

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15877

研究課題名(和文) 解剖時CTを用いた頭頸部動脈造影法の確立と同法を用いた椎骨動脈損傷の検討

研究課題名(英文) Establishment of head and neck computed tomography angiography method during autopsy and examination of vertebral artery injury by using angiography method

研究代表者

猪口 剛 (Inokuchi, Go)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：20572580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：解剖時に椎骨動脈損傷を評価するための方法として頭頸部血管造影法を開発し、同方法を用いた頭頸部損傷事例における、造影CT所見と病理組織所見を比較した。結果、造影CTは、病変がないことを正しく診断する陰性的中率が高い一方、椎骨動脈病変を、非破壊的に同定できる能力を有している可能性が示唆された。一方で、病理組織学的評価のために採取した標本において多数のアーチファクトが経験されたことから、椎骨動脈損傷の死後評価には困難さがあることが改めて示された。従って、実務および研究双方において、椎骨動脈損傷の評価のためには、造影CTおよび血管内視鏡など非破壊的に評価できる方法を組み合わせる必要性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

法医学領域において、解剖時の椎骨動脈の検索は、死因決定において重要であるにも関わらず、その手技的煩雑さからルーチンで行われているとは言い難い。近年、法医学領域において、非侵襲的検査である死後血管造影CT注目を浴びつつあり、椎骨動脈のような剖出が困難である部に対してその適応が期待されている。そこで本研究では、死後造影における、頭頸部動脈造影法を確立し、同方法によって解剖時に椎骨動脈を非侵襲的に評価することを目的とした。同所見を、血管内視鏡所見や、病理組織所見と比較・検討することによって、頭部外傷時における椎骨動脈損傷の発生率等を調査することは、臨床側へも有用な情報を提供できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We developed a post-mortem head and neck angiography during autopsy as a method for examination of vertebral artery injury, and compared enhanced CT findings and histopathological findings in head/neck trauma cases by using this method. As a result, it is suggested that vertebral CT angiography method has a high negative predictive value to correctly diagnose the absence of lesions, and has the ability to nondestructively identify vertebral artery lesions. On the other hand, a large number of artifacts were observed in the specimens collected for histopathological evaluation, which again shows that postmortem evaluation of vertebral artery injury is difficult. Therefore, both in practice and research, it is necessary to combine non-destructive evaluation methods such as contrast-enhanced CT and angiography for evaluation of vertebral artery damage.

研究分野：法医学

キーワード：椎骨動脈損傷 死後画像 死後血管造影CT

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### 研究の学術的背景

法医学領域における、正確な死因診断は、解剖による肉眼的な所見の確認と、その後に行われる組織学検査を含めた諸検査の結果の総合的判断によって為される。従って、これらを遂行するためには、まず死因診断の端緒である解剖において、病変や損傷部を検出し、適切に検体を採取することが肝要である。しかしながら、この解剖は破壊的検査であるが故、血管病変の評価は、その剖出の煩雑さなどの理由から、時に所見を得ることが困難であり、正確な評価が出来ていない可能性がある。特に椎骨動脈は、その剖出の困難さや、この動脈自体の脆弱性などの理由から、解剖時にルーチンで検索されることは、ほとんどない。

椎骨動脈は、脳幹部を灌流しており、同部の損傷や病変が致死的に成り得る重要な血管の一つである。過去において、交通外傷に伴う頸部の過屈曲・過伸展により、椎骨動脈が損傷され、同部に生じた血栓が小脳梗塞を惹起し、最終的に長期臥床に伴う、肺動脈血栓により死に至ったという報告が為されている。この報告は、直接的な死因は病死(小脳梗塞)と思われるものでも、その背景には椎骨動脈損傷・交通外傷(外因)が存在する可能性を指摘したものであり、椎骨動脈の病変の検索が、死因の内因・外因を決定するための要点になることがあり、法医学的に重要な意味を持つことを示している [Iwase H, et al. Stroke. 2001]。

