

博士論文

非外傷性院内死亡患者における頭部死後 CT 所見の検討

白田 剛

博士論文

非外傷性院内死亡患者における頭部死後 CT 所見の検討

所 属 東京大学大学院 医学系研究科

生体物理医学専攻

指導教員 阿部 修 教授

申請者名 白田 剛

目次

要旨	1
序文	2
方法（研究 1～3 に共通する内容）	6
研究 1 頭部死後 CT における正常の死後変化についての検討	8
目的	8
方法	10
結果	18
考察	35
研究 2 正常死後変化と低酸素虚血性脳症所見の鑑別についての検討	42
目的	42
方法	43
結果	50
考察	60
研究 3 クモ膜下出血の診断能および偽陽性所見の要因についての検討	65
目的	65
方法	66
結果	71
考察	81
結論	85
謝辞	87
引用文献	89

要旨

本研究は、頭部の死後 CT における正常、異常、偽陽性所見の境界を明らかにすることを目的とする。解剖で粗大異常が否定された症例の生前・死後 CT を比較し、死後 CT での脳腫脹、灰白質-白質コントラストの不明瞭化を定量化した。これらは低酸素虚血性脳症（HIE）でもみられる異常であるが、HIE 例と正常例の死後 CT を比較し、前者では所見がより顕著であることを示した。また死因となりうる異常の例としてクモ膜下出血の診断能を検討し、死後 CT における偽陽性所見（pseudo-SAH）の存在を明らかにした。これらの正常、異常、偽陽性所見についての知見は、死因究明における死後 CT の適切な活用に寄与することが期待される。

序文

死亡時画像診断、特に死後コンピューター断層画像（Postmortem computed tomography、以下、死後 CT）は死因究明における非侵襲的手段として、近年、普及しつつある。本邦では、病理解剖実施率は低下してきており、解剖に代わる死因推定手段として、死後 CT には、政策的、社会医学的に大きな期待が寄せられている。2015 年 10 月に施行された医療事故調査制度では、死亡時画像診断は発展途上の技術であるとしながらも、一定の有用性を認めており、全国の医療機関では、死因に疑問のある症例に対し、死後 CT を撮像する動きが加速している。また海外・国内の複数の研究により、解剖を補助・補完する役割があることが立証されてきた[1-9]。

死後 CT の所見は、生前の病態による所見（死亡前に生じた低酸素虚血性脳症などの異常も含む）、死因に関わる所見、死戦期および死後に生じる非特異的变化、心肺蘇生術による変化から構成され、死後 CT 所見の解釈のためには、これらの要素を区別することが重要である。一見、死因であるかのように見える派手な所見が、実は正常な死後変化であるということも多々あり、画像の解釈には予備知識と慎重な判断が求められる[10]。現段階においては、死後 CT の解釈手法は十分に確立しているとはいえず、解剖の補助的手段にとどまる。そのため解剖直前に施行した死後 CT から得られた情報を、解剖結果と丹念に比較検討していく研究の蓄積が必要である。東京大学医学部附属病院では、病理部と放射線科の共同研究により、病理解剖を施行される症例の原則として全例において、遺族からの解剖の同意取得時に死後 CT 撮像の同意も取得し、病

理解剖直前に死後 CT を撮像し、死後 CT 所見と解剖所見を比較検討してきた。

頭部の死後 CT においては、一次死因となりうる致死的な異常所見と、死戦期および循環停止後に生じる非特異的な所見とを区別することが重要である。例えば、びまん性の脳腫脹および灰白質-白質コントラスト（皮髄境界）の不明瞭化は、経験的には、死後 CT では、一般的に非特異変化として生じることが知られている[11]。一方で、これらの所見は、心肺停止後の再灌流による低酸素虚血性脳症においても、生じうるほか[12, 13]、外傷[14]、空気塞栓症[15]、急性壊死性脳症（acute necrotizing encephalopathy）[16]、脂肪塞栓症[17]などの様々な病態で生じうる。したがって、死後 CT で脳腫脹や灰白質-白質コントラストの不明瞭化がみられた場合、これらが病的な状態によって生じたものなのか、非特異的で病的意義のない死戦期ないし死後の変化なのかを区別できるかどうかの問題となる。

しかしながら定量的な研究の蓄積は十分とはいえない。先行研究では、生前 CT と死後 CT におけるそれぞれの灰白質-白質の CT 値の比を検討した研究がある[18]。しかしながら、同研究では、41 例の対象症例のうち、病理解剖が施行されているのは 3 例にとどまっているため、同研究の結果が厳密な意味で正常の死後変化を示しているかどうかは疑問が残る。また、死後 CT 所見から、正常の死後変化としての脳腫脹と低酸素虚血性脳症（Hypoxic Ischemic Encephalopathy、以下 HIE）などの病態による脳腫脹とを区別できるのかも、これまで十分には検討されていない。

本研究では、まず研究 1 で、これまで経験的に「正常」とされてきた死後変化を定量化することを目指す。生前 CT、死後 CT、病理解剖の所見が得られて

いる院内死亡症例のうち、CT および病理解剖において、死因となりうる頭蓋内の異常がないことが確認されている症例について、生前 CT および死後 CT における脳腫脹、灰白質-白質コントラストの不明瞭化の指標を定量的に比較する。

脳腫脹や灰白質-白質コントラストの不明瞭化は、先述のとおり、死後変化でのみ生じるものではなく、生前の様々な病態でも生じうる。そのため、死後 CT でこれらの所見をみた場合、それが正常の死後変化なのか、生前に HIE などの病態があったのか、判断に苦慮することがしばしばある。研究 2 では、死亡確認前に HIE の存在が知られている症例（HIE 群）と、死因となりうる頭蓋内の異常がないことが確認されている症例（対照群）との間で、死後 CT 所見を比較する。これにより死後 CT 所見における非特異的所見と、生前の HIE の所見とを鑑別できるかを検討する。

研究 3 では、死因となりうる頭蓋内の異常所見の代表的なものとしてクモ膜下出血（subarachnoid hemorrhage、以下 SAH）を取り上げ、死後 CT による診断能を検討する。死後 CT では、脳溝や脳槽に SAH を疑う異常な高吸収域をみた場合、それが本当に SAH なのか悩ましいことがある。研究 3 では、解剖で SAH が確認されている症例と、偽陽性所見（pseudo-SAH）を有する症例とを比較検討し、死後 CT における SAH の診断能および、どのような CT 所見や臨床情報がある場合に pseudo-SAH に注意すべきかを検討する。

今後、死因究明における死後 CT の普及が進む上で、頭部死後 CT の正常所見、異常所見、偽陽性所見の解釈についての知見は、死後 CT の適切な活用に寄与することが期待される。

研究内容の公表について

研究 1～3 については、それぞれ下記雑誌にて公表済となっており、いずれも東京大学学術機関リポジトリ (UT Repository) を介したインターネットでの公表について出版元からの承諾を得ている。

研究 1 「頭部死後 CT における正常の死後変化についての検討」

Shirota G, Gono W, Ishida M, Okuma H, Shintani Y, Abe H, Takazawa Y, Ikemura M, Fukayama M, Ohtomo K.

Brain Swelling and Loss of Gray and White Matter Differentiation in Human Postmortem Cases by Computed Tomography.

PLoS One. 10:e0143848. 2015.

研究 2 「正常死後変化と低酸素虚血性脳症所見の鑑別についての検討」

Shirota G, Ishida M, Shintani Y, Abe H, Ikemura M, Fukayama M, Gono W.

Can postmortem computed tomography detect antemortem hypoxic-ischemic encephalopathy?

Forensic Science, Medicine, and Pathology. 12:267-75. 2016.

研究 3 「クモ膜下出血の診断能および偽陽性所見の要因についての検討」

Shirota G, Gono W, Ikemura M, Ishida M, Shintani Y, Abe H, Fukayama M, Higashida T, Okuma H, Abe O.

The pseudo-SAH sign: an imaging pitfall in postmortem computed tomography.

International Journal of Legal Medicine. 131:1647-53. 2017

方法（研究 1～3 に共通する内容）

対象

2009 年 4 月以降、東京大学医学部附属病院の非外傷性院内死亡例で遺族から病理解剖の同意が取得された症例、全例に対して、遺族に解剖前の死後 CT 撮像の説明を行っており、撮像の同意が得られた症例のうち、2016 年 10 月までに開頭を含む解剖が施行された症例を対象とする。

本研究は、「診療行為に関連した死亡の調査分析における解剖を補助する死因究明手法（死後画像）の検証に関する研究」として、東京大学医学部疫学・観察等研究倫理委員会の承認（審査番号 2076-(9)）を得て実施された。

各研究の対象の選定基準・除外基準等の詳細は、各研究の「方法」にて記載する。

死後 CT の撮像方法

死亡確認後、遺体は、室温で保存された。病理解剖実施の直前に解剖室に近接して設置された死後 CT 専用機（検出器数 4 列、日立メディカル Robusto®）にて、頭部および体幹部の CT を撮像された。頭部 CT は、ノンヘリカルモードにて、管電流 200 mA、管電圧 120 kV、スライス厚 5mm で撮像された。

病理解剖

死後 CT 撮像後、標準的な方法で病理解剖が施行される。本研究では、病理解剖報告書をもとに所見の解析を行うが、研究ごとに、神経病理医による再評価を行っている。

統計解析

統計解析は、統計ソフト R version 2.7 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.r-project.org/>) により行った。

研究 1 頭部死後 CT における正常の死後変化についての検討

目的

びまん性の脳腫脹および灰白質-白質コントラスト（大脳半球の場合は、皮髄境界）の不明瞭化は、経験的には、死後 CT では、一般的に非特異変化として生じることが知られている[2, 11, 19]。また、心肺停止後の再灌流による低酸素虚血性脳症においても、びまん性の脳腫脹および灰白質-白質コントラストの不明瞭化は生じうる[12, 13]。またこれらの所見は、外傷[14]、空気塞栓症[15]、急性壊死性脳症（acute necrotizing encephalopathy）[16]、脂肪塞栓症[17]などの様々な病態で生じうる。したがって、死後 CT で脳腫脹や灰白質-白質コントラストの不明瞭化がみられた場合、これが上記の病的な状態によって生じたものなのか、非特異的で病的意義のない死戦期および死後の変化なのかを区別できるかどうか問題となる。そのためには臨床経過、生前の CT、死後 CT、そして解剖の所見を比較検討し、「正常の」死後変化を定量化する研究が必要である。しかしながら定量的な研究の蓄積は十分とはいえない。本邦での先行研究では、市中病院（単施設）における死亡例を対象に、生前 CT と死後 CT の脳腫脹の指標（第三脳室横径および中心溝の幅）や、灰白質-白質の CT 値を比較検討した研究がある[18]。しかしながら、同研究では、41 例の対象症例のうち、病理解剖が施行されているのは 3 例にとどまっており、死因不明例や頭蓋内出血例も含まれ、研究結果が「異常のない脳」の死後変化を示しているのかどうかは疑問が残る。また、死後変化としての脳腫脹の存在を肯定する報告が複数あるのに対し[2, 11, 19]、本邦での先行研究では統計学的に有意な脳腫脹はみられなかったとしており[18]、研究によって結果に相違があるのが現状である。

研究 1 では、生前 CT、死後 CT、病理解剖の情報が得られている院内死亡症例のうち、CT および病理解剖において、死因となりうる頭蓋内の異常がないことが確認されている症例について、生前 CT および死後 CT における脳腫脹、灰白質-白質コントラストの不明瞭化を定量的に検討し、「正常の」死後変化を明らかにすることを目的とする。

方法

対象症例

2009 年 4 月から 2013 年 12 月までの東京大学医学部附属病院の非外傷性院内死亡例で、死後（解剖前）の頭部 CT および脳を含む病理解剖が施行された 126 例を対象とし、除外基準は以下とした。

<除外基準>

(1) 生前（死亡から遡って 2 年以内）に比較対象となる頭部 CT が撮像されていない症例を除外した。

(2) 頭蓋内異常のある例：本研究は、「正常の」死後変化を明らかにすることを目的とするため、病理解剖、生前 CT ないし死後 CT にて頭蓋内に死因となりうる異常所見、あるいは、本研究での各計測に影響しうる異常所見（例：低酸素虚血性脳症、粗大な腫瘍、梗塞、出血、等）を有する症例を除外した。

(2) 造影剤投与後症例：死亡から遡って 48 時間以内に経静脈的にヨード造影剤が投与されている症例は、特に吸収値の比較に影響しうるため除外した。

解析対象となったのは、36 例の成人例（男性 27 例、女性 9 例）、死亡時年齢の平均値 72.9 歳（45～98 歳、中央値 74 歳）であった。

全ての遺体は、死亡確認から死後 CT 撮像までの間、仰臥位で室温で保存された。死亡確認から死後 CT 撮像までの時間は 90～1151 分（中央値 291 分）であった。

CT 撮像方法

生前の頭部 CT は、臨床用の多列 CT（東芝メディカル Aquilion 64®、Aquilion

ONE®、GE ヘルスケア Discovery CT750 HD®、LightSpeed VCT®) にて、それぞれ表 1 に示す撮像パラメーターで撮像した。原則として、ノンヘリカルモードで撮像されているが、Aquilion ONE で撮像された例のうち、1 例のみ、ボリュームスキャンモードでの撮像であった。

死後の頭部 CT は、全例で、死後 CT 専用に運用している 4 列 CT (日立メディカル Robusto®) によりノンヘリカルモードにて、管電流 200 mA、管電圧 120 kV、スライス厚 5mm で撮像された。

表 1 生前 CT と死後 CT の撮像パラメーター

生前CT機種	モード	管電流 (mA)	管電圧 (kV)	スライス厚 (mm)	症例数
Aquillion 64	ノンヘリカル	200	120	4	16
Aquillion ONE	ノンヘリカル	200	120	4	3
	ボリューム	270 ^a	120	5	1
Discovery CT	ノンヘリカル	200	120	5	7
750 HD	ノンヘリカル	114-199 ^a	120	5	3
LightSpeed VCT	ノンヘリカル	200	120	5	6
計					36
死後CT機種	モード	管電流 (mA)	管電圧 (kV)	スライス厚 (mm)	症例数
Robusto	ノンヘリカル	200	120	5	36

a 管電流自動調整機構（Smart mA®）を用いて管電流が調整された症例。

画像解析

死後 CT は、直近の生前 CT と比較された。直近の生前 CT 撮像から死後 CT 撮像までの期間は、12 ヶ月未満の症例が 36 例中 31 例（86.1%）、12～19 ヶ月の症例が 36 例中 5 例（13.9%）であった。直近の生前 CT から死後 CT 撮像までの期間の中央値は 43 日であった。なお、本研究では、比較対象となる直近の生前 CT が撮像された日付が、死亡から遡って 24 ヶ月以上前の症例は除外されている。

脳腫脹の指標としては、第三脳室の横径（mm、基底核レベル、軸位断で最大横径を mm 単位で計測）および中心溝の幅（mm、高位円蓋レベル、軸位断で脳溝の方向に垂直になる角度で mm 単位で計測）を生前・死後の CT それぞれについて計測し、その比を求めた。

灰白質-白質コントラストの指標として、3 つのレベル（基底核レベル、半卵円中心レベル、高位円蓋レベル）での灰白質と白質において、10 mm² の円形の関心領域（Region of Interest、ROI）を設定し、その吸収値（Hounsfield Units、HU）を生前・死後の CT それぞれについて計測し、その比を求めた。

これらの計測の部位・方法を図 1 に示す。これらの方法は、低酸素虚血性脳症の CT 所見についての先行研究（Torbey et al. 2000 [13]）に準拠しており、本邦での死後 CT の先行研究（Takahashi et al. 2010 [18]）でも採用されている。先行研究との比較を念頭に、本研究でも同様の評価手法を採用した。

