

Increased Local Fibrinolytic Activity in 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/2297/8390

慢性硬膜下血腫における局所線溶活性亢進

— プラスミン- α_2 -プラスミンインヒビター複合体
(plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex)
および α_2 -プラスミンインヒビター
(α_2 -plasmin inhibitor) の意義について —

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山下純宏教授)

齋藤 研 一

(平成4年7月29日受付)

慢性硬膜下血腫患者63例73側において硬膜下血腫内容液上清中の線溶活性因子であるプラスミン- α_2 -プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex, PLN-A2PI complex), α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -plasmin inhibitor, A2PI), 組織型プラスミノゲンアクチベーター (tissue-type plasminogen activator, t-PA), プラスミノゲン (plasminogen, PLG), フィブリンおよびフィブリノーゲン分解産物 (fibrin and fibrinogen degradation products, FDP) を測定し臨床症状との関連を調べた。測定方法は酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) (PLN-A2PI complex, A2PI, t-PA), 2次元単純免疫拡散法 (radial immunodiffusion) (PLG), 抗体感作ラテックスによる免疫比濁法 (FDP) を用いた。硬膜下血腫内容液上清の PLN-A2PI complex ($4.8 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$, $n=72$), t-PA ($12.5 \pm 8.4 \text{ng/ml}$, $n=73$), FDP ($634 \pm 241 \mu\text{g/ml}$, $n=57$) は高値を示し, A2PI ($10.5 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$, $n=70$), PLG ($4.1 \pm 2.4 \text{mg/dl}$, $n=70$) は低値を示した。一方, 慢性硬膜下血腫患者の末梢血液中の線溶因子はいずれも正常範囲内であった。これらの所見は慢性硬膜下血腫における血腫の局所線溶活性亢進状態を示している。血腫上清の線溶活性因子のうち FDP を除いた4つの線溶活性因子間には互いに有意の相関があった。昏迷あるいは昏睡状態の高度意識障害患者における血腫 PLN-A2PI complex ($p < 0.01$) および t-PA ($p < 0.05$) は, 意識清明または失見当識, 傾眠を示した軽度意識障害患者に比べ有意に高値を示した。一方, 運動麻痺を示した患者の血腫 PLN-A2PI complex は麻痺を認めなかった患者に比べ有意に低かった ($p < 0.05$)。頭部 CT スキャンの所見によって慢性硬膜下血腫を5型に分類したところ層形成型を示す硬膜下血腫では, PLN-A2PI complex 値は高値を示す傾向を認めた。血腫の各線溶因子は, 術後硬膜下血腫の再貯留を生じた群と生じなかった群の間で有意差がなかった。慢性硬膜下血腫患者の術後硬膜下腔留置ドレーン排出液上清中の各線溶活性因子の値は, 治癒症例では日毎に減少を示したが再発した2症例では FDP を除き増加を示した。術後ドレーン排出液の PLN-A2PI complex および A2PI の増加は硬膜下腔における線溶, 出血, 凝固, 止血のサイクルが再燃したことを示唆する。

Key words chronic subdural hematoma, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex, α_2 -plasmin inhibitor, hyperfibrinolysis, fibrinolytic activity

慢性硬膜下血腫は流動性の血腫が徐々に進行性に増大することによって, 頭痛, 嘔吐, 意識障害などの頭蓋内圧亢進症状や片麻痺, あるいは痴呆等の精神症状をきたし発症する。軽度の外傷が誘因となって発生するといわれる。発症まで数週から数ヶ月の無症状の期間があり明らかな外傷の既往が不明である場合も多い。血腫は硬膜側の外側被膜とクモ膜側の内側被膜に囲まれており, 一般に流動性暗赤色を呈する。

慢性硬膜下血腫の成因については, Virchow¹⁾の硬膜炎説以後, 慢性硬膜下血腫の被膜形成と進行性血腫増大について多くの学説がある。慢性硬膜下血腫の血腫増大の機序については, 主として浸透圧, 滲出および漏出, 反復性出血の3因子が

考えられている。Gardner²⁾によると, 慢性硬膜下血腫被膜は半透膜の性質を持ち, 血腫は脳脊髄液との蛋白含有量の差による膠質浸透圧により増大するとしたが, Ito ら³⁾は膠質浸透圧の慢性硬膜下血腫増大に対する関与は全血腫容積の5%程度にすぎないことを示した。放射性核種による脳スキャンで慢性硬膜下血腫腔が描出されること⁴⁾や血腫蛋白含有量が血清より高値を示す⁵⁾ことから, 滲出および漏出も血腫増大因子と考えられている。1925年, Putnam ら⁶⁾は反復性出血により慢性硬膜下血腫は増大するとした。山本ら⁷⁾によれば, 慢性硬膜下血腫には新鮮出血による変形の少ないドーナツ型赤血球が認められる。また, Ito ら⁸⁾は Cr⁵¹ 標識赤血球を用い血腫被膜から血腫腔への間

Abbreviations: A2PI, α_2 -plasmin inhibitor; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; FDP, fibrin and fibrinogen degradation products; PLG, plasminogen; PLN-A2PI complex, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex; t-PA, tissue-type plasminogen activator; 線溶, 線維素溶解

歇性出血を証明し、水腰⁹⁾、山嶋⁹⁾は形態学的に血腫外側被膜毛細血管の血腫腔への窓状開口を示した。このような反復性出血の原因として慢性硬膜下血腫の局所線維素溶解(線溶)活性亢進が最近注目されている。

Ito ら^{10,11)}は慢性硬膜下血腫の血腫中のフィブリンおよびフィブリノーゲン分解産物(fibrin and fibrinogen degradation products, FDP), および tissue-type plasminogen activator (t-PA) が高濃度を示すことを認め、また血腫外側被膜をフィブリン膜に重畳するとフィブリン溶解窓ができ、これは血腫中の局所線溶活性亢進を示唆するとした。また Fujisawa ら^{12,13)}は t-PA に対するモノクローナル抗体を用いた免疫組織化学的同定法により、慢性硬膜下血腫外側被膜の血管洞と毛細血管の内皮細胞に t-PA が豊富に存在することを示した。

そこで慢性硬膜下血腫内容液の線溶活性を検索するため、生体内線溶現象進行の指標となるプラスミン- α_2 -プラスミンインヒビター複合体(plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex, PLN-A2PI complex)¹⁴⁾と α_2 -プラスミンインヒビター(α_2 -plasmin inhibitor, A2PI)の慢性硬膜下血腫内容液上清および術後硬膜下ドレーン排出液における値を測定し t-PA, プラスミノゲン(plasminogen, PLG), FDP と臨床所見との関連を調べた。

対象および方法

金沢大学医学部附属病院および関連病院脳神経外科における63例73側の慢性硬膜下血腫を対象とした。性比は男子51例、女子12例で、年齢は26才から87才であった(mean±SD=64±15)。

