線溶活性について、成人慢性硬膜下血腫症例32例(両側性血腫5例を含む)を検索した。ユーグロブリン線溶時間(線維素溶解時間, fibrin clotlysis time, 以下FCTと略), プラスミン活性およびプラスミノゲン活性を測定した。患者血漿のFCTは全例正常範囲内であった。血漿のFCTと血腫と血漿を等量混合したFCTの比をFCTRとし、FCTRが100%を越えれば、血腫内の線溶活性は亢進していると言える。FCTRが100%を越える症例は40%であり、全体としては24-335%(110±85%, 平均±標準偏差)であった。症状発現より30日以内に手術した症例の平均FCTRは152±87%であり、一方、31日以降に手術した症例のそれは76±48%と低下の傾向を示した。重篤な神経脱落症状を示す症例のFCTRは145±107%であり、痴呆症例では45±11%であった。CTスキャン上、X線高吸収値を示す症例のFCTRは152±65%であり、X線低吸収値を示す症例では43±10%であった。血腫中の凝血塊で測定したFCTRは組織プラスミノゲンアクチベーターがフィブリンに吸着しているために190±88%と著明な高値を示した。12例の血腫においてプラスミン活性を測定し、静脈血中では測定されなかったプラスミンが0.3±0.23 cu/ml測定された。アンチプラスミン活性は静脈血中より低く、プラスミノゲン活性とFCTRは逆相関の傾向を示した。血腫中ヘモグロビンと静脈血中のそれとの比が0.4-1.0においては平均FCTRは高値を示した。FDPとFCTRとは相関関係は認められなかった。硬膜下水腫5例のFCTRは151±41%であり、出血し易く慢性硬膜下血腫への移行を示唆した。

以上の結果より、血腫内線溶活性亢進は血腫増大の重要な因子であることが示唆され、FCTRはFDPより血腫内線溶活性を示す適格な指標であると言える。

Key words Chronic subdural hematoma, Growing mechanism,
Fibrin clotlysis time, Fibrinolysis

慢性硬膜下血腫は、一般に認むべき外傷を欠くかあるいは軽微な頭部外傷後にある期間の無症状期を経てから意識障害、頭痛、嘔吐など頭蓋内圧亢進症状や、片麻痺などの神経脱落症状をもって発症する。外傷性硬膜下血腫の定義についてはMcKissockの分類¹⁾に従い、外傷より3日以内のものを“急性”、4-20日のものを“亜急性”、21日以降のものを“慢性”と呼ぶ。しかし、いわゆる慢性硬膜下血腫は必ずしも急性硬膜下血腫の慢性化したものではなく、一般に別個の疾患として取り扱われる。慢性硬膜下血腫の好発部位は頭蓋内テント上であり、その内容は被膜に包まれ、多く

は流動性であるが、時に凝血塊を含むものもある。1857年Virchow²⁾は硬膜の炎症にもとづく硬膜内あるいは硬膜増殖部内の血管からの出血により血腫は増大するとした。また1914年Trotter³⁾は頭部外傷による架橋静脈の破綻により硬膜下腔に出血がおこり、硬膜とクモ膜よりそれぞれ外膜と内膜が形成されるとした。PutnamとCushing⁴⁾も詳細な病理学的検索を行い、硬膜側の被膜内の微細静脈瘤の破綻に血腫増大の機序を求めた。一方、1932年Gardner⁵⁾は浸透圧説を提唱し、血腫被膜は蛋白を通過し得ない半透膜の性質をもち、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

Fibrinolytic Activity in Chronic Subdural Hematoma—Euglobulin Clotlysis Time of Contents of Hematoma—Masaru Maeda, Department of Neurosurgery (Director: Prof. S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University.

するとした。Munro⁹⁾は310例の硬膜下血腫の検索を行い、慢性硬膜下血腫は被膜からの出血によると主張し、血腫が非流動性の症例は流動性の症例よりも死亡率が高いと報告した。また山本ら⁷⁾は⁵¹Cr 標識自家赤血球を用いて、血腫被膜よりの血腫内出血を証明した。さらに水腰⁸⁾は血腫被膜よりの浸出または漏出の重要性を指摘し、¹³¹I-RISA を血腫内に注入し、被膜の吸収作用の存在を示した。駒井ら⁹⁾¹⁰⁾は血腫外膜にプラスミノゲンアクチベーターである組織アクチベーターを証明し、血腫内への出血の原因として、局所線溶活性亢進の重要性を強調した。本研究は血腫内容液の線溶活性が血腫増大に如何なる影響を持っているかを検索する目的で行った。

対象および方法

1982年7月より1983年3月迄の金沢大学脳神経外科ならびに関連病院における成人慢性硬膜下血腫32症例(両側性血腫5例を含む)について、手術時に採取した血腫内容、硬膜、血腫被膜および同時に採血した患者静脈血を研究材料とした。32症例のうち男性は26人、女性は6人で、年齢は22才から87才にわたった。外傷の既往が明らかな症例は20例あった。手術はいずれも頭頂部近くに径4cmの小開頭を行い血腫除去および血腫腔内洗浄がなされた。その他、5例の硬膜下水腫についても同様な検査を行いコントロールとした。

1. 血腫内容中のヘモグロビン(以下Hbと略)とフィブリノゲン

Hbはコルター法にて測定し、患者静脈血中のHb量(以下BHbと略)と血腫内容液中のHb量(以下HHbと略)の比HHb/BHbを算出した。この値により血腫内容液がどの程度出血に由来しているかを知る指標とした。フィブリノゲンはトロンビン法(測定限界10mg/dl)を用いて測定した。

2. 血腫内容と患者血漿の線溶活性

流動性血腫(fluid type)は8例で、そのまま検体として用いた。凝血成分を含む血腫(mixed type)は28例で、このうち流動成分を検体としたのは26例、凝固成分を検体とし得たものは5例、うち2例は凝固成分のみを検体とした。これらを患者静脈血を検体としたものと比較検討した。

検体9容と3.8%(w/v)クエン酸ナトリウム液1容を混合し、3000rpmで10分間遠心した。上清0.25mlに5mlの冷却蒸留水を加え、1%(v/v)酢酸0.1mlでpH5.2に調整した。4℃に10分間放置した後に3000rpmで3分間遠心し、上清を捨てた。沈殿物をpH7.2、1/15Mリン酸緩衝液0.35mlで溶解し、検体

のユーグロブリン分画とした。検体のユーグロブリン分画は原則として次の4種類を作成した。患者血漿0.25mlより作成したもの、血腫内容0.25mlより作成したもの、血腫内容0.25ml+患者の血漿0.25mlより作成したもの、および患者血漿0.5mlより作成したもの。これらのユーグロブリン分画検体をフィブリン・クロットライシス・タイムレコーダー(利康商事社)にセットし、緩衝トロンビン(DADE社)50NIH/ml, 0.025mlを加え、透光度を1分毎に測定、記録した。同時にユーグロブリン分画線溶時間(fibrin clotlysis time 以下FCTと略)測定を開始した。透光度は検体凝固とともに減少し、凝固塊の溶解とともに増加し、その完成とともに一定となる時間をもって検体のFCTとした。さらに、上記の患者血漿のFCTと血腫加患者血漿のFCTの比(FCT rate, 以下FCTRと略)を算出し、血腫内容の線維素溶解能と患者末梢血中の線維素溶解能を比較した。すなわち

$$FCTR = \frac{A}{B} \times 100$$

A: 患者血漿のFCT

B: (血腫+患者血漿)のFCT

3. 血腫内容の線溶活性物質

血腫内容9容に3.8%(w/v)クエン酸ナトリウム液1容を加え混合し、3000rpmで10分間遠心し、上清を検体とし、プラスミン、プラスミノゲンおよびアンチプラスミン活性をPlasmin Test Kit(ミドリ十字社)を用いて定量した¹¹⁻¹⁴⁾。

a. 血腫内容中のプラスミン: 検体を0.1Mリン酸緩衝液(pH7.4)で20倍に希釈し、その2mlを<BDF(blue dextran fibrin)試薬>1バイアルに加えて、37℃で60分間恒温振盪した後、プロテアーゼ阻害物質(牛肺アプロニン)125単位(KIE)/2ml, 2mlにより反応を停止させた。これに0.1Mリン酸緩衝液2mlを加え、その濾液の625nmにおける吸光度を測定した。検量線より反応液中のプラスミン力価を読みとり、20倍したものを検体1ml当りのプラスミン活性(cu/ml)とした。