計測は 1 名の放射線科診断医により臨床情報、病理所見を盲検化して実施した。

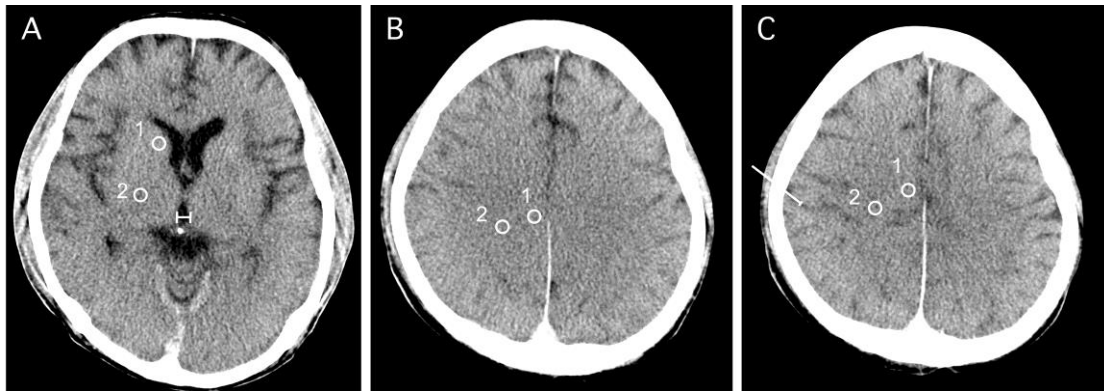


図 1 各レベルでの関心領域と計測方法

A 基底核レベル：尾状核頭、内包、第三脳室、Sylvius 裂が描出されるレベル

B 半卵円中心レベル：側脳室の最上部より 1 スライス頭側のレベル

C 高位円蓋レベル：半卵円中心レベルより 1 スライス頭側のレベル

第三脳室の横径は、基底核レベル（A）での最大横径を mm 単位で計測した。

中心溝の幅は、高位円蓋レベル（C）で脳溝の方向に垂直になる角度で mm 単位で計測した。

各図における○1 が灰白質、○2 が白質の吸収値計測部位である。関心領域のサイズは 10 mm² の円形に設定した。

ファントム撮像解析

本研究では、生前 CT と死後 CT とで、異なる CT 機種を用いて撮像している。機種間での比較の妥当性について、同一の CT 用ファントムを用いて検証を行った。CT 撮影用全身ファントム PBU-60®（京都科学）を、生前 CT 用の CT 機種および死後 CT 用の CT 機種により、それぞれの表 1 と同一のスキャンパラメーターで撮像し、図 1 と同じ部位（基底核レベル、半卵円中心レベル、高位円蓋レベル）において、脳実質に相当する領域の吸収値を計測した。本ファントムの脳実質に相当する領域は、灰白質・白質のコントラストは再現されておらず、均一な吸収値を示すように設計されている。なお生前 CT 用の機種のうち、LightSpeed VCT®のみは、本研究時点ですでに使用終了となっていたため、この機種については、ファントム撮像解析を行っていない。LightSpeed VCT®で生前 CT を撮像された症例は、36 例中 6 例である。

ファントム撮像解析を実施した機種で生前 CT を撮像した症例（LightSpeed VCT®で生前 CT を撮像された 6 例を除いた 30 例）については、生前 CT での吸収値の実測値をファントム撮像解析に基いて補正した値について、死後 CT の実測値と比較した。この際、Robusto（死後 CT 用機種）でファントムを撮像した吸収値を基準値とした。例：Aquilion 64（生前 CT 用機種）で撮像したファントムの高位円蓋レベルの吸収値が 35 HU、Robusto（死後 CT 用機種）で撮像したファントムの高位円蓋レベルの吸収値（基準値）が 37 HU であった場合、生前 CT での実測値 X に補正值（ $37-35=2$ HU）を加算して、 $X+2$ HU を補正後の吸収値とする。

病理解剖

死後 CT 撮像後、病理医により開頭を含む病理解剖が施行された。病理医は、解剖および病理解剖報告書作成の際に、臨床情報および死後 CT 所見について既知である。

統計解析

各計測結果の分布の正規性について、Shapiro-Wilk 検定で評価した。

第三脳室の横径、中心溝の幅の平均値、標準偏差を生前 CT と死後 CT との間で比較した。これらの指標の分布の正規性は棄却されたため、統計学的有意差の有無については Wilcoxon の符号順位検定にて実施した。

各レベルにおける灰白質および白質の吸収値、および灰白質/白質の吸収値の比についても、平均値、標準偏差を生前 CT と死後 CT との間で比較した。統計学的有意差の有無については分布の正規性がある指標については対応のある t 検定、分布の正規性が棄却された指標については Wilcoxon の符号順位検定にて実施した。

死後経過時間と CT 指標の死後変化との関係を検討するため、第三脳室の横径、中心溝の幅、各レベルでの灰白質、白質の吸収値について、死後 CT での値と生前 CT での値の比をとり、死後経過時間との相関分析を実施した (Spearman の順位相関分析)。

研究 1 では、生前 CT 撮像日と死後 CT 撮像日の間隔が 24 ヶ月以上ある症例は除外している。しかしながら、生前 CT 撮像日と死後 CT 撮像日の間隔が一

定期間ある場合、脳容積を反映する指標（第三脳室の横径、中心溝の幅）については、加齢による脳萎縮による変化が加わってしまう可能性がある。また、脳実質の吸収値の変化についても、加齢に伴う慢性虚血性変化等の影響が加わる可能性が否定できない。このため、生前 CT 撮像日と死後 CT 撮像日の間隔が中央値以上の症例と、中央値未満の症例との 2 群にわけ、生前 CT と死後 CT と各指標（第三脳室の横径、中心溝の幅、灰白質の吸収値、白質の吸収値）の変化を、2 群間で比較した（Mann-Whitney U 検定）。

いずれの解析においても、 $P \leq 0.05$ をもって統計学的有意差とした。

結果

病理解剖所見

死因

病理解剖により診断された死因は下記の通りであった。呼吸不全（17 例）、悪性新生物に伴う多臓器不全（7 例）、敗血症（5 例）、致死的不整脈（1 例）、コレステロール塞栓症（1 例）、非細菌性血栓性心内膜炎（1 例）、虚血性心疾患（1 例）、心タンポナーデ（1 例）、大動脈解離に伴う多発血栓塞栓症（1 例）、汎発性腹膜炎（1 例）であった。心肺蘇生術が施行された症例は 2 例であった。

脳の病理解剖所見

研究 1 は、「正常の」脳の死後変化を検討することが目的であるため、病理解剖、生前 CT ないし死後 CT にて頭蓋内に死因となりうる異常所見、あるいは、本研究での各計測に影響しうる異常所見（例：粗大な腫瘍、梗塞、出血）を有する症例を除外している。しかし解析に影響しない範囲で、下記のような病理解剖所見を認めた：解析に影響しない単発・多発のラクナ梗塞（15 例）、顕微鏡的な腫瘍浸潤（4 例）、微量の硬膜下血腫（2 例）、Lewy 小体型認知症（1 例）、橋中心髄鞘崩壊（1 例）、髄膜腫（1 例）。脳腫脹の原因となるような肉眼的に顕著な自己融解を有する症例はなかった。

ファントム撮像解析

各 CT 機種で撮像した同一のファントムにおける吸収値を表 2 に示す。機種

間での吸収値の差は、基底核レベルで 1HU 以内、半卵円中心レベルで 5HU 以内、高位円蓋レベルでは 2HU であった。

表 2 ファントム撮像解析

CT 機種	管電流 (mA)	管電圧 (kV)	スライス厚 (mm)	吸収値 (HU)		
				BG	CS	HC
Aquillion 64	200	120	4	35	35	35
Aquillion ONE	200	120	4	34	34	35
Discovery CT 750	200	120	5	35	38	37
HD	Smart mA ^a	120	5	35	39	37
Robusto	200	120	5	35	36	37

BG: 基底核レベル、CS: 半卵円中心レベル、HC: 高位円蓋レベル

a 管電流自動調整機構 (Smart mA®) を使用した場合、撮像スライスごとに管電流が異なる。

生前 CT と死後 CT の比較

死亡確認から死後 CT 撮像までの時間は 90～1151 分（中央値 291 分）であった。各指標における生前 CT と死後 CT の比較結果について下記に記述する。

第三脳室の横径と中心溝の幅

第三脳室の横径と中心溝の幅は、いずれも死後 CT では、生前 CT より小さくなっており、統計学的有意差がみられた（表 3）。これらの結果は、死戦期ないし死後における脳腫脹を反映しているものと考えられる。

また生前 CT と死後 CT 間での各指標の変化と死後経過時間（死亡確認から死後 CT 撮像まで）の間に有意な相関関係は見出されなかった（図 2）。

表 3 第三脳室の横径と中心溝の幅

	(平均 ± 標準偏差)		
	生前CT	死後CT	<i>P</i> 値
第三脳室の横径 (mm)	9.02 ± 3.15	7.28 ± 2.69	<0.0001*
中心溝の幅 (mm)	2.61 ± 0.93	1.56 ± 0.56	<0.0001*

* Wilcoxon の符号順位検定

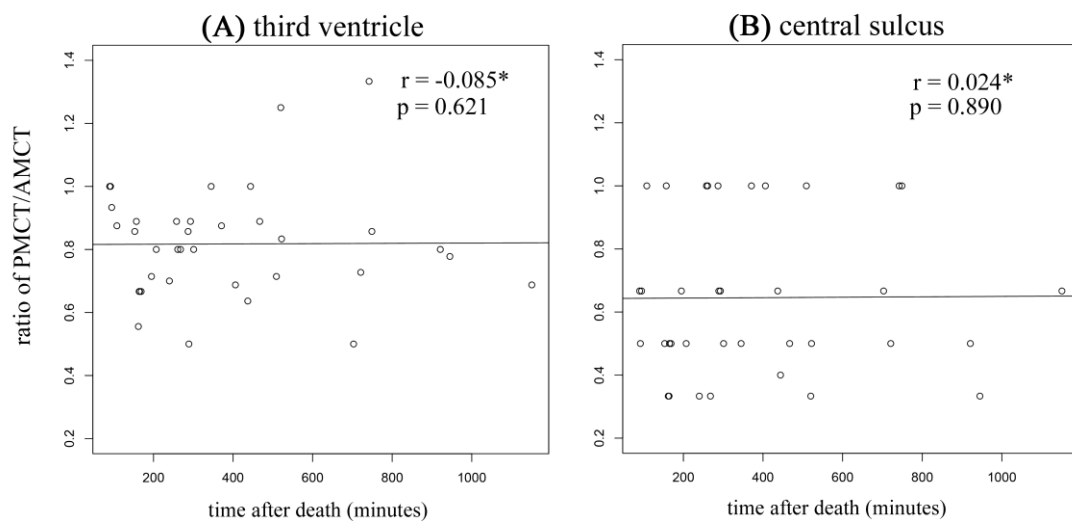


図 2 死後経過時間と第三脳室の横径と中心溝の幅の関係

散布図 (A) 第三脳室

横軸：死後経過時間（分）、縦軸：第三脳室の横径の死後 CT/生前 CT 比

散布図 (B) 中心溝

横軸：死後経過時間（分）、縦軸：中心溝の幅の死後 CT/生前 CT 比

* Spearman の順位相関分析

生前 CT 撮像日と死後 CT 撮像日の間隔が中央値（43 日）以上の症例と、中央値未満の症例との 2 群にわけ、脳容積を反映する指標（第三脳室の横径および中心溝の幅）の死後 CT/生前 CT 比を、2 群間で比較した（表 4）。第三脳室の横径の死後 CT/生前 CT 比は、両群の間で、統計学的有意差はなかった。一方で、中心溝の幅の死後 CT/生前 CT 比は、両群の間で統計学的有意差がみられた。このため、中心溝の幅については、両群にわけて、改めて生前 CT と死後 CT との間で絶対値を比較したところ、統計学的有意差が確認された（表 5）。

表 4 脳容積を反映する指標と生前 CT 撮像日と死後 CT 撮像日の間隔

死後CT/生前CT比	(平均 ± 標準偏差)		P値*
	生前CT-死後CTの 間隔が短い群 (n=18)	生前CT-死後CTの 間隔が長い群 (n=18)	
第三脳室の横径	0.79 ± 0.18	0.84 ± 0.17	0.1769
中心溝の幅	0.54 ± 0.20	0.75 ± 0.24	0.0132

*Mann-Whitney U 検定

表 5 生前 CT 撮像日と死後 CT 撮像日の間隔が短い群と長い群における
中心溝の幅（絶対値：生前 CT vs 死後 CT）

(平均 ± 標準偏差)			
	生前CT (mm)	死後CT (mm)	P値*
生前CT-死後CTの 間隔が短い群 (n=18)	2.78 ± 0.81	1.44 ± 0.51	<0.0001
生前CT-死後CTの 間隔が長い群 (n=18)	2.44 ± 1.04	1.67 ± 0.59	<0.002

* Wilcoxon の符号順位検定

灰白質と白質の吸収値

生前 CT と死後 CT における灰白質と白質の吸収値を表 6 (n=36) に示す。

またファントム撮像解析に基いて補正した生前 CT と死後 CT における灰白質と白質の吸収値を表 8 (n=30) に示す。補正前の解析では、灰白質の吸収値は、死後 CT において、半卵円中心レベルと高位円蓋レベルで有意に上昇しているが、ファントム撮像解析の結果に基いて補正した解析では、生前 CT と死後 CT との間で有意差はなかった。死後 CT での白質の吸収値の上昇は、補正前の解析、補正後の解析の両者において、いずれのレベルでも統計学的有意差をもって上昇しており、CT 機種間の差を考慮しても、白質の吸収値は十分に大きな変化が生じていると考えられた。灰白質の吸収値上昇よりも、白質の吸収値上昇のほうが大きく、結果として、表 7 に示すごとく、灰白質吸収値/白質吸収値の比は、死後 CT において生前 CT と比較して、有意に小さかった。また補正後の解析においても、表 9 に示すごとく、灰白質吸収値/白質吸収値の比は、死後 CT において生前 CT と比較して、有意に小さかった。

死後経過時間と生前 CT-死後 CT 間での吸収値の変化(補正前)との間には、統計学的に有意な相関関係はみられなかった (図 3)。

表 6 灰白質と白質の吸収値の変化

(n=36, 平均 ± 標準偏差)			
	生前CT	死後CT	P値
灰白質吸収値 (HU)			
基底核レベル	35.61 ± 3.21	36.72 ± 2.25	0.0518 ^a
半卵円中心レベル	33.22 ± 3.20	34.44 ± 2.76	0.0314 ^b
高位円蓋レベル	33.53 ± 3.38	35.11 ± 2.16	0.0057 ^b
白質吸収値 (HU)			
基底核レベル	28.03 ± 2.91	31.94 ± 2.63	< 0.0001 ^b
半卵円中心レベル	24.47 ± 3.28	30.25 ± 3.74	< 0.0001 ^b
高位円蓋レベル	24.44 ± 3.49	31.66 ± 3.11	< 0.0001 ^a

a 対応のある t 検定

b Wilcoxon の符号順位検定

表 7 灰白質吸収値/白質吸収値の比

(n=36, 平均 ± 標準偏差)			
	生前CT	死後CT	P値
基底核レベル	1.28 ± 0.11	1.15 ± 0.08	<0.0001 ^a
半卵円中心レベル	1.37 ± 0.18	1.15 ± 0.12	<0.0001 ^b
高位円蓋レベル	1.39 ± 0.20	1.12 ± 0.11	<0.0001 ^b

a 対応のある t 検定

b Wilcoxon の符号順位検定

表 8 ファントム撮像解析に基づき補正した灰白質と白質の吸収値

(n=30, 平均±標準偏差)			
	生前CT	死後CT	P値
灰白質吸収値 (HU)			
基底核レベル	36.40 ± 3.00	36.77 ± 2.39	0.5668 ^a
半卵円中心レベル	33.80 ± 3.90	34.73 ± 2.90	0.2232 ^b
高位円蓋レベル	35.57 ± 3.47	35.33 ± 2.23	0.7098 ^a
白質吸収値 (HU)			
基底核レベル	28.67 ± 2.88	32.17 ± 2.61	< 0.0001 ^b
半卵円中心レベル	24.63 ± 4.08	30.47 ± 3.91	< 0.0001 ^a
高位円蓋レベル	26.27 ± 3.71	31.80 ± 3.29	< 0.0001 ^a

a 対応のある t 検定

b Wilcoxon の符号順位検定

表 9 ファントム撮像解析に基づき補正した灰白質吸収値/白質吸収値の比

(n=30, 平均±標準偏差)			
	生前CT	死後CT	P値
基底核レベル	1.28 ± 0.11	1.15 ± 0.07	<0.0001 ^a
半卵円中心レベル	1.39 ± 0.20	1.15 ± 0.13	<0.0001 ^b
高位円蓋レベル	1.38 ± 0.21	1.12 ± 0.11	<0.0001 ^b