63例中7例は両側性で4例5側に硬膜下血腫の再発を認め3例3側に再手術が行われた。再手術3例を含め73側の慢性硬膜下血腫内容液および12例の術後硬膜下腔留置ドレーン排出液上清、患者静脈血を研究材料とした。手術は頭頂部近くの径4cmの小開頭または穿頭によって行われた。

1. 試料の採取法

線溶活性の測定は63例73側の硬膜下血腫内容液上清と12例の術後硬膜下腔留置ドレーン排出液上清について行った。硬膜下血腫内容液の採取は術中に末梢血が混入しないよう細心の注意をはらってシリコンコーティングをしたシリンジで硬膜穿刺により行った。12例で術後、硬膜下腔にシリコン製カテーテルを留置し排出液を採取した。血漿は術前安静時に末梢静脈血より採血した。

FDP を測定するための試料は採取後直ちにトロンビンとアプロチニンを含む試験管に注入混和し、それ以外の試料は採取後直ちに0.11Mのクエン酸ナトリウムと10:1に混合しアイスボックスにいれて30分以内に2000Gで10分間遠心分離した。分離した上清はポリプロピレン製チューブに分注し-70°Cで測定日まで保存した。

II. 検査項目と測定法

1. プラスミン- α_2 -プラスミンインヒビター複合体(plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex, PLN-A2PI complex)および α_2 -プラスミンインヒビター(α_2 -plasmin inhibitor, A2PI) PLN-A2PI complex および A2PI 抗原量の測定はモノクローナル抗体を用いたワンステップサンドウィッチ法による酵素免疫測定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)キット TD80C および TD80¹⁵⁾によって行った。

2. 組織型プラスミノゲンアクチベーター(tissue-type plasminogen activator, t-PA)

t-PA 濃度は t-PA enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) キット (American Diagnostica inc., New York, USA) を用いサンドウィッチ ELISA にて測定した¹⁷⁾。

3. プラスミノゲン(plasminogen)

血漿蛋白定量用免疫拡散板(M-Partigen-Plasminogen[®], ヘキストジャパン, 東京)による2次元単純免疫拡散法(radial immunodiffusion)を用いた¹⁸⁾。

4. フィブリンおよびフィブリノーゲン分解産物(fibrin and fibrinogen degradation products, FDP)

抗フィブリノーゲン抗体感作ラテックスによる免疫比濁法¹⁹⁾を用いた。

III. 統計処理

測定結果は、mean±SD で示した。2群間の有意差判定は、Student または Welch の t 検定、Mann-Whitney U 検定を用いた。3群以上の群間有意差判定には1元配置分散分析をおこなったうえ Scheffé 法により多重比較検定を行った。対数正規分布を呈した測定値に対しては対数変換後同様の検定を行った。分布型の不明瞭な変数の3群以上の群間有意差判定には Kruskal-Wallis Nonparametric 分散分析を施行後 Hollander-Wolfe 検定を用いた²⁰⁾。正規分布を示した変数の相関は F 検定で有意差を判定し、分布型の不明瞭な変数の相関は Spearman の順位相関計算法により検定した。危険率(p)が0.05以下を有意とした。

成 績

1. 血腫内容液上清の線溶因子

慢性硬膜下血腫内容液上清中の PLN-A2PI complex および A2PI の値は、各々 4.8 ± 2.6 (n=72, 最小値1.4, 最大値13.4) $\mu\text{g/ml}$ および 10.5 ± 4.8 (n=70, 最小値0.5, 最大値23.9) $\mu\text{g/ml}$ であった。血腫中の PLN-A2PI complex と t-PA は対数正規分布型を示し、A2PI, FDP は正規分布型を示したが、PLG の分布ははっきりした傾向がなかった(図1A, B, C, D, E)。血腫中の PLN-A2PI complex の値はすべて正常血漿上限値 $0.8 \mu\text{g/ml}$ ¹⁵⁾ を越えていた。A2PI の値は全て正常血漿下限値 $44 \mu\text{g/ml}$ 未満で、最大でも正常下限値のおよそ半分の値であった。血腫中の t-PA 値の77%は正常血漿上限値 7ng/ml ¹⁷⁾ を越えていた。血腫中の PLG は全て正常血漿下限値 10mg/dl ¹⁸⁾ 未満であった。血腫中の FDP 値は1例 ($3.1 \mu\text{g/ml}$) を除き全て $200 \mu\text{g/ml}$ 以上で、正常血清上限値をはるかにうまわった(表1)。

II. 末梢血中の線溶因子と血腫内容液上清の線溶因子の比較
対象となった慢性硬膜下血腫患者のうち末梢血液中の線溶因子を測定できた例では、その値はいずれも概ね正常範囲内であった(表1)。

PLN-A2PI complex, A2PI, t-PA, PLG, FDP につき末梢血液中の値と血腫上清中の値を比較すると、いずれも明らかな有意差を認めた ($p < 0.0005$, Mann-Whitney U 検定)。即ち、血腫上清の PLN-A2PI complex, t-PA, FDP は末梢血液のそれらに比べ著しい高値を示し、PLG, A2PI は著しい低値を示した。いずれの線溶因子においても末梢血液中の値と血腫上清中の値との間には相関がなかった。

III. 血腫内容液上清の線溶因子相互間の相関

血腫内容液上清の線溶因子相互間で相関の有無を調べると、t-PA と PLN-A2PI complex, A2PI と PLN-A2PI complex, PLG と A2PI, t-PA と PLG, PLG と PLN-A2PI complex と

の間にはいずれも有意の相関があった(図2A, B, C, D, E). 血腫内容液上清のFDPは他のいずれの因子とも相関がなかった. A2PIとt-PAの間にも有意の相関はなかった. 対数正規分布を示したPLN-A2PI complexおよびt-PAについては対数変換をすることにより線形回帰方程式が得られた(図2A, B). PLGは分布型が不明瞭であるためA2PI, t-PA, PLN-A2PI complexとの線形回帰方程式が得られなかったがSpearmanの順位相関計算法により相関の有無を調べた(図2C, D, E).

IV. 臨床症状と血腫内容液上清の線溶因子との関連

意識障害の程度に応じて全例を臨床的に1)意識清明か傾眠または失見当識を示した軽度意識障害群, 2)昏迷または昏睡などを示した高度意識障害群の2群に分けると高度意識障害群の慢性硬膜下血腫内容液上清中のt-PA ($p < 0.05$, 非対応t検定)とPLN-A2PI complex ($p < 0.01$, 非対応t検定)は軽度意識障害群に比し有意に高値を示したがA2PI, FDP, PLG値は2

群間で有意差は無かった(表2).

慢性硬膜下血腫患者63例中47例(74%)で運動麻痺を認めた. 運動麻痺を認めた群と認めなかった群とで血腫の線溶因子を比較すると, 運動麻痺を示した群の血腫のPLN-A2PI complexは運動麻痺を呈さなかった群に比べ有意に低かった($p < 0.05$)(表3). その他の線溶因子には有意差はなかった.

