

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 13 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22790602

研究課題名（和文）脳動脈の 3 次元的病態解析—脳血管インターベンション世代が求める法医鑑定法の確立—

研究課題名（英文）Three dimensional analysis of cerebral artery—to establish a new method of forensic investigation applicable to cerebral artery intervention—

研究代表者

呂 彩子 (RO AYAKO)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：50296555

研究成果の概要（和文）：

脳動脈破裂（内因性脳嚢状動脈瘤、動脈解離、外因性脳動脈破裂）によるクモ膜下出血の法医解剖例につき、病理組織標本の 3 次元的病態解析を行い脳血管インターベンション医療に対応した法医病理学的鑑定法の確立を目指した。

- (1) 外因性、内因性脳動脈破裂の形態学的、病理組織学的鑑別法の確立、
- (2) 脳動脈解離における病態と脳血管インターベンション医療との比較、
- (3) 脳動脈瘤の病理組織学的破裂リスクの抽出、を行った。

研究成果の概要（英文）：

We investigated medicolegal autopsy cases who died of subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral artery saccular aneurysm/artery dissection from internal cause, or traumatic rupture of cerebral artery. Three dimensional Pathomorphometry was performed using serial histological cross-sections of ruptured cerebral artery. We studied below 3 points. (1) Forensic differential diagnosis between rupture from internal cause and traumatic rupture (2) Comparison between pathomorphometrical features and clinical information from cerebral artery intervention (3) pathomorphological characters of ruptured saccular aneurysm.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：法医病理学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：脳動脈瘤、くも膜下出血、突然死、法医病理学

1. 研究開始当初の背景

脳動脈破裂によるクモ膜下出血は、内因性、外因性のいずれにおいても短期間に致死性となる重篤な脳血管障害である。特に頭部外傷や急性薬物中毒に伴うクモ膜下出血例は、内因性か外因性かの法医病理学的鑑別が必

要である。一方で脳血管インターベンションの普及に伴い、ミリ単位の血管病変に対する医療行為の法医学的評価が求められるようになった。

そこで剖検例の形態学的、病理学的検討から、脳動脈瘤の破裂に至るプロセスを解析す

る必要があると考え、本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脳動脈破裂によるクモ膜下出血の法医解剖例につき、連続組織標本を用いた3次元的病態解析法を応用し、立体再構築像と組織病理所見の統合を行い、脳血管インターベンション医療に対応した脳動脈破裂の法医病理学的鑑定法の確立を目指すこととした。

3. 研究の方法

・東京都監察医務院における脳動脈破裂の法医解剖例を対象とした。

・方法は、破裂部位を脳動脈の0.1mmないし0.2mm間隔の連続組織標本を作製し、デジタルデータ化による破裂血管の3次元再構築と立体画像解析を行った。

得られたデータより(1)外因性、内因性脳動脈破裂の形態学的、病理組織学的鑑別法の確立、(2)脳動脈解離における病態と脳血管インターベンション医療との比較、(3)脳動脈瘤の病理組織学的破裂リスクの抽出、を行った。

4. 研究成果

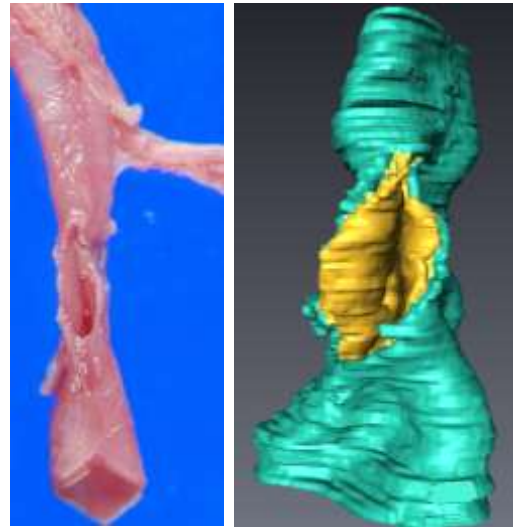
(1)外因性、内因性脳動脈破裂の形態学的、病理組織学的鑑別法の確立

単独性外傷性椎骨動脈破裂(外傷群)3例と、内因性動脈解離(病死群)3例によるクモ膜下出血を対象とし、デジタルイメージングを応用した検索法の検討および解析を行った。