b. 血腫内容中のプラスミノゲン活性: 検体を0.1Mリン酸緩衝液で20倍に希釈し、その1mlを<BDF試薬>1バイアルに加えて、次いでウロキナーゼ(ミドリ十字社)600IU/ml, 1mlを加えた。37℃で60分間恒温振盪した後、プロテアーゼ阻害物質125KIE/2ml, 2mlにより反応を停止させた。0.1Mリン酸緩衝液2mlを加え、その濾液の625nmにおける吸光度を測定し、上記と同様の方法により、検体1ml当りのプラスミノゲン活性(cu/ml)とした。

c. 血腫内容中のアンチプラスミン活性: 検体を

0.1 M リン酸緩衝液で20倍に希釈し、その1mlを<BDF 試薬> 1バイアルに加え、さらにプラスミン溶液 (0.2 cu/ml, ミドリ十字社) を1ml加え、最終プラスミン力価を0.1 cu/mlとした。37°Cで60分間恒温振盪の後、プロテアーゼ阻害物質 125 KIE/2 ml, 2 mlを加え反応を停止させた。0.1 M リン酸緩衝液2 mlを加え、その溶液の625 nmにおける吸光度を測定し、検体中のアンチプラスミンが反応液中のプラスミン (力価: 0.1 cu/ml) をどの程度阻害するかにより、アンチプラスミン活性 (cu/ml) を算出した。

4. 血腫内容の FDP

FDP-Kit (Wellcome 社) を用い、赤血球凝集阻止反応により、32例について血腫内容のFDPを測定した。血腫内容2mlをトロンビンとトリプシン阻害物質を含む小試験管内へ注入し、フィブリノゲンを全てフィブリンに転化させ、同時にフィブリン分解を阻止した。この検体を37°Cで30分間恒温振盪した後、3000 rpmで5分間遠心した。この上清0.5 mlに吸収用羊赤血球を混和し、再び遠心を行い、非特異抗原を吸着除去した上清を検体とした。5倍希釈クエン酸緩衝液を用いて、各検体と標準フィブリノゲン液 (10 µg/ml) で、0.025 mlの倍々希釈系列をマイクロタイター用V型トレイ上に作製した。この希釈系列にフィブリンおよびFDPの共通抗原である抗フィブリノゲン血清溶解液を0.025 mlずつ滴下し、振盪混和後、4°Cに1時間放置しFDPを中和した。次いで各系列にフィブリノゲン感赤血球浮遊液を0.025 mlずつ滴下し、振盪し、4°Cに2時間放置後、赤血球反応像によりFDP濃度を判定した。判定はトレイの底にボタン状またはリング状を示す最終希釈を終末点とし、次式により検体の

FDPをフィブリノゲン値に換算して定量を行った。

$$\text{FDP 濃度 } (\mu\text{g/ml}) = A \times B$$

A: 測定感度 (µg/ml), 標準フィブリノゲン液の終末点におけるフィブリノゲン濃度

B: 希釈系数, 検体の終末点の希釈倍数

なお、各測定ごとに試薬、緩衝液および検体の完全さは対照を用いて確認した。

5. 血腫被膜の厚さ

血腫外側被膜と硬膜とを一塊にして採取したものをヘマトキシリン・エオジン (H-E) 染色を行い、血腫外側被膜の厚さを光学顕微鏡にてマイクロメータで測定した。

成 績

I. 慢性硬膜下血腫症例の静脈血と血腫内容の FCT

1. 静脈血: 慢性硬膜下血腫32例すべてにおいて血漿のFCTは2時間以上で正常範囲内であった。

2. 血腫および血漿と血漿の混合液: 図1-Aは、1症例につき、慢性硬膜下血腫のみより作成した検体は凝固せず、血漿0.25 ml, 0.5 mlより作成した検体のFCTはほぼ同じく3時間であり、血漿0.25 mlと血腫0.25 mlを混合した検体のFCTは4時間であり、したがってFCTRは75%であった症例である。また図1-BはFCTRが121%の症例を示す。

3. FCTRの分布: 32例の慢性硬膜下血腫と5例の硬膜下水腫のFCTRをヒストグラムで図2に示す。両側性の症例では片麻痺がある場合はその責任側のFCTRを、局在症状が明らかではない症例ではCTスキャン上大きい血腫側のFCTRを採用した。慢性硬膜

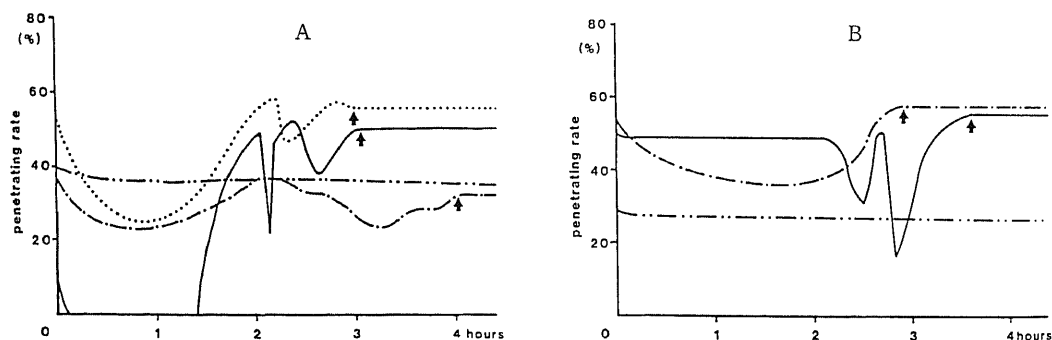


Fig. 1. Record of fibrin clotlysis time (FCT). Abscissa is time from start of FCT recorder. When fibrinolysis ended, penetrating rate of fibrin clot transmitted into plateau. This point is indicated by arrow. Used materials are shown in various lines as follows., plasma 0.5ml; —, plasma 0.25ml; - · - ·, chronic subdural hematoma 0.25ml; — · —, plasma 0.25ml + chronic subdural hematoma 0.25ml. A, a case of hypofibrinolysis; B, a case of hyperfibrinolysis.

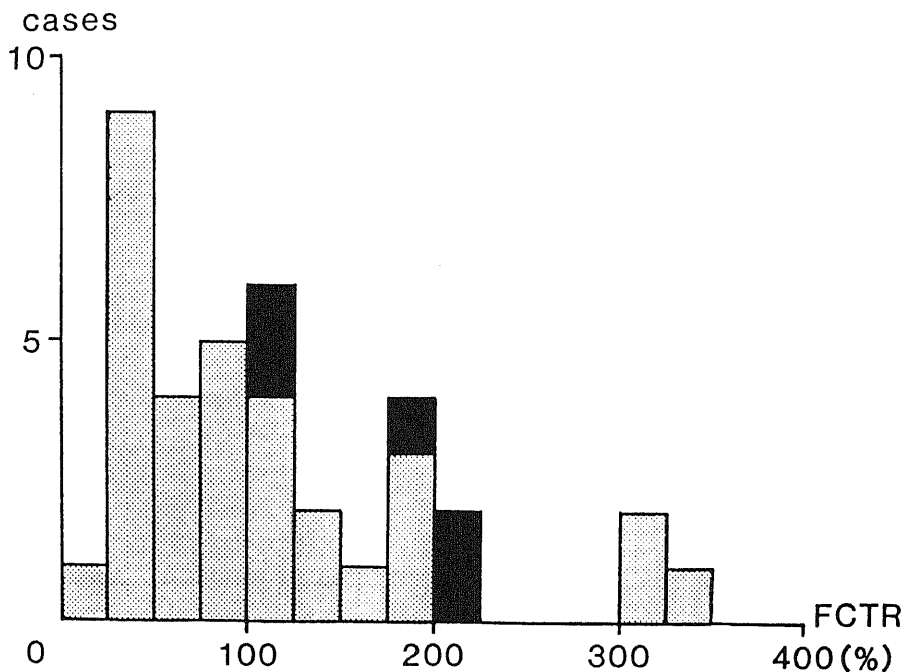


Fig. 2. Distribution frequency histogram of FCTR (fibrin clotlysis time rate) of chronic subdural hematoma and chronic subdural effusion. ▨, chronic subdural hematoma; ■, chronic subdural effusion.

