



Fibrinolytic parameters as an admission
prognostic marker of head injury in patients who
talk and deteriorate

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高橋, 宏史 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1103

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 250号	学位授与年月日	平成10年 3月26日
氏 名	高 橋 宏 史		
論文題目	Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate (入院時線溶系検査による頭部外傷の早期予後判定)		

博士(医学) 高橋 宏 史

論文題目

Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate

(入院時線溶系検査による頭部外傷の早期予後判定)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

頭部外傷は受傷後早期に脳損傷の程度を診断し、予後を的確に予測することが治療上必要不可欠である。予後判定は現在、神経学的所見、CT、MRI及び各種モニターによって行われているが、いずれも不十分である。そこで頭部外傷早期に凝固、線溶系が異常に亢進することに着目し、入院時における線溶系分子マーカーによって、受傷後超早期に頭部外傷の予後を的確に予測できうるかどうか検討した。またラット脳挫傷モデルを作成し、頭部外傷超早期における線溶活性亢進の機構について検討した。

〔患者ならびに方法〕

- (1) 頭部以外の合併外傷を認めず、受傷後2時間以内に採血が行われた頭部外傷患者70名を対象とし、線溶系の主要なマーカーである $\alpha 2$ プラスミンインヒビター・プラスミン複合体(PIC)、及びD-ダイマーを入院時に測定した。患者は退院時の予後をグラスゴー・アウトカムスケールにより、治癒及び軽度後遺症(GR & MD)(32/70)、重度後遺症及び植物状態(SD & V)(8/70)、死亡(D)(30/70)の3群に分類し、入院時線溶系マーカーとの関係について検討した。
- (2) 前頭葉挫傷、大脳半球挫傷、全脳挫傷という損傷程度の異なるラット脳挫傷モデルを作成し、30分後に頸静脈採血及び心臓採血し、血漿中の組織プラスミノゲン・アクチベーター(tPA)活性及び抗原量を測定した。

〔結果〕

- (1) PIC、D-ダイマーいずれも全例に正常値を大きく上回る上昇が認められた。またGR & MD群に比してSD & V群、GR & MD群及びSD & V群に対してD群はPIC、D-ダイマー共に有意に高値であった。特に入院時PICが $15 \mu\text{g/ml}$ 以上またはD-ダイマーが $5.0 \mu\text{g/ml}$ 以上は92%が死亡し、独歩退院した者は1例もなかった。逆にPIC $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以下またはD-ダイマー $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以下は全例予後良好で独歩退院した。
- (2) ラットにおける脳挫傷受傷30分後の血漿中tPA抗原量は全く変化が無いのに対し、tPA活性は脳損傷の程度に比例して有意に亢進した。またフィブリン・オートグラフィーでは、対照群の血漿中tPAはほとんど、そのインヒビターであるプラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター1型(PAI-1)との複合体として存在したのに対し、全脳挫傷群ではこの複合体の量は少なく、ほとんどがフリーtPAとして存在することが確認できた。これより全脳挫傷群では血漿中PAI-1活性が低下しているものと考えられた。

〔考察〕

今回の我々の結果で、脳損傷の程度が大きく、予後不良なものほど線溶活性が高値を示すことが確認

できた。特に入院時PICが $15\mu\text{g/ml}$ 以上又はD-ダイマーが $5.0\mu\text{g/ml}$ 以上では、入院時、発語が可能であったにもかかわらず2-3時間で急激に悪化し死亡に至った症例（トークアンドデテリオレイト）を含め、92%が死亡し、独歩退院した者は皆無であった。これらの症例では、入院時意識状態に関係無く予後はきわめて不良であると言える。逆にPIC $2.0\mu\text{g/ml}$ 以下又はD-ダイマー $1.0\mu\text{g/ml}$ 以下では、入院時の意識状態に関係無く全例独歩退院し、良好な予後が期待できる。以上から入院時早期における頭部外傷患者の予後判定にPIC、D-ダイマーなどの線溶系マーカーは非常に有用な指標であるといえる。また線溶亢進のメカニズムとして挫傷脳より血中に流入した組織因子により凝固系が亢進し、過剰に活性化された凝固因子がPAI-1活性を抑制することにより、結果としてtPA活性が高まり線溶系が亢進するものと思われた。