頭部CTスキャン像のX線吸収係数により慢性硬膜下血腫を1)低吸収域型(low density type) 2)等吸収域型(iso-density type) 3)吸収域混在型(mixed density type) 4)高吸収域型(high density type) 5)(上層低吸収域, 下層高吸収域より

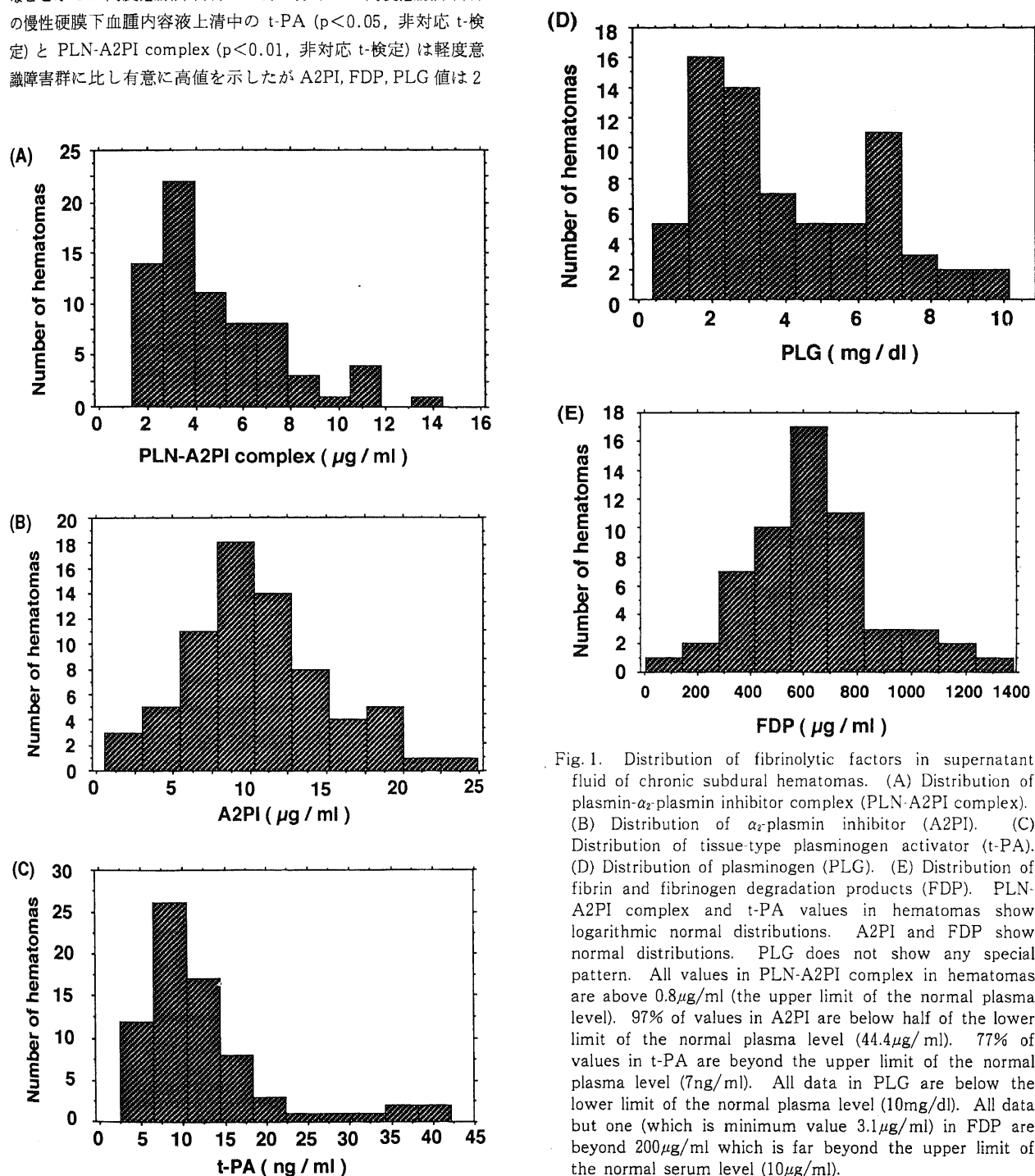


Fig. 1. Distribution of fibrinolytic factors in supernatant fluid of chronic subdural hematomas. (A) Distribution of plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PLN-A2PI complex). (B) Distribution of α_2 -plasmin inhibitor (A2PI). (C) Distribution of tissue-type plasminogen activator (t-PA). (D) Distribution of plasminogen (PLG). (E) Distribution of fibrin and fibrinogen degradation products (FDP). PLN-A2PI complex and t-PA values in hematomas show logarithmic normal distributions. A2PI and FDP show normal distributions. PLG does not show any special pattern. All values in PLN-A2PI complex in hematomas are above $0.8\mu\text{g/ml}$ (the upper limit of the normal plasma level). 97% of values in A2PI are below half of the lower limit of the normal plasma level ($44.4\mu\text{g/ml}$). 77% of values in t-PA are beyond the upper limit of the normal plasma level (7ng/ml). All data in PLG are below the lower limit of the normal plasma level (10mg/dl). All data but one (which is minimum value $3.1\mu\text{g/ml}$) in FDP are beyond $200\mu\text{g/ml}$ which is far beyond the upper limit of the normal serum level ($10\mu\text{g/ml}$).

Table 1. Fibrinolytic factors in hematomas and peripheral bloods

	Hematomas	Peripheral bloods	Normal values in peripheral blood
PLN-A2PI complex ($\mu\text{g/ml}$)	4.8 ± 2.6 (n=72) †	0.6 ± 0.2 (n=15) †	<0.8
A2PI ($\mu\text{g/ml}$)	10.5 ± 4.8 (n=70) †	58.2 ± 9.0 (n=23) †	60.5 ± 16.1
t-PA (ng/ml)	12.5 ± 8.4 (n=73) †	4.4 ± 1.4 (n=25) †	4.0 ± 1.8
PLG (mg/dl)	4.1 ± 2.4 (n=70) †	12.2 ± 1.5 (n=18) †	10-30
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	634 ± 241 (n=57) †	4.0 ± 1.2 (n=20) †	<10

Values are means \pm SD; n, number of samples; †, There are significant differences between the values in peripheral bloods and hematomas ($p < 0.0005$ by Mann-Whitney U test).; PLN-A2PI complex, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex; A2PI, α_2 -plasmin inhibitor; t-PA, tissue-type plasminogen activator; PLG, plasminogen; FDP, fibrin and fibrinogen degradation products.