下血腫 32 例の FCTR は 24–335%, ($110 \pm 85\%$, mean $\pm$ S. D.) (以下 mean $\pm$ S. D. を略) であり, バラツキの大きな母集団となった。このうち FCTR が 100% を越えたもの (109–335%), すなわち, 血腫内の線溶活性が自己静脈血より亢進していたものは 13 例 (40%) であり, 残り 19 例 (60%) は 100% 未満 (24–97%) であった。5 例の硬膜下水腫の FCTR は 115–218%, ($151 \pm 41\%$) でいずれも 100% 以上であった。

II. FCTR と臨床所見

1. 受傷および症状発現より手術までの期間と FCTR: 外傷の既往が明らかな症例 20 例について外傷から手術までの期間と FCTR との関係を図 3 に示す。24–335%, ($116 \pm 88\%$) と外傷の既往が不明の 12 例, 29–190%, ($89 \pm 63\%$) に比し高い傾向を示した。しかし, 外傷より手術までの期間と FCTR に相関は認められなかった。図 4 は発症より手術までの期間を 5 日ごとに区切り, FCTR の平均値を算出し, その回帰曲線を示す。発症後 30 日までに手術した 16 例の FCTR は高く, 41–335%, ($152 \pm 82\%$) であり, 31 日目以降に手術した 15 例の FCTR は低い傾向を示し, 24–190%, ($76 \pm 48\%$) と両者の間には統計学的有意差 ($p < 0.001$) が認められた。

2. 臨床症状と FCTR: 症状を意識障害, 頭蓋内圧

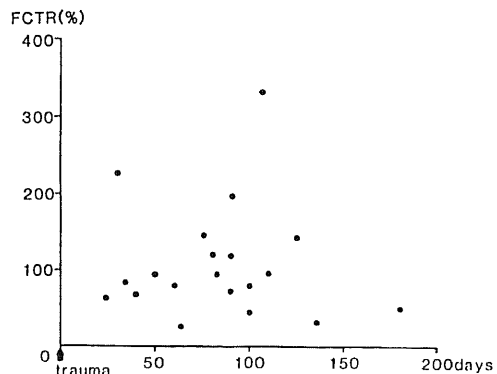


Fig. 3. Relation between FCTR (fibrin clotlysis time rate) and interval from head trauma to operation.

亢進症状, 片麻痺, 頭痛および痴呆の 5 群に分類して FCTR との関係を検索した (図 5)。なお, 2 つ以上の症状を呈する症例は上記の症状群の順位の高い方の群に分類した。意識障害群 4 例の FCTR は 43–325%, ($137 \pm 112\%$) で, 頭蓋内圧亢進群 6 例のそれは, 39–335%, ($151 \pm 103\%$) で, この 2 群ではバラツキが著明ではあるが, 300% を越すものがあり, 平均値を高める原因となった。片麻痺症例群 15 例で, FCTR は 28–

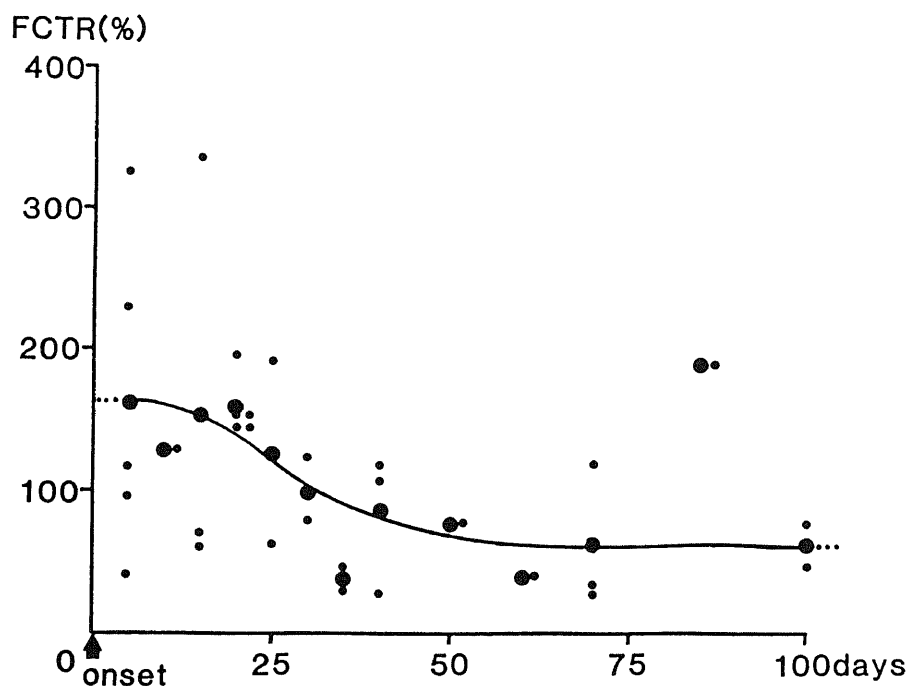


Fig. 4. FCTR (fibrin clotlysis time rate) and interval between onset of symptoms and operation. Large circle indicates mean value of FCTR. Line is the regression curve.

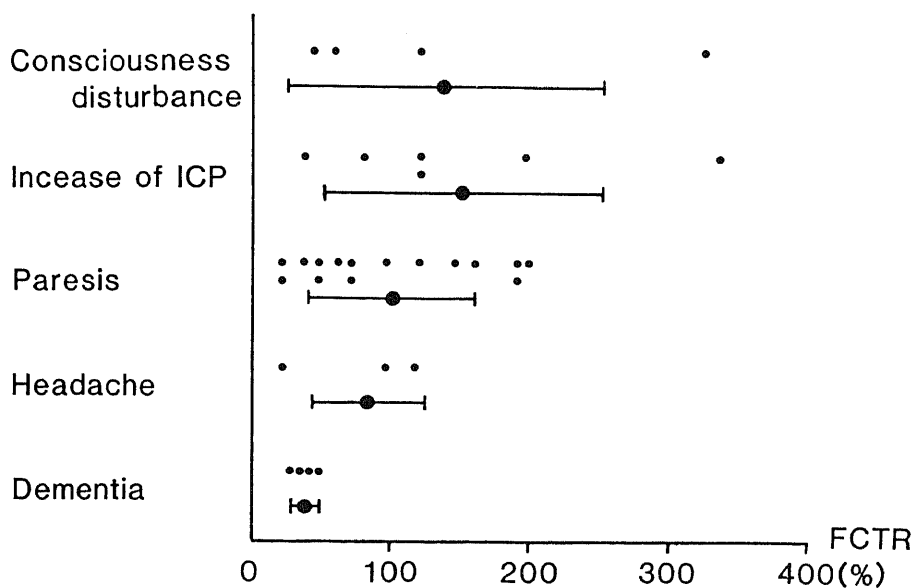


Fig. 5. Symptoms and FCTR (fibrin clotlysis time rate). ICP, intracranial pressure; Large circle, mean value of FCTR; Bar, standard deviation (S. D.).

196%, ($94 \pm 70\%$), 頭痛症例群 3 例でのそれは 24-115%, ($79 \pm 40\%$) であった。痴呆症例群 4 例は 28-61%, ($45 \pm 11\%$) と全例線溶活性低下の傾向が著明であった。

3. CT スキャンにおける血腫腔の X 線吸収値と FCTR: CT スキャンにおける 36 例 (両側 4 例を含む) の血腫腔の X 線吸収値と FCTR との関係を調べ図 6 に示す。X 線吸収値は high, mixed, iso- および low density の 4 群に分類した。high density の群は 3 例あり, 80-190%, ($152 \pm 54\%$) であった。mixed density

群は 16 例で, 24-335%, ($117 \pm 100\%$) であり, 100% を越えるものは 7 例 (44%), 未満のものが 9 例 (56%) であり, 著明なバラツキを示した。iso-density 群は 13 例, 25-196%, ($105 \pm 45\%$) であり, 100% を越えるものと未満のものは各々 7 例と 6 例であった。low density 群は 5 例, 28-58%, ($43 \pm 10\%$) であった。

III. 血腫内容および血腫被膜の厚さと FCTR

1. 血腫内の凝固成分の有無と FCTR: 血腫内容が流動成分のみの流動型血腫 (fluid type) と肉眼上凝血塊が含まれている混合型血腫 (mixed type) との

