

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—

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

Growing Mechanism of Chronic Subdural Hematoma

—Light and Electron Microscopic Study on Outer
Membranes of Chronic Subdural Hematoma—

TETSUMORI YAMASHIMA, TAKASHI SHIMOJI, TOSHIO KOMAI,
TOSHIHIKO KUBOTA, HARUhide ITO and SHINJIRO YAMAMOTO

Department of Neurological Surgery, Kanazawa University

Summary

The authors report the role of local inflammatory mechanisms in outer membranes to define the physiopathogenesis of the chronic subdural hematoma enlargement. The outer membranes in 20 adult patients of chronic subdural hematoma were investigated by means of light and electron microscopy.

Microscopically, perivascular small hemorrhage and hemosiderin as well as fibroblasts, hemosiderin-laden macrophages, eosinophiles and plasma cells were found around the sinusoidal channels. Perisinusoidal hemorrhage, especially red blood cells were, usually, separated from the hematoma cavity by the fibrous layer. Several sinusoids could be seen coalesced to form multiple small cavities in outer membranes, with a fibroblast like lining. Such small hemorrhagic cavities, although not often, may rupture to communicate with the hematoma cavity.

Ultrastructurally, the endothelial cells of sinusoids were rich in organelles, especially rough E.R., free ribosomes, mitochondrias, pinocytotic vesicles, and endothelial specific bodies. The site of vascular leakage was identified in several sinusoids as an endothelial gap, in the range of 1-8 μ in diameter, presumably formed by separation at intercellular junctions. Perivascular exudation of plasma lead to destruct the extracellular matrix of the sinusoidal layer. Extensive accumulations of endogenous amorphous material and irregularly arranged thin collagen fibers showed interstitial edema. Fibroblasts manufacture tropocollagen molecules within the activated rough E.R., which are then secreted onto the cell surface and gradually polymerized into visible microfibrils and collagen fibers. Interstitial edema, ultimately, disappears in the fibrous layer. The fibrous layer is generally characterized by numerous collagen fibers, fibroblasts, serum proteins and only a few capillaries, some of which show direct openings into the hematoma cavity. Some perivascular edematous fluid in the sinusoidal layer may pass through the fibrous layer into the hematoma cavity.

Under scanning electron microscopy, red blood cells and fibrin strands or sheets were seen especially around the outlets of the fibrous layer capillaries.

The results indicate that outer membranes, once developed, enlarge chronic subdural hematoma by ruptures of small hemorrhagic cavities formed in outer membranes, direct hemorrhage from the fibrous layer capillaries, and exudation of perisinusoidal edematous fluid into the hematoma cavity.

Key words: chronic subdural hematoma enlargement, outer membrane, small hemorrhagic cavity, sinusoidal channel, endothelial gap

金沢大学脳神経外科

[連絡先: 〒920 金沢市宝町13-1, 金沢大学脳神経外科, 山嶋哲盛]

1978年6月5日 受稿

I はじめに

慢性硬膜下血腫の増大機序に関しては、VirchowのPachymeningitis Hemorrhagica Interna説以来、滲透圧説や血腫被膜からの反復出血説など多数の学説が主張されてきたが、いずれも本血腫の病態を完全に説明しうるものではない。

臨床に見られるような進行性に発育する硬膜下血腫を実験的に作成することも、現在なお不可能とされている²⁾²⁶⁾。

慢性硬膜下血腫は、硬膜に接する外側被膜(外膜)と、クモ膜に接する内側被膜(内膜)に囲まれ、血腫内容が流動性を保つことを特徴とし、その増大には外膜がもっとも大きな役割を果たす⁹⁾²⁸⁾³⁰⁾。しかし従来、Gardnerらの滲透圧説⁵⁾が一般的に、Trotter³⁴⁾やPutnam & Cushingら³²⁾の再出血説よりも高い支持を得てきた理由は、大量の血腫の由来を、厚さ1 mm以下の菲薄な肉芽組織性の血腫被膜の出血機構に求めることに、十分な説明がなされえなかったためと思われる。また近年、血腫、髄液および血液の三者間に有効滲透圧差はないことが証明され、滲透圧説は疑問視されている³¹⁾³⁸⁾。

本研究は、光顕、透過電顕および走査電顕を用いて、形態学的に血腫外膜の出血機構を検索したものである。

II 検索材料と方法

大脳穹窿部に発生した成人慢性硬膜下血腫20症例と1剖検例(金沢大学第1病理症例)を検索の対象とした。以上の症例では、いずれも典型的な血腫外膜とともに、内膜の形成が確認された。

開頭の際して、特に止血操作等で損傷せぬように留意し、外膜が硬膜に付着した状態の小片を採取した。この小片を、ただちに0.1 M カコジル酸緩衝液、4℃、pH 7.4に入れ、用手的に振盪し、外膜に付着した血液を可及的に洗浄除去した。次に標本を半割し、その一つを光顕用に用い、他の一つを透過電顕ならびに走査電顕用に供した。

光顕用には、標本を10%ホルマリンで固定し、パラフィン切片としてH.E.染色およびMasson染色を施した。一部の症例には、厚さ3 μ の連続切片を作製した。

透過電顕用には、0.1 M カコジル酸緩衝液、4℃、pH 7.4中において、外膜を硬膜から剝離し、この外膜を氷冷上で1 mm大に細切した。組織は2.5%グルタルアルデヒド(0.1 M カコジル酸緩衝液、pH 7.4)中に4℃、2時間固定後、1%オスミウム酸で4℃、1時間後固定を行い、エタノール系列で脱水、エポン812に包