一方、解剖時における椎骨動脈病変・損傷の検索、その形成機序の考察、そしてこれらの総合的な検証は、死因を確定するという法医学的意義のみならず、頭頸部外傷時における、椎骨動脈損傷に起因する脳幹梗塞やくも膜下出血のリスクを検討するという予防学的側面から、臨床側にもフィードバックできる可能性がある。ある法医学領域の椎骨動脈損傷に関する論文には、頭頸部に加速度運動が加わった外傷患者の、5割に椎骨動脈に何らかの損傷を伴っていると記載されているが [Pötsch L, et al. Int J Legal Med. 1994]、臨床領域の、頭頸部外傷患者における同部損傷の発生率を調査した、いくつかの論文においては、その発生率は0.2%から20%程度であり、報告によってかなりのばらつきがある [Mitha AP, et al. World Neurosurg. 2012, Inamasu J, et al. Surg Neurol. 2006]。さらに、頭頸部外傷における、血管造影 CT の診断価値を調査した研究では、血管造影 CT は、椎骨動脈損傷のスクリーニングとして有用と示されている一方、病変を見逃す可能性があるという指摘もされており、一定の見解を得ていない [Wang AC, et al. J Trauma Acute Care Surg. 2012, Fleck SK, et al. Acta Neurochir. 2010, Malhotra AK, et al. Ann Surg. 2007]。

このような、法医学と臨床における研究間の、頭頸部外傷における椎骨動脈損傷の検出割合の乖離とばらつきは、解剖時における椎骨動脈の検索が、前述のごとくルーチンで行われてはいたため、実際にどの程度、損傷が発生しているか十分な比較・検証が為されていないことが一つの原因だと考えられる。さらに椎骨動脈損傷による症状の出現が稀であるため、生前の頭頸部外傷患者に対する検査において、損傷の所見が十分に認識されず、見逃されているのかもしれない。法医学・臨床どちらの領域にとっても、頭頸部外傷における椎骨動脈損傷の検討は議論の余地が残る課題であり、特に実際の剖検所見と、造影 CT 所見との比較・検証は、臨床側へ有用な情報を提供出来ると考えられる。

一方、近年、法医学領域において、CT を用いた死後画像検索の適切な利用に関する議論が世界的に活発化しており、死後画像は、死因診断における重要なツールであると認識され始めている。死後画像検索の一つの大きな利点は、対象を非破壊的に検索・評価できるという点であり、椎骨動脈のような、剖出時に破壊してしまう可能性のある血管病変に対して、その適応が期待される。しかしながら、CT を用いた死後血管造影の研究は、世界的にも始まったばかりであり、その診断価値は研究段階であり、確立された方法も存在していない。

### 2. 研究の目的

そこで、本研究では、非破壊的な椎骨動脈損傷評価の方法の探求を目的として、死後における CT を用いた頭頸部血管造影の方法の予備的調査を行い、さらに、予備的調査の結果に基づいた適切な椎骨動脈の死後血管造影法を用いて、頭頸部外傷事例における椎骨動脈損傷が、死後血管造影 CT によってどの程度評価出来るのか検討することとした。

造影剤注入機として、エンバーミングの際に利用される、圧調節型注入ポンプを用いた、頭頸部血管全体を造影する方法と、椎骨動脈に直接カテーテルを挿入し選択的に造影する方法を施行し、これら方法で評価可能な良好な画像が得られるか検討した。続いて、頭頸部外傷に伴う遺体に対して、予備的調査に基づき解剖時に死後頭頸部血管造影を行い、造影された椎骨動脈の評価(内膜の損傷や狭窄など)を行った。画像は、平面画像だけでなく、画像処理ソフトを用いて、3D volume rendering 画像や CPR (Curved planner reconstruction) 画像を作成し評価した。これらの画像を実際の解剖所見、組織所見、血管内視鏡所見などと、比較・検討し、死後造影 CT が、椎骨動脈損傷を評価できるか否かを検討した。

### 3. 研究の方法

死後における CT を用いた頭頸部血管造影の方法の予備的調査

造影剤注入機として、エンバミングの際に利用される、圧調節型注入ポンプ(Dodge Embalming Machine)を用いた方法と、加圧バッグを用いた直接椎骨動脈に造影剤を注入する方法で、死後造影CTを実施し、良好な画像が得られるか否かを検討した。前者は、解剖時において、開胸した後、大動脈にカニューレを挿入、カニューレ挿入部より末梢の大動脈、大動脈基部および左右鎖骨下動脈をクランプし、ポンプの設定を、圧力：生体血圧(200mmHg程度)を超えない圧力を上限、実質流量：50~100ml/minとし、造影剤注入後から、120秒間で5回撮影を行い、それぞれの画像において、椎骨動脈および内頸動脈・ウィリス動脈輪を含む頭蓋内血管が良好に描出できているか否かを確認した。