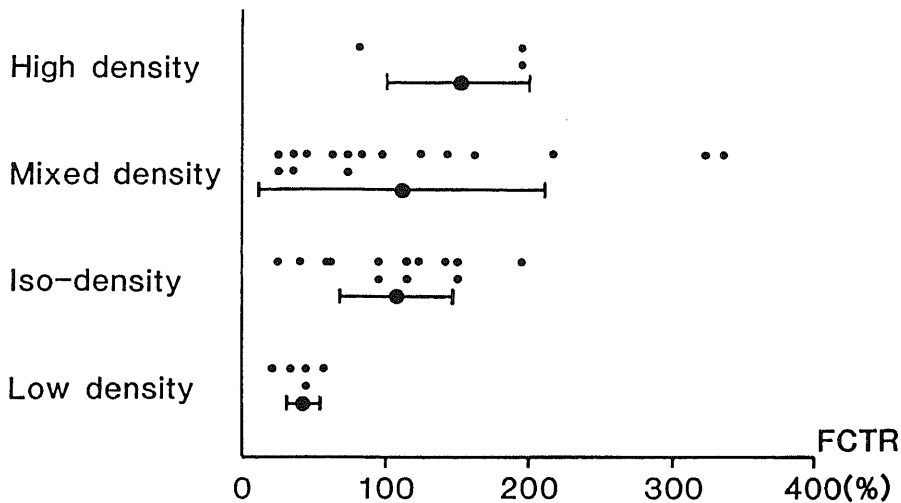


Fig. 6. FCTR (fibrin clotlysis time rate) and attenuation value of hematoma on computed tomography. Large circle, mean value of FCTR; Bar, S. D.

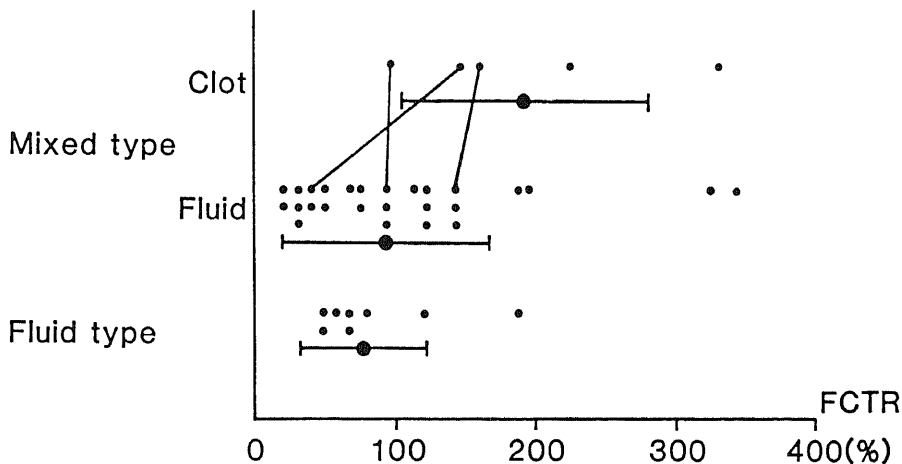


Fig. 7. FCTR (fibrin clotlysis time rate) of mixed type and fluid one. The lines connecting dots in the column of mixed type indicate the same hematomas. Large circle, mean value of FCTR; Bar, S. D.; Mixed type, hematoma with clot; Fluid type, hematoma without clot.

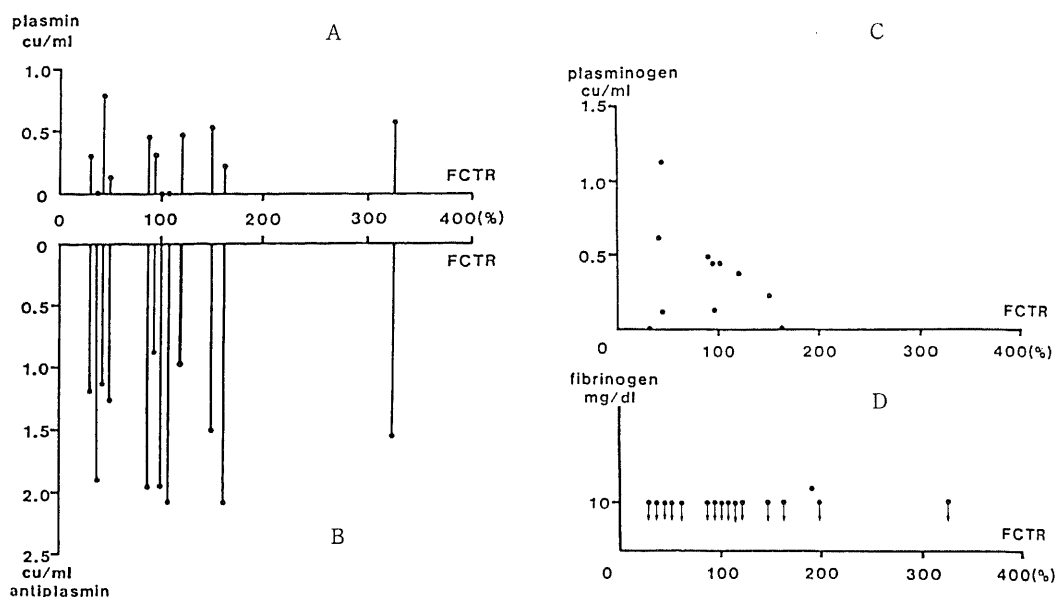


Fig. 8. Fibrinolytic factors in hematoma contents and FCTR (fibrin clotlysis time rate). A, plasmin; B, antiplasmin; C, plasminogen; D, fibrinogen; ↓, absence of fibrinogen in hematoma contents by thrombin method.

FCTRを比較した(図7). 流動型血腫は8例でFCTRは41–190% ($81 \pm 51\%$)であった. 混合型血腫は28例でFCTRは24–335% ($122 \pm 86\%$)であった. そのうち流動成分が検査出来たものは26例でFCTRは24–335% ($104 \pm 82\%$)で, 残り2例を含む5例について, 凝血より血漿成分に相当するものが分離出来た血腫のFCTRは97–324% ($190 \pm 88\%$)であった. しかも同一症例で両成分を検体としてFCTRを比較し得た3例は全て凝血成分のFCTRが高値を示した.

2. 血腫中の線溶物質とFCTR: 血腫中のプラスミン, アンチプラスミン, プラスミノゲン活性およびフィブリノゲンを測定し得た12例についてFCTRとの関係を図8A–Dに示す. 血腫中のプラスミン活性は12例中9例(75%)に証明され, $0-0.8$ cu/ml (0.3 ± 0.23 cu/ml)であった. アンチプラスミン活性は全例に証明され, $0.6-2.32$ cu/ml (1.47 ± 0.48 cu/ml)であった. これら2者はFCTRと一定の相関は認められなかった. プラスミノゲン活性は10例(83%)に証明され, $0-1.16$ cu/ml (0.39 ± 0.33 cu/ml)であった. FCTRが高値なものの程プラスミノゲン活性は低値となる傾向を示した. フィブリノゲンは16例において測定し, 1例(6%)のみ12.5 mg/dlを示し, 15例(94%)においては測定され得なかった.

3. ヘモグロビンとFCTR: 30例において静脈血ヘモグロビン(BHb)と血腫内容液ヘモグロビン(HHb)との比, HHb/BHbの値とFCTRとの関係

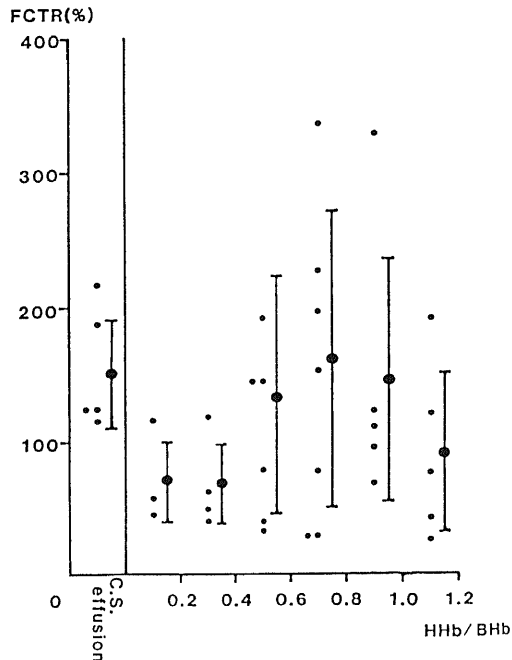


Fig. 9. HHb/BHb and FCTR (fibrin clotlysis time rate). HHb, hemoglobin concentration in hematoma; BHb, hemoglobin concentration in blood; Large circle, mean value of FCTR; Bar, S.D.