埋した。L. K. B. ウルトラミクロームで、ガラスナイフを用いて薄切し、酢酸ウランと鉛の二重染色を行い、J. E. M. 100B型の電子顕微鏡で観察した。

走査電顕用には、実体顕微鏡を用いて外腫血腫側面より血液など表面異物の少ない部分を選択し、該当部を0.1 M カコジル酸緩衝液、4℃、pH 7.4中において、硬膜とともに3 mm大に切断した。透過電顕の場合と同様に固定、脱水し、最後に無水アルコールより99%酢酸イソアミルに移して、アルコールを置換し、臨界点乾燥を行った。さらに、カーボン、白金による表面蒸着を行い、日立H.F.S. II型走査電子顕微鏡により観察した。

III 結 果

外膜の光顕像では(Fig. 1)、血管洞の周囲には小出血巣や hemosiderin が沈着し、大食細胞、線維芽細胞、好酸球および形質細胞などの各種炎症細胞が見られる。

電顕像では(Fig. 2)、血管洞層の細胞間 matrixは水腫所見を呈する。すなわち血管洞周囲では、膠原線維が赤血球と同時に漏出した血漿により、機械的に疎散、減少し、疎質からは網状 filamentが消失し、低電子密度の絮状物質がび慢性に沈着している¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²⁸⁾³⁵⁾。

血管洞の内皮細胞は、楕円形に膨大した核ならびにその周囲の胞体と、突起状に伸展した胞体とより成る。核は楕円形で深い切れこみが多数見られ、明瞭な nuclear inclusion bodyを2~3個持ち、chromosomeは一様に分布するが核周囲に特に濃厚である。胞体には、free ribosome, rough endoplasmic reticulum(rough E. R.), mitochondria, pinocytotic vesicle (vacuole), endothelial specific

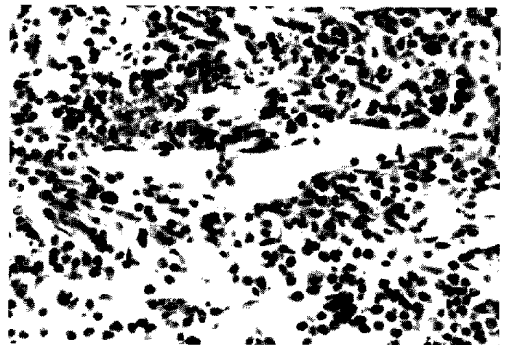
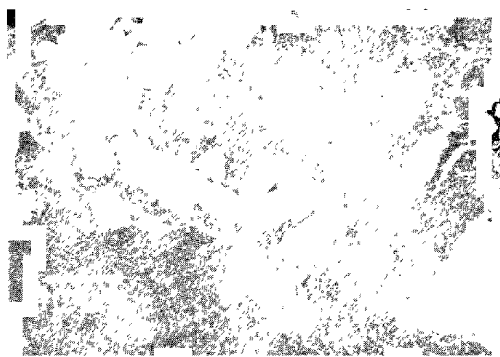


Fig. 1 Photomicrograph of a sinusoidal channel in the outer membrane. Perivascular small hemorrhage and hemosiderin pigments, as well as fibroblasts, hemosiderin-laden macrophages, eosinophils, and plasma cells are found around the lagoon-like enlarged vessel, which is often designated as sinusoidal channel. H.E. $\times 100$



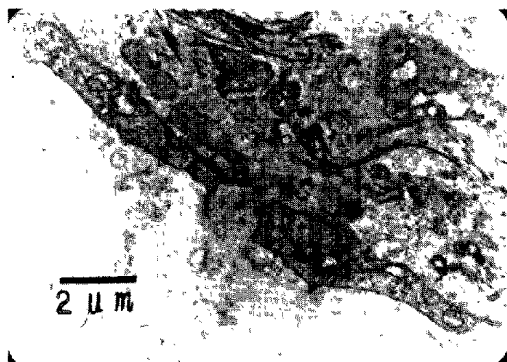
A



B

Fig. 2 A: Electron micrograph of a sinusoidal channel and perivascular hemorrhage. Perivascular exudation lead to a destruction of the extracellular matrix of the sinusoidal layer. Extensive accumulations of endogenous amorphous material and irregularly arranged thin collagen fibers show interstitial edema.

B: Electron micrograph of an endothelial cell of the sinusoidal channel. The cytoplasm of the endothelial cell is rich in organelles, especially free ribosomes, pinocytotic vesicles (vacuoles), and endothelial specific bodies.



A



B

Fig. 3 A: Electron micrograph of an endothelial gap. The site of vascular leakage is identified in this sinusoidal channel as an endothelial gap, measured 1 μ in diameter. This seems presumably to be formed by the separation at the intercellular junction. The cytoplasm of an endothelial cell is rich in organelles, especially rough endoplasmic reticulum, free ribosomes and mitochondria.

B: Electron micrograph of an endothelial gap. The endothelial gap, measured 7-8 μ in diameter, contains a red blood cell. The basement membrane overlying the gap seems to be discontinuous. The nucleus of an endothelial cell has many nuclear folds and a few nuclear inclusion bodies. A few inflammatory cells can be seen outside the sinusoidal channel.

body や lysosome などの小器官が発達している⁴³⁾ (Fig. 2B, 3A, 3B).