a 対応のある t 検定

b Wilcoxon の符号順位検定

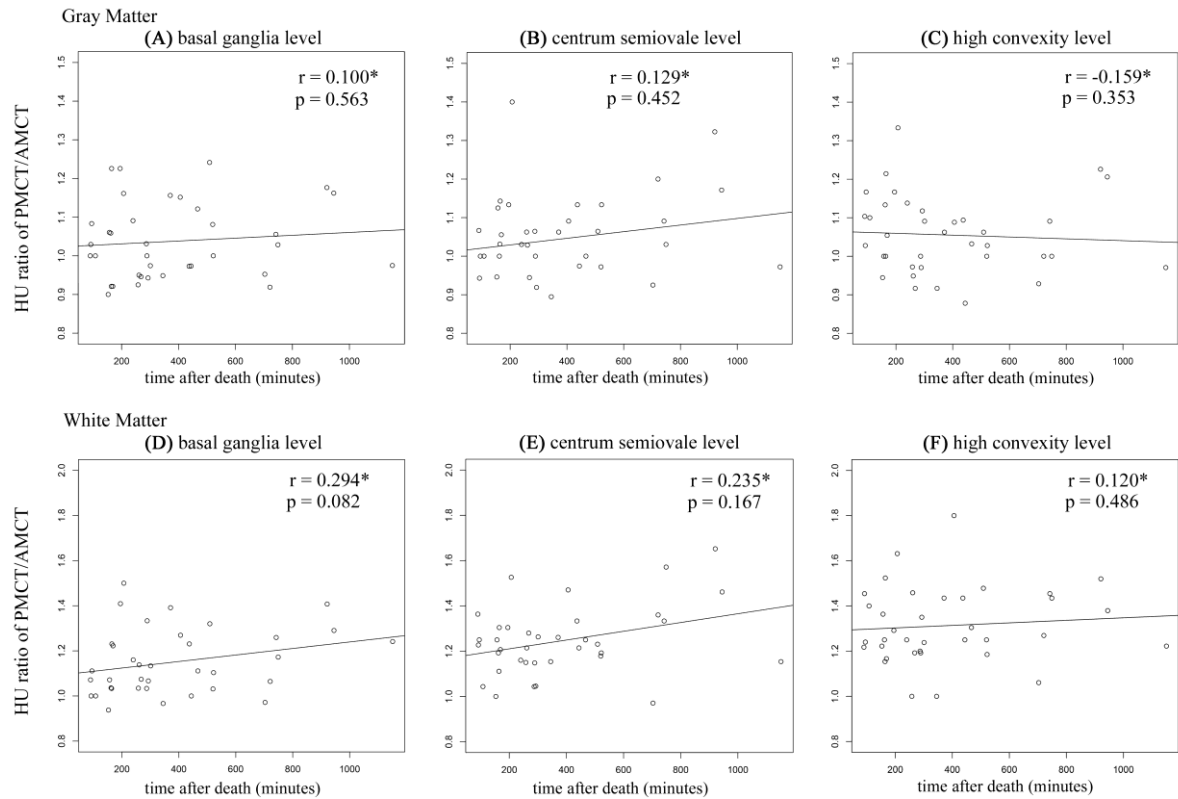


図3 死後経過時間と吸収値の変化の関係 (n=36, 補正前)

上段 横軸：死後経過時間（分）、縦軸：灰白質の吸収値の死後 CT/生前 CT 比

散布図 (A)： 基底核レベル

散布図 (B)： 半卵円中心レベル

散布図 (C)： 高位円蓋レベル

下段 横軸：死後経過時間（分）、縦軸：白質の吸収値の死後 CT/生前 CT 比

散布図 (D)： 基底核レベル

散布図 (E)： 半卵円中心レベル

散布図 (F)： 高位円蓋レベル

*Spearman の順位相関分析

生前 CT 撮像日と死後 CT 撮像日の間隔が中央値（43 日）以上の症例と、中央値未満の症例との 2 群にわけ、各レベルにおける灰白質の吸収値と白質の吸収値の死後 CT/生前 CT 比を、2 群間で比較した（表 10）。いずれの指標においても、両群の間に統計学的有意差はなかった。本研究では、生前 CT 撮像日と死後 CT 撮像日の間隔にばらつきがあるが、吸収値の死後変化の検討においてその影響は無視しうると考えられる。

表 10 吸収値の死後変化と生前 CT 撮像日と死後 CT 撮像日の間隔

(n=36, 平均±標準偏差)			
死後CT/生前CT比	生前CT-死後CTの 間隔が短い群 (n=18)	生前CT-死後CTの 間隔が長い群 (n=18)	P値*
灰白質吸収値			
基底核レベル	1.04 ± 0.10	1.04 ± 0.10	0.9813
半卵円中心レベル	1.07 ± 0.13	1.02 ± 0.11	0.8083
高位円蓋レベル	1.05 ± 0.12	1.05 ± 0.08	0.9314
白質吸収値			
基底核レベル	1.15 ± 0.16	1.15 ± 0.13	0.7250
半卵円中心レベル	1.24 ± 0.17	1.25 ± 0.14	0.3426
高位円蓋レベル	1.29 ± 0.16	1.34 ± 0.17	0.3927

*Mann-Whitney U 検定

考察

死後 CT において、脳腫脹や灰白質-白質コントラストの不明瞭化がみられることは経験的に知られていたものの[2, 11]、この現象についての定量的な研究は多くない。Yen et al. 2007 [2]は、死後 CT における脳腫脹を明らかにしたものの、同研究の対象は 57 例中 45 例が頭部外傷例であり、非外傷死亡例における定量的な研究は長らく施行されてこなかった。本邦での先行研究 Takahashi et al. 2010 [18]では、非外傷死亡例 41 例における生前 CT と死後 CT とを定量的に比較検討しているが、解剖が施行されたのは、そのうち 3 例にとどまるため、「正常」の死後変化を評価しているのかどうか疑問が残る。死因となるような病的所見がないことが解剖で確認された症例について、生前 CT と死後 CT とを定量的に比較検討したのは、今回の研究が最初である。今回の研究の結果と先行研究の結果との間には、いくつかの相違があり、この相違の原因を検討することは、死後 CT の所見を理解する上で、重要であると考えられる。

<脳腫脹>

まず死後 CT における脳腫脹については、Takahashi et al. 2010 [18]では、今回の我々の研究と同じ指標（第三脳室の横径、中心溝の幅）を採用しているが、生前 CT と死後 CT との比較で、統計学的有意差はなかったとしており[18]、我々の研究の結果との間で相違がみられる。この相違がなぜ生じたのかを考察する。

先行研究によれば、死後 CT における脳腫脹は、主として 2 つの機序によるものと推察されている。1 つ目の機序は、死戦期における血管性浮腫およびうつ血である[20]。2 つ目の機序は、ヒトでは特に死後 24 時間以降に明瞭化する

とされている脳の自己融解（autolysis）である[11]。今回の研究では、死後 CT は死亡後 20 時間以内に撮像されており、解剖でも脳腫脹をきたすような肉眼的に顕著な脳の自己融解が確認された症例はなかった。もし脳腫脹が自己融解の進行によって生じるならば、脳腫脹の指標と死後経過時間との間に相関関係が見出だせると考えられるが、研究 1 では、脳腫脹の指標と死後経過時間との間に有意な相関がみられなかった。これを考慮すると、少なくとも死後 20 時間以内に撮像された正常脳の CT においては、脳腫脹は、死後変化というよりは、死戦期における血管性浮腫およびうっ血によって生じているという仮説が成り立つ。

非突然死の場合、一定期間の死戦期があり、この間は脳が低灌流状態にさらされるため、血管性浮腫およびうっ血が生じる。これに対し、突然死においては、循環停止により、脳への灌流も直後に停止し、脳が低灌流状態にさらされる時間も短く、血管性浮腫およびうっ血が生じる可能性も低いと考えられる。Takahashi et al. 2010 [18]と、今回の研究 1 の結果の相違は、対象症例の死因および死亡に至る過程の相違に起因するものと推察される。今回の研究 1 では、36 例中 17 例が呼吸不全で死亡しており、大学病院での院内死亡という背景もあり、突然死症例は少ない。これに対し、Takahashi et al. 2010 [18]の対象症例は、救命救急センターを有する市中病院（新潟市民病院）での死亡例であり、41 例中 33 例が救命救急センターに来院後、死亡した症例で、41 例中 14 例が心臓突然死と診断されている。心臓突然死のほかにも、原因不明の突然死 4 例、胸部大動脈破裂 4 例（うち 3 例は大動脈解離、1 例は大動脈瘤破裂）を含んでいる。したがって対象症例のうち半数近くは突然死であり、これらの症例では、

脳が低灌流状態にさらされる期間は短く、血管性浮腫やうっ血は生じにくく、結果として脳腫脹をきたしにくいと推察される。

<灰白質-白質コントラストの不明瞭化>

本研究の対象症例では、灰白質の吸収値/白質の吸収値の比は、いずれのレベルにおいても、死後 CT において生前 CT と比較して有意に低下していた。そしてこの灰白質-白質コントラストの不明瞭化は、主として、白質の吸収値上昇に起因するところが大きいこともわかった。関川ら(2011)は、心肺停止に対する蘇生術施行直後の症例を対象に頭部 CT を撮像し、灰白質と白質の吸収値を計測し、正常コントロールと比較した [21]。計測の方法は、今回の我々の研究と同じく、Torbey et al. 2000 [13]にならった方法であるが、基底核レベルのみでの計測である。関川ら(2011)の研究においても、白質の吸収値は、正常コントロールと比較して、有意に高かったとしている。Torbey et al. 2000 [13]は、心肺停止に対する蘇生術後の昏睡状態症例における灰白質-白質コントラストの不明瞭化を検討し、その原因として、頭蓋内圧の亢進による静脈血流のうっ滞を挙げている。心肺停止後の虚血脳において、蘇生術により回復した血流が流入すると、頭蓋内圧の上昇をもたらす、脳腫脹が生じる。この結果、上衣下静脈の閉塞、深部静脈の流出障害が生じる。さらなる頭蓋内圧上昇を防ぐため、脳血管の虚脱が生じる。その後、再度蘇生術などにより血流が増加すると、深部静脈の拡張をもたらす、これが頭部 CT における白質の吸収値上昇として反映されるとしている。Torbey et al. 2000 [13]における対象症例は、心肺蘇生術後に再灌流が得られた症例であり、今回の研究 1 とは、背景が異なる。しかし、

死戦期においては、心肺蘇生術なしの状態でも、脳灌流の停止・再開を繰り返す時期がある可能性があり、同じような機序により、白質の吸収値が上昇した可能性が考えられる。複数の先行研究[13, 18]および研究 1 では、再現性をもって白質の吸収値変化に比して、灰白質の吸収値の変化が小さい。これは白質において死後に吸収値を上昇させる要因（静脈のうっ血）が大きいのに対して、灰白質では、吸収値を低下させる要因（細胞傷害性浮腫による細胞内への水分流入[12, 18, 22]）と吸収値を上昇させる要因（皮質静脈のうっ血、凝固壊死、皮質層状壊死等[23]）が拮抗しているからと推察される。

灰白質および白質の吸収値の死後 CT/生前 CT 比と、死後経過時間との関係についての検討では、灰白質、白質のいずれのレベルにおいても、有意な相関はみられなかった。この結果から、少なくとも本研究が対象とした死後 20 時間以内の CT においては、死戦期ないし死亡直後に吸収値が変化した後は、一定期間、吸収値は変化しないということが示唆される。

<生前 CT と死後 CT の撮像時期の間隔>

本研究では、比較した生前 CT と死後 CT の撮像時期の間隔が症例によってばらつきがある点が問題となる。生前 CT と死後 CT との間隔は、36 例中 31 例（86.1%）で 12 ヶ月以内、5 例（13.9%）で 12～19 ヶ月であった。生前 CT と死後 CT との撮像の間隔が長い群と短い群との比較では、第三脳室の横径の死後変化、各レベルにおける灰白質・白質の吸収値の死後変化については、有意差はなかった。これらの指標では、生前 CT と死後 CT との間隔のばらつきは、今回の解析結果において無視してもよいと考えられた。中心溝の幅の死後

変化については、生前 CT と死後 CT の撮像時期の間隔が長い群のほうが、生前 CT と死後 CT との間での変化が有意に小さかった。これは、生前 CT と死後 CT との撮像の間隔が長いと、生理的な脳萎縮の影響を受け、死後 CT における脳腫脹の要素が見かけ上、小さくなっている可能性がある。生前 CT と死後 CT との撮像の間隔が長い群と短い群とにわけ、それぞれにおける生前 CT と死後 CT の中心溝の幅の絶対値を改めて比較したところ、いずれの群でも、死後 CT において有意に中心溝が小さくなっていることが確認された。すなわち生前最後に CT を撮像されていから死亡するまでの期間に脳萎縮が進行し、中心溝が広がっていたとしても、死後 CT においては、死戦期・死後の脳腫脹の影響がみられることが示唆された。

<研究 1 の限界>

本研究の限界として、生前 CT と死後 CT とで異なる CT 機種を用いており、撮像パラメーターも異なるため、特に CT 値の比較に妥当性があるかという問題がある。そこで同じ CT 用ファントムをそれぞれの CT 機種で撮像し、対象症例と同一の方法で吸収値を計測し、ファントム撮像の計測値に基いて補正した吸収値での解析も実施し、機種間の差は、今回の解析には大きく影響しないと判断した。より厳密な解析のためには、同一機種を用いて同一パラメーターで撮像した画像による比較が望ましいが、当施設では、診療用の CT による遺体の検査が承認されていないため、困難である。また死後変化を評価するためには、同一の症例において、死亡直前、死亡直後、さらにその後の経時的変化を画像で確認するのが最も正確ではあるが、このような研究は特にヒトでは倫

理的制約もあって難しい。

研究 1 で示された死後 CT における白質の吸収値上昇の病理組織学的な背景を検討することができなかった。この点に関しては、方法論的な限界がある。ヒトの脳は他の組織・臓器と異なり、生体においてまとまった量の正常組織が採取されることがないため、生体の正常像について病理学的所見についての蓄積は少ない。死後の脳に生じる変化を考察する上で、対照となる「生体の正常像」についての知見が少ないため、生体と死体との CT の比較における吸収値変化が何を反映しているかを検討することには限界が多い。

また脳腫脹の指標の一つとして、先行研究にならって中心溝の幅を採用しているが、4 mm ないし 5 mm スライス厚の CT 画像においては mm 単位での計測とせざるをえず、データが離散的になっていることは否定できない。より再現性の高い脳腫脹の指標としては、thin slice の画像が得られれば、CT による容量解析法 (CT volumetry) を用いた計測が望ましいだろう。今回の研究では、thin slice の画像は撮像しておらず、CT volumetry は施行できなかった。

症例ごとの基礎疾患や生前のヘマトクリット値などの臨床検査データは、吸収値の死後変化に影響するかもしれない。今回は、臨床情報は加味せずに解析を行っており、今後、症例数を増やして検討することが求められる。

研究 1 の結語

死後 CT では、生前 CT に比して脳室および脳溝が狭小化し、脳腫脹を反映しているものと考えられる。また死後 CT では生前 CT に比して、特に白質の吸収値上昇がみられ、これによって灰白質-白質コントラストは不明瞭化する。

これらの変化は、死後変化だけでなく、死戦期において生じている可能性がある。これらの変化は、頭蓋内に病的異常がなくても生じる非特異的な変化である。

研究 2 正常死後変化と低酸素虚血性脳症所見の鑑別についての検討

目的

研究 1 は、死後 CT において、正常の死戦期ないし死後変化として、生前 CT に比して脳腫脹や灰白質-白質コントラストの不明瞭化が生じることを明らかにした。しかしながら、これらの所見は、心肺停止後の低酸素虚血性脳症 (hypoxic-ischemic encephalopathy、以下 HIE) においても、一般的にみられることが知られている[12, 13]。先述のとおり、死後 CT 所見は、生前の病的所見、死戦期および死後変化、心肺蘇生術に伴う変化、死因となりうる異常、という複数の要素から構成され、これらを区別することが重要である。死後 CT で脳腫脹や灰白質-白質コントラストの不明瞭化がみられた場合、これらが非特異的で病的意義のない死戦期ないし死後変化なのか、死亡確認前に HIE の経過があったのか、鑑別が難しい場合がある。生前 CT や臨床経過などの情報が限られている状況もあるため、死後 CT 所見から両者を鑑別することができれば、患者が死亡に至る経緯を推定する上で、臨床的あるいは法医学的に有益である。例えば、死亡に至るまでの詳細な経過が不明で、客観的な生前画像もないような医療関連死亡例があった場合、全脳虚血後に蘇生術が施行されるような経過があったのか、それともそのような経過を経ずに死亡確認に至ったのかを死後 CT 所見により第三者が推定できれば、法医学的なメリットは大きい。研究 2 では、死後 CT で、どのような所見があれば、非特異的な死後変化と、生前の HIE による変化とを鑑別しうるかを検討する。

