

## 慢性硬膜下血腫における腺溶活性

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8704">http://hdl.handle.net/2297/8704</a>

## 慢性硬膜下血腫における線溶活性

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山本信二郎教授)

駒井 杜詩夫

(昭和53年1月28日受付)

慢性硬膜下血腫は、一般に軽微な頭部外傷後ある期間を経て、頭痛・嘔吐などの頭蓋内圧亢進あるいは片麻痺などの脱落症状をもって発生することが多い。またアルコール多飲者<sup>1)</sup>、低脳圧症<sup>2)</sup>、脳室腹腔あるいは心房短絡術後<sup>3)</sup>、人工透析患者<sup>4)</sup>、抗凝固剤使用者<sup>5)</sup>、出血性素因<sup>6)</sup>、動脈硬化症、貧血、細菌感染症、ビタミン欠乏症などの素因説がなされている<sup>1)7)8)</sup>。

血腫の好発部位はテント上硬膜下腔であり、その内容は被膜で包まれ、多くの場合、流動性で暗赤色ないし赤褐色をなし、一部のものには凝血を含むこともある。このような血腫は40～60才の成人男子に多く見られ、しばしば両側性に発生する<sup>7)8)</sup>。血腫の増大ならびに被膜形成の機序については学説が多い。1857年Virchow<sup>9)</sup>はPachymeningitis hemorrhagicaの説を発表し脳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。Link<sup>10)</sup>、近藤<sup>11)</sup>も硬膜の病的変化による出血が硬膜内におこり、血腫被膜は硬膜そのものであるとした。一方1914年Trotter<sup>12)</sup>は、頭部外傷によって橋静脈損傷による出血が硬膜下腔におこり、硬膜とくも膜から外膜および内膜が形成されるとした。中村<sup>13)</sup>は血腫被膜の形成に関して、硬膜下腔に貯留した凝血によって硬膜下面に炎症性の反応が生じ、肉芽性新生被膜が形成されるとした。伊藤ら<sup>14)</sup>は硬膜下の凝血は硬膜の反応により器質化して被膜を形成し、この中に新たに出血が生じて内外の被膜が形成されるとした。渡辺ら<sup>15)</sup>は髄液の存在下で形成された特殊なフィブリン膜が、被膜形成に重要な役割を果たしているとして主張した。

頭部外傷に起因する慢性硬膜下血腫の最も特徴的現象は、受傷後ある一定の無症状の期間を経て、臨床症状が発現することであり、このことは血腫容積が増進性増大によることを示す<sup>16)</sup>。1932年Gardner<sup>17)</sup>は血腫

被膜とくも膜は蛋白の通過し得ない半透膜の性質をもち、髄液は血腫と脳脊髄液との蛋白含量の差による浸透圧差のために血腫内へ流入し、血腫容積が増進性増大すると主張した。しかし実際には血腫内容、血液、脳脊髄液間には、浸透圧差はほとんど認められない<sup>18)~20)</sup>。血腫被膜からの出血に関しては、Leary<sup>21)</sup>は新生膜からの二次的出血で死亡した3症例を報告し、Munro<sup>22)</sup>、Gitlin<sup>23)</sup>は被膜から血腫内へ出血するとした。またcomputed tomography (CT)の所見からも、血腫内への出血が示唆されている<sup>24)~26)</sup>。山本ら<sup>27)</sup>は<sup>51</sup>Cr標識赤血球を用いて血腫被膜からの1日出血量を、血腫容積の2.0-27.2% (平均10.5%)と報告した。さらに水腰<sup>28)</sup>は血腫外膜からの滲出あるいは漏出の重要性を指摘した。

慢性硬膜下血腫において、このように長期間にわたって血腫被膜からの新鮮出血が持続し、しかも流動性を保つことから、局所の線溶現象が大きな役割をなすものと考えられる。本研究は慢性硬膜下血腫における流動性血腫の増大に関して、局所的線溶現象の観点から検索を行った。

## 検査材料と方法

1974年1月より1976年10月迄に、金沢大学脳神経外科ならびに関連病院における慢性硬膜下血腫19症例(両側性血腫1症例)について、手術時に採取した20血腫の血腫内容、硬膜、血腫被膜、および同時に採血し得た17症例の静脈血を検査材料とした。19症例のうち、男性は17人、女性は2人であった。年齢は18才から74才にわたり、小児の症例は除外した。これらはいずれも頭頂部に径4cmのトレフィン開頭あるいは大開頭を行ない血腫除去がなされた。

## 1. 血腫内容と血清のfibrinogen &amp; fibrin degradation products (FDP) 測定

Fibrinolytic activity in chronic subdural hematoma. Toshio Komai, Department of Neurosurgery, (Director: Prof. S. Yamamoto), School of medicine, Kanazawa University.

Wellcome社製のFDP-kitを用い、赤血球凝集阻止反応<sup>28)29)</sup>により、18症例(両側性血腫1症例)について、19例の血腫内容と9例の血清のFDPを検索した。血腫内容と静脈血それぞれ2mlをトロンビンと酵素阻害剤を含む小試験管内へ注入し、フィブリノーゲンをすべ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。この小試験管を37°Cの恒温槽内に30分間静置した後2500-3000回転/分で5分間遠心分離した。血腫内容上清液および血清の各0.5mlに吸収用羊赤血球を混和し再び遠心を行って、非特異抗原を吸着除去した上清を各検体とした。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ーゲン液(10 $\mu$ g/ml)の各0.025ml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ノーゲンおよびFDPの共通抗原である抗フィブリノーゲン血清溶解液を0.025ml滴下し、振盪混和後4°Cに1時間静置しFDPを中和した。次いで各希釈系列にフィブリノーゲン感作赤血球浮遊液を0.025ml滴下し、振盪混和させて、4°Cに2時間保った後、凝集反応像を判定した。判定にはまったく凝集の痕跡がなく明瞭なボタン状またはリング状の像を示す最終希釈を終末点とした。次式により検体中のFDPをフィブリノー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( $\mu$ g/ml) = 標準フィブリノーゲンの終末点におけるフィブリノーゲン濃度