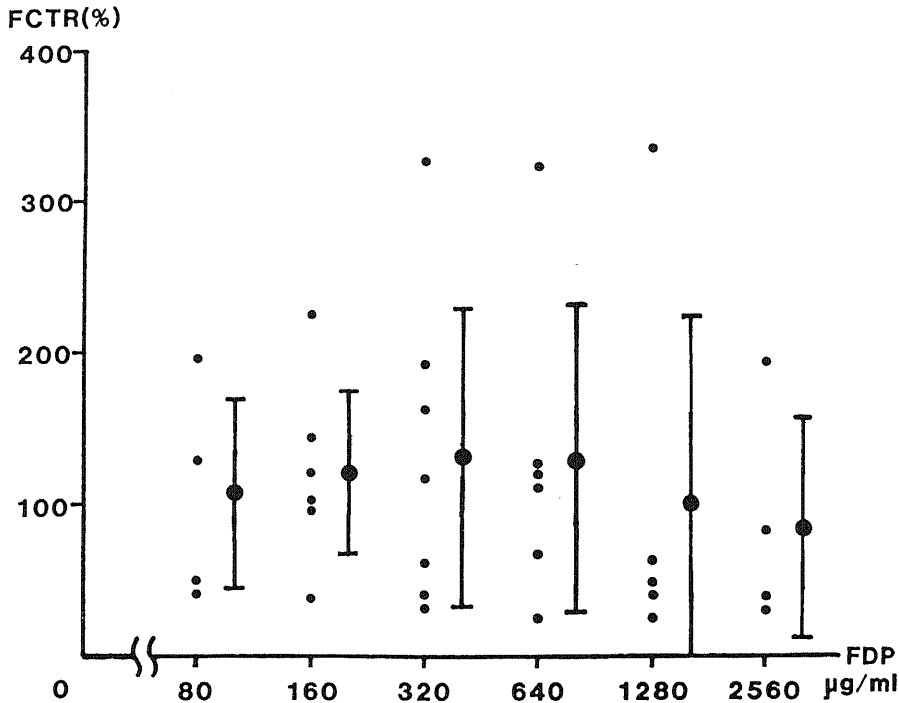


Fig. 10. FDP (fibrinogen and fibrin degradation products) and FCTR (fibrin clotlysis time rate). Large circle, mean value of FCTR; Bar, S.D.

を図9に示す。水腫のHHb/BHbは0であった。これに対し血腫のHHb/BHbの最高値は1.2 (0.65 ± 0.31)で、中央値付近(0.4–1.0)で平均FCTRは132–160%と高値を示したが、全体としてFCTRとHHb/BHbに相関関係は認められなかった。またHHb/BHbが0.4以下あるいは1.0以上を示す血腫ではそれぞれFCTRは69%, 90%と低値を示す傾向が認められ、全体的にはHHb/BHbが0.8をピークとする山型の分布を示した。

4. 血腫内FDPとFCTR: 血腫内のFDPを測定した32例についてFDPとFCTRとの関係を図10に示す。血腫内FDPは80–2560 $\mu\text{g/ml}$ ($750 \pm 798 \mu\text{g/ml}$)で、中央値は320 $\mu\text{g/ml}$ と全例高値を示した。なお、正常人および慢性硬膜下血腫症例の静脈血中FDPは20 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。しかし、血腫内容のFDP値とFCTRとの間には一定の相関は認められなかった。

5. 血腫外側被膜の厚さとFCTR: 血腫外側被膜の厚さが500 μm 未満の8例におけるFCTRは24–335% ($114 \pm 113\%$)であり、500 μm 以上の8例のFCTRは28–190% ($131 \pm 94\%$)であった。150%以上の高いFCTRを示す慢性硬膜下血腫の多くは血腫外側被膜の厚さは500 μm 未満であった(図11)。

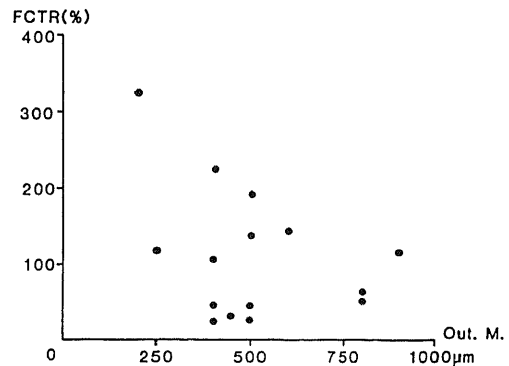


Fig. 11. Thickness of outer membrane of hematoma and FCTR (fibrin clotlysis time rate). Out. M., outer membrane.

考 察

血液の凝固作用は止血とともに生命の維持に必須の条件である。一方、血管外に出た血液あるいは凝血塊は、生体に有害な働きをもつ。したがって生体は凝血阻止ならびに凝血塊を溶かす線維素溶解の機能をもつ。1761年 Morgagni¹⁶⁾は急死した動物の血液は凝固せず流動性を保っていると記載したのが線維素溶解現

象に関する最初の報告である。1893年 Dastre ら¹⁵⁾は線維素溶解は酵素によって起こると主張し、Fibrinolysis という言葉を提唱した。1920年 Rosenmann¹⁶⁾¹⁷⁾は炎症と線維素溶解現象との相関を発見し、1944年 Kaplan ら¹⁸⁾によって線維素溶解現象の基本概念が提示された。彼らは血液中の不活化酵素であるプラスミノゲンがストレプトキナーゼによって活性化酵素のプラスミンになると推論した。現在、線維素溶解能が亢進する疾患として、悪性腫瘍、急性白血病、外傷、手術、各種の産科的疾患、肝疾患、溶血、感染症、ショック、巨大血管腫、大動脈瘤などがあげられている¹⁹⁾。線維素溶解の反応機序は血漿中のキニン・カリクレイン系などの因子による内因系、および血管壁や白血球に由来する外因系の2つに大別される。しかし、実際には内因系の関与は弱く、外因系の因子の方がはるかに強力である¹⁹⁾。外因系の因子であるプラスミノゲンは血中に非活性型の酵素として存在し、種々のプラスミノゲンアクチベーターにより限定分解を受け、蛋白分解作用を有する活性型プラスミンに変化する。プラスミンはフィブリノゲンよりフィブリンに対する親和性が強く、分解能力も強い²⁰⁾。プラスミンによってフィブリノゲンは FgDP (fibrinogen degradation products) に、フィブリンは FDP (fibrin degradation products) に分解される。フィブリノゲンあるいはフィブリンが分解され、FDP 分画の D、E、X および Y 分画になる¹⁹⁾²¹⁾²²⁾。しかし、実際上 FgDP と FDP の区別は不可能で、両者は一括して FDP と総称されている。FDP は弱い抗トロンビン作用のほか血小板の凝集能、粘着能および粘性変形能を低下させ、さらにキニン活性を高めて血管透過性を亢進させる^{19)22~25)}作用をもつ。

Astrup ら²⁶⁾が初めて組織アクチベーターを証明して以来、プラスミノゲンアクチベーターとして赤血球の erythrokinase²⁷⁾、白血球が分泌する leucocyte activator²⁸⁾、尿中の urokinase²⁹⁾、血管壁由来の activator³⁰⁾および β -溶連菌の滲液中に含まれる streptokinase³¹⁾などがあげられている。これらのプラスミノゲンアクチベーターは不活性型プラスミノゲンを活性型プラスミンに転換する。また血中の主な線溶阻止物質としては antiplasmin³²⁾³³⁾と antithrombin III-heparin complex³⁴⁾がある。antiplasmin には α_2 -macroglobulin、 α_2 -plasmin inhibitor³⁵⁾、 α_1 -antitrypsin³⁶⁾および C_1 -esterase inhibitor³⁷⁾などがある。antithrombin III は本来の性質は抗トロンビン作用であるが、ヘパリンの存在下では α_2 -macroglobulin に匹敵する抗プラスミン作用をもつと言われている¹⁹⁾。