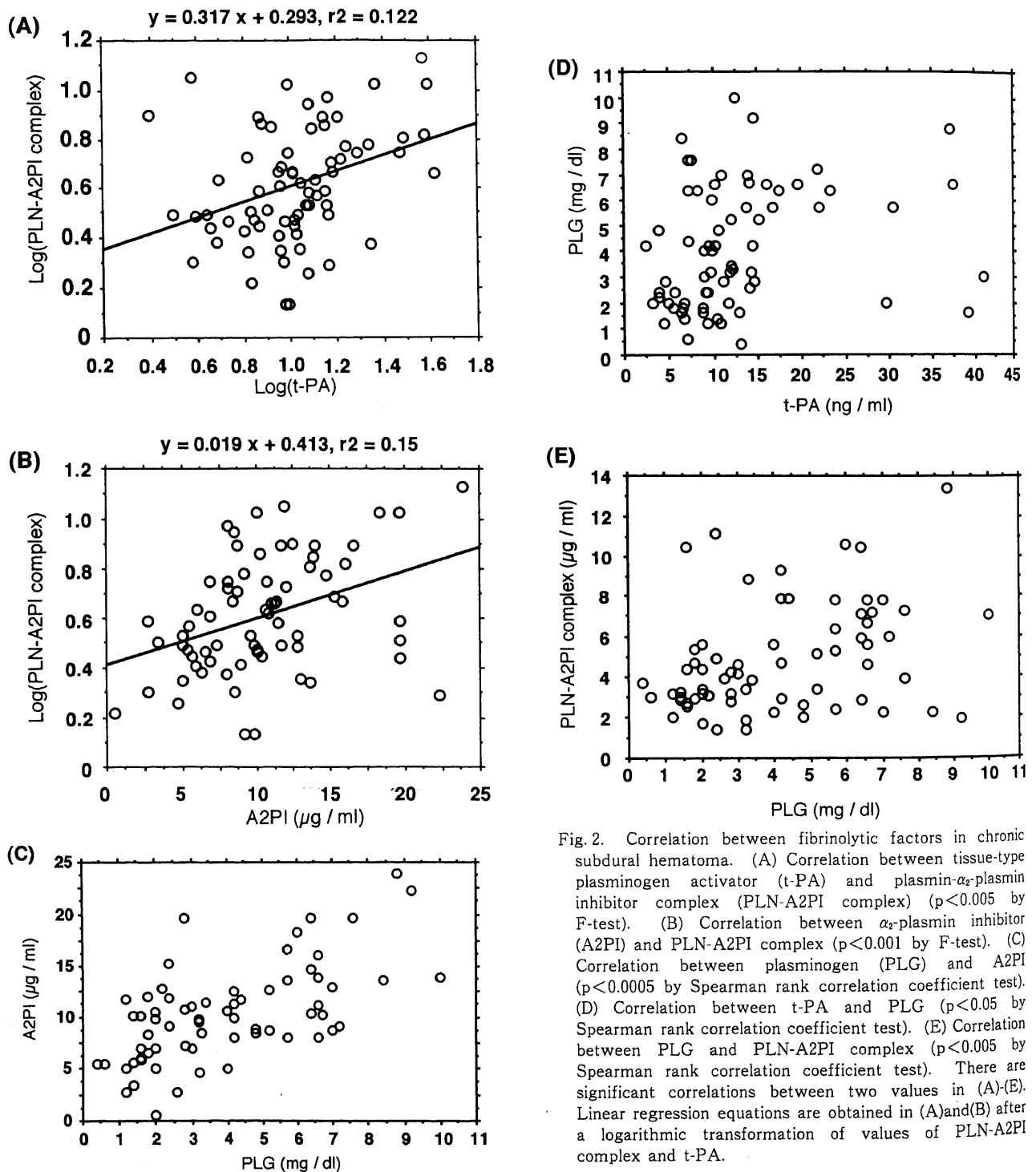


Fig. 2. Correlation between fibrinolytic factors in chronic subdural hematoma. (A) Correlation between tissue-type plasminogen activator (t-PA) and plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PLN-A2PI complex) ($p < 0.005$ by F-test). (B) Correlation between α_2 -plasmin inhibitor (A2PI) and PLN-A2PI complex ($p < 0.001$ by F-test). (C) Correlation between plasminogen (PLG) and A2PI ($p < 0.0005$ by Spearman rank correlation coefficient test). (D) Correlation between t-PA and PLG ($p < 0.05$ by Spearman rank correlation coefficient test). (E) Correlation between PLG and PLN-A2PI complex ($p < 0.005$ by Spearman rank correlation coefficient test). There are significant correlations between two values in (A)-(E). Linear regression equations are obtained in (A) and (B) after a logarithmic transformation of values of PLN-A2PI complex and t-PA.

なる)層形成型 (layering type) の5群に分類した。慢性硬膜下血腫内容液上清中の PLN-A2PI complex, A2PI, t-PA は層形成型においてどちらも最も高い傾向がみられたが FDP は群間で差はなかった (表4)。

V. 再発例と治癒例の線溶因子の比較

術後硬膜下血腫の再貯留を認めた4例5側の血腫内容液上清の線溶因子は、治癒に向かった症例のそれに比べて、いずれの因子にも2群間で有意差はなかった (表5)。

VI. 術後硬膜下留置ドレーン排出液上清中の線溶因子の時間的変化

硬膜下血腫再貯留を示さなかった10例においては術後硬膜下留置ドレーン排出液上清中の線溶因子は数日中にいずれも減

少していった。一方、術後硬膜下血腫再貯留を認めた2例においては、術後硬膜下腔留置ドレーン排出液上清中の PLN-A2PI complex, A2PI, t-PA, PLG は増加を示した (図3A, B, C, D, E)。このうち症例8は初回手術後35日後に再手術を要し、硬膜下血腫再貯留が確認された。症例8の再手術後の硬膜下腔留置ドレーン排出液上清中の線溶因子はいずれも数日以内に減少し、治癒が得られた。

考 察

慢性硬膜下血腫の増大機序については現在も不明な点が多い。Cr⁵¹ 標識赤血球による出血量の測定によれば慢性硬膜下血腫は断続的出血と止血のサイクルにより次第に増大するものと

Table 2. Fibrinolytic factors in hematomas according to severity of consciousness disturbance

Fibrinolytic factors in hematomas	Slightly disturbed group	Severely disturbed group
PLN-A2PI complex ($\mu\text{g/ml}$)	4.4 \pm 2.5 (n=61) †	6.8 \pm 2.8 (n=11) †
A2PI ($\mu\text{g/ml}$)	10.3 \pm 4.8 (n=59) *	11.1 \pm 4.8 (n=11) *
t-PA (ng/ml)	11.5 \pm 7.8 (n=62) ‡	18.0 \pm 9.8 (n=11) ‡
PLG (mg/dl)	4.0 \pm 2.4 (n=59) *	4.6 \pm 2.3 (n=11) *
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	654 \pm 248 (n=47) *	537 \pm 186 (n=10) *

Values are means \pm SD; n, number of hematomas; †, Significantly different ($p < 0.01$ by pooled t-test); ‡, Significantly different ($p < 0.05$, by pooled t-test); *, Not significantly different; PLN-A2PI complex, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex; A2PI, α_2 -plasmin inhibitor; t-PA, tissue-type plasminogen activator; PLG, plasminogen; FDP, fibrin and fibrinogen degradation products; Pooled t-test is performed in PLN-A2PI complex and t-PA after a logarithmic transformation of values.; Mann-Whitney U test is performed in PLG.; The consciousness level in slightly disturbed group is alert, disoriented, or drowsy and that in severely disturbed group is stuporous or comatose.