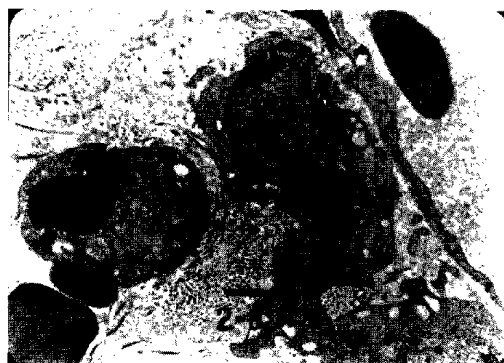
Fig. 3A は血管洞の内皮細胞が marginal fold のある結合部分で離開し、1 μ 大の Endothelial Gap を形成する所見を示す。

Fig. 3B は、離開した内皮細胞間を赤血球が流出する所見を示す。内皮細胞と周囲細胞の間には溢出した赤血球の一部が観察される。Endothelial Gap は 7 ~ 8 μ 大で、付近では基底膜は破壊され、非連続性を呈し、赤血球と同時に多量の血漿も間質の中へ流出することを示唆

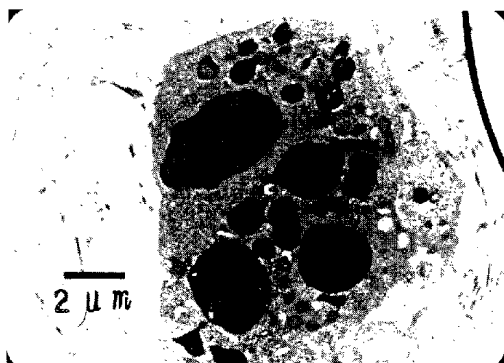
する。

Fig. 4A は pseudopod を持ち、直径 0.5 ~ 1 μ の lysosome に富む大食細胞が血管洞と隣接し、新鮮赤血球を貪食する所見である。これは、血管洞からの破綻性出血の一部が大食細胞により外膜内で処理されることを示唆する。Fig. 4B もまた、大食細胞が胞体に、新鮮赤血球や細胞内消化後の大小の phagolysosome を有する所見を示す。

Fig. 5 は、血管洞層の線維芽細胞の一部を示す。Rough E. R. は拡大、肥厚し、内腔には低電子密度の絮状物



A



B

Fig. 4 A: Electron micrograph of macrophages beside a sinusoidal channel. Red blood cells appear in the interstitium of the sinusoidal layer, but some of which are phagocytized by macrophages whose cytoplasm contain many lysosomes and a portion of red blood cell.

B: Electron micrograph of a macrophage in the sinusoidal layer. There are a red blood cell and many phagolysosomes in the cytoplasm.

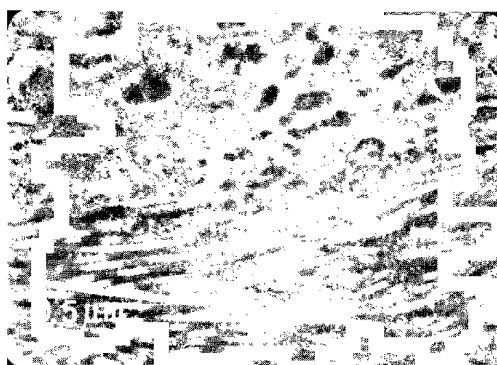


Fig. 5 Electron micrograph of fibroblasts and extracellular matrix in the sinusoidal layer. The repair of the extracellular matrix begins to proceed in the sinusoidal layer by fibroblasts. Fibroblasts apparently manufacture tropocollagen molecules within the activated rough endoplasmic reticulum, i.e., numerous and dilated cisternae, which are then secreted onto the cell surface by many exocytotic vesicles, where they are gradually polymerised into visible microfibrils and collagen fibers.

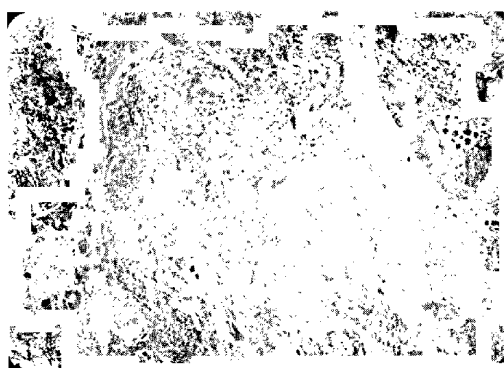
質が認められる。Ribosome は一部 polysome 状で、exocytotic vesicle も見られ、線維芽細胞は活動性蛋白分泌細胞の形態を呈する。細胞表面には collagen 前駆物質と思われる amorphous substance が集積し、microfibril や膠原線維が出現する。漏出した血漿により破壊された礎質も、線維芽細胞近辺では正常構造を回復する。すなわち、網状 filament の出現傾向がヒアルロン酸を含む礎質の新生を示唆する¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾²⁸⁾³⁵⁾。

Fig. 6A は、血管洞層から線維層への移行部である。新生された膠原線維の間隙には、高電子密度の凝集物の集合から成る帯状の血漿蛋白様物質が出現している。線維層内では (Fig. 6B), 遊走赤血球や大食細胞は減少し、

間質は密な膠原線維群に置換されると同時に血漿蛋白様物質によって補強される所見を呈し、線維層では血管洞層に見られた水腫が吸収され、再構築を受ける傾向のあることを示す。一般的に、血管洞層の下部には、線維芽細胞、膠原線維、血漿蛋白様物質の三者から成る強靱な構造の線維層が形成されており、血管洞層に漏出した血液成分のうち、少なくとも赤血球などの有形成分がこの層を貫通している所見は得られなかった。しかしもっとも典型的な線維層が形成される場合でも、それは単なる退行性組織ではなく、少数ではあるが、毛細血管を持っている (Fig. 7)。線維層毛細血管は組織学的には血管洞層の血管洞と同一であり、同様に破綻性出血をきたしや



A



B

Fig. 6 A: Electron micrograph of amorphous strands of high density material (serum protein-like substances) among collagen fibers between the sinusoidal and fibrous layer.