B: 希釈系数 = 被検体の終末点の希釈倍数

なお各測定ごとに、試薬、緩衝液、検体の完全さを対照を用いて確認した。

## 2. 血腫内容と血漿の線溶活性測定

Hyland社製のプラスミノノーゲンを含まないエンゾデフュージョン・フィブリンプレートを用いたフィブリン平板法<sup>30)</sup>を行い、16症例(両側性血腫1症例)について、17例の血腫内容および16例の血漿の線溶活性を検索した。血腫内容と同時に採取した患者静脈血のそれぞれ9容に対して3.8%クエン酸ナトリウムを1容の割に混合し、2000回転/分で10分間遠心を行い、その上清液を被検材料とした。各検体をフィブリンプレートの3小孔に注入し、湿潤箱に入れ37°Cの恒温槽内で一定時間静置した。それぞれの反応リングの直径をノギスを用いて0.1mmの精度で測定し、その平均値を求め各測定値とした。

### 1) プラスミン活性 (active plasmin)

プラスミン活性はプラスミンとアンチプラスミンの総和であり、現に線溶活性の亢進がおこっているかどうかを示す。被検材料である血腫内容上清液と血漿を

そのまま検体とし、20時間後に測定した。

### 2) 潜在的プラスミン活性 (available plasmin)

潜在的プラスミン活性はプラスミノノーゲンをすべてプラスミンに転化したプラスミン活性とアンチプラスミンの総和を示す。被検材料0.5mlにストレプトキナーゼ液(3,3000単位/ml)を0.05ml加え、37°Cに10分間加温した各検体を上述のフィブリンプレートの小孔に注入し、6時間後に測定した。

### 3) 総プラスミノノーゲン (total plasminogen)

総プラスミノノーゲンはユーグロブリン作製によりアンチプラスミンを除去し、プラスミノノーゲンをすべてプラスミンに転化したプラスミン活性を示す。被検材料1mlを9mlの蒸留水で希釈し、1N酢酸でpH5.3に調整しユーグロブリン分画を作成し、上清を除去した。このユーグロブリン分画を5倍希釈クエン酸緩衝液1mlに溶解し、前述のストレプトキナーゼ液を0.1ml加え37°Cで10分間加温した各検体について、2時間30分後に測定した。

### 4) アンチプラスミン (anti-plasmin)

被検材料にプラスミン(12.5単位プラスミン/ml・ミドリ十字)を等量加えたものと、対照として緩衝液にプラスミンを等量加えたものを、それぞれ37°Cで10分間加温した各検体について、2.5~4時間後に測定した。検体の対照に対する溶解抑制率を次式により算出し、アンチプラスミン値とした。

$$\frac{A-B}{A} \times 100 = \text{アンチプラスミン値 } (\%)$$

A: 対照の測定値 B: 検体の測定値

## 3. 組織線溶活性測定

12症例につき硬膜、血腫外膜および血腫内膜の組織線溶活性を検索した。Astrup法<sup>31)</sup>の改変法<sup>32)</sup>に従うが、被検材料に附着した血液を濾紙にて可及的に除去し、これを-20°Cの低温槽内で凍結させた後常温で融解することにより細胞の破壊をなし、資料100mgにつき1mlの2M-KCl抽出液を加え、Potterのホモゲナイザーにて氷水中で磨砕した。このホモゲナイザーにかけた資料を4°Cの恒温槽内で2時間振盪した後、2000回転/分で10分間遠心を行い、この上清液を組織抽出液とした。各組織抽出液の線溶活性を前述のエンゾデフュージョン・フィブリンプレートを用いて測定した。

### 1) 組織プラスミン活性 (tissue active plasmin)

各組織抽出液そのものを検体とし、各検体をフィブリンプレートの2小孔に注入し、20時間後に測定した。

### 2) 組織アクチベーター (tissue plasminogen)



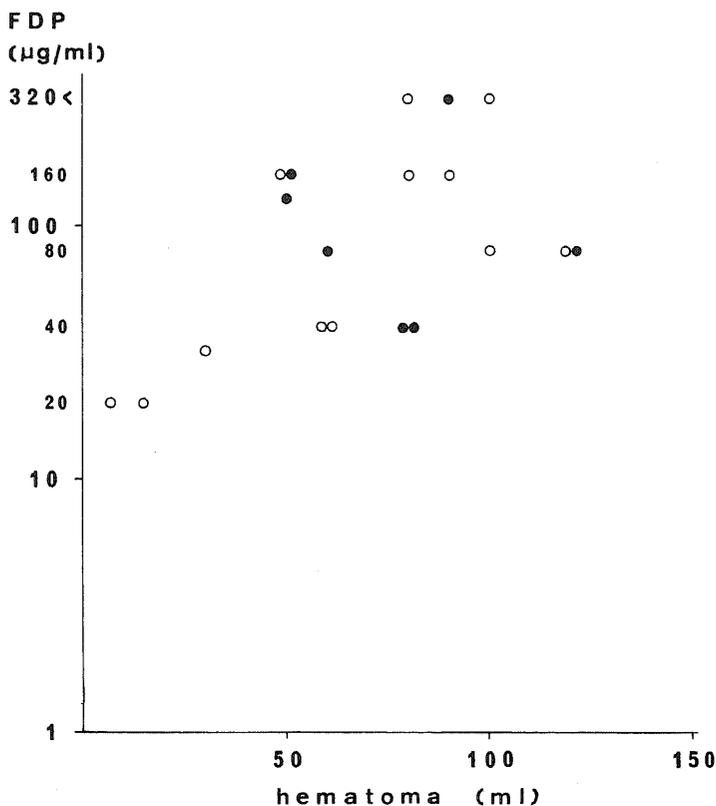


図2. 血腫内容のFDP値と血腫容積. ○: 凝血を含まない血腫, ●: 凝血を含む血腫.