Table 3. Fibrinolytic factors in hematomas according to motor paresis

Fibrinolytic factors in hematomas	Patients with motor paresis	Patients without motor paresis
PLN-A2PI complex ($\mu\text{g/ml}$)	4.5 \pm 2.7 (n=51) †	5.5 \pm 2.4 (n=21) †
A2PI ($\mu\text{g/ml}$)	10.8 \pm 5.1 (n=49) *	9.7 \pm 4.0 (n=21) *
t-PA (ng/ml)	12.1 \pm 8.0 (n=51) *	13.5 \pm 9.3 (n=22) *
PLG (mg/dl)	4.0 \pm 2.6 (n=48) *	4.2 \pm 2.6 (n=22) *
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	598 \pm 215 (n=39) *	709 \pm 281 (n=18) *

Values are means \pm SD; n, number of hematomas, Significantly different ($p < 0.05$ by pooled t-test); *, Not significantly different; t-PA, tissue-type plasminogen activator; PLG, plasminogen; PLN-A2PI complex, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex; A2PI, α_2 -plasmin inhibitor; FDP, fibrin and fibrinogen degradation products; Pooled t-test is performed in PLN-A2PI complex and t-PA after a logarithmic transformation of values.; Mann-Whitney U test is performed in PLG.

Table 4. Fibrinolytic factors in hematomas according to X-ray absorption value on CT scan

Fibrinolytic factors	Layering	High	Iso	Low	Mixed
PLN-A2PI complex ($\mu\text{g/ml}$)	7.3 \pm 3.5 (n=8)	5.0 \pm 2.4 (n=19)	3.9 \pm 1.9 (n=23)	3.4 \pm 1.4 (n=6)	5.0 \pm 3.0 (n=16)
A2PI ($\mu\text{g/ml}$)	15.2 \pm 6.0 (n=6)	12.0 \pm 3.6 (n=19)	8.5 \pm 4.5 (n=23)	10.2 \pm 5.5 (n=6)	9.9 \pm 4.3 (n=16)
t-PA (ng/ml)	20.8 \pm 11.6 (n=8)	11.8 \pm 4.3 (n=20)	11.5 \pm 8.5 (n=23)	16.5 \pm 15.3 (n=6)	9.3 \pm 3.4 (n=16)
PLG (mg/dl)	6.4 \pm 1.6 (n=8)	5.1 \pm 2.3 (n=19)	2.9 \pm 2.0 (n=23)	2.6 \pm 0.6 (n=4)	3.7 \pm 2.2 (n=16)
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	668 \pm 231 (n=5)	674 \pm 221 (n=17)	597 \pm 262 (n=19)	756 \pm 225 (n=3)	593 \pm 255 (n=13)

Values are means \pm SD; n, number of hematomas; Layering type tends to have highest means in PLN-A2PI complex, t-PA, PLG, A2PI. There are no significant differences among five types in values of FDP (by analysis of variance); PLN-A2PI complex, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex; A2PI, α_2 -plasmin inhibitor; t-PA, tissue-type plasminogen activator; PLG, plasminogen; FDP, fibrin and fibrinogen degradation products; Analysis of variance is performed in PLN-A2PI complex and t-PA after a logarithmic transformation of values.

推測される²¹⁾。慢性硬膜下血腫内容液上清の FDP, t-PA が高値をしめすことから、慢性硬膜下血腫内容液は線溶活性が亢進した状態にあることが推測される¹⁰⁾¹¹⁾。

線溶活性は線溶因子と抗線溶因子のバランスで決まる。プラスミンおよび PLG, t-PA は前者の、また A2PI は後者の基本

因子である(図4)。プラスミンは A2PI と 1 : 1 の割合で結合し、直ちに失活されて安定した複合体 PLN-A2PI complex をつくる。遊離プラスミンの半減期は非常に短く(およそ100ミリ秒)、フィブリンに結合し比較的安定したプラスミンですら10秒であるため²²⁾プラスミンを直接測定することは困難である。

Table 5. Fibrinolytic factors in hematomas according to recurrence

Fibrinolytic factors in hematomas	Healing group	Recurrence group
PLN-A2PI complex ($\mu\text{g/ml}$)	4.6 ± 2.6 (n=67)	6.4 ± 3.5 (n=5)
A2PI ($\mu\text{g/ml}$)	10.6 ± 4.7 (n=65)	9.2 ± 6.3 (n=5)
t-PA (ng/ml)	12.4 ± 8.5 (n=68)	14.7 ± 7.9 (n=5)
PLG (mg/dl)	4.1 ± 2.3 (n=65)	4.0 ± 2.9 (n=5)
FDP ($\mu\text{g/ml}$)	640 ± 245 (n=52)	573 ± 203 (n=5)

Values are means \pm SD; n, number of hematomas; There are no significant differences between healing group and recurrent group on any factor.; PLN-A2PI complex, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex; A2PI, α_2 -plasmin inhibitor.; t-PA, tissue-type plasminogen activator; PLG, plasminogen; FDP, fibrin and fibrinogen degradation products; Paired t-test is performed in PLN-A2PI complex and t-PA after a logarithmic transformation of values.; Mann-Whitney U test is performed in PLG.