B: Electron micrograph of the fibrous layer. Edema of the extracellular matrix disappears in the fibrous layer, which is characterized by numerous bundles of collagen fibers, fibroblasts and serum protein-like substances. Note typical fibrous layer has commonly no blood cells.

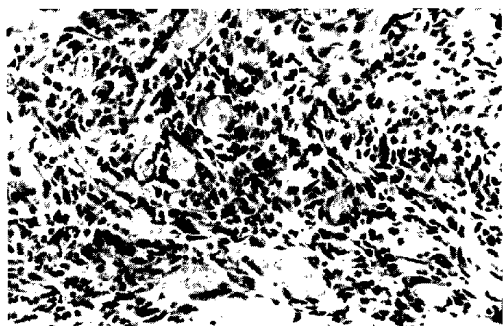


Fig. 7 Photomicrograph of the fibrous layer.

Although small in number, the fibrous layer has capillaries, some of which rarely show direct openings into the hematoma cavity. H.E. × 100

すいと考えられる。線維層毛細血管と血腫腔との間には菲薄な結合組織があるのみで (Fig. 7), 時には線維層毛細血管が薄い線維素血栓を介し、血腫腔と隣接し破綻開口する所見さえ観察された。また、線維層毛細血管と血腫腔の間に厚い肉芽組織が介在する場合でも、連続的に観察すると、線維層毛細血管の内皮細胞と血腫腔とが隣接する所見が得られた (Fig. 8)。

走査電顕で観察すると、外膜の血腫側表面は、線維層底面の線維芽細胞群が露出する部分 (Fig. 9) と、多数の赤血球を包埋する微細なフィブリン網の部分 (Fig. 10) とが識別される。前者では紡錘形の線維芽細胞が規則的に密に配列し、その上に、新鮮赤血球や溶血縮小した赤血球ゴーストおよび、大食細胞などが散在している (Fig. 9, Fig. 11)。後者、すなわちフィブリン網の部分

は、線維層毛細血管の開口部付近によく観察される。この部位では、新鮮赤血球や血小板が網状に交錯するフィブリン糸によって包埋され、古い赤血球や赤血球ゴーストはほとんど見られない。フィブリン網の表面には、フィブリン糸を欠く60~70 μ 大の窓状構造が点在する (Fig. 12), これは、下部の赤血球を透視できるほどの菲薄な膜でおおわれ、中央には線維素血栓と思われるヒダ状物質を持っている。窓状構造は、線維層毛細血管が血腫腔へ破綻開口する部位であると考えられる。

Fig. 13 は、剖検材料において、外膜と内膜の移行部分を切り開き、血腫内腔側より血腫被膜の内面を概観したものである。外膜の内面には散在性に小血腫腔が形成され、外膜中には線維層を通して20 mm大の小血腫腔が透視されるが、そのほとんどは線維層により血腫腔とは遮断されている。しかし、50 mm大の小血腫腔からは、血腫腔内に向かって細長いフィブリンの索状物が懸垂している所見が観察される。この所見は、外膜内に作られた小血腫腔がある程度大きくなると、線維層を穿破して主血腫腔と連絡する可能性を示唆する。

Ⅳ 考 按

Klingler らは、Pachymeningitis Hemorrhagica Interna は、硬膜下出血のみならず硬膜上血腫にも見られる組織学的変化であり、その本態はむしろ血腫による硬膜の二次性変化であって、慢性硬膜下血腫の成因を説明するものではないと主張した²¹⁾。

慢性硬膜下血腫においては、もっとも根本的な課題ともいえる“慢性”の定義についてすら見解に差異が見ら

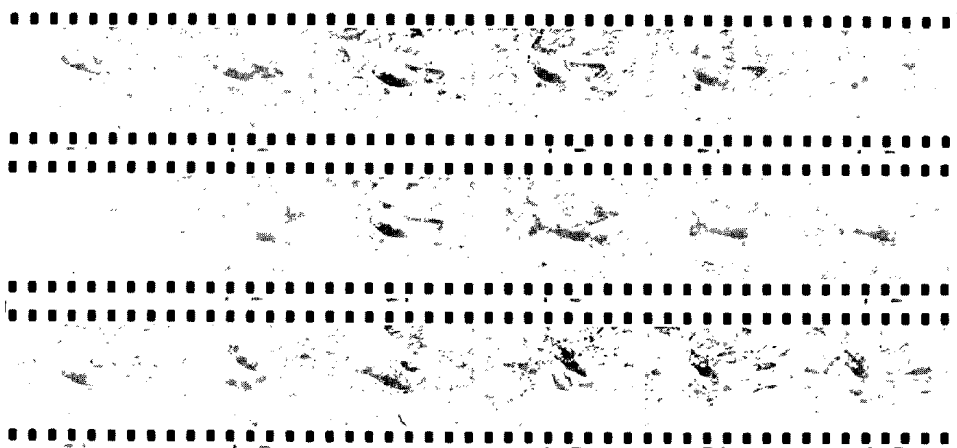


Fig. 8 Photomicrograph of serial sections (every 3 μ) of a fibrous layer capillary. This shows that a fibrous layer capillary may communicate with the hematoma cavity only through an endothelial lining, even if it is separated from the hematoma cavity by a tight granulation tissue. H.E.