## 2. 血腫内容と血漿の線溶活性

図4は16症例17例(両側性血腫1症例)の血腫内容と同症例16例の血漿のプラスミン活性, 潜在的プラスミン活性, 総プラスミノーゲンおよびアンチプラスミンを示す.

### 1) プラスミン活性 (active plasmin)

プラスミン活性は血腫内容および血漿のいずれにも認められなかった.

### 2) 潜在的プラスミン活性 (available plasmin)

潜在的プラスミン活性は17例の血腫内容のいずれにも認められなかった. 血漿ではその活性度を示すフィブリンプレートの溶解層の直径は11例において3.1~4.8mmで正常範囲にあり, 5例では正常値を越えて4.9~6.1mmであり, 全例の平均は4.5mmであった.

### 3) 総プラスミノーゲン (total plasminogen)

総プラスミノーゲンは血腫内容には正規の作用時間の2.5時間では証明できなかったが, 24時間以上放置したものの中には若干の溶解層の見られるものがあった. これに対して血漿では総プラスミノーゲンは14例

に検査がなされ, 3.2~7.4mm, 平均5.1mmであった.

### 4) アンチプラスミン (anti-plasmin)

アンチプラスミンは13症例14血腫(両側性血腫1症例)に検査がなされ, 7.5~100%, 平均35.0%であり, これらの症例の血漿のアンチプラスミンは12.1~100%, 平均54.0%であった. 両側性血腫の1症例については, 大きい血腫側のアンチプラスミンは46.1%であり, 小さい血腫側は15.1%, 血漿は49.2%であった. 個々の症例については, 血腫内容のアンチプラスミンが血漿のアンチプラスミンより低い値を示すものは8症例(両側性血腫1症例を含む), 等しいものが2症例, 高いものが3症例であった. 血腫内容および血漿のアンチプラスミン値と, 血腫性状ならびに臨床症状との間には認むべき相関関係が見られなかった.

### 3. 組織線溶活性

図5は11症例の硬膜, 血腫外膜, 内膜の組織プラスミン活性 (tissue active plasmin) を示す. 硬膜の組

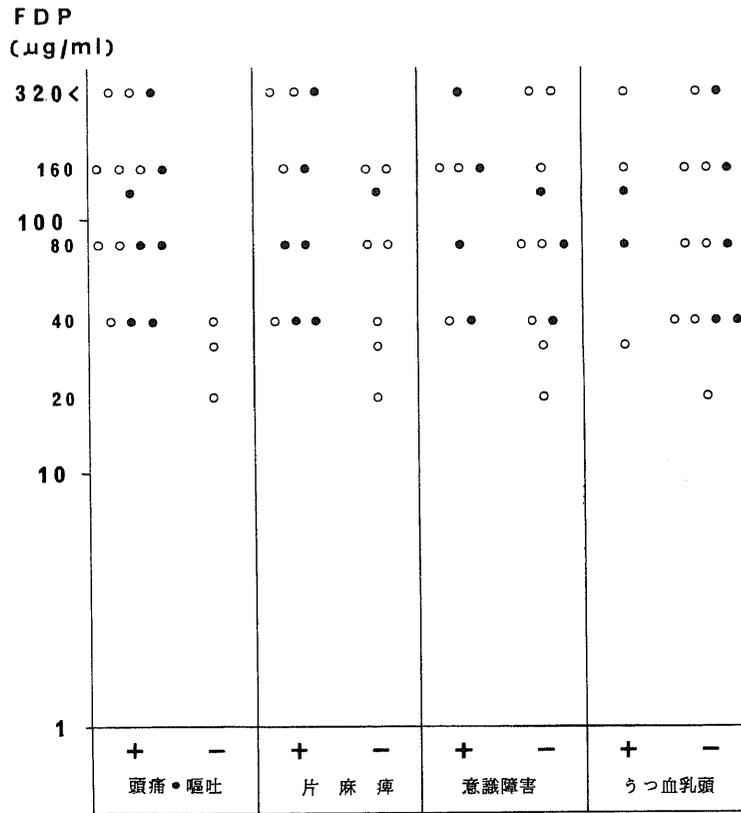


図3. 血腫内容のFDP値と臨床症状. ○: 凝血を含まない血腫, ●: 凝血を含む血腫. +: 症状陽性, -: 症状陰性.

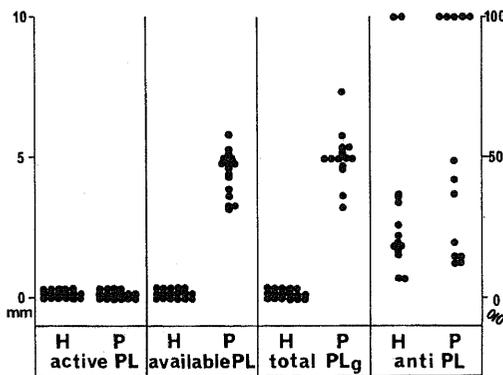


図4. 血腫内容(H)と血漿(P)の線溶活性. プラスミン活性 (active PL), 潜在的プラスミン活性 (available PL) および総プラスミノゲン (total PLg) はエンゾデフェュージョン・フィブリンプレートによる溶解層の直径で示す (左). 抗プラスミン (anti PL) は対照に対する溶解抑制率で示す (右).