方法

対象

2009 年 4 月から 2015 年 5 月までの東京大学医学部附属病院の非外傷性院内死亡例で、死後（解剖前）の頭部 CT および脳を含む病理解剖が施行された症例 160 例を対象とし、低酸素虚血性脳症（HIE）群として、下記条件（死亡確認より 24 時間以上前に、心肺停止、全脳虚血・低酸素の経過が確認されており、病理解剖にて低酸素虚血性脳症ないし *respirator brain* の所見が確認されていること）を満たす症例を組み入れた。除外基準として、低酸素虚血性脳症をもたらしたイベントから死亡までに 3 ヶ月以上経過している症例（1 例）を除外した。

対照群として、死亡確認から 24 時間以上前の心肺停止、全脳虚血・低酸素の経過がないことが病歴、生前 CT、病理解剖によって確認されている症例を組み入れた。

両群共通の除外基準は下記とした。(1) 病理解剖ないし死後 CT にて頭蓋内に死因となりうる異常所見、あるいは、本研究での各計測に影響しうる異常所見（例：粗大な腫瘍、梗塞、出血）を有する症例、(2) 死亡から遡って 48 時間以内に経静脈的にヨード造影剤が投与されている症例。

解析対象となったのは、HIE 群 6 例（男性 4 例：女性 2 例、死亡時年齢の平均値 53.8 歳、35～73 歳、中央値 54.5 歳）、対照群 37 例（男性 27 例：女性 9 例、死亡時年齢の平均値 72.4 歳、45～98 歳、中央値 74 歳）であった（表 11）。対照群においては、多くの症例で、急変時蘇生措置拒否（Do Not Resuscitate）の同意がとられている。状態の悪化から死亡確認に至る経過は、対照群 37 例中、

34 例において、1～24 時間の経過で緩徐に死亡に至る経過であった。37 例 1 例が突然の意識消失から 40 分で死亡確認に至った症例で、同症例では心肺蘇生術は施行されていない。死亡前に心肺蘇生術が施行されたのは、37 例中 2 例のみであり、いずれも蘇生せずに死亡確認に至っている。対照群には死亡確認から遡って 24 時間以内に心肺停止となり蘇生された症例はなかった。

今回の検討に用いた中心溝の幅等の指標は、加齢による脳萎縮等の影響を受けうる。このため研究 2 では、対照群のうち、年齢上位症例を除外し、HIE 群と同等の平均年齢となるように分布を調整した年齢調整対照群も設定した（8 例、死亡時年齢の平均値 54.8 歳、45～63 歳、中央値 55.5 歳）。

表 11 HIE 群と対照群の臨床情報

	HIE 群 (n = 6)	対照群 (全体) (n = 37)	対照群 (年齢調整) (n = 8)	P 値
死亡時年齢	53.8 ± 14.5	72.4 ± 12.1	-	$P^a = 0.004^c$
		-	54.8 ± 6.9	$P^b = 1^c$
性別 (男 : 女)	4 : 2	27 : 9	-	$P^a = 0.6437^d$
		-	5 : 3	$P^b = 1^d$
死亡確認から死後 CT までの時間 (分)	567.2 ± 304.1	381.6 ± 266.7	-	$P^a = 0.2195^c$
		-	430.9 ± 222.9	$P^b = 0.345^c$

a HIE 群と対照群 (全体) との比較における P 値

b HIE 群と対照群 (年齢調整) との比較における P 値

c Mann-Whitney U 検定

d Fisher の正確確率検定

CT 撮像

CT 撮像方法および各パラメーターは研究 1 と同様である。

病理解剖

死後 CT 撮像後、病理医により通常の方法で開頭を含む病理解剖が施行された。病理医は、解剖および病理解剖報告書作成の際に、臨床情報および死後 CT 所見について既知である。

画像解析

HIE 群と対照群を以下の 4 つの指標について比較した。

- (1) 中心溝の幅 (単位 mm)
- (2) 基底核レベルの灰白質-白質吸収値差 (単位 HU)
- (3) 大脳半球の灰白質-白質吸収値差 (単位 HU)
- (4) 小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差 (単位 HU)

なお、(1)、(2)、(3) の指標の計測方法は、研究 1 での計測と同一とした。(4) については、同一断面に小脳半球と大脳半球が描出されている断面における小脳半球の灰白質 (皮質) と大脳半球の灰白質 (皮質) の吸収値をそれぞれ計測し、差をとった。HIE の頭部 CT では、テント上 (大脳) の吸収値がびまん性に低下するのに対し、テント下 (小脳や脳幹) の吸収値は比較的保たれることにより、相対的に小脳や脳幹が高吸収にみえる現象 (white cerebellum sign) 呼ばれる現象が生じることがあることが知られており [24-26]、指標 (4) は、これが死後 CT においても生前の HIE を示唆する所見か否かを

検証するために含めた。

各指標の評価方法を図 4 に示す。また HIE 群と対照群の死後 CT を比較することの妥当性を検証するため、HIE 群における低酸素虚血性脳症発症前の CT と、対照群における生前の CT を比較した。計測は 1 名の放射線科診断医により臨床情報、病理所見を盲検化して実施した。

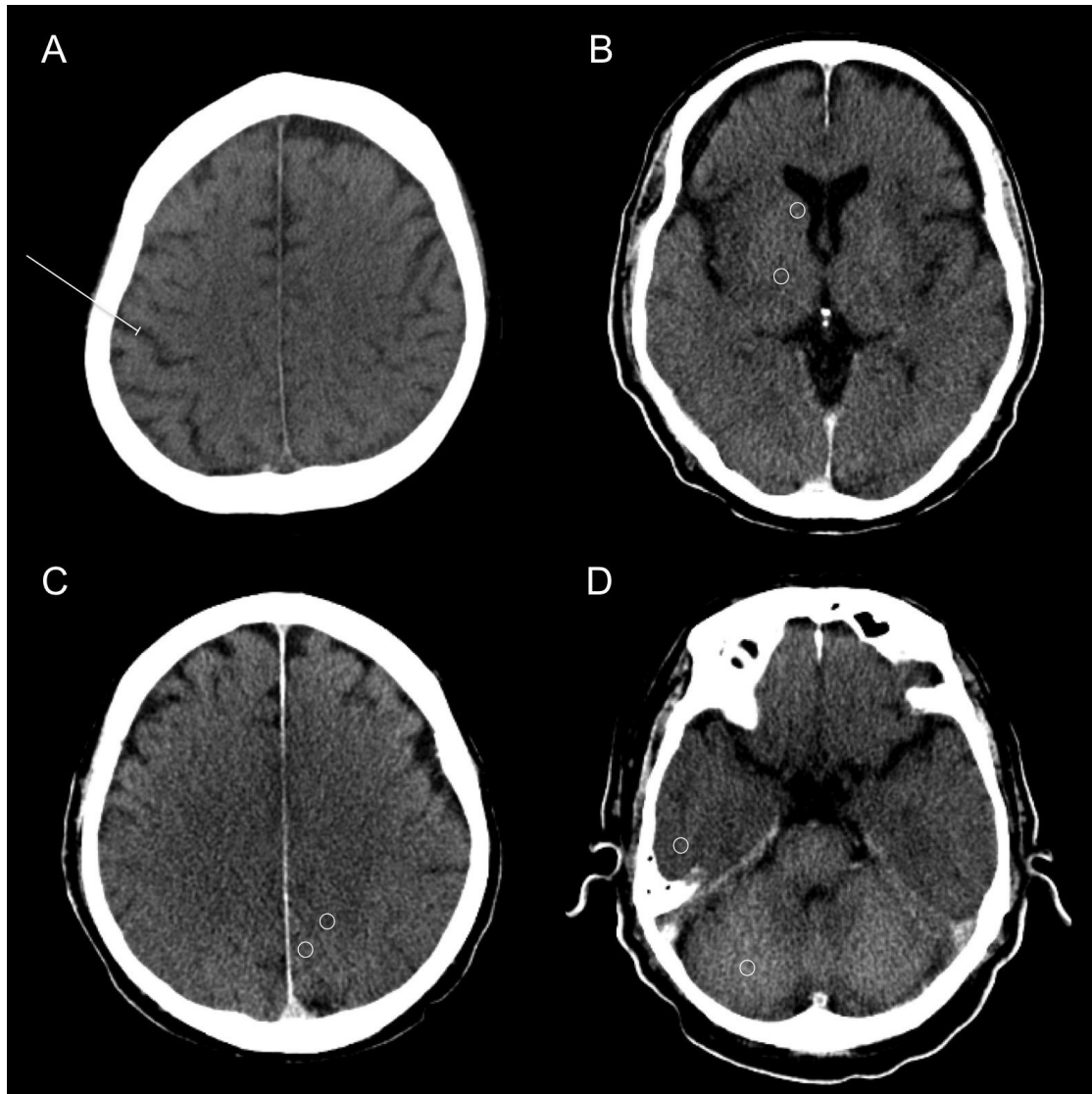


図 4 各指標の計測方法

- (1) 中心溝の幅：側脳室の最上部レベルより 2 スライス頭側の高位円蓋レベル (A) にて、脳溝の方向に垂直になる角度で mm 単位で計測した。脳腫脹が強く、脳溝の同定が困難な場合は 0 mm とした。
 - (2) 基底核レベル (B) の灰白質-白質吸収値差 (単位 HU、尾状核頭部の吸収値と内包の吸収値の差)
 - (3) 大脳半球の灰白質-白質吸収値差 (単位 HU、半卵円中心レベル (C) での大脳皮質と髄質の吸収値の差)
 - (4) 小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差 (単位 HU、同一断面に大脳半球と小脳半球が描出されている断面 (D) における小脳半球の皮質と大脳半球の皮質の吸収値の差)。
- (2)、(3) の指標の計測方法は、研究 1 での計測と同一とした。
- (2)、(3)、(4) の指標の関心領域は 10mm^2 の円形とした。

統計解析

各指標の分布の正規性について、Shapiro-Wilk 検定で検定した。

HIE 群と対照群（全体および年齢調整）との指標の比較において、連続データについては Mann-Whitney U 検定（正規分布なしの場合）ないし対応のない t 検定（正規分布ありの場合）、カテゴリーデータの比較については、Fisher の正確確率検定で検定した。

いずれの解析においても、 $P \leq 0.05$ をもって統計学的有意差とした。

結果

HIE 群の臨床情報

HIE 群の臨床情報を表 12 に示す。HIE をもたらした心肺停止、全脳虚血・低酸素の原因は、呼吸不全（3 例）、出血による循環血液量減少（2 例）、急性心筋炎による循環不全（1 例）であった。HIE 群における HIE の原因となったイベント（心肺停止、全脳虚血・低酸素）から死亡確認までの期間は 1～35 日（中央値 14 日）であった。心肺停止、全脳虚血・低酸素の持続時間のデータは 4 例で得られ、18～45 分（中央値 25 分であった）。

病理解剖

死因

HIE 群における死因は、HIE をもたらした心肺停止、全脳虚血・低酸素の原因と同じであった。

対照群における死因は、呼吸不全（18 例）、悪性新生物に伴う多臓器不全（7 例）、敗血症（5 例）、致死的不整脈（1 例）、コレステロール塞栓症（1 例）、非細菌性血栓性心内膜炎（1 例）、虚血性心疾患（1 例）、心タンポナーデ（1 例）、大動脈解離に伴う多発血栓塞栓症（1 例）、汎発性腹膜炎（1 例）であった。

脳の病理解剖所見

HIE 群においては、脳腫脹、大脳皮質の全般性の変性・壊死、ニューロンの消失、海馬のグリオーシス、小脳プルキンエ細胞の変性などの所見から、病理

学的に全脳虚血の存在が確認された。うち 2 例では、広汎な組織壊死、自己融解が生じており、いわゆる *respirator brain* の状態であった。その他の所見としては、多系統萎縮症に伴う所見を有する症例が 1 例あった。

対照群では、除外基準として、病理解剖、CT にて頭蓋内に死因となりうる異常所見、あるいは、本研究での各計測に影響しうる異常所見（例：粗大な腫瘍、梗塞、出血）を有する症例を除外している。しかし解析に影響しない範囲で、下記のような病理解剖所見を認めた：解析に影響しない単発・多発のラクナ梗塞（15 例）、顕微鏡的な腫瘍浸潤（4 例）、微量の硬膜下血腫（2 例）、Lewy 小体型認知症（1 例）、橋中心髄鞘崩壊（1 例）、髄膜腫（1 例）。対照群では脳の自己融解を有する症例はなかった。

CT 所見

HIE 群における全脳虚血・低酸素が生じる前に撮像された CT（4 例）と、対照群の生前 CT との比較では、いずれの指標についても統計学有意差はみられなかった（表 13）。なお、生前 CT と死後 CT は、異なる CT 機種で撮像されているが、機種間での指標の比較の妥当性については、研究 1 におけるファントム画像解析により担保されていると判断した。

HIE 群と対照群の死後 CT の各指標の比較を表 14 に示す。（1）中心溝の幅：HIE 群（分布 = 0~2 mm、平均 ± 標準偏差 = 0.33 ± 0.82 mm）は対照群（全体：分布 = 0~3 mm、平均 ± 標準偏差 = 1.57 ± 0.55 mm, $P < 0.001$ ）、対照群（年齢調整：分布 = 0~2 mm、平均 ± 標準偏差 = 1.50 ± 0.53 mm, $P = 0.026$ ）いずれとの比較でも有意に小さかった。（2）基底核レベルの灰白質-白質吸収値差：

HIE 群（分布 = $-5 \sim 0$ HU、平均 \pm 標準偏差 = -1.80 ± 1.92 HU）は、対照群（全体：分布 = $1 \sim 9$ HU、平均 \pm 標準偏差 = 4.78 ± 2.10 HU、 $P < 0.001$ ）、対照群（年齢調整：分布 = $3 \sim 8$ HU、平均 \pm 標準偏差 = 5.63 ± 1.69 HU、 $P < 0.001$ ）といずれの対照群との比較でも有意に小さく、症例によっては灰白質のほうが白質よりも低吸収になっていた（基底核コントラストの不明瞭化ないし逆転）。（3）大脳半球の灰白質-白質吸収値差：HIE 群（分布 = $-4 \sim 6$ HU、平均 \pm 標準偏差 = 0.83 ± 3.25 HU）は、対照群（全体：分布 = $1 \sim 11$ HU、平均 \pm 標準偏差 = 4.16 ± 2.79 HU）との比較では有意に小さかったが（ $P = 0.009$ ）、対照群（年齢調整：分布 = $2 \sim 6$ HU、平均 \pm 標準偏差 = 3.75 ± 1.16 HU）との比較では有意差はなかった（ $P = 0.081$ ）。（4）小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差は、HIE 群（分布 = $0 \sim 9$ HU、平均 \pm 標準偏差 = 3.00 ± 4.29 HU）は、対照群（全体：分布 = $-2 \sim 5$ HU、平均 \pm 標準偏差 = 2.30 ± 1.70 HU、 $P = 0.564$ ）、対照群（年齢調整：分布 = $0 \sim 5$ HU、平均 \pm 標準偏差 = 2.30 ± 1.70 HU、 $P = 0.516$ ）と HIE 群といずれの対照群との比較でも有意差はなかった。しかしながら、HIE 群には小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差が 8 HU 以上あり、視覚的にも小脳半球が大脳半球よりも高濃度にみえる症例（white-cerebellum sign を呈する症例）が 2 例含まれていた。一方、対照群には視覚的に明瞭な white-cerebellum sign を呈する症例はなかった。

HIE 群と対照群（全体）の比較では、中心溝の幅についてカットオフを 1 mm とすると、感度、特異度、陽性適中率はそれぞれ 83%、100%、100%であった。基底核レベルの灰白質-白質吸収値差について、カットオフを 1 HU とすると、感度、特異度、陽性適中率はいずれも 100%であった。大脳半球の灰白質-白質

吸収値差については、カットオフを 2 HU とすると感度、特異度、陽性適中率はそれぞれ 67%、89%、50%であった。小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差については、カットオフを 6 HU とすると感度、特異度、陽性適中率はそれぞれ 33%、100%、50%であり、感度は低いの特異度は高い所見であることがわかった。