〔結論〕

線溶系マーカーは頭部外傷における脳損傷の程度を反映しており、入院時早期における頭部外傷の予後診断に非常に有用と思われる。

論文審査の結果の要旨

頭部外傷は受傷後早期に脳損傷の程度を診断し、予後を的確に予測することが必要不可欠であり、予後診断は現在神経所見、CT、MRI及び各種モニターによって行われているが、いずれも不十分である。以前より頭部外傷早期に凝固、線溶系が異常に亢進することが報告されているが、凝固線溶系と予後診断との関係についての論文は無く、そのメカニズムも不明である。申請者は入院時における線溶系分子マーカーが、脳損傷の程度を反映し、受傷後超早期に頭部外傷の予後を的確に予測できうる可能性について検討した。またラット脳挫傷モデルを作成し、頭部外傷超早期における線溶亢進のメカニズムについても検討した。

受傷後2時間以内に採血が行われた頭部外傷患者70名を対象とし、線溶系の主要なマーカーである $\alpha 2$ PI-plasmin complex (PIC)、及びD-dimerを入院時に測定したところ、予後不良なものほどPIC及びD-dimerは有意に高値を示した。特にPICが 15mg/ml 以上またはD-dimerが 5.0mg/ml 以上は92%が死亡し、独歩退院したものは1例もなく、逆にPIC 2.0mg/ml 以下またはD-dimer 1.0mg/ml 以下は全例予後良好で独歩退院した。次に脳損傷程度の異なるラット脳挫傷モデルを作成し、30分後に頸静脈採血及び心臓採血により、血しょう中の tissue plasminogen activator (tPA) 活性及び抗原量を測定したところ血しょう中 tPA 抗原量は全く変化が無いのに対し、tPA 活性は脳損傷の程度に比例して有意に亢進し、同時に plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 活性の低下が確認された。臨床的にはこれまで予後診断がきわめて困難であった入院時発語が可能であるにもかかわらず数時間で悪化し死に至る talk & deteriorate type もこの線溶系分子マーカーの測定によって診断可能にした点でこの論文は高く評価された。また申請者の研究はラット脳挫傷モデルを作成して、実際に tPA 活性が脳損傷の程度を反映していること。頭部外傷後線溶系が超早期に亢進し、数時間で正常化すること。これまで血中への tPA 放出が増加することによると信じられてきた頭部外傷後線溶活性亢進の機序が、実際には tPA 放出は変化は無く PAI-1 活性が抑制されることにより、相対的に tPA 活性が亢進するという機序を、世界で初めてラットの tPA 抗体を用いて報告したことが論文審査会で評価された。

この研究に関連して、次のような質問を行った。

- 1) 頭部外傷の程度、予後と凝固系の関係について
- 2) 凝固系と線溶系で差異が生じるのはなぜか
- 3) 線溶系が超早期に亢進するのはなぜか (mRNA の発現時間を考えるとあまりに早すぎるのではないか)
- 4) 他の臓器損傷 (肺、肝臓など) では線溶系はどのように変化するのか
- 5) 治療方法が異なる場合に予後をどのように評価するのか
- 6) PIC 及び D-dimer の測定にどれだけ時間が必要か
- 7) 脳損傷の程度、予後を知る方法は他に何が考えられるか
- 8) 線溶活性の時間的経過について
- 9) 頭部外傷後 6 時間足らずで線溶活性が正常化するのはなぜか
- 10) 最終的な MRI による脳損傷の評価について

これらの質問に対して申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士 (医学) の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 数 井 暉 久

副査 教授 植 村 研 一 副査 講師 宮 嶋 裕 明