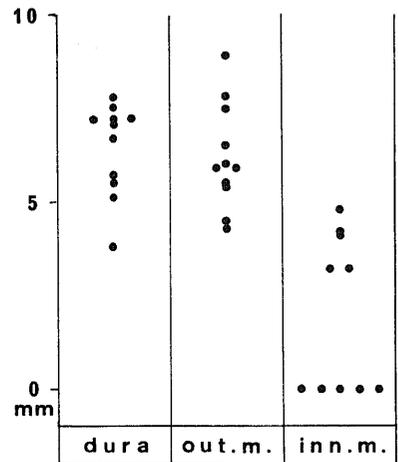


図5. 改良Astrup法による組織プラスミン活性. dura: 硬膜, out. m.: 血腫外膜, inn. m.: 血腫内膜. 縦軸は組織プラスミンによるエンゾデフェュージョン・フィブリンプレートの溶解層の直径を示す.



FDP 値にはほぼ反比例して増加する傾向が見られ、その値は 3.3 ~ 8.0mm, 平均 5.7mm であった。これに対して凝血を含む血腫の 3 症例については、外膜の組織アクチベーターは 6.8 ~ 11.8mm, 平均 8.9mm であり、いずれも同じ FDP 値を示す凝血を含まない血腫に比べより高い値を示した。外膜の組織アクチベーターが 5mm 以下の 3 症例および 5mm 以上の 9 症例について、症状発現から手術までの期間を見ると、前者では 1 ~ 2 週, 平均 1.3 週であり、後者では 2 ~ 8 週, 平均 5.0 週であった。

4. 組織線溶活性の局在

Todd 法により組織の線溶活性を組織化学的に検索すると、フィブリン溶解層は 15 分後にすでに認められ、血腫外膜の血管内腔に最も著明であった (図 8)。血腫外膜および硬膜の血管内腔のフィブリン溶解層は時間の経過とともに増大し、5 時間後には組織周囲にも広範なフィブリン溶解層が見られた。

考 察

1761 年 Morgagni が急屍体では血液が凝固せず流動性を保っていることを記載したのが、血液の線溶系に関する最初の報告である<sup>34)</sup>。Dastre は線溶が特有の酵素によって起こるものであると主張し、始めて fibrinolysis の言葉を提唱した<sup>34)</sup>。Jakoby は磷中毒の犬において、フィブリノーゲンの減少と血液の非凝固性を発見し、両者の関係について fibrinogenolysis の概念を確立した<sup>34)</sup>。Macfarlane<sup>35)</sup> は胆嚢摘出術を受けた直後の患者より得た血液に線溶活性が亢進していることを発見し、この線溶素分解酵素をプラスミンと命名した。Astrup<sup>31)</sup> はフィブリン平板法を用いて、組織抽出液が血中のプラスミノーゲ

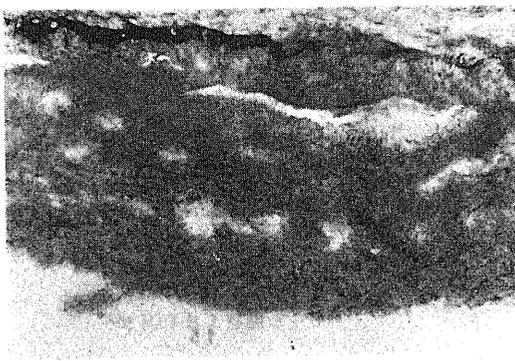


図 8. Todd 法による組織線溶活性の局在。上方 1/4 が硬膜, 下方 3/4 が血腫外膜。血腫外膜の血管内腔に溶解層が見られる。(10 × 5. HE 染色)。

ンを活性化作用のあることを証明した。また彼らは組織アクチベーターが心筋や子宮、肺、脳、前立腺などに多く、尿や母乳、唾液などの中にも含まれていると報告した。線溶活性の亢進を示すものとして知られているのは、現在月経<sup>36)37)</sup>、各種疾患に起因する消費性凝固症候群 (DIC 症候群)<sup>38)</sup>、悪性腫瘍、糖尿病、肝硬変症、狭心症、腎不全、ネフローゼ症候群<sup>39)</sup>、輸血<sup>40)</sup>、手術、麻酔<sup>41)42)</sup>、およびショック<sup>42)</sup>などである。

線溶系の反応機序には未だ多くの問題が残されているが、血液成分の反応によって起こる内因性機序と、組織アクチベーターや尿から得られるウロキナーゼなどの組織由来物質で起こる外因性機序があげられる<sup>43)</sup>。図 9 は現在一般に容認されている線溶系を模式図で示したものである。プラスミノーゲンは血中に非活性型のプラスミンとして存在し、プラスミノーゲン・アクチベーターによって活性化されプラスミンに転化する。組織アクチベーターとウロキナーゼは直接プラスミノーゲンを活性化する。血液のプロアクチベーターは組織キナーゼやストレプトキナーゼによって活性化され血液アクチベーターとなり、プラスミノーゲンに作用する。一方アンチアクチベーターとトロンピンはプラスミノーゲンの活性化を阻止する。線溶現象は最終的にはプラスミンの酵素作用によるが、生理的な状態では血液中にプラスミンが生じて、大量に存在するアンチプラスミンによって中和され、プラスミン活性は血液中に現われない<sup>44)</sup>。線溶系が活性化されると、プラスミンはフィブリノーゲン、フィブリン、第 V・VIII 因子を分解し<sup>45)</sup>、さらにキニン形成を介して毛細管の透過性を亢進させる<sup>46)</sup>。フィブリノーゲンおよびフィブリンの分解産物はそれぞれ FgDP (fibrinogen degradation products) と FDP