HIE 群の代表的症例の CT 画像を図 5、図 6 に、対照群の代表的症例の CT 画像を図 7 に示す。

表 12 HIE 群の臨床情報・病理所見

年・性	全脳虚血・低酸素前の CT	背景疾患	HIE の原因	全脳虚血・低酸素の持続時間(分)	全脳虚血・低酸素後の治療介入	全脳虚血・低酸素から死亡確認までの期間 (日)	死亡確認から死後 CT までの時間 (分)	脳の病理解剖所見
65M	あり	悪性胸膜中皮腫、肺炎	呼吸不全	30	人工呼吸器	30	740	HIE, respirator brain
73M	あり	肝硬変、食道静脈瘤破裂	循環血液量減少	データなし	人工呼吸器、持続血液透析、昇圧剤	3	899	HIE
35M	あり	AML(PBSCT 後) 敗血症、肺炎、膿胸	呼吸不全	データなし	BiPAP 昇圧剤	35	151	HIE
50M	なし	SAM に伴う腹腔内出血	循環血液量減少	45	昇圧剤	1	621	HIE
59F	なし	MSA による声帯麻痺	呼吸不全	20	人工呼吸器、昇圧剤	19	235	HIE, respirator brain, MSA
41F	あり	急性心筋炎	循環不全	18	ECMO	9	757	HIE

AML：急性骨髄性白血病、PBSCT：末梢血幹細胞移植、BiPAP：二相性陽圧換気、MSA：多系統萎縮症、ECMO：体外式膜型人工肺、SAM：分節型中膜融解 (segmental arterial mediolysis)

表 13 HIE 群と対照群の生前 CT の比較

指標	HIE 群 (全脳虚血・低酸素前の CT、 n = 4)	対照群 (死亡前最後に撮 像された CT、 n = 37)	P 値
(1) 中心溝の幅 (mm)	2.25 ± 0.50	2.59 ± 0.93	$P = 0.4583^a$
(2) 基底核レベルの灰白 質-白質吸収値差 (HU)	8.75 ± 2.36	7.59 ± 2.54	$P = 0.4127^a$
(3) 大脳半球の灰白質-白 質吸収値差 (HU)	8.50 ± 2.38	8.95 ± 3.30	$P = 0.7831^a$
(4) 小脳灰白質-大脳灰白 質の吸収値差 (HU)	4.24 ± 1.50	2.81 ± 3.37	$P = 0.3319^a$

a Mann-Whitney U 検定

表 14 HIE 群と対照群の死後 CT の比較

指標	HIE 群 (n = 6)	対照群（全体） (n = 37)	対照群 (年齢調整) (n = 8)
(1) 中心溝の幅 (mm)	0.33 ± 0.82	1.57 ± 0.55 (<i>P</i> < 0.001 ^a)	1.50 ± 0.53 (<i>P</i> = 0.026 ^a)
(2) 基底核レベルの灰白 質-白質吸収値差 (HU)	-1.80 ± 1.92 ^c	4.78 ± 2.10 (<i>P</i> < 0.001 ^b)	5.63 ± 1.69 (<i>P</i> < 0.001 ^a)
(3) 大脳半球の灰白質- 白質吸収値差 (HU)	0.83 ± 3.25	4.16 ± 2.79 (<i>P</i> = 0.009 ^a)	3.75 ± 1.16 (<i>P</i> = 0.081 ^b)
(4) 小脳灰白質-大脳灰 白質の吸収値差 (HU)	3.00 ± 4.29	2.30 ± 1.70 (<i>P</i> = 0.564 ^a)	3.25 ± 1.58 (<i>P</i> = 0.516 ^a)

a Mann-Whitney U 検定

b 対応のない t 検定

c 基底核レベルの計測においては、HIE 群うち 1 症例で基底核に出血性梗塞があったため、この症例を除外した。

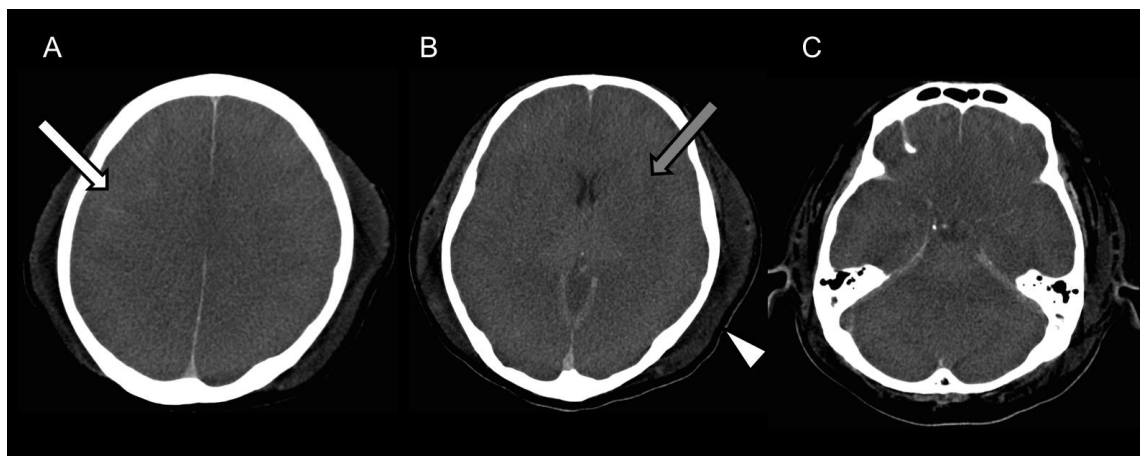


図 5 HIE 群症例の死後 CT

死亡時 35 歳の男性。急性骨髄性白血病に対する末梢血幹細胞移植後、肺炎および膿胸に伴う重症呼吸不全を呈し、低酸素虚血性脳症となった。低酸素が生じたイベントから死亡確認までの期間は 35 日間、死亡確認から死後 CT までの時間は 151 分であった。脳腫脹に伴う中心溝の不明瞭化（白矢印）、基底核レベルにおける灰白質-白質コントラストの消失ないし逆転（灰色矢印）がみられ、大脳半球における灰白質-白質コントラストも不明瞭化している。皮下・帽状腱膜下の浮腫が目立つ（矢頭）。

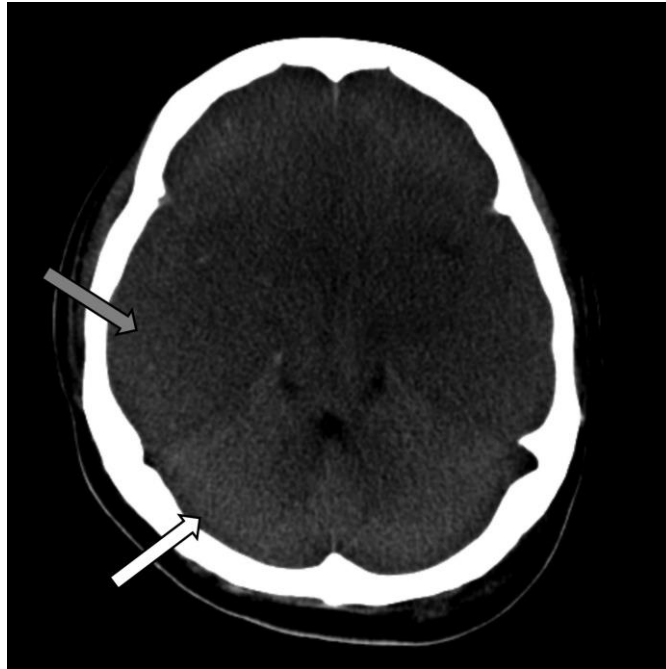


図 6 White-cerebellum sign を有した HIE 群症例の死後 CT

死亡時 41 歳の女性。急性心筋炎に伴う循環不全を呈し、低酸素虚血性脳症となった。低酸素虚血性脳症をもたらしたイベントから死亡確認までの期間は 9 日間、死亡確認から死後 CT までの時間は 757 分であった。脳腫脹に伴い、脳溝は狭小化している。小脳半球（白矢印）が、同レベルの側頭葉（灰色矢印）に比して高濃度を示している（White-cerebellum sign）。小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差は 9 HU であった。

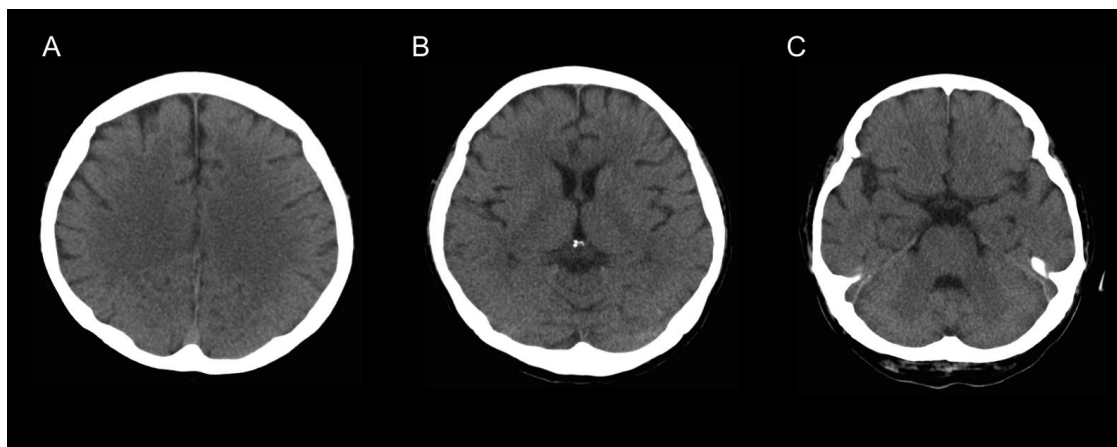


図 7 対照群症例の死後 CT

死亡時 45 歳の女性。大動脈解離に伴う多発血栓塞栓症により小腸壊死をきたして死亡した。死亡前の低酸素虚血性脳症の経過はなかった。死亡確認から死後 CT 撮像までの時間は 195 分であった。中心溝の不明瞭化や、基底核や大脳半球の灰白質-白質コントラストの消失といった所見は、HIE 群と比較して目立たない。

考察

死後 CT においては脳腫脹[11, 27]や灰白質-白質コントラストの不明瞭化[18]がしばしばみられ、これらは非特異的な死戦期ないし死後変化に過ぎないことが多いことは、研究 1 でも実証されたとおりである。しかしこれらの所見は、HIE の所見と類似することから、死後 CT の読影の際に、両者の鑑別が問題となることがしばしばある。

研究 2 では、脳腫脹の指標としての中心溝の幅、灰白質-白質のコントラスト（基底核レベルおよび大脳半球）、小脳灰白質と大脳灰白質のコントラストについて、HIE が知られている群と、対照群との間で比較検討した。

中心溝の幅は、HIE 群において、対照群（全体）、対照群（年齢調整）いずれとの比較においても有意に小さく、HIE 群での脳腫脹が有意に強いことが示唆された。対照群（正常例）においても、生前 CT との比較では、脳腫脹がみられていることは、研究 1 でも示した通りであるが、この所見の程度は、HIE 群に比して弱いことがわかった。

死後 CT でみられる脳腫脹は主として、血管性浮腫・うっ血[18]と脳の自己融解[11, 28]に起因すると考えられている。前者の要素による脳腫脹においては、全脳虚血・低酸素が生じた後の再灌流が重要な役割を果たすと考えられている[18]。研究 2 の対照群においては、再灌流は生じないか、あるいは生じているとしても死戦期に限られる。これに対して HIE 症例では、心肺蘇生後、低灌流ながらも脳の灌流が再開した場合、血管性浮腫・うっ血による脳腫脹が強く生じる可能性がある。

死後 CT における脳腫脹のもう一つの原因である脳の自己融解は、通常は死

後 24 時間程度から明瞭化するとされている[11]。研究 2 の HIE 群には、脳解剖において、いわゆる respirator brain の状態であった症例が 2 例含まれる。respirator brain は脳死症例でみられる所見であり、病理学的には、心臓死には至っていないものの脳の自己融解が進行した状態であると考えられる[29, 30]。このような respirator brain の症例が含まれることも、HIE 群における強い脳腫脹に寄与していると推察される。

脳溝の幅は、生前の脳萎縮の影響を受けるため、生前の CT 画像があるならば、生前の脳容積を考慮して、死後 CT の所見を評価する必要がある。研究 2 では、HIE 群の死亡時の年齢が対照群（全体）に比して低かった。このため、HIE 群における脳溝の幅が対照群（全体）に比して小さいとしても、対照群（全体）における生前の脳萎縮の関与が否定できない。研究 2 では、この可能性を考慮し、HIE 群と年齢分布に有意差がないように調整した対照群（年齢調整）を設定し、HIE 群と比較したところ、やはり中心溝の幅は、HIE 群のほうが有意に小さかった。また、HIE 群における全脳虚血・低酸素が生じる前に撮像された CT と、対照群の生前 CT との比較において、中心溝の幅を含め、いずれの指標についても統計学有意差はみられなかったことから、HIE 群と対照群を比較することの妥当性はある程度担保されている。

研究 2 では、基底核レベルにおける灰白質-白質コントラストの不明瞭化ないし逆転も、生前の HIE の存在を示唆する所見であることがわかった。複数の先行研究において、基底核は、全脳虚血・低酸素の影響を特に受けやすい領域とされており、CT での基底核レベルにおける灰白質-白質コントラストの不明瞭化ないし逆転は、心肺停止からの蘇生後、早期に生じる所見であるとされている[13,

31-33]。HIE 群においては、全脳虚血・低酸素のイベントの際に基底核に変性を生じ、これによって生じた灰白質-白質コントラストの不明瞭化ないし逆転が死後 CT においても維持されたと推察される。

大脳半球の灰白質-白質吸収値差は、HIE 群と対照群（全体）との比較では、HIE 群において有意に小さく、HIE 群では、灰白質-白質コントラストの不明瞭化が顕著にみられることが明らかになった。HIE 群と対照群（年齢調整）との比較でも、大脳半球の灰白質-白質吸収値差は、HIE 群において小さい傾向があるものの、統計学的有意差はみられなかった。基底核と比べると大脳半球の灰白質-白質コントラストの不明瞭化は、客観性にかかる可能性が示唆された。通常の生体の CT においても、大脳半球の灰白質-白質コントラストは、視覚的に客観的に評価することが難しい。また fogging effect と呼ばれる現象（脳虚血の発症後 2～3 週間後の CT において、皮質の吸収値が正常に近い状態となり、見かけ上、灰白質-白質コントラストが不明瞭でなくなる現象 [34, 35]）が生じる時期に死後 CT が撮像されてしまうと、さらに評価は難しくなる。したがって大脳半球の灰白質-白質吸収値差を生前の HIE の存在の推定に用いることは適切でないと考えられる。

HIE の頭部 CT では、white cerebellum sign、reversal sign あるいは central structure preservation sign と呼ばれる現象が生じることが知られている。これは、テント上（大脳）の吸収値がびまん性に低下するのに対し、テント下（小脳や脳幹）の吸収値は比較的保たれることにより、相対的に小脳や脳幹が高吸収にみえる現象である[24-26]。この現象の背景にある病態生理としては、テント上の構造とテント下の構造との間の代謝の相違や、頭蓋内圧の上昇に伴うテント上・テ

ント下での灌流の差異などが推定されているが、説明はされていない[24]。研究 2 では、この現象を考慮して、小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差を評価指標に入れたが、HIE の群と対照群とでこの指標に有意差はみられなかった。しかしながら、HIE 群では、症例ごとのばらつきは大きいものの、小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差が 8 HU 以上あり、視覚的にも小脳半球が大脳半球よりも高濃度にみえる症例（white-cerebellum sign を有する症例）が 2 例含まれていた。対照群では、小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差が最大の症例で 5 HU であり、視覚的に white-cerebellum sign を有する症例はなかった。したがって white-cerebellum sign は、生前の HIE の推定において、感度は低いものの、特異度が高い所見である可能性がある。ただし、頭部 CT においては、小脳を含む後頭蓋窩の構造は、頭蓋底の骨からのアーチファクトを受けやすいため、評価が難しいことがあり、注意を要する。

研究 2 の限界として、まず HIE 群の症例数が少なく、全脳虚血・低酸素イベントの原因、重篤度、持続時間、イベントから死亡確認までの期間などの因子にばらつきが大きいことが挙げられる。また HIE 後には一般的に、数ヶ月の経過で脳萎縮が生じる。研究 2 では全脳虚血・低酸素イベントから 3 ヶ月以上経過してから死亡した症例を除外しているものの、HIE 後の晩期の脳萎縮の影響が検討されていない。