後者は、解剖時において、脳および心臓・気管など縦隔組織を摘出した後、椎骨動脈の中枢側に直接カテーテルを挿入し、末梢側は頭蓋底部において、プラスチック製鉗子でクランプ。加圧バッグにセットした、造影剤が注入された点滴バッグを、椎骨動脈に挿入したカテーテルに接続し、血管内に造影剤を注入。150mmHgの加圧を維持したまま、120秒間で5回撮影を行い、椎骨動脈が良好に描出できているか否かを確認した。

なお、いずれの方法においても、CTは16列MDCT(ECLIOS, HITACHI)あるいは64列MDCT(Supria Grande, HITACHI)を使用し、撮影条件は、0.625mm collimation、管電圧120kV、管電流200mA、再構成頭頸部0.625mmとした。また、造影剤は、血管内CT値が400HU前後に達するように調整した、水溶性造影剤とポリエチレングリコールを混ぜた溶液あるいは、脂溶性造影剤と流動パラフィンを混ぜた溶液を使用した。

#### 頸部外傷事例における死後血管造影CTによる椎骨動脈損傷の評価

解剖時において、頸椎損傷を認めた8事例に対して、加圧バッグを使用した椎骨動脈造影法を用いて、死後血管造影を行った。また、頸椎損傷は認めなかったものの、頭蓋内損傷を認めた4事例および頭頸部損傷を認めなかった1事例に対しても、同様の方法を用いて死後血管造影を行った。得られた画像は、画像処理ソフト(Vincent, Fujifilm)を用いて、3D volume rendering画像やCPR(Curved planner reconstruction)画像を作成し、陰影欠損部・狭窄部・閉塞部など造影CT所見より評価できる病変の有無を検索した。

さらに頸椎損傷事例群のうち、3事例では、CT所見で有意所見と考えられた部位を、ホルマリン固定後、局所的に採取し、病理組織標本作製し、3事例では、ホルマリン固定後、摘出した椎骨動脈全体を約3mm間隔で横切断し、それぞれに対して(概ね1椎骨動脈に対して約25検体)、病理組織標本作製し、病理学的所見の評価を行った。また、頭頸部損傷を認めなかった1事例に対しても、ホルマリン固定後、摘出した椎骨動脈全体を約3mm間隔で横切断し、それぞれに対して、病理組織標本作製した。病理組織標本では狭窄の有無、解離の有無、内膜損傷の有無を評価した。病理組織の染色はHE染色およびEvG染色を行った。

#### 4. 研究成果

ポンプを用いた大動脈から造影剤を注入する方法では、造影剤が頭頸部血管に適正に注入されず、大動脈にとどまる事例が散見された。これは、開胸時や縦隔臓器処理の際に、小血管が損傷され同部から造影剤が漏出してしまふことが原因と考えられた。一方、加圧バッグ法を用いた死後造影法による造影画像(サブトラクション画像)を図1に示す。予備的造影を行った全例において、椎骨動脈は、第1頸椎の横突孔から出た後の硬膜外の部分(V3 segment)を含む末梢に至るまで明瞭に描出され(図1-a矢印)、さらに画像処理ソフトを用いて3D画像やCPR画像(図1-b,c)を作成すれば、走行などの概観や、内腔の詳細な評価も可能とする有用な造影法と考えられた。そこで、死後血管造影CTによる椎骨動脈損傷の評価に関しては、加圧バッグ法を用いて行うこととした。