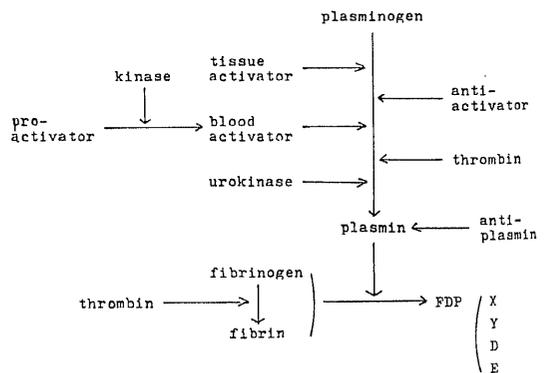


図 9. 線溶系の模式図。

(fibrin degradation products) とに区別される場合もあるが、一般には一括して FDP と総称されている。FDP には分解の時期によってそれぞれ異った分解産物が存在する。early FDP は分解初期のものであり、X 分画・Y 分画に相当し、late FDP は分解後期のものであり、D 分画・E 分画に相当する<sup>47)</sup>。

慢性硬膜下血腫においては、流動性血腫が進行性に増大し臨床症状が発生することから、線溶現象が重要な役割を果たしているものと考えられる。血腫内容には新鮮血の混入が証明され、その電解質は血清にほぼ等しく、蛋白濃度は血清のそれより高値を示すが、フィブリノーゲンを欠く<sup>20)48)</sup>。血腫内容にフィブリノーゲンが見出せないことから、フィブリンが血腫被膜形成に消費され、血腫は流動性を保つと説明する報告もある<sup>48)49)</sup>。しかし伊藤ら<sup>50)</sup>は抗フィブリノーゲム血清を用いて寒天免疫電気泳動を行い、血腫内容に FDP が存在することを証明し、血腫の流動性は線溶活性の亢進によると主張した。小林<sup>51)</sup>や永富<sup>48)</sup>は Astrup のフィブリン平板法<sup>30)</sup>を用い、ストレプトキナーゼで活性化した血腫内容の線溶活性を測定し、血腫内容の線溶活性は血漿に比べ高いと報告した。

この研究では、血腫内容の線溶活性は通常の測定時間では全く認められない程度のもので、血漿に比べ著しく低い。血腫内容の線溶活性が高いとする上記の著者らと反するこの結果は、用いるフィブリンプレートにプラスミノーゲンが含まれないためと考えられる。Astrup の標準フィブリン平板はプラスミノーゲンを含み、また加熱平板ではプラスミノーゲンは除去されるがフィブリン自体も変性する。したがって従来の Astrup のフィブリン平板法は線溶因子の分析には不適当である<sup>52)</sup>。

血腫内容の FDP 値はいずれも亢進し、しかも同一症例における血清の FDP 値に比べて高い。血腫内に凝血を含まない流動性血腫においては、血腫内容の FDP 値は血腫容積にほぼ比例して増加し、しかも臨床症状も重篤になる。この事実は血腫内容の FDP 値の高いほど血腫内への出血量が多く、局所的線溶活性の亢進を示すものである。しかるに、血腫内容に線溶活性がほとんど認められないのは、プラスミノーゲンの消費性減少と、たとえプラスミンが生じてアンチプラスミンによって中和され、プラスミンが消失することによるものと考えられる。実際、頭皮下血腫が一部流動化したものについて検索すると、FDP 値は高値を示すが、プラスミンやプラスミノーゲンは見られなかった。

Todd 法<sup>33)</sup>による組織化学的検索では、組織線溶活性は血腫外膜の血管内腔に最も高度に証明される。こ

の検査方法は、基質に用いるフィブリン膜にはすでにある程度のプラスミノーゲンが混入しているため、組織プラスミン活性と組織アクチベーターの作用を同時に示す。従来 Astrup 法<sup>31)</sup>による組織線溶活性は標準フィブリン平板上見られても加熱平板ではほとんど見られないことから、組織線溶活性は組織アクチベーターによるものであり、組織プラスミン活性は存在しないと考えられていた<sup>53)</sup>。したがって Todd 法におけるフィブリン溶解層も主として組織アクチベーターによるものと解釈されてきた<sup>54)</sup>。しかし今回の特にプラスミノーゲンの混入しないフィブリンプレートを用いた Astrup 法では、組織プラスミン活性は硬膜および血腫外膜の全例にほぼ同程度に証明され、血腫内膜にも半数例に見られた。これに対して組織アクチベーターは血腫外膜に最も多量に存在し、血腫内膜では認められなかった。

組織アクチベーターは遊離型および結合型の 2 種類に区別される<sup>55)</sup>。遊離型アクチベーターは生理的食塩水で抽出され、熱や酸に弱く血液アクチベーターに類似するものであり、Todd 法によって証明された血腫被膜の線溶活性は、遊離型アクチベーターと組織プラスミン活性によるものと考えられる。一方結合型アクチベーターは組織細胞の構造蛋白体に強く結合し、容易に血中に遊離せず、高濃度の中性塩によって抽出され、熱および酸に対しては比較的安定であり、プラスミノーゲンに対する活性化反応は緩徐である。フィブリンプレート法で、血腫外膜の組織アクチベーターとストレプトキナーゼによる血漿プラスミノーゲンに対する活性化反応を比較すると、6 時間後では前者はほとんど陰性であるのに対し、後者(血漿の潜在的プラスミン活性)では陽性であるが、20 時間後には両者はほぼ同様の値となる。したがって今回の実験で証明された組織アクチベーターは結合型アクチベーターである。組織アクチベーターはミクロゾームで合成されて結合型の組織アクチベーターとして存在し、リゾゾーム顆粒へ移行した後一部遊離型アクチベーターに変化し、顆粒膜を通じて細胞内外に放出されるといわれる<sup>44)</sup>。生化学的というミクロゾーム分画は、断面となった粗面小胞体の薄膜とリボゾームに相当する<sup>56)</sup>。山嶋ら<sup>57)</sup>は血腫外膜の電顕的検索で、macro-capillary 層の線維芽細胞は著しく粗面小胞体に富むことを認めた。榊ら<sup>58)</sup>は血腫被膜の成長過程を組織学的に検索し、成熟した被膜では macrocapillary が sinusoidal channel layer を形成しているが、さらに時間を経ると血腫側に結合織が増加し、macrocapillary は縮小して数も減少すると述べている。