研究 2 の結語

死後 CT における非特異的な死戦期ないし死後変化は低酸素虚血性脳症における所見と類似するが、これらのうち、脳腫脹による脳溝の不明瞭化および基

底核レベルにおける灰白質-白質コントラストの不明瞭化が強い場合、生前の低酸素虚血性脳症の存在が示唆される。また小脳半球が大脳半球よりも高濃度に見える **white-cerebellum sign** は感度は低いものの、**HIE** における特異度が高い可能性がある。死後 CT においてこれらの所見が強い場合、死亡前に一定期間の全脳虚血や低酸素が生じた経過がないかどうかを十分に検討する必要がある。

研究 3 クモ膜下出血の診断能および偽陽性所見の要因についての検討

目的

研究 1、2 では死後の頭部 CT における「正常」「異常」の境界について、脳腫脹および灰白質-白質コントラストの観点から検討した。研究 3 では、死因となりうる「異常」のうち代表的なものであるクモ膜下出血（subarachnoid hemorrhage、以下 SAH）の診断能を検討する。

死後 CT は特に出血性病変（血性心嚢水[8, 9]、大動脈瘤破裂[36]、頭蓋内出血[37]、等）の検出において有用であり、死因の推定に寄与するとされている。頭部の死後 CT では、死亡率の高い SAH の検出は重要な役割の一つである。しかしながら、複数の先行研究で指摘されるように、解剖で SAH が確認されないにもかかわらず、頭部 CT で脳溝が SAH のように高吸収に描出される pseudo-SAH sign と呼ばれる偽陽性所見が知られており、頭部 CT における SAH の診断を困難にしている[38-44]。この偽陽性所見は古くは 1986 年に Spiegel et al [43]により報告された。生前の CT における pseudo-SAH と死後の病理解剖を比較検討した先行研究は複数存在するが[39, 41, 42, 45]、死後 CT における pseudo-SAH と病理解剖所見を比較検討した研究は過去にない。研究 3 では、死後 CT における SAH の診断能、および真の SAH と pseudo-SAH を鑑別する手法を検討することを目的とする。

方法

対象

2009 年 4 月から 2016 年 10 月までの東京大学医学部附属病院の非外傷性院内死亡例で、死後（解剖前）の頭部 CT および脳を含む病理解剖が施行された症例を対象とした。研究 3 は異常所見の診断能についての研究であるため、研究 1、研究 2 と異なり、頭蓋内出血を含め、異常による対象の除外はしていない。

CT 撮像方法

頭部 CT の撮像方法は、研究 1、研究 2 と同様である。

画像解析

死後 CT での脳溝ないし脳槽の高吸収域が存在した症例を SAH 所見陽性例と定義し、SAH 所見陽性例を抽出した。

真の SAH と pseudo-SAH の鑑別に寄与しうる所見を特定するため、これらの症例の画像について下記指標を評価した。

先行研究では、pseudo-SAH の要因の一つとして脳腫脹による脳溝の消失が挙げられているため[40, 41, 44, 46-49]、死後 CT における脳溝の消失の有無を評価した。その他、SAH 所見の左右非対称性、SAH 所見の厚み（単位 mm、軸位段での計測）、急性期/亜急性期の脳実質内出血の有無、急性期/亜急性期の脳室内出血の有無について真の SAH 症例と pseudo-SAH 症例との間で比較した。SAH の厚みの計測は、SAH が疑われる高濃度領域の最大短径を mm 単位で計測した。複数箇所での SAH が疑われる場合は、最大の値を採用した（図 8□）。

急性期/亜急性期の出血は正常脳実質よりも高吸収値の出血所見と定義した。

画像解析は 1 名の放射線科診断医により臨床情報、病理所見を盲検化して実施した。



図 8 SAH 所見の計測方法

SAH が疑われる高濃度領域の最大短径を mm 単位で計測した。複数箇所での SAH が疑われる場合は、最大の値を採用した。

(例：上記症例の場合、 $A > B$ のため、A を採用する。)

病理解剖

死後 CT 撮像後、病理医により脳を含む病理解剖が施行された。病理医は、解剖および病理解剖報告書作成の際に、臨床情報および死後 CT 所見について既知である。観察期間内の脳を含む病理解剖全例の病理解剖報告書を検討し、病理学的に SAH が確認された症例を抽出した。

pseudo-SAH 症例の病理所見再検討

死後 CT での SAH 所見陽性例のうち、病理解剖で SAH が確認されなかった症例（pseudo-SAH 症例）については、神経病理医がマクロ標本写真およびミクロ標本を再検討し、下記所見の有無について評価した。

再検討所見：脳腫脹、低酸素虚血性脳症、脳表静脈うっ血、髄膜炎、粗大脳梗塞、脳実質内出血、脳室内出血

臨床情報

頭蓋内出血や pseudo-SAH と関連しうる臨床情報（抗凝固療法施行ないし凝固異常の有無、植込み型左室補助人工心臓の有無、死亡確認前の HIE の有無）について、真の SAH 症例と pseudo-SAH 症例の間で比較検討した。

統計解析

真の SAH 症例と pseudo-SAH 症例の指標の比較において、連続データについては Mann-Whitney U 検定、カテゴリーデータの比較については、Fisher の正確確率検定で検定した。いずれの解析においても、 $P \leq 0.05$ をもって統計学的有意

差とした。

結果

168 例（男性 125 例、女性 43 例）が研究 3 の対象となった。死亡時年齢の平均値は 62.8 歳（0～98 歳、中央値 68 歳）であった。

死後 CT による SAH の診断能を表 15 に示す。死後 CT での SAH 所見陽性例は 28 例であり、そのうち 20 例において解剖で SAH が確認され（真の SAH）、8 例において解剖で SAH 所見が確認されなかった（pseudo-SAH）。死後 CT による SAH 診断の感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率はそれぞれ 95.2%、94.6%、71.4%、99.3% であった。真の SAH 症例および Pseudo-SAH 症例における死後経過時間や死因等の情報を表 16 に示す。

死後 CT での SAH 偽陰性例（死後 CT で SAH 所見陰性であったが、解剖で SAH が確認された症例）は 1 例のみであった。この症例は左室補助人工心臓植込み後であり、解剖では敗血症性塞栓症に伴う多発脳梗塞および右側頭葉の限局的な SAH が認められたが、死後 CT では SAH は検出できなかった。

真の SAH 症例、pseudo-SAH 症例との間で、死亡時年齢、男女比、死亡確認から死後 CT までの間隔、いずれについても統計学的有意差はなかった（表 17）。

真の SAH 症例 20 例のうち、9 例において左室補助人工心臓が植え込まれており、これらの症例では、抗凝固療法が施行されていた。これらの症例では、SAH だけでなく、脳実質内出血ないし出血性梗塞が認められた。その他の症例における解剖で確認された SAH の原因は、転移性脳腫瘍ないし腫瘍の髄膜播種の出血（3 例）、抗凝固療法ないし凝固異常を背景とする特発性の SAH（2 例）、悪性リンパ腫中枢神経浸潤による出血（1 例）、出血性梗塞からの二次性 SAH（1 例）、もやもや病（1 例）、細菌性髄膜炎（1 例）、感染性脳動脈瘤破裂（1

例)、被殻出血からの二次性 SAH (1 例) であった。研究 3 の対象症例においては、非感染性脳動脈瘤破裂に伴う典型的な SAH はなかった。

真の SAH 症例における直接死因は、SAH (3 例)、SAH 以外の頭蓋内出血 (12 例)、頭蓋外の死因 (5 例) であった。

pseudo-SAH 症例における病理学的所見を表 18 に示す。8 例全例で脳腫脹が認められ、5 例で脳表静脈うっ血が認められた。5 例で死亡前の HIE の経過が知られており、解剖でも HIE に矛盾しない所見 (脳腫脹、大脳皮質の全般性の変性・壊死、ニューロンの消失、海馬のグリオーシス等) が認められた。これらの症例では軟膜のうっ血も認められた。4 例において CT では検出困難な顕微鏡的出血が認められた。3 例において髄膜炎が認められた。脳室内出血を有する例はなかった。

真の SAH および pseudo-SAH における死後 CT 所見と臨床情報の比較を表 19 に示す。SAH 所見の左右非対称性、急性期・亜急性期の脳室内出血および脳実質内出血の頻度は、pseudo-SAH 症例に比して真の SAH 症例において有意に高かった。死後 CT 所見における SAH 所見の厚みは、pseudo-SAH 症例に比して真の SAH 症例において有意に大きかった。

植込み型左室補助人工心臓の植込みおよび抗凝固療法の施行ないし凝固異常は、真の SAH 症例において頻度が高い傾向があったが、統計学的有意差はなかった。死亡前の HIE の頻度は、真の SAH 症例に比して pseudo-SAH 症例において有意に高かった。

真の SAH 症例および pseudo-SAH 症例の死後 CT 画像およびマクロ標本写真 (代表例) をそれぞれ図 9、図 10 に示す。

表 15 死後 CT によるクモ膜下出血の診断能

	解剖 SAH 陽性	解剖 SAH 陰性	計
死後 CT SAH 所見陽性	20	8	28
死後 CT SAH 所見陰性	1	139	140
計	21	147	総計 168

感度 95.2%，特異度 94.6%，陽性適中率 71.4%，陰性適中率 99.3%

表 16 真の SAH 症例および pseudo-SAH 症例の臨床情報

年齢	性別	死後経過時間 (分) *	死因	SAH の原因	LVAD	凝固異常/ 抗凝固療法	HIE
真の SAH 症例 (n=20)							
23	M	192	敗血症、DIC	特発性の SAH	(+)	(+)	(-)
24	M	178	劇症型心筋炎後拡張型心筋症	脳実質内出血ないし脳梗塞	(+)	(+)	(-)
35	F	515	ダウン症、心室中隔欠損	細菌性髄膜炎	(-)	(+)	(-)
39	F	629	もやもや病、頭蓋内出血、肺炎	もやもや病	(-)	(-)	(-)
42	F	109	多発脳梗塞、心不全	脳実質内出血ないし脳梗塞	(+)	(+)	(-)
45	M	305	脳出血、血栓塞栓症による多臓器障害	脳実質内出血ないし脳梗塞	(+)	(+)	(-)
48	M	234	脳出血、諸臓器の塞栓症、敗血症	脳実質内出血ないし脳梗塞	(+)	(+)	(-)
48	M	772	循環障害、脳出血・梗塞	脳実質内出血ないし脳梗塞	(+)	(+)	(-)
50	M	839	拡張型心筋症、SAH	脳実質内出血ないし脳梗塞	(+)	(+)	(+)
50	M	NA	リンパ腫浸潤に伴う SAH	悪性リンパ腫中枢神経浸潤	(-)	(-)	(-)
50	M	678	脳出血	脳実質内出血ないし脳梗塞	(+)	(+)	(-)
52	M	430	陳旧性心筋梗塞、脳出血	脳実質内出血ないし脳梗塞	(+)	(+)	(-)
59	F	NA	MSA、声帯麻痺による窒息	脳実質内出血ないし脳梗塞	(-)	(-)	(+)
59	M	165	脳出血	脳実質内出血ないし脳梗塞	(-)	(-)	(-)

*死後経過時間 (分) =死亡確認から死後 CT 撮像までの時間、SAH：クモ膜下出血、DIC：播種性血管内凝固症候群、LVAD：植込み型左室補助人工心臓、HIE：低酸素虚血性脳症、MSA：多系統萎縮症

表 16 真の SAH 症例および pseudo-SAH 症例の臨床情報 (つづき)

年齢	性別	死後経過時間 (分)	死因	SAH の原因	LVAD	凝固異常/ 抗凝固療法	HIE
60	M	98	被殻出血、大動脈解離、心タンポナーデ	被殻出血からの二次性 SAH	(-)	(-)	(-)
65	M	873	脳転移出血による脳幹圧排	転移性脳腫瘍/髄膜播種	(-)	(-)	(-)
69	M	117	脳転移出血	転移性脳腫瘍/髄膜播種	(-)	(-)	(-)
77	M	196	真菌性動脈瘤破裂による SAH	感染性脳動脈瘤破裂	(-)	(-)	(-)
77	M	636	膵癌、多発肝転移出血	特発性の SAH	(-)	(+)	(-)
77	M	104	脳出血	転移性脳腫瘍/髄膜播種	(-)	(+)	(-)
pseudo-SAH 症例 (n=8)							
0	M	689	多発奇形 (Fryns 症候群)	—	(-)	(-)	(-)
35	M	151	急性骨髄性白血病、敗血症、肺炎	—	(-)	(+)	(+)
50	M	621	SAM に伴う腹腔内出血	—	(-)	(-)	(+)
55	M	423	細菌性髄膜炎、脳梗塞、脳ヘルニア	—	(-)	(-)	(+)
72	M	826	脳梗塞後、肺炎	—	(-)	(-)	(+)
73	M	899	肝硬変、食道静脈瘤破裂	—	(-)	(+)	(+)
76	M	370	食道癌術後、誤嚥性肺炎、脳梗塞、心筋梗塞	—	(-)	(-)	(-)
85	F	116	急性心筋梗塞、多発性脳梗塞	—	(+)	(+)	(-)

SAH : クモ膜下出血、DIC : 播種性血管内凝固症候群、LVAD : 植込み型左室補助人工心臓、HIE : 低酸素虚血性脳症、
 SAM : 分節型中膜融解 (segmental arterial mediolysis)

表 17 真の SAH 症例と pseudo-SAH 症例の疫学情報

	研究対象全体 (n=168)	真の SAH (n = 20)	pseudo-SAH (n = 8)	P 値
死亡時年齢	62.8 ± 20.1	52.5 ± 15.8	55.7 ± 27.8	0.460 ^a
性別（男：女）	125：43	16：4	7：1	1.000 ^b
死亡確認から死後 CT までの時間 ^c (分)	467.1 ± 31.9.0 (n = 156)	391.9 ± 279.3 (n = 18)	511.1 ± 294.7 (n = 8)	0.397 ^a

a Mann-Whitney U 検定

b Fisher の正確確率検定

c 死亡確認から死後 CT までの間隔について正確な時間が得られていない症例を除外した。

表 18 pseudo-SAH 症例の病理所見検討

病理所見	症例数 () 内は%
脳腫脹	8 (100)
低酸素虚血性脳症	5 (63)
脳表静脈うっ血	5 (63)
脳実質内出血*	4 (50)
髄膜炎	3 (38)
粗大脳梗塞	2 (25)
脳室内出血	0 (0)