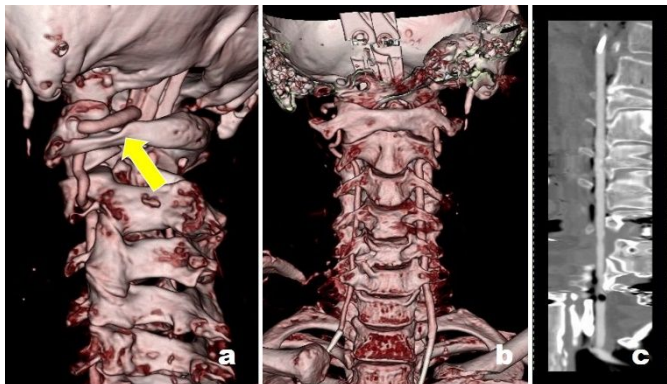


図1:加圧バッグを用いて造影した椎骨動脈の3D画像(a,b)とCPR画像(c)

なお、現在、死後血管造影法の主流となりつつある、大腿動静脈をカニューレシオンし、全身の

血管を造影する方法ならば、小血管を損傷することなく造影することが可能なので、椎骨動脈を造影することが可能かもしれない。しかしながら、同法は実行するのに数時間を要するなど、時間的・手技的な煩雑さを伴う。本研究で行った選択的椎骨動脈造影は準備と撮影も含め 30 分程度で実行可能であった。

事例の概要を表 1 に示す。今回の研究で明らかになった最も重要な点、そして大きな問題点は、解剖時における椎骨動脈の剖出・病理組織標本の作製・損傷の評価は極めて困難な作業であることが示されたことである。椎骨動脈全体に対して病理組織標本を作製した事例において、頸椎損傷事例のみならず、頭頸部に損傷を伴わない事例においても、椎骨動脈の剖出自体は、損傷なく実施できたにも関わらず、病理組織標本では、内膜破綻や解離といった所見が、多くのサンプルにおいて認められた。これは、薄切など病理検体作成時におけるアーチファクトによるものと考えられた。このことは、解剖時における椎骨動脈損傷の評価は、病理組織学的検証では極めて困難であることを改めて示している。一方、椎骨動脈損傷の網羅的な病理組織学的検査に限界があるのであれば、ことさらに血管内視鏡、造影 CT、MRI などの非侵襲的なモダリティの活用が求められることになる。病理学的検索が困難であったため、真の所見の有無は判別困難であるが、コントロール事例や頭蓋内損傷のみの事例（計 5 例）においては造影 CT 所見上、明らかな異常所見は検出されなかった。一方、頸椎損傷事例において、5 例では造影 CT 所見上、異常所見を認めなかったが、以下、3 例において、有意ととれる異常所見が検出された。

・事例 11：造影 CT 所見上、解剖に確認された椎間板離開部に一致して狭窄が、3D 画像および axial 画像で同定され（図 2-a 矢印：3D 画像、図 2-b 矢印：axial 画像）、同部の病理組織を確認したところ、外膜には著明な出血を伴い、内膜においても出血を伴う、生前損傷と考えられる破綻部が確認（図 2-c：EvG 染色）

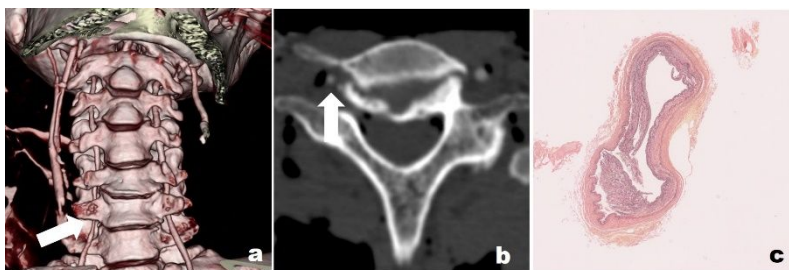


図 2：右椎骨動脈の狭窄部（a,b）、同部の病理組織では解離を認める（c）

・事例 10：造影 CT 上、骨折部に対応した血管に異常所見を認めないものの、頭蓋内の椎骨動脈内腔に陰影欠損が確認され（図 3-a）病理組織では、アテローム変性による高度狭窄病変が確認（図 3-b）