局所的線溶活性の亢進が全身血に反映することは少ないとされる<sup>39)69)</sup>。今回の検索において血清 FDP 値と血漿の潜在的プラスミン活性の増加を見たものがあるが、これは麻酔や手術の影響<sup>41)42)</sup>によるものと考えられる。

線溶系が慢性硬膜下血腫の被膜形成にいかなる役割を果たすかは明らかでない。しかし一たん血腫被膜が出来た場合には、被膜の線溶能が血腫の消長に重要な役割を果たすものと考えられる。血腫外膜の組織アクチベーターは被膜血管内における fibrinogenolysis あるいは fibrinolysis を促進させ<sup>55)60)</sup>、さらにキニン形成を介して毛細管の透過性を亢進させる<sup>46)</sup>。したがって血腫外膜から線溶性出血による血腫腔への持続的あるいは断続的出血が生じ、血液成分の血管外への漏出や滲出も加わって、血腫は進行性に増大するものと考えられる。この結果、血腫内容ではプラスミノゲンのプラスミン転化による消費性減少が線溶活性の低下として見られ、一方 FDP 値は増加するという、一見相反した現象が見られる(図 10)。FDP には抗トロンビン作用<sup>61)</sup>、フィブリン重合阻止作用<sup>62)</sup>、血小板凝集阻止作用<sup>63)</sup>などが見られることから、血腫外膜からの出血がさらに助長されるものと考えられる。慢性硬膜下血腫が血腫内容の洗滌のみにて治癒することの多い事実は<sup>20)</sup>、血腫内容における FDP の抗凝固作用と血腫外膜における遊離型の組織アクチベーターが除かれるため、血腫外膜の凝固・線溶系のバランスが凝固系に傾くためと考えられる。またしばしば見られる慢性硬膜下血腫の自然治癒は<sup>64)65)</sup>、局所的線溶現象の面からは、macrocapillary の減少<sup>58)</sup>に伴う組織アクチベーターの低下によることを示唆する。

凝血を含まない血腫では、血腫内容の FDP 値が高いものほど、また血腫容積が臨床症状から急速に増大したと推定されるものほど、血腫外膜の組織アクチベーターは少ない。これに対して凝血を含む血腫では、血

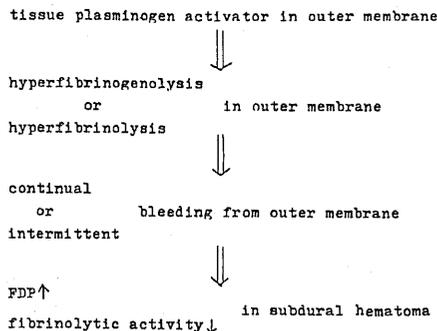


図 10. 血腫増大の機序。

腫容積の大きいものが多く、凝血を含まない血腫に比べてより重篤な臨床症状が見られるが、血腫外膜の組織アクチベーターは血腫内容の FDP 値が同じ値を示す凝血を含まない血腫に比べ多い。以上の事実は、凝血を含まない血腫の場合には組織アクチベーターは出血の際にすでに消費されて減少し、これに対して凝血を含む血腫では比較的急速な出血のため、血腫外膜内で線溶作用を十分に受ける余裕のなかったものと考えられる。しかしプラスミンやプラスミノゲンは特異的にフィブリンに吸着するといわれ<sup>66)</sup>、血腫内の凝血もいずれは溶解される可能性がある。

小松<sup>67)</sup>は尿中エストロゲンを測定し、慢性硬膜下血腫症例において尿中エストロゲンが異常に高いものが多いことより、エストロゲンは血腫発生の素因として意義あるものと推定した。しかしエストロゲン製剤は止血剤として使用され、その作用機序は組織アクチベーターの阻止にあるとされている<sup>68)</sup>。血中エストロゲンは正常月経周期婦人や妊婦に多く、閉経期婦人では正常婦人の 10 分の 1 となり、成人男子ではさらに微量である<sup>69)</sup>。慢性硬膜下血腫は圧倒的に男性に多く、女性に見られても閉経期婦人に多い<sup>70)</sup>。血中エストロゲン濃度が慢性硬膜下血腫の発生に関係があるとしても、それは前者の減少により組織アクチベーターが阻止されないために出血しやすいと説明されよう。

非凝固性血液の最も代表的なものとして、月経血がある。Albrechtsen<sup>39)</sup>は子宮内膜に組織アクチベーターが多量に存在することを証明し、月経血の流動性は局所的線溶活性の亢進によるものであり、月経血で見られる凝血は出血多量のため線溶活性を十分に受けられないからであると説明した。真木<sup>37)</sup>は月経血にはフィブリノーゲンやプラスミノゲンは含まれないが、FDP は多量に存在することを認めた。慢性硬膜下血腫被膜からの出血ならびに血腫内容の性状には、生理的な月経における線溶活性の亢進の役割と相同の機序が働くものと考えられる。

硬膜下腔に何らかの原因で出血が生じ凝血が存在すれば、刺激作用として硬膜内面に被膜が形成され<sup>13)</sup>、その結果線溶活性が働く。この線溶活性が適切であれば凝血は吸収されるが、線溶活性が低下している場合には凝血は器質化し、場合によっては石灰化<sup>70)</sup>するものと考えられる。一方この線溶活性が過剰となれば、止血に必須の役割を果たす血液の凝固機転が阻害され、血腫外膜からの持続的あるいは断続的出血が生じ、さらに血管の透過性の亢進も加わって血腫は増大し、臨床像悪化の大きな要因になるものと考えられる。