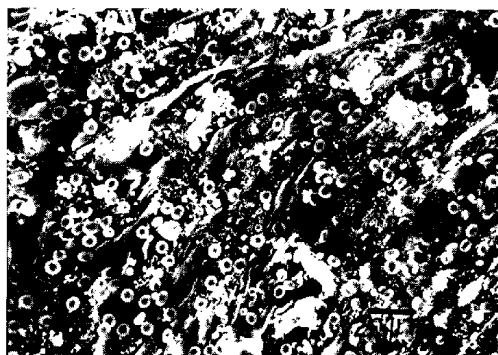


Fig. 9 Scanning electron micrograph of the hematoma side of the outer membrane. New or variously deformed red blood cells lie on the surface of spindle shaped fibroblasts at the bottom of the fibrous layer.

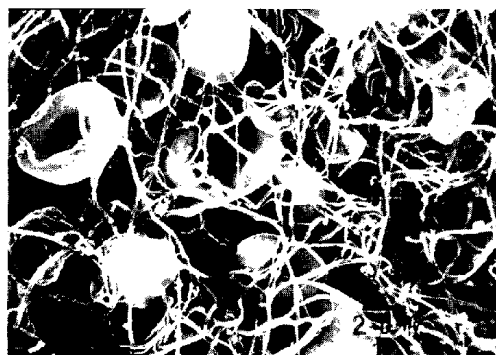


Fig. 10 Scanning electron micrograph of the hematoma side of the outer membrane. Red blood cells and platelets are seen, enmeshed with fibrin strands and fibrin sheets, especially around the outlets of fibrous layer capillaries.

れる。一般の疾患には、受傷（発病）からの経過期間の長短によって、急性あるいは慢性の判定がなされる。しかし硬膜下血腫に関しては、受傷（発病）より一定期間を経て臨床症状を生じたものには、いわゆる“慢性硬膜下血腫”と“慢性期硬膜下血腫”とが区別されるべきであるとされ⁴⁰⁾⁴²⁾、伊藤らは、慢性期硬膜下血腫は慢性硬膜下血腫へと移行するものではないと主張した¹²⁾¹³⁾。

慢性硬膜下血腫は、内外二葉の被膜で包まれた硬膜下血腫である。これに対し、慢性期硬膜下血腫は受傷（発病）による硬膜下の多量血腫が、脳萎縮という条件の下で、criticalな頭蓋内圧亢進をきたすことなく、脳と共存

した状態で退行性機序をたどるものである。慢性期硬膜下血腫は、凝血塊に対するクモ膜の反応性肥厚を伴うことがあっても、内膜を有することはない。したがって、病理学的には、内膜の有無が慢性硬膜下血腫と慢性期硬膜下血腫の相違点である⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾。したがって本研究では、手術に際して血腫外膜のみならず、内膜の存在を確認した硬膜下血腫のみを慢性硬膜下血腫と診断し、検索の対象とした。

渡辺らは、髄液と血液を混合して作成した特殊なフィブリン膜でおおわれた凝血塊を、動物の硬膜下腔に封入することによって、内外二葉の被膜で包まれた進行性血



Fig. 11 Scanning electron micrograph of the hematoma side of the outer membrane. There are a macrophage with many pseudopod like projections, several new red blood cells, and numerous red blood cell ghosts.

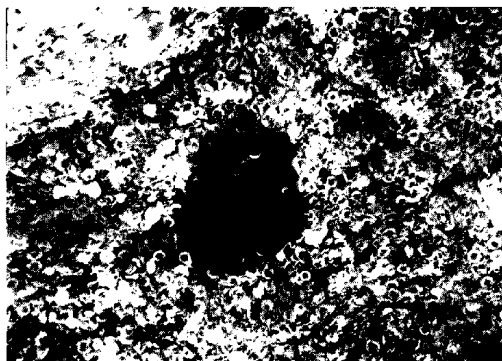


Fig. 12 Scanning electron micrograph of a fenestration adherent to the fibrin strands and fibrin sheets, on the hematoma side of the outer membrane. The fenestration, measured 60-70 μ in diameter, is composed of thin lucent membrane with a fibrinous thrombus-like substance in the center. This observation also appears to support that some fibrous layer capillaries may directly open into the hematoma cavity. Note red blood cells wear no fibrin fiber around the fenestration.

腫を実験的に作成した³⁶⁾³⁷⁾。しかし Apfelbaum らは、動物の硬膜下腔に封入した血腫の種類や作成方法にかかわらず、これらの異物は硬膜を母体として器質化され、新生血管からの出血が観察されるが、封入された血腫は発育することなく実験21日目には消失し、薄い一枚の肉芽性被膜を残すのみで、27日目にはほぼ元の状態に戻るとした。したがって、彼らは実験的に慢性硬膜下血腫の主要な組織像を持つ血腫被膜を、一時的に作成することは可能ではあるが、血腫を増大させることは不可能である



Fig. 13 Hematoma membranes of an autopsy material. Upper half shows outer membrane, while lower half shows inner membrane. Multiple small hemorrhagic cavities (foci) of various size can be seen in the outer membrane, one of which bears a large fibrinous strand into the hematoma cavity. This is an evidence, that small hemorrhagic foci in the outer membrane, although not often, may rupture to communicate the hematoma cavity. (from Department of pathology, Kanazawa University)

とした²⁾。

平野は、剖検に際し硬膜下腔にしばしば硬膜下出血の治癒痕跡と思われる、褐色でなく白く厚い結合組織性の被膜を認めるとした⁶⁾。また北村らは、開頭手術後ある期間において再開頭された症例において、硬膜下に慢性硬膜下血腫被膜と同様の組織像を示す剝離容易な結合組織性被膜の形成を観察した¹⁸⁾。