* 脳実質内出血のある 4 例のうち 3 例は CT では検出困難な顕微鏡的出血であった。

表 19 真の SAH および pseudo-SAH における死後 CT 所見と臨床情報

	真の SAH (n = 20)	pseudo-SAH (n = 8)	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
死後 CT 所見				
脳溝の消失	13 (65%)	6 (75%)	0.62 (0.10–3.92)	0.6857 ^a
SAH 所見の 左右非対称性	15 (75%)	2 (25%)	9.00 (1.35–59.79)	0.0299 ^a
急性期・亜急性期の 脳室内出血	15 (75%)	0 (0%)	47.91 (2.35–975.41)	0.0004 ^a
急性期・亜急性期の 脳実質内出血	17 (85%)	1 (13%)	39.67 (3.5–449.83)	0.0007 ^a
SAH 所見の厚み (mm)	3.30 ± 1.95	1.63 ± 0.52	-	0.0086 ^b
臨床情報				
植込み型左室補助 人工心臓	9 (45%)	1 (13%)	5.73 (0.59–55.60)	0.1937 ^a
抗凝固療法施行・ 凝固異常	12 (60%)	3 (38%)	2.50 (0.46–13.52)	0.4097 ^a
HIE	2 (10%)	5 (63%)	0.07 (0.01–0.52)	0.0095 ^a

a Fisher の正確確率検定

b Mann-Whitney U 検定

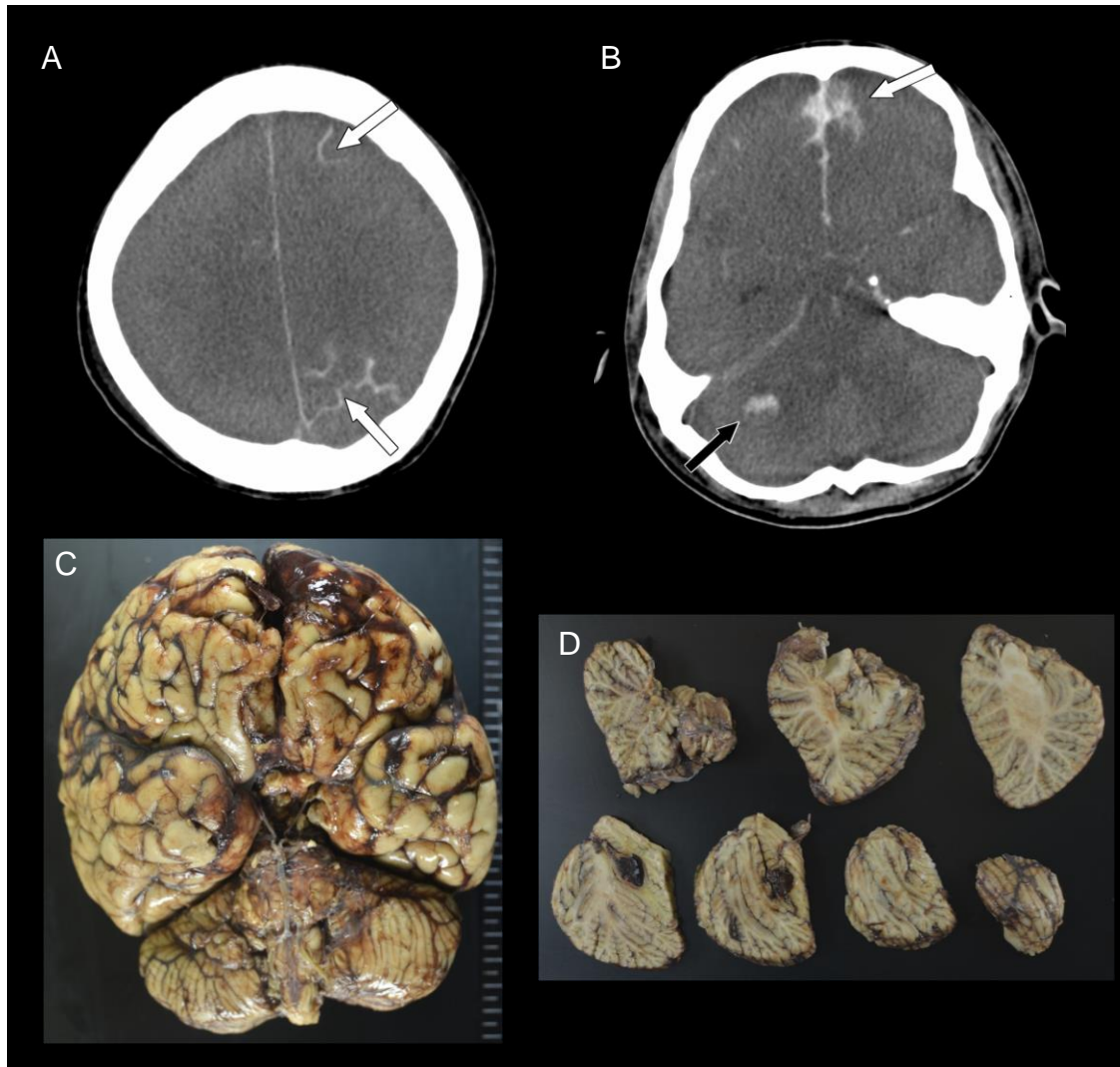


図9 真の SAH 症例の死後 CT およびマクロ標本

死亡時 23 歳男性例。拡張型心筋症に対し左室補助人工心臓植込み術後。敗血症により、播種性血管内凝固症候群を呈していた。死亡確認から死後 CT までの時間は 3.2 時間であった。

死後 CT では大脳半球の脳溝に高吸収域を認める（A、B 白矢印）。これらの高吸収域の分布は左右非対称である。右小脳半球に実質内出血を認める（B 黒矢印）。

同一症例の脳解剖標本にて、SAH（C）と小脳半球の脳実質内出血（D）が確認される。

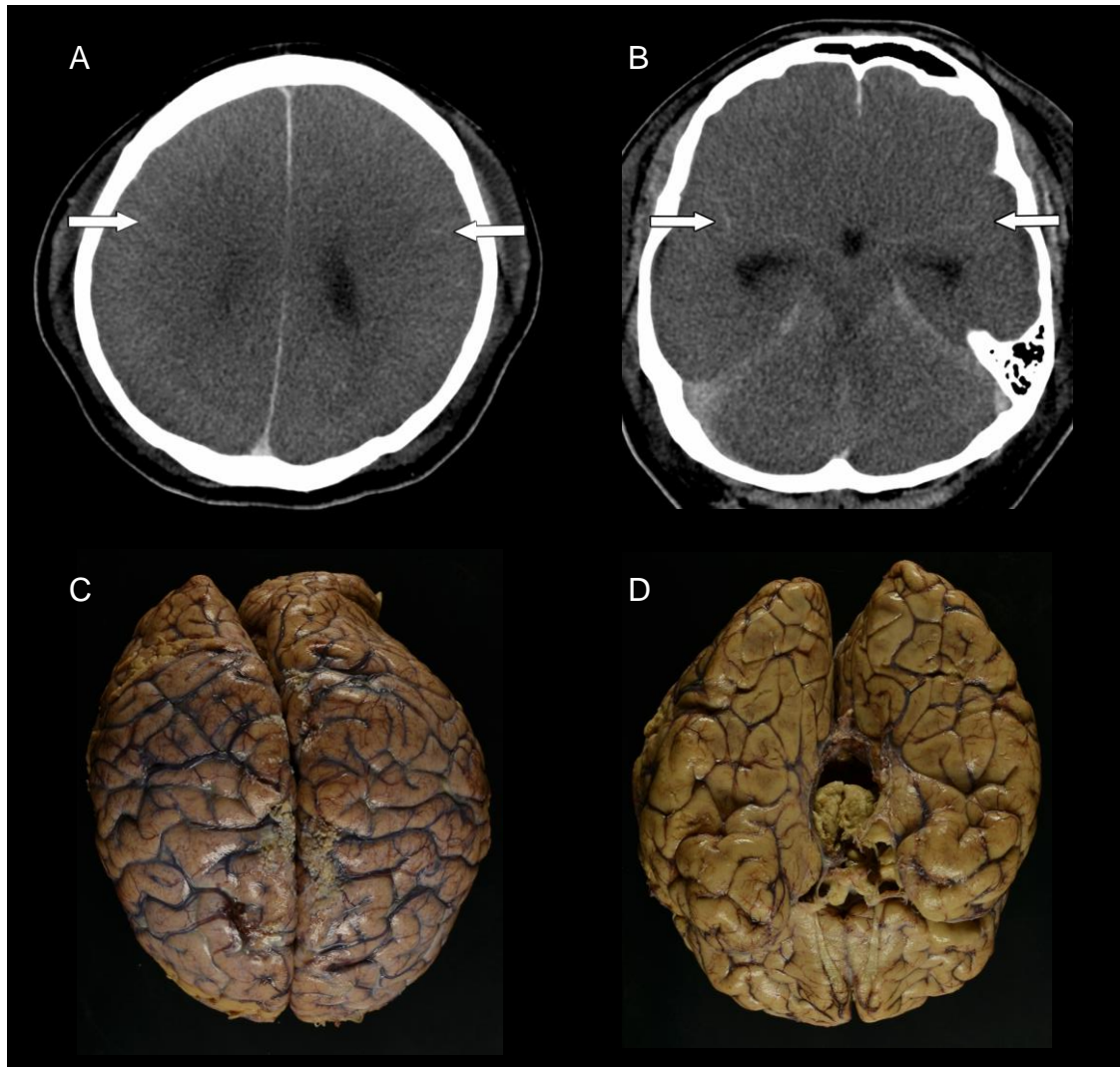


図 10 pseudo-SAH 症例の死後 CT およびマクロ標本

死亡時 50 歳男性例。segmental arterial mediolysis (SAM) に伴う腹腔内出血による循環血液量減少性ショックをきたし、全脳虚血となり、低酸素虚血性脳症となった経過が知られている。死亡確認から死後 CT までの時間は 10.4 時間である。脳溝やシルビウス裂の高吸収域 (A、B 白矢印) は SAH に類似する。これらの高吸収域は左右対称性である。

同一症例の脳解剖標本 (C、D) では、SAH は認められない。脳腫脹による脳溝の狭小化が強く、脳表の静脈うっ滞も顕著である。

考察

死後 CT における SAH 所見陰性の 140 例のうち、解剖で SAH が認められたのは 1 例のみであり、陰性適中率は、99.3%は高いことが明らかになった。CT で SAH 所見がない場合は、実際に SAH が存在しない可能性が高いと判断できる。一方で、陽性適中率は 71.4%と低く、陽性例の判断については、注意が必要である。頭部 CT による SAH の診断においては pseudo-SAH と呼ばれる偽陽性所見が経験的に知られており、複数の先行研究において実証されてきた[38-43]。研究 3 の結果から、pseudo-SAH は通常の生体の頭部 CT だけでなく、死後 CT においても診断上問題となる所見であることが明らかになった。

先行研究によれば、pseudo-SAH が生じる背景となる病態として、HIE や広範な脳梗塞によるびまん性の脳腫脹[39-42, 44-49]、小脳梗塞[50, 51]、髄膜白血病[52]、髄膜炎[53, 54]、特発性頭蓋内圧低下[38, 55-57]などが挙げられている。

研究 3 では、8 例の pseudo-SAH 症例のうち、5 例において生前に全脳虚血・低酸素をきたした経過が知られており、病理学的にも HIE に矛盾しない所見が確認されている。死後 CT における pseudo-SAH と、HIE の病歴の強い関連は統計学的にも確認された。HIE の以外の pseudo-SAH 症例の背景疾患は、脳腫脹を伴う広範な脳梗塞 2 例と細菌性髄膜炎 1 例であった。これらの背景疾患も生体の頭部 CT における先行研究と相違ない[39-42, 44-49]。

先行研究では、HIE における pseudo-SAH が生じる機序としては脳腫脹による脳表や実質内の静脈還流障害が推定されている[39, 45]。この仮説は、研究 3 の病理学的検討において、pseudo-SAH の 8 例中全例で脳腫脹があり、5 例で脳表の静脈うっ血がみられた結果とも合致する。また HIE の頭部 CT では、脳実質

はびまん性に低吸収となることが多い[13, 58]。これにより脳溝内の静脈のうっ血が相対的に高吸収にみえることにより、pseudo-SAHが増強されている可能性がある。さらに死後CTにおいては、一般的に、死後経過時間によっては、髄膜の透過性変化などの要因により、脳脊髄液の吸収値が上昇することが知られており[59]、このこともpseudo-SAHの出現を助長している可能性がある。死後CTで脳溝や脳槽が高吸収にみえる場合は、安易にSAHと診断せずに、死亡前に全脳虚血・低酸素が生じた経過がないかを含め、詳細な病歴検討が必要である。HIEの他には、先述のとおり、広範な脳梗塞[39, 41, 42, 45, 48]、小脳梗塞[50, 51]、髄膜白血病[52]、髄膜炎[53, 54]、特発性頭蓋内圧低下[38, 55-57]によるpseudo-SAHが報告されており、これらの疾患を示唆する病歴がないかも検討することが望ましい。また死後CTで広範な脳梗塞に、脳溝・脳槽の高吸収域を伴った場合には、出血性梗塞に伴う真のSAHだけでなく、脳腫脹によって生じたpseudo-SAHをみているだけの場合もありうる。

研究3では左室補助人工心臓の植込みと真のSAHとの間には、統計学的に有意ではないものの関連があることが示唆された。植込み型左室補助人工心臓は、重症心不全の生存率を劇的に向上させてきたが、植込み後には、装置内の血栓化を防ぐため、厳格な抗凝固療法が必要であることから、頭蓋内出血を含む出血性合併症が数多く報告されている[60]。Baumann et al. 2015によるシステマティック・レビューでは、左室補助人工心臓植込み術後には、ビタミンK阻害薬による抗凝固療法が推奨されており、報告によって差はあるものの、PT-INR (International normalized ratio of prothrombin time) 換算で1.5から3.5での管理が推奨されている[60]。本邦での報告では、左室補助人工心臓植込み術後の合併症

としては、特に SAH、脳梗塞、脳出血が多いと報告している[61]。左室補助人工心臓植込み術後の SAH の検査前確率が高いことを考慮し、このような症例では、特に脳溝・脳槽の高吸収域を入念に検索することが望ましい。

研究 3 では、真の SAH と pseudo-SAH の鑑別においては、SAH 所見の非対称性、急性期・亜急性期の脳室内ないし脳実質内出血の所見が有用である可能性が示唆された。広範な脳腫脹をもたらす HIE は通常、全脳性であり対称性であるため、これによる脳表の静脈うっ血も通常は対称性である。このため、pseudo-SAH も対称性に生じることが多いと推察される[62]。また脳室内や脳実質内の急性期・亜急性期出血を合併した場合は、一次性か二次性かは別として、真の SAH である可能性が高い。

死後 CT での SAH 所見の厚みは、pseudo-SAH 症例よりも真の SAH 症例において有意に大きいことが明らかになった。pseudo-SAH 症例では、その背景として、脳腫脹と脳表の静脈うっ血が推定されているため、SAH 所見の厚みは、通常、脳表の静脈径を超えないのに対し、真の SAH では静脈径を超えうるからであると推察される。

死後 CT における脳溝の消失の有無は、真の SAH と pseudo-SAH との間で統計学的有意差はみられなかった。SAH では二次性に全脳性の脳腫脹を伴うことが知られている[63]。また研究 1 やその他の先行研究で示されるように、死後 CT では、死戦期および死後の非特異的变化として脳腫脹が生じるため、脳溝の消失の有無は、真の SAH と pseudo-SAH の鑑別においては有用でないと考えられる。

研究 3 の限界として、真の SAH、pseudo-SAH とともに、症例数が少ないことが

挙げられる。大学病院における院内死のみを対象とした研究であることもあり、植込み型左室補助人工心臓症例が通常の施設よりも多く、一方で、非感染性脳動脈瘤の破裂による典型的な SAH 症例がないというバイアスがある。また実際に SAH が直接死因となった症例は真の SAH 症例の中でも 3 例にとどまっており、多くの SAH は非致死性であったことから、一般的な（致死性）SAH と比べて限局的な SAH が多かった可能性がある。今後の症例集積により、本研究の結果を再検討していくことが望ましい。

研究 3 の結語

死後 CT における SAH 診断の陰性適中率は高く、CT で SAH 所見がない場合は、実際に SAH が存在しない可能性が高いことが明らかになった。一方で、生体における頭部 CT だけでなく、死後 CT においても SAH の診断の上では、偽陽性所見である pseudo-SAH がピットフォールとなりうるため、本研究で明らかになった下記の項目について留意して診断を進めることが望ましい。真の SAH と pseudo-SAH の鑑別においては、死後 CT での SAH 所見の非対称性、急性期・亜急性期の脳室内ないし脳実質内出血の合併、厚い SAH が存在する場合に、真の SAH を疑う必要性が示唆された。また生前に HIE の経過がある症例では、pseudo-SAH を生じやすいことがわかった。死後 CT で脳溝・脳槽に高吸収域を認めた場合には、誤診を防ぐため、全脳虚血・低酸素の有無などの臨床経過などの情報を総合的に判断して SAH の診断を進める必要がある。

結論

死後 CT は死因を推定する手段として、普及しつつあるが、どこまでが「正常」で、どこからが「異常」かの解釈基準が十分に確立しているとは言い難い。本研究では、研究 1 で、「正常の」死後変化を明らかにすることを目的に、生前 CT、死後 CT、病理解剖の所見が得られている院内死亡症例のうち、CT および病理解剖において、死因となりうる頭蓋内の異常がないことが確認されている症例（正常例）について、生前 CT および死後 CT における脳腫脹、灰白質-白質コントラストの不明瞭化を定量的に検討した。死後 CT では生前 CT に比して、特に白質の吸収値上昇がみられ、これによって灰白質-白質コントラストは不明瞭化すること、死後 CT では、生前 CT に比して脳腫脹を反映して脳室および脳溝が狭小化することが明らかになった。

しかしながら、これらの所見は、生体の頭部 CT では、HIE の症例でしばしばみられることが知られている。研究 2 では、HIE が確認されている症例（HIE 群）と、死因となりうる頭蓋内の異常がないことが確認されている症例（対照群）の死後 CT 所見を比較し、死後 CT 所見における非特異的所見（死戦期ないし死後変化）と、生前からの HIE の所見とを鑑別できるかを検討した。死後 CT における非特異的な死戦期ないし死後変化は HIE の所見と類似するが、これらのうち、脳溝の不明瞭化および基底核レベルにおける灰白質-白質コントラストの不明瞭化が強い場合、生前の HIE の存在を疑うべきであることが示唆された。換言すると、「正常の」死後変化でも、脳腫脹や基底核コントラストの不明瞭化はみられるが、HIE ほどには強くないということがわかった。