## 結 論

慢性硬膜下血腫の局所的線溶現象について検索した。

1. 血腫内容のFDP値は高く、しかも個々の症例においては、血腫のFDP値は血清のそれより高い。また一般に血腫内容のFDP値の高いものほど血腫は大きく、症状が重い。

2. 血腫内容にはプラスミン活性、潜在的プラスミン活性、総プラスミノゲンは認められないが、アンチプラスミンは存在する。これに対し、血漿にはプラスミン活性は認められないが、上記のその他は存在する。

3. 改変Astrup法では、組織プラスミン活性は硬膜と血腫外膜の全例にほぼ同程度に証明され、血腫内膜には半数例見られる。組織アクチベーターは血腫外膜に最も多く、硬膜がこれに次ぎ、内膜では認められない。血腫外膜の組織アクチベーターは、血腫内容のFDP値が高いものに少なく、FDP値が低いか、あるいは凝血を含む血腫に多い。

4. Todd法による組織化学的検索では、血腫外膜の血管内腔に最も高度の線溶活性が見られる。

5. 慢性硬膜下血腫においては、一たん血腫被膜が形成された後は、血腫外膜から局所的線溶活性の亢進により新たな出血を生ずるとともに、血管の透過性の亢進も加わって、血腫は増大し臨床像悪化の大きな要因になると推定される。

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師山本信二郎教授に深甚の謝意を表す。また本研究の遂行にあたり御協力、御教示を賜った伊藤治英講師他教室員の方々に感謝する。さらに貴重な資料の提供に協力を賜った富山市民病院、高岡農協病院、福井県立病院、国立金沢病院の各脳神経外科に感謝する。

本論文の要旨は、第35回日本脳神経外科学会(1976)において発表した。

## 文 献

- 1) Scott, M. : J. A. M. A., 141, 596 (1949).
- 2) Dressler, W. & Albrecht, K. : Acta Neurochir., 5, 46 (1957).
- 3) Illinogworth, R. D. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 33, 95 (1970).
- 4) Leonard, C. D., Weil, E. & Scribner, B. H. : Lancet, 2, 239 (1969).
- 5) Dooley, D. M. & Perimutter, : J. A. M. A., 187, 396 (1964).
- 6) Kerr, C. B. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 27, 166 (1964).
- 7) 平川公義 : 血液と脈管, 4, 1349 (1973).
- 8) 渡辺 学・石井昌三 : 脳外, 2, 275 (1974).
- 9) Virchow, R. : Verhand. D. Physiol. Med. Gesellsch. Z. Würzburg. 7, 134 (1857).
- 10) Link, K. : Zbl. Neurochir., 10, 264 (1950).
- 11) 近藤駿四郎 : 脳神経, 18, 685 (1966).
- 12) Trotter, W. : Brit. J. Surg., 2, 271 (1914).
- 13) 中村紀夫 : 脳神経, 18, 702 (1966).
- 14) 伊藤梅男・藤本 司・稲葉 稔 : 脳外, 2, 47 (1974).
- 15) 渡辺 学・島田裕巨・石井昌三 : 神経進歩, 14, 387 (1970).
- 16) Labadie, E. L. & Glover, D. : Canad. J. Neurol. Sci., 1, 222 (1974).
- 17) Gardner, W. J. : Arch. Neurol. Psychiat., 27, 847 (1932).
- 18) Weir, B. : J. Neurosurg., 34, 528 (1971).
- 19) 岡 宏・島田祥三・元持雅男・加吉 誠・鈴木陽一・山本豊城・松島正之・安藤協三 : 脳神経, 25, 437 (1973).
- 20) 水腰英隆 : 十全医会誌, 83, 804 (1974).
- 21) Leary, T. : J. A. M. A., 103, 897 (1934).
- 22) Munro, D. & Merritt, H. H. : Arch. Neurol. Psychiat., 35, 64 (1936).
- 23) Gitlin, D. : Pediat., 16, 345 (1955).
- 24) Grumme, T., Lanksch, W., Kazner, E., Meese, W., Lange, S., Steinhoff, H. & Wende, S. : Neurochir., 19, 95 (1976).
- 25) Bergstrom, M., Ericson, K., Levander, B., Svendsen, P. & Larsson, S. : J. Comput. Assist. Tomograp., 1, 57 (1977).
- 26) 四十住伸一・能崎純一・山嶋哲盛・駒井杜詩夫・伊藤治英・山本信二郎 : 第11回外傷研究会抄録(投稿中).
- 27) 山本信二郎・伊藤治英・水腰英隆・吉田早苗 : 脳外, 2, 239 (1974).
- 28) 村上元孝・関本 博・安田義顕・益田澄夫・黒田満彦・元田 憲・池島允洲・大家他喜雄・越村康明・永井患之・宮村昭芳・保志場一郎・真田 勲・瀬尾迪夫 : 総合臨床, 14, 398 (1965).
- 29) Mersky, C., Lalezari, P. & Johnson, J. A. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 131, 871 (1969).
- 30) Astrup, T. & Mullertz, S. : Arch. Bioch. Biophys. 40, 346 (1952).
- 31) Astrup, T. & Albrechtsen, O. K. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., 9, 233 (1957).
- 32) 甲賀 新 : 臨床病理, 22, 552 (1974).

