

## 論文の内容の要旨

論文題目 非外傷性院内死亡患者における頭部死後 CT 所見の検討

氏名 白田 剛

【背景】近年、病理解剖率が低下する中、死後 CT は死因究明のための非侵襲的手法として、普及しつつある。しかし死後 CT の解釈手法は確立していると言えない。脳の死後 CT に関しては、びまん性の脳腫脹や灰白質-白質コントラストの不明瞭化は、経験的には、病的意義のない死後変化と考えられているが、定量的な研究は十分になされていない。また正常の死後変化とされている脳腫脹と低酸素虚血性脳症（Hypoxic Ischemic Encephalopathy, HIE）等の病態による脳腫脹とを区別できるのか否かも、検討されていない。東京大学医学部附属病院では、2009 年から病理解剖前の院内死亡患者の原則全例において解剖直前に CT を撮像し、その所見を解剖所見と照合し、検討を重ねてきた。本研究では、非外傷性院内死亡患者の頭部の死後 CT の正常像、異常像の境界を定量的に示すとともに、死因となりうる異常の例としてクモ膜下出血（SAH）を取り上げ、死後 CT による診断能および偽陽性所見について検討する。

### <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>

【目的】死因となりうる頭蓋内の異常が病理解剖で否定されている症例について、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計測し、「正常の」死後変化を定量化することを目的とする。

【方法】2009 年 4 月から 2013 年 12 月までの当施設での非外傷性院内死亡例で、死後の頭部 CT および脳を含む病理解剖が施行された症例のうち、生前の頭部 CT 画像があり、解剖や CT で死因となりうる異常や計測に影響しうる異常のない 36 例を対象とする。生前・死後 CT について下記指標を計測し、比較した。脳腫脹の指標：第三脳室の横径 (mm) および中心溝の幅 (mm)、灰白質-白質コントラストの指標：基底核、半卵円中心、高位円蓋のレベルでの灰白質と白質の吸収値 (Hounsfield Unit, HU)。

【結果】第三脳室の横径は生前 ( $9.02 \pm 3.15$  mm) vs 死後 ( $7.28 \pm 2.69$  mm)、中心溝の幅は生前 ( $2.61 \pm 0.93$  mm) vs 死後 ( $1.56 \pm 0.56$  mm) と、いずれも死後 CT で有意に狭小化しており ( $P < 0.0001$ )、死戦期ないし死後変化による脳腫脹が示唆された。死後 CT では、白質の吸収値が上昇する傾向があり、灰白質/白質吸収値の比は、基底核レベルで生前 ( $1.28 \pm 0.11$ ) vs 死後 ( $1.15$

$\pm 0.08$ )、半卵円中心レベルで、生前 ( $1.37 \pm 0.18$ ) vs 死後 ( $1.15 \pm 0.12$ )、高位円蓋レベルで生前 ( $1.39 \pm 0.20$ ) vs 死後 ( $1.12 \pm 0.11$ ) と、いずれのレベルでも死後 CT で有意に小さかった ( $P < 0.0001$ )。

【考察】死後 CT における脳腫脹については、これを肯定する研究がある一方で、本邦での先行研究 (Takahashi et al. 2010) では、生前 CT と死後 CT との比較で、有意な脳腫脹はなかったとしており、研究によって結果に相違がある。死後 CT における脳腫脹は、死後 24 時間以内の症例においては、主として死戦期における血管性浮腫・うっ血によると考えられている。本邦での先行研究の対象には心臓突然死を含む突然死が多く含まれるのに対し、本研究 1 の対象は非突然死が多い。突然死と非突然死とでは、死戦期における脳灌流の程度が異なり、後者では血管性浮腫・うっ血が生じやすいと推察され、先行研究と研究 1 の結果の相違をもたらしている可能性がある。

#### <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】死後頭部 CT では、死後変化とされる脳腫脹等の所見と、低酸素虚血性脳症 (HIE) の所見との区別が問題となることがある。研究 2 では死後 CT 所見から生前の HIE を推定できるかを検討する。