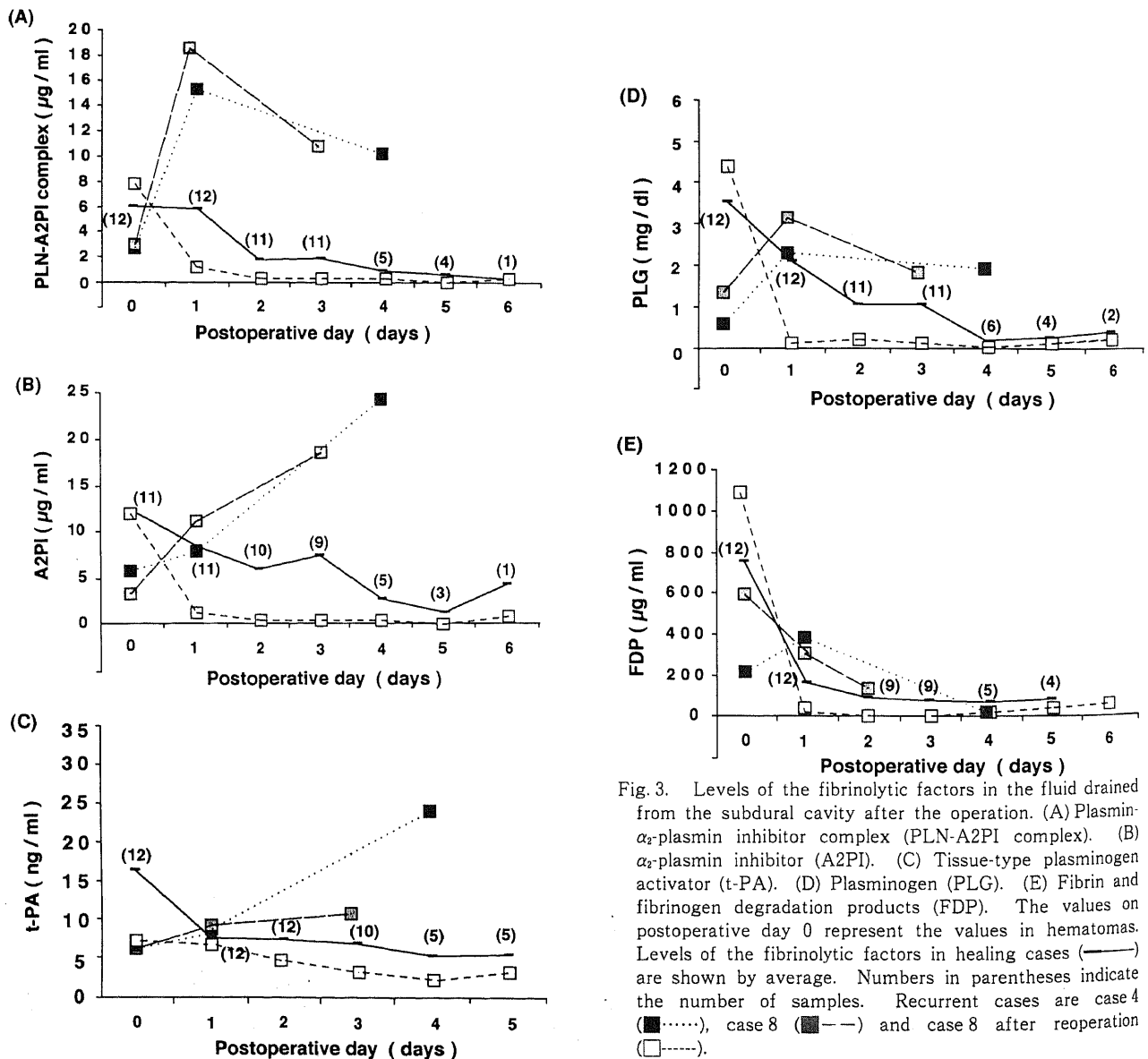


Fig. 3. Levels of the fibrinolytic factors in the fluid drained from the subdural cavity after the operation. (A) Plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PLN-A2PI complex). (B) α_2 -plasmin inhibitor (A2PI). (C) Tissue-type plasminogen activator (t-PA). (D) Plasminogen (PLG). (E) Fibrin and fibrinogen degradation products (FDP). The values on postoperative day 0 represent the values in hematomas. Levels of the fibrinolytic factors in healing cases (—) are shown by average. Numbers in parentheses indicate the number of samples. Recurrent cases are case 4 (●.....), case 8 (■---) and case 8 after reoperation (□-----).

一方, PLN-A2PI complex の半減期はおよそ半日であるため²³⁾, PLN-A2PI complex は生体内の線溶活性進行の指標になる¹⁴⁾²²⁾. 最近開発されたモノクローナル抗体を用いた酵素免疫測定法¹⁶⁾により, PLN-A2PI complex, 遊離 A2PI の測定が可能になった. この方法により PLN-A2PI complex に結合した A2PI は遊離 A2PI と区別して測定することが可能となり, A2PI は遊離 A2PI 抗原量を表し, PLN-A2PI complex は PLN-A2PI complex 抗原量を表している. この方法による正常人血漿中の PLN-A2PI complex, A2PI は, 各々 $0.8\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下, $60.5\pm 16.1\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹⁵⁾である.

Weir, Gordon らは慢性硬膜下血腫中の A2PI およびプラスミノゲンを測定した²⁴⁾. しかし彼らの方法は我々の方法と異なりプラスミンと結合した A2PI (PLN-A2PI complex) と遊離 A2PI を区別できない.

慢性硬膜下血腫患者の血腫内容液上清中の PLN-A2PI complex 値は全て正常血漿値上限値の $0.8\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり, また A2PI 値は正常血漿値の半分以下の濃度であった. 慢性硬膜下血腫患者における硬膜下血腫内容液上清中の線溶因子と末梢血液の線溶因子には相関性がない. 今回の対象症例中で全身性の出血傾向をしめしたものは臨床的にも血液検査所見上も 1 例も認めなかった. これらの所見から慢性硬膜下血腫患者において全身の線溶活性と被膜に囲まれた硬膜下血腫内の線溶活性は各々独立していると推測され, 硬膜下血腫の局所線溶活性亢進¹⁰⁾⁹⁾を示している.

慢性硬膜下血腫の血腫腔においてプラスミンが形成されると, 血腫中の主たる迅速抗線溶因子である A2PI が消費され低値になることにより血腫内の線溶が進行性に持続する. これにより再出血が血腫腔に起こると A2PI や種々の凝固因子が出血自体により血腫腔に供給されていったんは止血される. この線溶, 出血, 凝固, 止血の断続的サイクルにより慢性硬膜下血腫は徐々に大きくなるものと推測される.

高度意識障害のある群の血腫内容液上清の PLN-A2PI complex および t-PA 値は, 軽度意識障害群に比べ有意に高かった. 一方, 運動麻痺の有無による比較では PLN-A2PI complex は運動麻痺を認めた群でむしろ低くその他の線溶因子 A2PI, t-PA, PLG, FDP には両群間に有意差はなかった. 硬膜

下血腫内容液上清中の線溶因子は慢性硬膜下血腫の臨床的重症度を直接反映しないにせよ, 高度意識障害を示すような急性増悪例では t-PA や PLN-A2PI complex などの線溶因子は高値を示すと推測される. t-PA は PLG をプラスミンに変えることにより間接的にフィブリン溶解を起こすが, 血腫中の PLG は低値であることから, プラスミン産生量をより直接的に反映している PLN-A2PI complex が線溶による出血を表す最もよい指標となる. 正常人の血中 A2PI の半減期は約 2.6 日であるのに対し, ウロキナーゼによる線溶療法を受けた患者ではプラスミンによる A2PI の変性のため半減期は 0.5 日となり, A2PI の 70% 程度しかプラスミンと複合体を作らない²⁵⁾. 線溶という観点からは全身循環系と独立した傾向にある慢性硬膜下血腫腔内の線溶因子の半減期は不明である. 線溶療法を受けた患者の血中の A2PI のように, 高濃度のプラスミンによる変性作用で硬膜下血腫中の A2PI の半減期は短縮している可能性がある. 慢性硬膜下血腫内容液中の高濃度の FDP は主に二次線溶由来と考えられ²⁶⁾, 出血, 凝固, 止血, 二次線溶の断続的サイクルの繰り返しにより硬膜下血腫に蓄積されたものと推測される.