- 33) Todd, A. S. : J. Pathol. Bacteriol. **78**, 281 (1959).
- 34) 安部 英 : 線溶現象の基礎と臨床, 第1版, 5頁, 東京, 医学書院, 1966. より引用.
- 35) Macfarlane, R. G. : Lancet, **1**, 10 (1937).
- 36) Albrechtsen, O. K. : Acta Endocrinol. **23**, 219 (1956).
- 37) 真木正博・佐々木勝次・佐藤 進 : 産婦の実際, **16**, 694 (1967).
- 38) 松田 保 : DIC症候群, 第1版, 7頁, 東京, 中外医学社, 1976.
- 39) 松田 保 : 日血会誌, **35**, 628 (1972).
- 40) Friesen, S. R., Harsha, W. M. & McCroskey, C. H. : Surg., 620 (1952).
- 41) Macfarlane, R. G. & Biggy, R. : Lancet, **2**, 862 (1946).
- 42) 栗津三郎 : 線溶現象の基礎と臨床, 第1版, 258頁, 東京, 医学書院, 1966.
- 43) 安部 英 : 臨床科学, **9**, 539 (1973).
- 44) 岡本彰裕・金城清勝・美原 恒 : 線溶現象の基礎と臨床, 第1版, 65頁, 東京, 医学書院, 1966.
- 45) Sherry, S., Fletcher, A. P. & Alkjaersig, : Physiol. Rev., **39**, 343 (1959).
- 46) 岩永貞昭・鈴木友二 : 生化学, **39**, 137 (1967).
- 47) Marder, V. J. & Sculman, N. R. : Chemist., **244**, 2111 (1969).
- 48) 永富裕文 : 福岡医誌, **62**, 917 (1971).
- 49) Dandy, W. E. : The brain, p. 280, New York, Hoeber Medical Division, 1969.
- 50) Ito, H., Komai, T. & Yamamoto, S. : Neurol. Medico-chir., **15**, 51 (1975).
- 51) 小林 端 : 名市大医誌, **19**, 214 (1968).
- 52) 五十嵐紀子・松本光民・竹内節夫・浅田敏雄 : 臨床検査, **17**, 9 (1973).
- 53) Albrechtsen, O. K. : Acta Endocrinol., **23**, 207 (1956).
- 54) 品川信良・真木正博・村上 章・三上恵英 : 産婦の世界, **19**, 849 (1967).
- 55) 大柴 進・有賀豊彦 : 臨床科学, **9**, 620 (1973).
- 56) 本陣良平 : 組織学入門, 第1版, 48頁, 東京, 南山堂, 1965.
- 57) 山嶋哲盛・木谷隆一・駒井杜詩夫・久保田紀彦・伊藤治英・山本信二郎 : 神経外科 (投稿中).
- 58) 榊 三郎・尾藤昭二・林 幹夫・古川 澄 : 脳神経, **25**, 153 (1973).
- 59) Maki, M., Nagayama, M., Sasaki, K. & Yoneya, T. : Tohoku J. Exp. Med., **86**, 43 (1965).
- 60) Albrechtsen, O. K. : Acta Physiol. Scand., **47**, 5 (1959).
- 61) Marder, V. J. & Shulman, N. R. : Chemist., **244**, 2120 (1969).
- 62) Larrieu, M. J., Rigollet, C. & Marder, V. J. : Brit. J. Haematol., **22**, 719 (1972).
- 63) Kowalski, E., Kopec, M. & Wegrzynowicz, Z. : Thrombos. Diathes. Haemorrh., **10**, 406 (1964).
- 64) Gannon, W. E., Cook, A. W. & Browder, E. J. : J. Neurosurg., **19**, 865 (1962).
- 65) 平川公義・中村紀夫・佐野圭司 : 脳神経, **19**, 661 (1967).
- 66) 安部 英 : 日本臨床(増刊), **31**, 1713 (1973).
- 67) 小松伸郎 : 脳神経, **27**, 645 (1975).
- 68) 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 : プレマリンシンボジウム集, **1**, 28 (1964).
- 69) 鈴木雅洲・高橋克幸 : 日本臨床(増刊), **31**, 1568 (1973).
- 70) Boyd, D. A. Jr. & Malofiejew, M. : Brit. J. Pharmacol. **35**, 79 (1969).

## A b s t r a c t

Fibrinolytic activity in chronic subdural hematoma was studied.

1. Using FDP-kit (wellcome, England), FDP levels in hematoma fluid and serum were determined in 18 cases with unilateral hematoma and a case with bilateral hematoma. The FDP values in all hematomas were higher than 20  $\mu\text{g/ml}$ . Three cases showed the FDP values more than 320  $\mu\text{g/ml}$ . The FDP values in hematoma fluid were always higher than that in the serum of the same patient. As rule, the higher the FDP values in hematoma fluid, the larger the hematoma.

2. Active plasmin, available plasmin and total plasminogen were not found in all 16 cases with subdural hematoma. The fibrinolytic activity in hematoma fluid was remarkably lower than that in plasma in all cases. Absence of plasminogen in hematoma fluid might be due to consumption.

3. By the use of modified Astrup's method, tissue active plasmin levels in 11 cases and tissue plasminogen activator in 12 cases were determined. Tissue active plasmin levels in dura mater, outer membranes and inner membranes were 3.7-7.8mm (average 6.4mm), 4.3-8.9mm(6.2mm) and 0-4.8mm (2.0mm) respectively. Tissue plasminogen activator levels in dura mater, outer membranes and inner membranes were 0-8.8mm (average 3.3mm), 3.3-11.8mm (6.5mm) and 0mm respectively.

The tissue activator was at the highest level in the outer membrane.

4. Fibrinolysis autography by Todd's method demonstrated the most remarkable fibrinolysis in the vessels of the outer membrane.

5. It is likely that subdural hemorrhage produces a granulation tissue inside of the dura mater as the outer membrane of hematoma. Then tissue plasminogen activator in the outer membrane seems to play opposite actions, i.e. absorption of hematoma and bleeding from the membrane. Excessive fibrinolytic activity in the outer membrane may inhibit the coagulating system and produce bleeding from the outer membrane into the subdural cavity. As a result, the FDP levels increase and the amounts of plasminogen are decreased by consumption in hematoma fluid. Such fibrinolytic bleeding from the outer membrane of hematoma seems to produce enlargement of hematoma as well as clinical symptoms.

---