【方法】頭部死後 CT と脳解剖が得られている症例のうち、HIE 群：死亡の 24 時間以上前に心肺停止ないし全脳虚血・低酸素の経過があり、脳解剖で HIE を確認した 6 例、対照群 (全体)：心肺停止・全脳虚血の経過がなく、脳解剖で粗大病変のない 37 例、対照群 (年齢調整)：対照群のうち HIE 群と平均年齢が同等になるように高齢症例を除外した 8 例を設定した。HIE 群と対照群の頭部死後 CT を以下 4 項目：(1) 中心溝の幅 (mm)、(2) 基底核レベルの灰白質-白質吸収値差 (HU)、(3) 大脳半球の灰白質-白質吸収値差 (HU)、(4) 小脳灰白質-大脳灰白質の吸収値差 (HU) について比較した。

【結果】(1) 中心溝の幅：HIE 群 ( $0.33 \pm 0.82$  mm) は対照群 (全体： $1.57 \pm 0.55$  mm,  $P < 0.001$ )、対照群 (年齢調整： $1.50 \pm 0.53$  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 ( $-1.80 \pm 1.92$  HU) は、対照群 (全体： $4.78 \pm 2.10$  HU,  $P < 0.001$ )、対照群 (年齢調整： $5.63 \pm 1.69$  HU,  $P < 0.001$ ) といずれの対照群との比較でも有意差に小さかった。(3) 大脳半球の灰白質-白質吸収値差：HIE 群 ( $0.83 \pm 3.25$  HU) は、対照群 (全体： $4.16 \pm 2.79$  HU) との比較では有意差に小さかったが ( $P = 0.009$ )、対照群 (年齢調整： $3.75 \pm 1.16$  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 群といずれの対照群との比較でも有意差はなかった。

【考察】死後 CT での死戦期・死後変化は HIE の所見と類似するが、脳腫脹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 の存在を考慮する必要がある。

あることがわかった。脳腫脹の原因として血管性浮腫・うっ血と脳の自己融解が挙げられる。HIEにおいては、全脳虚血・低酸素後の再灌流により、血管性浮腫・うっ血による強い脳腫脹が生じうる。これに対し対照群においては、再灌流は生じないか、あるいは生じるとしても死戦期に限られる。またHIE群には脳解剖でいわゆる *respirator brain* の状態であった症例が含まれる。*respirator brain* は心臓死には至らずに脳の自己融解が進行した状態であり、HIE群における強い脳腫脹に寄与したと推察される。

### <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】死因となりうる「異常」の代表例としてクモ膜下出血(SAH)を取り上げ、解剖でSAHが確認された症例と偽陽性所見(*pseudo-SAH*)を有する症例とを比較し、死後CTによるSAHの診断能および、*pseudo-SAH*の可能性を考慮すべき死後CT所見や臨床情報について検討する。

【方法】死後頭部CTおよび脳を含む病理解剖が施行された非外傷院内死亡症例168例を対象とし、死後CTでのSAH所見陽性例を抽出した。真のSAHと*pseudo-SAH*を区別しうる所見として、死後CTの指標(脳溝の消失、SAH所見の左右非対称性、SAH所見の厚み(mm)、急性期/亜急性期の脳実質内・脳室内出血)について比較検討した。真のSAH症例と*pseudo-SAH*症例の臨床情報も比較検討した。また*pseudo-SAH*症例のマクロおよび組織標本を、脳腫脹、低酸素虚血性脳症、脳表静脈うっ血、脳実質内出血等の指標について評価し、*pseudo-SAH*の病理学的背景を考察した。

【結果】死後CTでのSAH所見陽性例は168例中28例であり、うち20例は解剖でSAHが確認され(真のSAH)、8例では解剖でSAHが認められなかった(*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。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。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。病理学的検討では、*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。

【考察】先行研究では、*pseudo-SAH*が生じる機序として脳腫脹による脳表や実質内の静脈還流障害を想定しており、研究3の病理学的検討の結果と合致する。死後CTで脳溝や脳槽が高吸収にみえる場合、安易にSAHと診断せずに、死亡前に全脳虚血・低酸素の経過等の詳細な検討が必要である。

【結論】脳解剖で粗大な異常が否定された症例の生前CT、死後CTを比較し、死後CTでの脳腫脹および灰白質-白質コントラストの不明瞭化を定量的に示した。これらはHIEでもみられる

異常であるが、HIE 症例と正常例の死後 CT を比較し、HIE 症例の死後 CT では正常例に比して、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一つ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。死後 CT の正常像と異常像の境界や、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。