慢性硬膜下血腫の内容容は大部分が流動性を保っているが、なぜ血液が凝固、器質化し難いかが問題とされ

てきた。近年、この点に注目し、慢性硬膜下血腫の増大因子に線維素溶解系が関与しているとの報告が多く出されている。山本ら⁷⁾及び Ito ら³⁸⁾は血腫内容の塗抹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た。また^{8)Cr} 標識自家赤血球を用いた血腫内への出血量測定³⁹⁾によると、その量は1日当り、血腫容積の 0.1-28.6 (平均 6.7%) であった。水腰⁹⁾、山嶋ら³⁹⁾は血腫外側被膜の線維層毛細血管の血腫腔への窓状開口を証明し、慢性硬膜下血腫腔内への出血を形態学的に裏付けた。また出血の原因に関して、Ito ら⁴⁰⁾は抗フィブリノゲン血清を用いた寒天免疫電気泳動を行い、血腫内の FDP を測定し、10-10500 (平均 2604) $\mu\text{g/ml}$ と高濃度の FDP を証明し、慢性硬膜下血腫の原因を血腫内容液の線溶活性亢進による出血であるとした。小林⁴¹⁾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漿に比べ高いとした。駒井ら⁹⁾¹⁰⁾は Astrup 変法によりプラスミノゲン・フリー・エンゾデフュージョン・フィブリンプレートを用いて検査し、慢性硬膜下血腫内容にはアンチプラスミンは存在するが、プラスミン、潜在的プラスミン及び総プラスミノゲンは認められないと報告した。駒井ら⁹⁾¹⁰⁾は一方、Todd 法により血腫外膜の血管腔に著明な線溶活性亢進を認めた。

Astrup 法はフィブリン平板にプラスミノゲンを含んでおり、線維素溶解因子の分析には不適当である。また Astrup 変法でも使用するストレプトキナーゼが大量であれば、検体中のプラスミノゲンは大部分がプラスミノゲン・ストレプトキナーゼ複合体⁴²⁾⁴³⁾となり、活性型プラスミンはほとんど検出されない。以上の理由で濃度が未知の線維素溶解因子を測定するには、プラスミノゲンと複合体を形成しないウロキナーゼの使用が適当と考えられる。Labadie ら⁴⁴⁾は2例の慢性硬膜下血腫症例において、血腫中の FDP の増加とプラスミノゲン活性の低下を指摘し、血腫内では線溶活性が亢進しているとした。本研究においても、血腫中に、血漿よりも低値ではあるが、プラスミノゲン、アンチプラスミン活性が測定され、正常血漿中では測定されないプラスミン活性も12例中9例(75%)と高率に証明された。

一般に慢性硬膜下血腫の血腫内容はフィブリノゲンを欠如しており、トロンビンを加えても凝固しない。本研究では、血腫に患者静脈血を加えて、フィブリノゲンを含む検体とし、患者静脈血と線維素溶解時間を比較する値として FCTR を用いた。また両検体中にはアンチプラスミンを多く含有し、線維素溶解時間が長くなるために、検体中のアンチプラスミンを約90%

除いたユーグロブリン分画の線維素溶解時間 (FCT) が用いられた。静脈血の FCT と血腫に静脈血を等量加えた検体との比を FCTR としたので、FCTR は血腫中の線維素溶解因子の多少により変動する。つまり、FCTR は主に血腫中のプラスミノゲンアクチベーター及び 10% 残存するアンチプラスミンの量に左右される。

硬膜下血腫の FCTR 平均値は、症状発現より 30 日以内では 100% を越えて、その後徐々に低下する。この事実は血腫が増大する時期に相当して血腫内の線溶活性は高まり、血腫腔内に新たな出血が生じることを示唆する。しかし、発症後 31 日以降では、血腫腔内の線溶活性は徐々に低下し、自然治癒⁴⁵⁻⁵⁰⁾の傾向となる。発症後 2~3 ヶ月で症状が急に増悪した症例では FCTR は高値を示した。症状別に観察すると、意識障害、頭蓋内圧亢進症状 (嘔吐、うっ血乳頭など) を示す症例の多くは血腫内容の FCTR は亢進している。頭痛を症状とする軽症例および痴呆症例は平均 FCTR は低い。

慢性硬膜下血腫腔内成分の分析は Zollinger ら⁵¹⁾、Gardner⁵⁾の浸透圧説より始まったが、浸透圧説には否定的な意見⁵²⁾⁵³⁾もある。血腫内容液中の Hb 量に関する研究⁵⁴⁾⁵⁵⁾はあるが、本研究では患者静脈血中の Hb 量の個人差を除く目的で HHb/BHb 比を用いた。HHb/BHb 比が 0.4 未満を示す血腫症例の 70% が血腫内線溶活性は低下し、HHb/BHb 比が 0.4-1.0 の血腫では症例の 54% が線溶活性亢進を示した。1.0-1.2 の血腫では症例の 70% が線溶活性低下を示した。これは出血により、血腫中 Hb 量に比例してアンチプラスミン量が増加⁵⁵⁾し、線溶活性は低下したと解される。渡辺ら⁵⁶⁾⁵⁷⁾は髄液と血液を 4 対 1 に混合したもので、つまり HHb/BHb 比が 0.2 のものが最も実験的に慢性硬膜下血腫を作成し易いとした。本研究において、HHb/BHb 比が 1.0 以上の血腫は 30 例中 5 例 (17%) に認められたという事実は血腫内の液性成分が吸収され濃縮されたことを示す。他方、HHb/BHb 比が 25 例 (83%) に 1.0 以下ということは、血腫成分の由来は出血のみでなく、浸出、漏出の機序の存在を示し、漏出には膠質浸透圧も関与していると考えられる⁵⁸⁾。本研究では慢性硬膜下血腫の対照の疾患として 5 例の硬膜下水腫の FCTR を測定し、FCTR は $151 \pm 41\%$ と線溶活性亢進を示した。これは硬膜下水腫が出血し易い状態であり、慢性硬膜下血腫への移行の可能性を十分に示唆する。

血腫外側被膜は硬膜内面に発生した肉芽反応²⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾である。この被膜中の白血球には貪食作用及び分泌物によるフィブリンの分解作用⁶¹⁾⁶²⁾がある。慢性硬膜下

血腫の外側被膜では血管、主に macrocapillary が増殖する。血管の中で一般に細小血管は多くの組織アクチベーターを含み⁶⁰⁾、硬膜下血腫被膜についても同様である。血管壁の組織アクチベーターは、出血、機械的刺激、虚血などにより多く放出される。また血管壁由来のプラスミノゲンアクチベーターはウロキナーゼに比してフィブリンに対する親和性が強い⁶³⁾。慢性硬膜下血腫内ではプラスミノゲンとフィブリノゲンが慢性硬膜下血腫患者の静脈血中のそれらより低値を示す。FCTR 測定によっても静脈血より血腫内容の方が線溶活性の亢進が 40% の症例に認められている。血腫中のプラスミン濃度と血腫内容の FCTR とには相関はみられなかった。FCTR が 100% 未満のもので可成りプラスミンが証明され、線溶能の低い筈の血腫中に、如何にプラスミンが証明されたのかは不明である。血腫中のプラスミノゲンは FCTR とほぼ逆相関の関係がみられる。これは FCTR の高いものは血腫外側被膜よりの出血とともに被膜内の血管壁より組織アクチベーター⁹⁾¹⁰⁾が放出され、活性型プラスミンへの転化が進み、プラスミノゲンが消費された結果と思われる。

駒井ら⁹⁾¹⁰⁾は慢性硬膜下血腫が大きい程、血腫中の FDP 濃度が高いことを認めた。しかし、FDP はフィブリンあるいはフィブリノゲンの分解産物であり、分子量は 40,000~250,000 と大きい。また FDP には抗トロンビン作用や血小板凝集阻止作用²³⁻²⁵⁾などの作用がある。循環血液中の FDP は尿中に排泄される²¹⁾のに対し、半閉鎖腔と考えられる慢性硬膜下血腫では FDP は血腫腔外へ排泄され難い。血腫中の FDP が高値を示す事実は血腫中の線溶活性亢進を示すものではなく、現在あるいはかつての血腫内の線溶の存在を示す。これらは本研究において、血腫中の FDP 濃度と血腫内容中の線溶活性の間に相関を認めなかったことの理由を説明するものである。