これらの知見は²⁾⁶⁾¹⁸⁾、硬膜下腔の少量出血を端緒として、硬膜を母体とした一連の肉芽反応が生ずるが、正常者では多くの場合、それは新たな血腫発生あるいは発育をきたすことなく、subclinical に治癒しうることを示唆する。

慢性硬膜下血腫が中高年、酒客、男性に多いという事実は、本疾患に素因的要素の背景があることを示唆する⁴³⁾。中高年、酒客、男性においては、受傷(発病)時の異物を器質化して形成された肉芽性被膜が、増殖性に富み、局所的止血機構が障害され新生血管の透過性が異常に亢進しているために、再出血が生じ血腫が増大するものと考えられる。外膜の血管洞周囲に存在する多数の好酸球や形質細胞は、外膜においては単純な炎症反応ではなく、局所の免疫反応すら関与する複雑な炎症反応が進行していることを示唆する。

従来、血腫被膜からの再出血説を主張した著者の多くは、血管洞周囲の小出血が血腫増大の主因であるとした。しかし、本研究における光顕ならびに電顕所見は、

血管洞層の小出血のうち赤血球などの有形成分は線維層に阻まれ血腫腔には到達しえず、血管洞層に停滞するか、あるいは大食細胞により貪食されることを示す。一方血管洞層と血腫腔との中間に位置し、血腫腔への pathway ともいえる線維層では、赤血球などの有形成分が頻繁に遊走する所見は得られなかった。しかし今回検索した限りでは、線維層が血管洞層の水腫液に対しても、非透過性を保つ退行性組織であるとはいいがたく、血管洞層の水腫液が、線維層を漏出して血腫腔へと到達し、血腫増大の一因をなす可能性も十分あると思われる。また、線維層は、血管洞層の水腫が再構築を受けた結果形成されたもので、血管洞層の小出血を defence するという合目的性を持つ反面、線維層自身の毛細血管が血腫増大の要因をつくっている。

組織の修復部位では局所線溶活性は高く、組織修復と局所線溶活性とは密接な関係を持つといわれている³⁾。伊藤および駒井らは慢性硬膜下血腫における局所的線溶活性を検索し、外膜においては tissue plasminogen activator の活性が有意に高いと報告した⁹⁾(10/11/23/24/29/39)。Tissue plasminogen activator は、細胞分画からすると、microsomeあるいはlysosomeに存在するとされている¹⁾。また microsome 分画は、組織学的には rough E. R. の薄膜と ribosome に、ほぼ一致するといわれている⁷⁾。慢性硬膜下血腫においては、線維芽細胞や形質細胞に発達した rough E. R. や free ribosome、大食細胞の phagolysosome、および血管洞内皮細胞の小器官などが tissue plasminogen activator を産生することによって、局所的な線溶活性亢進をもたらすと推定される。

線溶活性亢進だけでは必ずしも出血がおきるとはいえず、線溶性出血が生ずるには血管壁の損傷を伴うことが不可欠の条件である。外膜の血管に観察される Endothelial Gap や、血腫腔に破綻開口または隣接しうる線維層毛細血管は、血管損傷としては程度の強いもので、局所的線溶活性亢進という条件の下では、外膜内あるいは血腫腔内に多量の線溶性出血をもたらすと考えられる。

Endothelial Gap は、急性、慢性を問わず、炎症の各時期に観察され、炎症に共通した基本的な現象であるとされている⁴⁾²⁷⁾。Majno や Palade らは rat に histamine や serotonin を注入して、Cremaster の血管透過性を検索し、炎症急性期の血管透過性は内皮細胞間結合が離開して形成された Endothelial Gap によるものであると報告した²⁷⁾。一方、Cotran は rat skin に急性反応をおこさない程度の軽微な熱刺激を加え、炎症慢性期になって出現する血管透過性を検索し、炎症慢性期でも血管透過性の大部分は、内皮細胞間結合が離開して形成された Endo-

thelial Gap によるものであることを明確にした⁴⁾。

これら実験病理による炎症では、Endothelial Gap の径は $1 \sim 2 \mu$ 大であり⁴⁾、血管透過性は内皮細胞の障害を中心とし、基底膜は正常構造を維持する。したがって、Endothelial Gap から漏出した赤血球などの有形成分は基底膜の透過作用を受け、多くが血管壁内に停滞し、間質中へ流出することはない⁴⁾²⁷⁾。これに対し、慢性硬膜下血腫外膜の血管洞では、Endothelial Gap は $7 \sim 8 \mu$ 大にもおよび、障害は基底膜にまで波及し、赤血球などの有形成分は容易に間質中へと流出する所見が認められる。これらの所見は、慢性硬膜下血腫では炎症反応が、実験動物に histamine や serotonin または熱傷などの起炎刺激を与えた場合のそれよりはるかに激烈なものであることを示す。

血管洞周囲の小出血はすべてが血腫増大に貢献するわけではなく、むしろ局所の炎症反応を賦活することにその主たる意義があると思われる。血管洞からの小出血は、血管洞層に赤血球という内因性異物や、水腫という内部環境の破壊をもたらす。したがって異物を処理し、内部環境を修復するために、大食細胞や線維芽細胞、および好酸球、形質細胞などの各種炎症細胞が動員されるが、これらは逆に局所の線溶活性を亢進するものと推定される。線溶活性が高まれば、さらには出血を招くという悪循環が生ずるものと考えたい。