頭部 CT 所見で 73 例の慢性硬膜下血腫症例中 6 例で上層低吸収域, 下層高吸収域よりなる層形成型を認めた. 層形成型を示した症例群の血腫内容液上清の PLN-A2PI complex 平均値は, 頭部 CT 所見分類 5 群中最高値であった. 層形成型の慢性硬膜下血腫は再出血を生じ易く臨床的に急性増悪をきたし易いといわれる²⁶⁾.

先天的 A2PI 欠損症の出血傾向はいったん止血しても数時間後に再出血をきたすことを特徴としており, これは自然におこる内因性の線溶に対し過度に感受性の高い脆弱止血血栓のためといわれる²⁷⁾. 慢性硬膜下血腫の血腫被膜の静脈叢や毛細血管叢からの出血は血栓によりいったんは止血されるが, このような止血血栓は血腫中の A2PI が低濃度であるため先天的 A2PI 欠損症にみられる様な内因性線溶に対し感受性の高い脆弱血栓である可能性がある. 慢性硬膜下血腫の急性出血はこのような脆弱血栓が多量のプラスミンにより一斉に溶けるためにおこる現象かもしれない.

慢性硬膜下血腫の外科治療は血腫の除去と血腫腔の十分な洗浄であり, 通常出血源である被膜血管の完全な除去や電気凝固は不要とされる. このような方法がなぜ慢性硬膜下血腫の完全な止血につながるのかについては今まで十分な説明はなされていない. 血腫腔の十分な洗浄で脆弱な止血血栓が安定した血栓に置きかえられることにより, 出血, 凝固, 一時的止血, 線溶という断続的サイクルが停止する可能性がある. 慢性硬膜下血腫術後硬膜下腔ドレーン排出液上清の線溶活性は術後の硬膜下腔における線溶活性を反映している. 手術手技自体による多少の出血が術後もしばらく続くとしても, 慢性硬膜下血腫治療例においてはドレーン排出液中の PLN-A2PI complex 値は日毎に低下した. 術後硬膜下腔ドレーン排出液中の PLN-A2PI complex の増加は脆弱血栓を安定した血栓に置き換える過程が不完全で血腫再貯留の危険性が高いこと, 換言すれば線溶, 出血, 凝固, 一時的止血, の断続的サイクルの再燃を示すものといえる.

結 論

酵素免疫測定法, 2 次元単純免疫拡散法, 抗体感作ラテックスによる免疫比濁法を用いて硬膜下血腫内容液上清中の線溶活

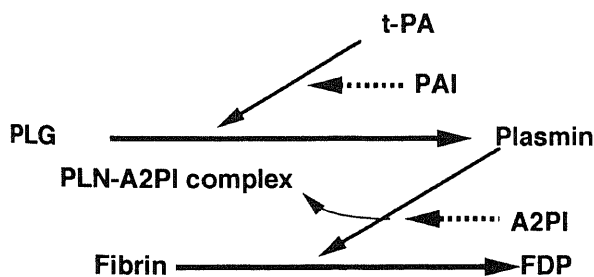


Fig. 4. Regulation mechanism of fibrinolysis. t-PA, tissue-type plasminogen activator; PAI, plasminogen activator inhibitor; PLG, plasminogen; PLN-A2PI complex, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex; A2PI, α_2 -plasmin inhibitor; FDP, fibrin and fibrinogen degradation products. Fibrinolytic activity is balanced by fibrinolytic factors and antifibrinolytic factors. t-PA, PLG, plasmin are essential for the former, and PAI, A2PI are essential for the latter. Plasmin is readily inactivated by A2PI, and forms a stable complex with A2PI (PLN-A2PI complex).

性因子 PLN-A2PI complex, A2PI, t-PA, PLG, FDP を測定し臨床症状との関連を検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. 慢性硬膜下血腫患者の末梢血中の線溶因子はいずれも正常範囲内であった。硬膜下血腫内容液上清の PLN-A2PI complex ($4.8 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$, $n=72$), t-PA ($12.5 \pm 8.4 \text{ ng/ml}$, $n=73$), FDP ($634 \pm 241 \mu\text{g/ml}$, $n=57$) は高値を示し A2PI ($10.5 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$, $n=70$), PLG ($4.1 \pm 2.4 \text{ mg/dl}$, $n=70$) は低値を示した。これらの所見は慢性硬膜下血腫における血腫の局所線溶活性亢進状態を示している。

2. 高度意識障害群における血腫 PLN-A2PI complex ($p < 0.01$) および t-PA ($p < 0.05$) は軽度意識障害群に比べ有意に高値を示した。一方運動麻痺を示した患者の血腫 PLN-A2PI complex は麻痺を認めなかった患者に比べ有意に低かった ($p < 0.05$)。頭部 CT スキャン上、層形成型を示す硬膜下血腫では、PLN-A2PI complex 値は高値を示す傾向が認められた。

3. 慢性硬膜下血腫患者の術後硬膜下腔留置ドレーン排出液上清中の各線溶因子の値は、治癒症例では術後日毎に減少を示したが、再発した2症例では増加を示した。術後ドレーン排出液の PLN-A2PI complex, A2PI その他の線溶因子が増加する場合は、硬膜下腔における線溶、出血、凝固、止血のサイクルが再燃したことを示唆する。

謝 辞

稿を終えるあたり、御懇切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。また本研究の遂行にさいし直接の御指導、御助言を頂きました山口大学医学部脳神経外科、伊藤治英教授に深謝申し上げます。試料の血液学的分析にさいし御助言をいただきました金沢大学医学部第三内科の松田保教授、伊藤恵子先生、また統計学的処理にさいし御助言いただきました金沢大学医学部衛生学教室の橋本和夫教授にあわせて深謝申し上げます。研究試料収集に御協力頂きました関連病院の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Virchow, R.: Das Hämatoma der Dura Mater. Verh. Physiol. Med. Ges. Würzburg., 7, 134-142 (1857).
- 2) Gardner, W. J.: Traumatic subdural hematoma. With particular reference to the latent interval. Arch. Neurol. Psychiatry, 27, 847-858 (1932).
- 3) Ito, H., Shimoji, T., Yamamoto, S., Saito, K. & Uehara, S.: Colloidal osmotic pressure in chronic subdural hematoma. Neurol. Med. Chir. (Tokyo), 28, 650-653 (1988).
- 4) Peyton, W. T., Moore, G. E., French, L. A. & Cho-u, S. N.: Localization of intracranial lesions by radioactive isotopes. J. Neurosurg., 9, 432-442 (1952).
- 5) 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).
- 6) Putnam, T. J. & Cushing, H.: Chronic subdural hematoma. Arch. Surg., 11, 329-393 (1925).
- 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 (1974).
- 8) 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).