小松⁶⁴⁾は慢性硬膜下血腫では尿中の高値エストロゲンと硬膜最内層の毛細血管の拡張の關係に着目し、出血の準備状態が作られていると報告した。血中のエストロゲンには抗 bradykinin 作用により細静脈を弛緩させる作用があり、endothelial gap からの血管外漏出を防ぐ働きがある⁶⁵⁾。また組織プラスミノゲンアクチベーター、プラスミンおよびアンチプラスミンなどの活性を抑制する作用⁶⁶⁾もある。山嶋⁶⁷⁾は慢性硬膜下血腫患者においては、尿中へのエストロゲンの排泄が増加する結果、血中エストロゲンは低下し、患者の線溶活性が亢進し易いとした。しかしながら、本研究において、また駒井ら⁹⁾¹⁰⁾の報告でも慢性硬膜下血腫患者の血液には線溶活性の事実は証明されなかった。

慢性硬膜下血腫は硬膜下腔に軽微頭部外傷や、その

他の疾患⁶⁸⁾で出血し、凝血が一定期間以上存在すれば、刺激反応として硬膜内側面に被膜が形成される⁵⁰⁾。その肉芽様の被膜組織内の macrocapillary 壁から組織プラスミノゲンアクチベーターが放出され、局所または血腫内の線溶活性亢進が起こり、macrocapillary より持続的又は断続的に出血し、血腫が形成される。一方、凝血の器質化、肉芽反応は凝血の吸収機転であり⁵⁸⁾、被膜内の線溶活性がある程度低ければ、硬膜下の凝血は吸収痕化し、自然治癒する。いわゆる resolving hematoma となる⁴⁹⁾。慢性硬膜下血腫は被膜よりの出血、被膜の血管透過性亢進による浸出および漏出と被膜自体の吸収作用とのバランスによりその血腫の運命が決定されると考えられる。

結 論

慢性硬膜下血腫内容を中心にユーグロブリン分画線溶時間測定により線溶活性を検索した。

1. 患者静脈血の線溶活性は正常範囲内である。

2. 慢性硬膜下血腫の40%は血腫内容の線溶活性亢進を示し、とくに症状の重い症例が線溶活性亢進の傾向を示す。発症後30日以内に線溶活性は亢進し、31日以上経過した血腫では線溶活性低下の傾向を示す。CTスキャン上、high及びmixed densityを呈する血腫、及び血腫内に凝血塊を含む症例では線溶活性亢進傾向がある。

3. 血腫内容中にはプラスミン活性が測定されるものが多く、プラスミノゲン、アンチプラスミン活性は正常血漿中より低値を示す。また血腫中にはほとんどフィブリノゲンは測定されない。血腫中には高濃度のFDPが証明されるが、FDP濃度と血腫内線溶活性とは相関は認めない。血腫内Hb量と患者静脈血中Hbを比較した結果、血腫内容の一部は浸出または漏出によるものが存在し、また吸収過程にある血腫も存在することが証明された。

以上の結果より、慢性硬膜下血腫は頭部外傷などにより、硬膜下腔に出血が起こり、血腫外膜が形成され、この血腫外膜および血腫内の線溶活性の亢進による出血と血腫外膜よりの浸出あるいは漏出により増大する。また一定期間を経た血腫は概ね、血腫内の線溶活性は低下し、出血を阻止する様に働く。

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あたり、常に適切な御指導と御教示を賜りました伊藤治英講師はじめ教室員の皆様に感謝します。さらに貴重な資料の提供に協力を賜った小松市民病院、厚生連高岡病院、福井県立病院、福井済生会病院、石川

県立中央病院の各脳神経外科に感謝します。

本研究の要旨は、第6回神経外傷研究会(1983)において発表した。

文 献

- 1) McKissock, W.: Subdural hematoma. A review of 389 cases. *Lancet*, 1, 1365-1369 (1960).
- 2) Virchow, R.: Das Hämatoma der Dura Mater. *Verhand. d. Physiol. Med. Gesellsch. z. Würzburg*, 7, 134-142 (1857).
- 3) Trotter, W.: Chronic subdural hemorrhage of traumatic origin, and its relation to pachymeningitis haemorrhagica interna. *Br. J. Surg.*, 2, 271-291 (1914).
- 4) 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).
- 5) Gardner, W. J.: Traumatic subdural hematoma. With particular reference to the latent interval. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 27, 847-858 (1932).
- 6) Munro, D.: Cerebral subdural hematoma. A study of three hundred and ten verified cases. *New Eng. J. Med.*, 227, 187-195 (1942).
- 7) 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).
- 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) 駒井杜詩夫・伊藤治英・山嶋哲盛・山本信二郎: 慢性硬膜下血腫の成因. 一局所線溶活性の観点から. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 17, 499-505 (1977).
- 10) 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).
- 11) 藤井節郎: プラスミン活性化測定法. *J. Med. Enzym.*, 1, 173-177 (1974).
- 12) 藤井節郎: プラスミンの簡易定量法およびウロキナーゼ, plasminogen tissue activator の affinity chromatography. *J. Med. Enzym.*, 1, 583-590 (1975).
- 13) 藤井節郎: Plasmin の簡易定量法. -Blue dextran-fibrin clot を基質として-. *J. Med. Enzym.*, 1, 660-665 (1975).
- 14) 藤井節郎・田村禎通: ブルーデキストランによる線溶測定. *臨床検査*, 21, 253-257 (1977).
- 15) 安部 英: プラスミン研究の歴史的発展について. 線溶の基礎と臨床, 第一版, 5-19頁, 医学書院, 東京, 1966より引用.