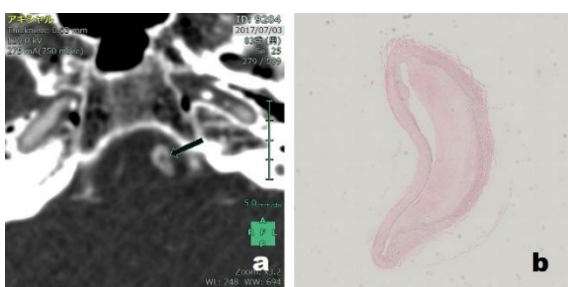


図 3：左椎骨動脈に陰影欠損を認め（a）、同部の病理組織では著明な内膜肥厚を認める（b）

・事例 6：椎体骨折部に一致して右椎骨動脈の狭窄、陰影欠損が検出（図 4）。椎骨動脈剖出時の損傷が著しく、病理組織学的評価は困難。）

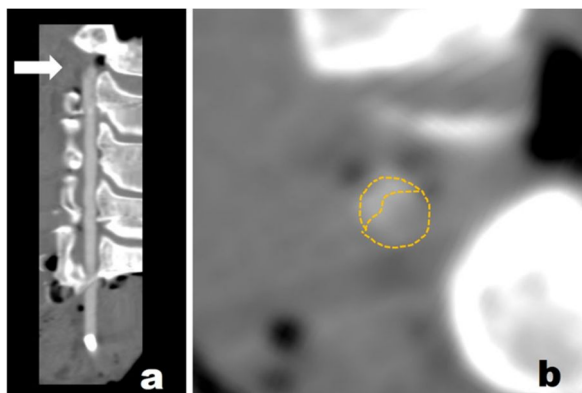


図 4：右椎骨動脈には造影効果が途絶える矢印部 (a) において、横断面で陰影欠損を認める (b)

仮に、コントロール事例や頭蓋内損傷のみの事例は、椎骨動脈損傷を有していなかったとするならば、これらの結果は、椎骨動脈造影 CT は、病変がないことを正しく診断する陰性的中率が高い一方、剖出および病理組織学的検索が困難である椎骨動脈病変を、非破壊的に同定できる能力を有している可能性を示唆している。

本研究の目的を達成するためには、造影 CT で得られた画像所見と、病理組織学的所見の比較が必須であるにも関わらず、そもそも病理組織標本の作製が困難であるという、ジレンマがある。実務および研究領域双方において、椎骨動脈損傷の評価のためには、非破壊的に血管内を評価できる血管内内視鏡を組み合わせた検索が必要であると考えられた。今後も、本研究で開発した造影法を用いて、死後椎骨動脈造影を行い、得られた画像所見を血管内視鏡所見および病理組織所見と比較するなどして事例を重ね、死後造影 CT における椎骨動脈損傷の検出率および頭頸部外傷症例における椎骨動脈損傷の発生率などを求める予定である。

表 1 事例の概要

	頭蓋内・頸部損傷	造影 CT 所見	病理組織所見
事例 1	ICI(-), CI(-)	特記すべき所見なし	解離、内膜破綻多数 (全体)
事例 2	ASDH, CI(-)	特記すべき所見なし	未実施
事例 3	ASDH, CI(-)	特記すべき所見なし	未実施
事例 4	ASDH, CI(-)	特記すべき所見なし	未実施
事例 5	ASDH, CI(-)	特記すべき所見なし	未実施
事例 6	C3・C6 骨折	右 VA に狭窄と陰影欠損	剖出時検体損壊のため評価困難
事例 7	C2 骨折	特記すべき所見なし	未実施
事例 8	C2/3・C3/4, C5/6・C7/Th1 離開	特記すべき所見なし	未実施
事例 9	C4/5 離開	特記すべき所見なし	未実施
事例 10	C2 骨折	左 VA に陰影欠損	アテローム変性による内膜肥厚 (局所)
事例 11	C5/6・C6/7 離開	右 VA に狭窄	狭窄部に内膜破綻と解離 (局所)
事例 12	C2 骨折, C5/6 離開	特記すべき所見なし	解離、内膜破綻多数 (全体)
事例 13	C4 骨折	特記すべき所見なし	解離、内膜破綻多数 (全体)

ICI : Intra cranial injury, CI : Cervical injury, ASDH : Acute subdural hematoma, C : Cervical spine, Th : Thoracic spine VA : Vertebral artery

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----