小松は、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因果関係に着目し、出血準備状態が作られていると報告した²⁵⁾。ところで、血中エストロゲンは結合組織代謝に影響し、止血作用を持っている²⁸⁾。エストロゲンには抗 bradykinin 作用により細静脈収縮を弛緩する作用があり、Endothelial Gap からの血管外漏出を防ぐ働きがある⁸⁾。また、エストロゲンには、tissue plasminogen activator, plasmin, anti-plasmin などの活性を減少させ、線溶系を抑制する作用がある²²⁾³⁰⁾。したがって、慢性硬膜下血腫患者において尿中エストロゲンが高値を示すのは、排泄過剰による血中エストロゲンの減少傾向を意味し、むしろ、これが血腫発生に関係するものと推定される。

我々は本研究において検索の対象とした慢性硬膜下血腫症例をふくめ、18例の血中エストロゲンと9例の尿中エストロゲンを Radioimmunoassay 法により測定した。血中と尿中エストロゲンを同時測定した9例のうち、尿中エストロゲンは7例が総量およびエストロンまたはエストラジオール分画の著増を示した。18例の血中エストロゲンの平均値はエストロンが 63.6 pg/ml (正常平均値 85.3 pg/ml)、エストラジオールが 27.9 pg/ml (正常平均

値30.5 pg/ml)であり, エストロン分画が有意に低値を示した。なお, エストリオール分画は血中, 尿中をとわず全症例が正常値を示した⁴³⁾。血中エストロゲンという線溶系の抑制因子が減少傾向にあることは, 相対的に tissue plasminogen activator や plasmin 活性が増加し, 局所的な線溶活性亢進がおきやすい状況にあることを意味する。したがって, 本疾患が女性に起こりがたい理由として, 女性では血中エストロゲン値が高いために, tissue plasminogen activator や plasmin の活性は抑制される傾向にあり, 局所的な線溶活性亢進が生じにくいことがあげられよう。

局所的線溶活性は, 血管洞層の小出血に賦活された炎症反応によって亢進し, 血管洞の Endothelial Gap や線維層毛細血管の開口部である窓状構造において止血血栓の沈着を抑制し, さらに血腫内容の高値 FDP がこれを助長するために, 外膜からの持続的あるいは断続的出血が繰り返され, 血腫が増大する。したがって穿頭術によって血腫内容を吸引し, FDP の抗凝固作用を除去すると同時に, 洗浄によって外膜内の tissue plasminogen activator を減少させることによって, 局所の線溶現象を改善すれば, 凝固・線溶系の balance は凝固系に傾き, Endothelial Gap や窓状構造に止血血栓が沈着するために, 慢性硬膜下血腫は治癒に向かうものと考えられる²³⁾²⁴⁾⁴¹⁾⁴²⁾。

V 結 語

1. 慢性硬膜下血腫外膜の血管洞は, 内皮細胞の結合部分が離開し形成された Endothelial Gap からの破綻性出血をきたしやすい。
2. 血腫外膜の細胞間 matrix は, 血管洞層では, 血管洞より漏出した血漿により, 膠原線維は機械的に疎散・減少し, 礎質にはび慢性に架状物質が沈着する水腫所見を示す。また線維層では血管洞層の水腫が吸収され, 血漿蛋白様物質や線維芽細胞および線維芽細胞により新生された膠原線維が密に配列する再構築像を示す。
3. 血管洞層の小出血は, すべてが血腫増大に貢献するものではない。主体をなすのは, 線維層毛細血管からの破綻性出血, または, 複数の血管洞の癒合・拡大により, 血腫外膜内に形成された小血腫腔による線維層の穿破である。さらに血管洞層の水腫液が漏出し, 血腫増大に, 一部関与する可能性がある。

本論文の要旨は, 第36回日本脳神経外科学会総会 (大阪, 1977) において発表した。

文 献

- 1) ALI, S. Y. & LACK, C. H.: Studies on the tissue activator of plasminogen, distribution of activator and proteolytic activity in the subcellular fractions of rabbit kidney. *Biochem J* 96: 63-74, 1965
- 2) APFELBAUM, R. I., GUTHKELCH, A. N. & SHULMAN, K.: Experimental production of subdural hematomas. *J Neurosurg* 40: 336-346, 1974
- 3) ASTRUP, T.: Tissue activators of plasminogen. *Fed Proc* 25: 42-51, 1966
- 4) COTRAN, R. S.: The delayed and prolonged vascular leakage in inflammation. *Am J Pathol* 46: 589-620, 1965
- 5) GARDNER, W. J.: Traumatic subdural hematoma. (with particular reference to the latent interval.). *Arch Neurol Psychiat (chic)* 27: 847-858, 1932
- 6) 平野朝雄: 神経病理を学ぶ人のために。医学書院, 1976, pp 210-214
- 7) 本陣良平: 組織学入門。(第1版) 南山堂, 1965, p 48
- 8) 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
- 9) ITO, H., KOMAI, T. & YAMAMOTO, S.: Fibrin and fibrinogen degradation products in chronic subdural hematoma. *Neurol Med Chir* 15: 51-55, 1975
- 10) 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
- 11) ITO, H., KOMAI, T. & YAMAMOTO, S.: Fibrinolytic enzyme in the lining walls of chronic subdural hematoma. *J Neurosurg* 48: 197-200, 1978
- 12) 伊藤梅男, 藤本 司, 稲葉 穰: 慢性硬膜下血腫の成立機序に関する研究, 慢性硬膜下血腫 (Cystic Hematoma) の臨床病理学的研究。脳外 2: 47-61, 1974
- 13) 伊藤梅男, 藤本 司, 稲葉 穰, 河野 林: 慢性硬膜下血腫の成立機序に関する研究, 外傷性急性硬膜下出血による凝血の器質化に関する病理学的研究。脳外 2: 129-143, 1974
- 14) 梶川欽一郎: 肉芽組織の発生とその構造。pp 54-83, 山村雄一 他(編): 慢性炎症と免疫。第3章, 医学書院, 東京, 1977
- 15) 梶川欽一郎: 炎症と結合組織。pp 206-228, 山村雄一 他(編): 炎症反応。第7章, 医学書院, 東京, 1977
- 16) 勝田省吾: ウサギの実験的動脈硬化症における内膜病変の超微構造的な研究。金大十全医誌 85: 154-173, 1976