- 16) Rosenmann, M.: Über Fibrinolyse. I Mitteilung. *Biochem. Z.*, **112**, 98-111 (1922).
- 17) Rosenmann, M.: Über Fibrinolyse. II Mitteilung. *Biochem. Z.*, **128**, 372-381 (1922).
- 18) Kaplan, M. H.: Nature and role of the lytic factor in hemolytic streptococcal fibrinolysis. *Pro. Soc. Exper. Biol. Med.*, **57**, 40-43 (1944).
- 19) 松田 保: 凝固と線溶, 第一版, 162-163 頁, 中外医学社, 東京, 1980.
- 20) 高田明和・高田由美子: プラスミノゲン活性化の制御, 止血機構—その増幅と制御, 臨床病理, **50** (臨時増刊), 153-166 (1982).
- 21) 安部 英: FDP. —とくに FDP の由来識別について—血液と脈管, **3**, 1379-1386 (1972).
- 22) 藤巻道男・池松正次郎: フィブリン体分解物 (FDP) の検査法と意義づけ. *Modern Media*, **19**, 584-593 (1973).
- 23) Kowalski, E., Kopeć, M. & Wegrzynowicz, Z.: Influence of fibrinogen degradation products (FDP) of platelet aggregation, adhesiveness and viscous metamorphosis. *Thromb. Haemostas.*, **10**, 406-423 (1963).
- 24) Larrieu, M. J., Rigllot, C. & Marder, V. J.: Comparative effects of fibrinogen degradation products D and E on coagulation. *Br. J. Haemat.*, **22**, 719-733 (1972).
- 25) Marder, V. J. & Shulman, N. P.: High molecular weight derivatives of human fibrinogen produced by plasmin. *J. Biol. Chem.*, **244**, 2120-2124 (1969).
- 26) Astrup, T. & Stage, A.: Isolation of a soluble fibrinolytic activator from animal tissue. *Nature*, **170**, 929 (1952).
- 27) Semar, M., Skoda, L. & Johnson, A. J.: Partial purification and properties of a plasminogen activator from human erythrocyte. *J. Clin. Invest.*, **48**, 1777-1785 (1969).
- 28) Ohsson, K. & Olsson, I.: The neutral protease of human granulocyte. *Eur. J. Biochem.*, **36**, 473-481 (1974).
- 29) Macfarlane, R. G. & Pilling, J.: Fibrinolytic activity of normal urine. *Nature*, **159**, 779 (1947).
- 30) Todd, A. S.: The histological localisation of fibrinolysin activator. *J. Path. Bact.*, **78**, 281-283 (1959).
- 31) Tillet, W. S. & Garner, R. L.: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.*, **58**, 485-502 (1933).
- 32) Collen, D.: Identification and some properties of a new fast-reacting plasmin inhibitor in human plasma. *Eur. J. Biochem.*, **69**, 209-216 (1976).
- 33) Müllertz, S. & Clemmensen, I.: The primary inhibitor of plasmin in human plasma. *Biochem. J.*, **159**, 545-553 (1976).
- 34) Telesforo, P., Semeraro, M., Verstaete, M. & Collen, D.: The inhibition of plasmin by anti-thrombin III-heparin complex in vitro in human plasma and during streptokinase therapy in man. *Thromb. Res.*, **7**, 669-676 (1975).
- 35) Moroi, M. & Aoki, N.: Isolation and characterization of α_2 -plasmin inhibitor from human plasma. *J. Biol. Chem.*, **251**, 5956-5965 (1976).
- 36) Collen, D. & Vermeylen, J.: Metabolism of iodine-labeled plasminogen during streptokinase and reptilase therapy in man. *Thromb. Res.*, **2**, 239-250 (1973).
- 37) Harpel, P. C.: C₁ inhibitor. *Method in Enzymology*, **45**, 751-760 (1976).
- 38) Ito, H., Yamamoto, S., Komai, T. & Mizukoshi, H.: Role of hyperfibrinolysis in the etiology of chronic subdural hematoma. *J. Neurosurg.*, **45**, 26-31 (1976).
- 39) 山嶋哲盛・下地 隆・駒井杜詩夫・久保田紀彦・伊藤治英・山本信二郎: 慢性硬膜下血腫の成因—被膜の光顕および電顕像より見た血腫増大機序について—*Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **18**, 743-752 (1978).
- 40) Ito, H., Komai, T. & Yamamoto, S.: Fibrin and fibrinogen degradation products in chronic subdural hematoma. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, **15**, 51-55 (1975).
- 41) 小林 端: 慢性硬膜下血腫の成因に関する研究, 特に線維素溶解現象との関係について. *名市大医誌*, **19**, 214-233 (1968).
- 42) Davies, M. C., Englert, M. E. & De Renzo, E. C.: Isolation of streptokinase and human plasminogen. *J. Biol. Chem.*, **239**, 2651-2656 (1964).
- 43) Taylor, F. B. Jr. & Botts, L.: Purification and characterization of streptokinase with studies of streptokinase activation of plasminogen. *Biochemistry*, **7**, 232-242 (1968).
- 44) Labadie, E. L. & Glover, D.: Local alteration of hemostatic-fibrinolytic mechanisms in reforming subdural hematomas. *Neurol.*, **25**, 669-675 (1975).
- 45) Bender, M. B. & Chistoff, N.: Nonsurgical

treatment of subdural hematoma. Arch. Neurol., 31, 73-79 (1974).

46) Gannon, W. E., Cook, A. W. & Brouder, E. J.: Resolving subdural collection. J. Neurosurg., 19, 865-869 (1962).

47) Goodell, C. L. & Mealey, J. Jr.: Pathogenesis of subdural hematoma. Arch. Neurol., 8, 429-437 (1963).

48) 中村紀夫・平川公義・佐野圭司: 慢性硬膜下血腫の自然治癒。—Resolving subdural hematoma—第2報, 病理過程とその背景。脳と神, 19, 1209-1219 (1967).

49) 中村紀夫: 慢性硬膜下血腫の発生機序。脳と神, 18, 702-709 (1966).

50) 中村紀夫・小川武希・橋本卓雄・結城研司・小林茂: 再び resolving subdural hematoma について。Neurol. Med. Chir. (Tokyo), 21, 491-500 (1981).

51) 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).

52) Weir, B.: The osmolality of subdural hematoma fluid. J. Neurosurg., 34, 528-533 (1971).

53) Weir, B.: Oncotic pressure of subdural fluid. J. Neurosurg., 53, 512-515 (1980).

54) 永富裕文: 慢性硬膜下血腫の研究。福岡医誌, 62, 917-926 (1971).

55) Weir, B. & Gordon, P.: Factors affecting coagulation: Fibrinolysis in chronic subdural fluid collections. J. Neurosurg., 58, 242-245 (1983).

56) 渡辺 学・島田裕亘・石井昌三: 慢性硬膜下血腫の作成について。神経進歩, 14, 387-396 (1970).

57) 渡辺 学・石井昌三: 慢性硬膜下血腫の成因。脳外, 2, 275-281 (1974).

58) 武田勝男: 新病理学総論, 第12版, 155-156頁, 南山堂, 東京, 1975.

59) Labadie, E. L. & Glover, D.: Physiopathogenesis of subdural hematoma. Part 1. J. Neurosurg., 45, 382-392 (1976).

60) Glover, D. & Labadie, E. L.: Physiopathogenesis of subdural hematoma. Part 2. J. Neurosurg., 45, 393-397 (1976).

61) Lewis, J. H., Szeto, I. L. & Curiel, D. C.: Leukofibrinolysis. Blood, 40, 844-856 (1972).

62) Stecher, V. J. & Sorkin, E.: The chemotactic activity of fibrin lysis products. Int. Arch. Allergy, 43, 879-886 (1972).

63) 居石克夫・松原不二夫・大楽雅史・田中健蔵: 血管プラスミノゲンアクチベーターの精製とその特性に関する研究。血液と脈管, 13, 347-350 (1982).

64) 小松伸郎: 慢性硬膜下血腫の原因としての estrogen。脳と神, 27, 645-656 (1975).

65) 石岡忠夫: 卵胞ホルモン (estrogen) の止血作用について。臨血会誌, 9, 145 (1968).

66) Nagayama, M., Maki, M. & Kiguchi, I.: Effect of estrogens on blood clotting and plasmin system. Tohoku J. Med., 86, 219-229 (1965).

67) 山嶋哲盛: 慢性硬膜下血腫の成因。—血腫増大機序と発症要因について—十全医会誌, 88, 84-121 (1979).

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

Fibrinolytic Activity in Chronic Subdural Hematoma—Englobulin Clotlysis Time of Contents of Hematoma— Masaru Maeda, Department of Neurosurgery (Director: Prof. S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — J. Juzen Med. Soc., 93, 228-241 (1984)

Key words: Chronic subdural hematoma, Growing mechanism, Fibrin clotlysis time, Fibrinolysis

Abstract

The growing mechanism of chronic subdural hematoma (CSH) was investigated in 32 adult cases (including 5 cases with bilateral hematoma), with particular attention to fibrinolytic activities in the hematoma. Fibrin (eugloblin) clotlysis time (FCT), plasmin, antiplasmin and plasminogen activities (casein unit/ml) were measured. FCT values in the venous plasma of the patients were within the normal range. The ratio between FCT of plasma and that of the hematoma equally mixed plasma (FCTR), if higher than 100%, was interpreted to indicate hyperfibri-

nolysis of the hematoma. Hyperfibrinolytic hematomas were seen in 40% of the cases. FCTR was $110\pm 85\%$, (mean $\pm$ S.D.), ranging between 24–335%. It was $152\pm 87\%$ when the patients were operated on within 30 days of the onset of symptom, while it became lower ($76\pm 48\%$) thereafter. FCTR was high ($145\pm 107\%$) in cases with severe neurological deficits, whereas it was low ($45\pm 11\%$) in cases with dementia. It was high ($152\pm 65\%$) in cases with high density in the hematoma on computed tomography, whereas it was low ($43\pm 10\%$) in cases with low density. FCTR was remarkably high ($190\pm 88\%$) in the clot of the hematoma, due to the presence of tissue plasminogen activator adhering to the clot. Plasmin activity in the 12 cases with hematoma was 0.3 ± 0.23 casein unit/ml in the hematoma, whereas it was not detected in the plasma. Antiplasmin activity was lower in the hematoma than plasma. Plasminogen activity showed an inverse correlation with FCTR. FCTR was usually high, when the ratio of hemoglobin concentration between the hematoma and peripheral blood was between 0.4 and 1.0. Fibrinogen and fibrin degradation products in the hematoma did not always correlate with FCTR.

It is suggested from these data that hyperfibrinolysis is an important factor of the enlargement of CSH. FCTR represents more reliable indicator for fibrinolytic activities of CSH than fibrinogen and fibrin degradation products (FDP) levels.