研究 1、2 では死後の頭部 CT における「正常」「異常」の境界を検討したが、

研究3では、死因となりうる「異常」のうち代表的なものであるSAHの診断能を検討した。生体における頭部CTだけでなく、死後CTにおいてもSAHの診断の上では、偽陽性所見であるpseudo-SAHがピットフォールとなりうることが明らかになり、特に生前にHIEがあった症例においてpseudo-SAHが生じやすいことがわかった。全脳虚血・低酸素に陥ってから蘇生された経過がないかなどの情報を総合的に判断して診断を進める必要がある。

死後CTは死因究明における解剖の役割を代替するものではなく、あくまで補完的・補助的な手段である。本研究では、特にHIE、SAHといった病態に着目したが、今後、その他の様々な疾患・病態に関して、生前のCT、死後CT、病理解剖所見を照合させる研究を蓄積していくことが望まれる。これにより死後CTの正常像・異常像・偽陽性所見についての理解が深まり、死後CTは、これまで以上に死因究明に貢献する手段となりうると思われる。

謝辞

本研究を施行するにあたり御指導を賜りました東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線診断学教授 阿部 修先生、東京大学大学院医学系研究科病因・病理学専攻人体病理学分野教授 深山正久先生、ならびに国際医療福祉大学学長 大友 邦先生に厚く御礼申し上げます。

死後 CT の撮影を継続的に施行していただき、病理解剖所見を御教示くださいました堂本（新谷）裕加子先生、阿部浩幸先生、癌研究所病理部 副部長 高澤 豊先生、脳の解剖所見を詳細に御検討いただき、御指導賜りました池村雅子先生をはじめとする東京大学大学院医学系研究科人体病理学分野の先生方に心より御礼申し上げます。

研究計画の検討や論文原稿の校閲など多岐にわたり御指導、ご尽力をいただきました東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線診断学助教 五ノ井 渉先生、三楽病院 放射線科 石田尚利先生、亀田京橋クリニック 放射線科 大熊ひでみ先生に深く感謝致します。またファントム撮像実験への御協力、御指導を賜った国際医療福祉大学放射線科 教授 赤羽正章先生、NTT 東日本関東病院放射線部の先生方、診療放射線技師の皆様、東京大学医学部附属病院放射線部の診療放射線技師の皆様に御礼申し上げます。

本研究は平成 20-21 年度 厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）「『診療行為に関連した死亡の調査分析』における解剖を補助する死因究明方法（死後画像）の検証に関する研究」（2008-2009 年、研究代表者：深山正久先生）、日本医学放射線学会 Bayer 研究助成金制度「診療関連死の調査分析における死亡時 CT 画像の適性な解釈方法の確立」（2017 年 2 月 - 2018

年 3 月、代表者：五ノ井渉先生）、日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤 若手研究(B)「死因究明法としての死亡時画像診断の学問的基礎の確立」（2017 年 4 月 - 2020 年 3 月、代表者：五ノ井渉先生）のご支援により施行されました。

引用文献

1. Thali MJ, Yen K, Schweitzer W, Vock P, Boesch C, Ozdoba C, et al. Virtopsy, a new imaging horizon in forensic pathology: virtual autopsy by postmortem multislice computed tomography (MSCT) and magnetic resonance imaging (MRI)--a feasibility study. *Journal of forensic sciences*. 48:386-403. 2003.
2. Yen K, Lovblad KO, Scheurer E, Ozdoba C, Thali MJ, Aghayev E, et al. Post-mortem forensic neuroimaging: correlation of MSCT and MRI findings with autopsy results. *Forensic Sci Int*. 173:21-35. 2007.
3. Bolliger SA, Thali MJ, Ross S, Buck U, Naether S, Vock P. Virtual autopsy using imaging: bridging radiologic and forensic sciences. A review of the Virtopsy and similar projects. *Eur Radiol*. 18:273-82. 2008.
4. O'Donnell C, Woodford N. Post-mortem radiology--a new sub-speciality? *Clinical radiology*. 63:1189-94. 2008.
5. Cha JG, Kim DH, Paik SH, Park JS, Park SJ, Lee HK, et al. Utility of postmortem autopsy via whole-body imaging: initial observations comparing MDCT and 3.0 T MRI findings with autopsy findings. *Korean journal of radiology*. 11:395-406. 2010.
6. Roberts IS, Benamore RE, Benbow EW, Lee SH, Harris JN, Jackson A, et al. Post-mortem imaging as an alternative to autopsy in the diagnosis of adult deaths: a validation study. *Lancet*. 379:136-42. 2012.
7. Flach PM, Thali MJ, Germerott T. Times have changed! Forensic radiology--a new challenge for radiology and forensic pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 202:W325-34. 2014.
8. Filograna L, Thali MJ, Marchetti D. Forensic relevance of post-mortem CT

- imaging of the haemopericardium in determining the cause of death. *Legal medicine* (Tokyo, Japan). 16:247-51. 2014.
9. Filograna L, Laberke P, Ampanozi G, Schweitzer W, Thali MJ, Bonomo L. Role of post-mortem computed tomography (PMCT) in the assessment of the challenging diagnosis of pericardial tamponade as cause of death in cases with hemopericardium. *Radiol Med*. 120:723-30. 2015.
 10. Ishida M, Gono W, Okuma H, Shirota G, Shintani Y, Abe H, et al. Common Postmortem Computed Tomography Findings Following Atraumatic Death: Differentiation between Normal Postmortem Changes and Pathologic Lesions. *Korean journal of radiology*. 16:798-809. 2015.
 11. Levy AD, Harcke HT, Mallak CT. Postmortem imaging: MDCT features of postmortem change and decomposition. *Am J Forensic Med Pathol*. 31:12-7. 2010.
 12. Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Young RG. Early CT findings of global central nervous system hypoperfusion. *AJR Am J Roentgenol*. 141:1227-32. 1983.
 13. Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke*. 31:2163-7. 2000.
 14. Blaser SI. Traumatic cerebral edema. *Diagnostic imaging: Brain*. Salt Lake City: Amirsys; 2004.
 15. Tanaka R, Shimada Y, Shimura H, Oizumi H, Hattori N, Tanaka S. Predominant vasogenic edema in a patient with fatal cerebral air embolism. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 21:509-11. 2012.
 16. Yoshida T, Tamura T, Nagai Y, Ueda H, Awaya T, Shibata M, et al. MRI gadolinium enhancement precedes neuroradiological findings in acute necrotizing

- encephalopathy. *Brain Dev.* 35:921-4. 2013.
17. Beretta L, Calvi MR, Frascoli C, Anzalone N. Cerebral fat embolism, brain swelling, and severe intracranial hypertension. *J Trauma.* 65:E46-8. 2008.
 18. Takahashi N, Satou C, Higuchi T, Shiotani M, Maeda H, Hirose Y. Quantitative analysis of brain edema and swelling on early postmortem computed tomography: comparison with antemortem computed tomography. *Jpn J Radiol.* 28:349-54. 2010.
 19. Sarwar M, McCormick WF. Decrease in ventricular and sulcal size after death. *Radiology.* 127:409-11. 1978.
 20. Na DG, Kim EY, Ryoo JW, Lee KH, Roh HG, Kim SS, et al. CT sign of brain swelling without concomitant parenchymal hypoattenuation: comparison with diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 235:992-48. 2005.
 21. 関川善二郎, 藤田亮, 鳥本いつみ, 竹林茂生, 豊田洋, 荒田慎寿. 内因性心肺停止蘇生術後死亡症例の早期頭部 CT 所見の検討. *神奈川医学会雑誌.* 38:127-31. 2011.
 22. Liang D, Bhatta S, Gerzanich V, Simard JM. Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurgical focus.* 22:E2. 2007.
 23. Berger N, Ampanozi G, Schweitzer W, Ross SG, Gascho D, Ruder TD, et al. Racking the brain: detection of cerebral edema on postmortem computed tomography compared with forensic autopsy. *European journal of radiology.* 84:643-51. 2015.
 24. Han BK, Towbin RB, De Courten-Myers G, McLaurin RL, Ball WS, Jr. Reversal sign on CT: effect of anoxic/ischemic cerebral injury in children. *AJR Am J Roentgenol.* 154:361-8. 1990.

25. Dedouit F, Sevely A, Costagliola R, Otal P, Loubes-Lacroix F, Manelfe C, et al. Reversal sign on ante- and postmortem brain imaging in a newborn: report of one case. *Forensic science international*. 182:e11-4. 2008.
26. Chalela JA, Rothlisberger J, West B, Hays A. The white cerebellum sign: an under recognized sign of increased intracranial pressure. *Neurocritical care*. 18:398-9. 2013.
27. Shirota G, Gono W, Ishida M, Okuma H, Shintani Y, Abe H, et al. Brain Swelling and Loss of Gray and White Matter Differentiation in Human Postmortem Cases by Computed Tomography. *PLoS One*. 10:e0143848. 2015.
28. Smith AB, Lattin GE, Jr., Berran P, Harcke HT. Common and expected postmortem CT observations involving the brain: mimics of antemortem pathology. *AJNR American journal of neuroradiology*. 33:1387-91. 2012.
29. 氏平伸子, 橋詰良夫, 高橋昭. レスピレーター脳 of 神経病理学的検討. *臨床神経学*. 33:141-149. 1993.
30. Ujihira N, Hashizume Y, Takahashi A. A clinico-neuropathological study on brain death. *Nagoya journal of medical science*. 56:89-99. 1993.
31. Yanagawa Y, Un-no Y, Sakamoto T, Okada Y. Cerebral density on CT immediately after a successful resuscitation of cardiopulmonary arrest correlates with outcome. *Resuscitation*. 64:97-101. 2005.
32. Choi SP, Park HK, Park KN, Kim YM, Ahn KJ, Choi KH, et al. The density ratio of grey to white matter on computed tomography as an early predictor of vegetative state or death after cardiac arrest. *Emergency medicine journal : EMJ*. 25:666-9. 2008.
33. Gutierrez LG, Rovira A, Portela LA, Leite Cda C, Lucato LT. CT and MR in

- non-neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: radiological findings with pathophysiological correlations. *Neuroradiology*. 52:949-76. 2010.
34. Skriver EB, Olsen TS. Transient disappearance of cerebral infarcts on CT scan, the so-called fogging effect. *Neuroradiology*. 22:61-5. 1981.
 35. Chalela JA, Kasner SE. The fogging effect. *Neurology*. 55:315. 2000.
 36. Makino Y, Yamamoto S, Shiotani S, Hayakawa H, Fujimoto H, Yokota H, et al. Can ruptured abdominal aortic aneurysm be accurately diagnosed as the cause of death without postmortem computed tomography when autopsies cannot be performed? *Forensic science international*. 249:107-11. 2015.
 37. Araki A, Ishikawa N, Takami S, Ishikawa N, Amano C, Takeshita H, et al. Interpretation of postmortem head computed tomography for non-traumatic in-hospital deaths by non-radiologists: a preliminary study. *SpringerPlus*. 5:978. 2016.
 38. Yokota H, Yokoyama K, Nakase H. Spontaneous intracranial hypotension with pseudo-subarachnoid hemorrhage. *Acta neurologica Belgica*. 2016.
 39. Avrahami E, Katz R, Rabin A, Friedman V. CT diagnosis of non-traumatic subarachnoid haemorrhage in patients with brain edema. *European journal of radiology*. 28:222-5. 1998.
 40. al-Yamany M, Deck J, Bernstein M. Pseudo-subarachnoid hemorrhage: a rare neuroimaging pitfall. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 26:57-9. 1999.
 41. Chute DJ, Smialek JE. Pseudo-subarachnoid hemorrhage of the head diagnosed by computerized axial tomography: a postmortem study of ten medical examiner cases. *Journal of forensic sciences*. 47:360-5. 2002.

42. Given CA, 2nd, Burdette JH, Elster AD, Williams DW, 3rd. Pseudo-subarachnoid hemorrhage: a potential imaging pitfall associated with diffuse cerebral edema. *AJNR American journal of neuroradiology*. 24:254-6. 2003.
43. Spiegel SM, Fox AJ, Vinuela F, Pelz DM. Increased density of tentorium and falx: a false positive CT sign of subarachnoid hemorrhage. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*. 37:243-7. 1986.
44. Agha A, Al-Hakami M. A case report of pseudo-subarachnoid hemorrhage. *Maedica*. 6:210-2. 2011.
45. Opeskin K, Silberstein M. False positive diagnosis of subarachnoid haemorrhage on computed tomography scan. *J Clin Neurosci*. 5:382-6. 1998.
46. Patzig M, Laub C, Janssen H, Ertl L, Fesl G. Pseudo-subarachnoid haemorrhage due to chronic hypoxaemia: case report and review of the literature. *BMC neurology*. 14:219. 2014.
47. You JS, Park S, Park YS, Chung SP. Pseudo-subarachnoid hemorrhage. *The American journal of emergency medicine*. 26:521.e1-2. 2008.
48. Yuzawa H, Higano S, Mugikura S, Umetsu A, Murata T, Nakagawa A, et al. Pseudo-subarachnoid hemorrhage found in patients with postresuscitation encephalopathy: characteristics of CT findings and clinical importance. *AJNR American journal of neuroradiology*. 29:1544-9. 2008.
49. Zhang J, Li Q, Zhang Z, Sun X. Pseudo-subarachnoid hemorrhage in a patient with hypoxic encephalopathy. *Neuro-Chirurgie*. 61:35-7. 2015.
50. Barton BR, Prabhakaran S, Lopes DK, Lee VH. Pseudo-subarachnoid hemorrhage in cerebellar infarction. *Neurocritical care*. 7:172-4. 2007.

51. Misra V, Hoque R, Gonzalez-Toledo E, Kelley RE, Minagar A. Pseudo-subarachnoid hemorrhage in a patient with acute cerebellar infarction. *Neurological research*. 30:813-5. 2008.
52. Hsieh SW, Khor GT, Chen CN, Huang P. Pseudo subarachnoid hemorrhage in meningeal leukemia. *J Emerg Med*. 42:e109-11. 2012.
53. Lang JL, Leach PL, Emelifeonwu JA, Bukhari S. Meningitis presenting as spontaneous subarachnoid haemorrhage (pseudo-subarachnoid haemorrhage). *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 20:140-1. 2013.
54. Lin CY, Lai PH, Fu JH, Wang PC, Pan HB. Pseudo-subarachnoid hemorrhage: a potential imaging pitfall. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes*. 65:225-31. 2014.
55. Schievink WI, Maya MM, Tourje J, Moser FG. Pseudo-subarachnoid hemorrhage: a CT-finding in spontaneous intracranial hypotension. *Neurology*. 65:135-7. 2005.
56. Koh E, Huang SH, Lai YJ, Hong CT. Spontaneous intracranial hypotension presenting as pseudo-subarachnoid hemorrhage on CT scan. *J Clin Neurosci*. 18:1264-5. 2011.
57. Ferrante E, Regna-Gladin C, Arpino I, Rubino F, Porrinis L, Ferrante MM, et al. Pseudo-subarachnoid hemorrhage: a potential imaging pitfall associated with spontaneous intracranial hypotension. *Clin Neurol Neurosurg*. 115:2324-8. 2013.
58. Fujioka M, Okuchi K, Sakaki T, Hiramatsu K, Miyamoto S, Iwasaki S. Specific changes in human brain following reperfusion after cardiac arrest. *Stroke*. 25:2091-5. 1994.
59. Hasegawa I, Shimizu A, Saito A, Suzuki H, Vogel H, Puschel K, et al. Evaluation

of post-mortem lateral cerebral ventricle changes using sequential scans during post-mortem computed tomography. *Int J Legal Med.* 130:1323-8. 2016.

60. Baumann Kreuziger LM, Kim B, Wieselthaler GM. Antithrombotic therapy for left ventricular assist devices in adults: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH.* 13:946-55. 2015.
61. Sakaguchi M, Kitagawa K, Okazaki S, Yoshioka D, Sakata Y, Mochizuki H, et al. Sulcus subarachnoid hemorrhage is a common stroke subtype in patients with implanted left ventricular assist devices. *European journal of neurology.* 22:1088-93. 2015.
62. Downer JJ, Pretorius PM. Symmetry in computed tomography of the brain: the pitfalls. *Clinical radiology.* 64:298-306. 2009.
63. Hayman EG, Wessell A, Gerzanich V, Sheth KN, Simard JM. Mechanisms of Global Cerebral Edema Formation in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical care.* 26:301-10. 2016.