- 17) 北田博久：ニワトリ胚大動脈の礎質と弾力線維の電子顕微鏡的研究. 金大十全医誌 84 : 513-529, 1975
- 18) 北村勝俊, 福井仁士：慢性硬膜下血腫, 60 例の自験例を基に. 福岡医誌 56 : 629-636, 1965
- 19) 北野英一, 三輪淳夫, 勝田省吾, 梶川欽一郎：結合組織における FLS 様線維の超微構造と形成. 金大十全医誌 85 : 1-7, 1976
- 20) 北野英一：表皮と真皮の相互作用に関する研究, 特に基底膜の形成について. 金大十全医誌 86 : 286-303, 1977
- 21) KLINGLER, M. & SCHEIDEGGER, S.: Organisationsvorgänge bei epiduraler Blutung. *Acta Neurochir* 19 : 39-50, 1968, In Loew, F. & Kivelitz, R.: Chronic subdural hematoma. 297-327, (Vinken, P. J. & Bruyn, G. W.: Injuries of the Brain and Skull, Chap 16, North-Holland Publishing Company. Amsterdam, Oxford. American Elsevier Publishing Co., Inc. New York, 1976)
- 22) 小林 隆, 中山徹也, 香川 繁, 真島喜久司, 永富敬二, 根岸方雄, 杉浦淳三：プレマリンシンポジウム集 1 : 28-32, 1964
- 23) 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, 局所的線溶活性の観点から. 神経外科 17 : 499-505, 1977
- 24) 駒井杜詩夫：慢性硬膜下血腫における線溶活性. 金大十全医誌 87 : 194-205, 1978
- 25) 小松伸郎：慢性硬膜下血腫の原因としての Estrogen. 脳神経 27 : 645-656, 1975
- 26) LABADIE, E. L. & GLOVER, D.: Chronic subdural hematoma, Concepts of physiopathogenesis, A. review. *Can Neurol Sci* 1 : 222-225, 1974
- 27) MAJNO, G. & PALADE, G. E.: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability, an electron microscopic study. *J Biophys Biochem Cyt* 11 : 571-605, 1961
- 28) 三輪淳夫：ビタミン A およびプレドニソロン投与によるラット大食細胞の超微構造的変化. 金大十全医誌 84 : 530-547, 1975
- 29) 水腰英隆：慢性硬膜下血腫に関する研究. 金大十全医誌 83 : 804-819, 1974
- 30) NAGAYAMA, M., MAKI, M. & KIKUCHI, I.: Effect of estrogens on blood clotting and plasmin systems. *Tohoku J Exp Med* 86 : 219-229, 1965
- 31) 奥村修三, 延藤栄男, 佐藤宏二：慢性硬膜下血腫内容液の性状について. 医療 24 : 179-184, 1970
- 32) 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
- 33) 静注用プレマリン文献集, 静注用プレマリン, 止血作用編 No. 2, 東洋醸造株式会社, 東京
- 34) TROTTER, W.: Chronic subdural haemorrhage of traumatic origin and its relation to pachymeningitis haemorrhagica interna. *Br J Surg* 2 : 271-291, 1914
- 35) 上島平治：性ホルモンに対するラット子宮内膜の超微構造的変化, 「Ⅱ」間質の変化. 金大十全医誌 84 : 279-295, 1975
- 36) 渡辺 学, 島田裕亘, 石井昌三：実験的慢性硬膜下血腫の作成について. 神経進歩 14 : 387-396, 1970
- 37) WATANABE, S., SHIMADA, H. & ISHII, S.: Production of clinical form of chronic subdural hematoma in experimental animals. *J Neurosurg* 37 : 552-561, 1972
- 38) WEIR, B.: The osmolality of subdural hematoma fluid. *J Neurosurg* 34 : 528-533, 1971
- 39) 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, 1974
- 40) 山嶋哲盛, 久保田紀彦, 駒井杜詩夫, 伊藤治英, 山本信二郎：受傷 3 週間後の硬膜下血腫 2 症例について, 慢性硬膜下血腫の定義. 臨床神経 17 : 488-489, 1977
- 41) 山嶋哲盛, 山村第一, 木谷隆一, 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—被膜の微細構造より見た血腫増大機序について—. 第 36 回日本脳神経外科学会総会 (大阪), 1977
- 42) 山嶋哲盛, 山村第一, 桃井文夫, 木谷隆一, 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—. 第 19 回日本神経病理学会学術研究会 (京都), 1978
- 43) 山嶋哲盛, 駒井杜詩夫, 木下 昭, 伊藤治英, 村田秀秋, 山本信二郎：慢性硬膜下血腫の発症要因について. 第 37 回日本脳神経外科学会総会 (熊本), 1978