- 9) 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).
- 10) Ito, H., Komai, T. & Yamamoto, S.: Fibrinolytic enzyme in the lining walls of chronic subdural hematoma. J. Neurosurg., 48, 197-200 (1978).
- 11) Ito, H., Saito, K., Yamamoto, S. & Hasegawa, T.: Tissue-type plasminogen activator in the chronic subdural hematoma. Surg. Neurol., 30, 175-179 (1988).
- 12) Fujisawa, H., Ito, H., Saito, K., Ikeda, K., Nitta, H. & Yamashita, J.: Immunohistochemical localization of tissue-type plasminogen activator in the lining wall of chronic subdural hematoma. Surg. Neurol., 35, 441-445 (1991).
- 13) 藤澤博亮: 慢性硬膜下血腫における Tissue-type Plasminogen Activator—その免疫組織学的局在と意義—. 十全医会誌, 98, 185-200 (1989).
- 14) Booth, N. A., & Bennett, B.: plasmin- α_2 -antiplasmin complex as an indicator of in vivo fibrinolysis. Br. J. Haematol., 50, 537-541 (1982).
- 15) 青木延雄, 武永 強, 長谷川淳, 小熊 豊, 小林紀夫, 坂田洋一, 藤巻道男, 池松正次郎, 細田健治, 松田 保, 伊藤恵子, 藤原研司, 富谷智明, 林 茂樹, 中村克巳, 飯島憲司, 鷺見芳彦, 小池行也, 鈴木英明, 細田健治: EIA 法による α_2 PI (TD-80) および α_2 PI プラスミン複合体 (TD-80) 測定キットの基礎的検討. 臨床病理, XXXV 11, 1275-1281 (1987).
- 16) Mimuro, J., Koike, Y., Sumi, Y. & Aoki, N.: Monoclonal antibodies to discrete regions in α_2 -plasmin inhibitor. Blood, 69, 446-453 (1987).
- 17) Bergsdorf, N., Nilsson, T. & Wallen, P.: An enzyme linked immunosorbent assay for determination of tissue plasminogen activator applied to patients with thromboembolic disease. Thromb. Haemost., 50, 740-744 (1983).
- 18) Ritzman, S. E. & Daniels, J. C.: Serum Protein Abnormalities, 1st ed., p531, Little, Brown and Company, Boston, 1975.
- 19) 池松正次郎, 細田健治: FDP, 臨床病理, 特集第61号, 86-96 (1985).
- 20) Gad, S. C. & Weil, C. S.: Statistics for toxicologist. In A. W. Hayes (ed.) Principles and Methods of Toxicology, 2nd ed. p453-483, Raven Press, New York, 1989.
- 21) Ito, H., Yamamoto, S., Saito, K., Ikeda, K. & Hisada, K.: Quantitative estimation of hemorrhage in chronic subdural hematoma using the ^{51}Cr erythrocyte labeling method. J. Neurosurg., 66, 862-864 (1987).
- 22) Collen, D.: On the regulation and control of fibrinolysis. Thromb. Haemost., 43, 77-89 (1980).
- 23) Collen, D. & Wiman, B.: Turnover of antiplasmin, the fast-acting plasmin inhibitor of plasma. Blood, 53, 313-324 (1979).
- 24) Weir, B. & Gordon, P.: Factors affecting coagulation, fibrinolysis in chronic subdural fluid collections. J. Neurosurg., 58, 242-245 (1983).
- 25) 齋藤研一, 伊藤治英, 藤澤博亮, 池田清延, 山本信二郎: 慢性硬膜下血腫内容液上清の FDP 分画の測定. 神経外傷,

10, 186-189 (1987).

26) Kao, M. C.: Sedimentation level in chronic subdural hematoma visible on computerized tomography. *J. Neurosu-*

rg., 58, 246-251 (1983).

27) Aoki, N.: Genetic abnormalities of the fibrinolytic system. *Semin. Thromb. Haemost.*, 10, 42-50 (1984).

Increased Local Fibrinolytic Activity in Chronic Subdural Hematoma Kenichi Saito, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 101, 789—797 (1992)

Key words chronic subdural hematoma, plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex, α_2 -plasmin inhibitor, hyperfibrinolysis, fibrinolytic activity

Abstract

As indicators for fibrinolytic activity, levels of plasmin- α_2 -plasmin inhibitor complex (PLN-A2PI complex), α_2 -plasmin inhibitor (A2PI), tissue-type plasminogen activator (t-PA), plasminogen (PLG), and fibrin and fibrinogen degradation products (FDP) were determined in supernatant fluid of 73 chronic subdural hematomas of 63 patients. PLN-A2PI complex, A2PI, and t-PA were determined by enzyme-linked immunosorbent assay, PLG by radial immunodiffusion method, FDP by antibody coated latex turbidmetric immunoassay, respectively. The hematoma fluid contained high concentrations of the PLN-A2PI complex ($4.8 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$, $n=72$), t-PA ($12.5 \pm 8.4 \text{ ng/ml}$, $n=73$), FDP ($634 \pm 241 \mu\text{g/ml}$, $n=57$) and low concentrations of A2PI ($10.5 \pm 4.8 \mu\text{g/ml}$, $n=70$), and PLG ($4.1 \pm 2.4 \text{ mg/dl}$, $n=70$), while all values in the peripheral blood of the patients with chronic subdural hematomas were within the normal range. This represents local hyperfibrinolytic activity in the hematoma. Tissue-type plasminogen activator and PLN-A2PI complex, A2PI and PLN-A2PI complex, PLG and A2PI, t-PA and PLG, PLG and PLN-A2PI complex had significant mutual correlations. Stuporous or comatose patients had significantly higher PLN-A2PI complex and t-PA levels in hematoma than did alert and drowsy or disoriented patients. Patients with motor paresis had significantly lower PLN-A2PI complex levels in hematoma than did the patients without motor paresis. The layering type of hematoma as seen on computerized tomography scans showed the highest PLN-A2PI complex levels among five types of hematomas. There were no significant differences in any of the fibrinolytic factors in hematomas between healing cases and recurrent cases. In the fluid drained postoperatively from the subdural cavities of chronic subdural hematomas, all fibrinolytic factors decreased gradually in healing cases. In two patients with hematoma reaccumulation after surgery, levels of all fibrinolytic factors except FDP increased. The postoperative increase of the fibrinolytic factors, especially PLN-A2PI complex and t-PA, represents the recurrence of intermittent cyclic process of fibrinolysis, bleeding, coagulation, and hemostasis in the subdural space.