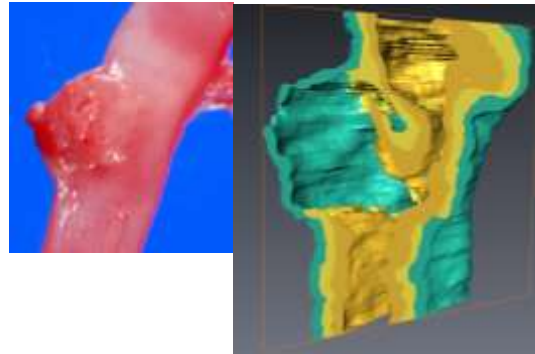
症例の破裂椎骨動脈の0.2mm間隔の連続横断切片を作製し、全体像を顕微鏡デジタルカメラで撮影した。連続10標本については、画像解析ソフトImageJで内膜および外膜をトレースして内膜長/外膜長比を計測した。

結果、内膜長/外膜長比は外傷群で 0.96 ± 0.02 , 0.99 ± 0.02 , 1.22 ± 0.08 。病死群で 1.45 ± 0.32 , 2.45 ± 0.12 , 2.89 ± 0.07 。と病死群における破綻部位の外膜伸展が特徴的であった。それぞれの標本の組織形態学的特徴として、外傷群の2例で対側の椎骨動脈に内膜亀裂がみられた。病死群の組織所見ではいずれも非破裂部位に中膜平滑筋の変性および消失がみられた。また病死群に破裂部以外の場所の新旧の動脈解離を確認した。

今回の計測結果から、破綻部位の内膜外膜長比の計測が鑑別に有効と考えられた。また、内因例・外因性いずれも非破裂部位に鑑別の一助となる副所見が確認でき、破裂部位を含めた両側椎骨動脈の組織形態学的観察の重要性が再認識された。



図左 外傷性椎骨動脈破裂のマクロ写真
図右 連続組織切片から再構築した破裂部の血管性状(内膜:黄色 外膜:緑)



図左 内因性椎骨動脈解離のマクロ写真
図右 連続組織切片から再構築した破裂部の血管性状(内膜:黄色 外膜:緑)

(2) 脳動脈解離における病態と脳血管インターベンション医療との比較

内因性出血性椎骨動脈解離50例の破裂椎骨動脈を対象とし、0.2mm間隔の連続組織で作製し、外膜破裂の中心を基準とした血管病変の出現範囲を長軸方向に計測した。また三次元解析ソフトを用い、破綻の形状を解析した。

その結果、くも膜下出血の原因となる外膜破綻は全例1箇所であり、長さも2mm程度と短かった。外膜の伸展部位は脳血管造影におけるdilatation像に一致すると考えられ、臨床的に確認が可能と予想された。しかし外膜伸展部の周囲に内膜亀裂や中膜脱落などの解離性病変が病理組織学に確認された。このため破裂例では破裂部、血管拡張部のみならず広い範囲の血管の保護が必要と考えられた。さらに解離性病変は、破裂部位からみ

て近位側に長く存在していた。これは、中膜病変を基盤として発生した内膜亀裂により血液が解離腔に侵入し、血行動態から末梢側にむけて中膜血腫や外膜の伸展が広がるためと考えられた。

(3) 脳動脈瘤の病理組織学的破裂リスクの抽出

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 30 剖検例につき 0.1mm 間隔の連続的病理組織観察を行った。

その結果、破裂脳動脈瘤存在部位は、前大脳動脈-前交通動脈分岐部 13 例、中大脳動脈 M2 部 7 例、内頸動脈-後交通動脈分岐部 4 例、脳底動脈先端部 4 例、椎骨-後交通動脈分岐部 2 例であった。動脈瘤と母動脈の関係では 70% が分岐部の血流方向に沿って瘤が存在していた。その他 9 例のうち 4 例が内頸動脈-後交通動脈分岐部動脈瘤であった。破裂の形態はブレブ先端型 (63%)、bursting pattern (27%) 非ブレブ部位の瘤壁の破裂 (10%) に大別された。93% に動脈瘤の成長に伴う瘤壁の線維性肥厚が見られ、肥厚層の数は 1 層 (17 例)、2 層 (7 例)、3 層以上 (4 例) であった。

本検討の結果から、瘤の形態は症例により多様である事が解った。また、殆どの例に瘤壁の線維性肥厚を伴っていたことから、多くの例が瘤の安定化と再拡張を繰り返しながら成長している経過が病理学的に示された。肥厚層が多層である例は、成長経過が長い事例と考えられた。

これらの成果は国内の学会で発表し高く評価され、第 26 回日本脳神経血管内治療学会学術総会優秀ポスター賞、第 28 回日本脳神経血管内治療学会学術総会最優秀ポスター賞を受賞した。また研究成果の論文は、国際的に評価の高い Journal of Neurosurgery 誌に掲載された。本研究によって、法医鑑定実務の向上および臨床医学に還元する成果をあげることができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Ro A, Norimasa K. Pathomorphometry of ruptured intracranial vertebral arterial dissection: adventitial rupture, dilated lesion, intimal tear, and medial defect. Journal of Neurosurgery in Press. 10. 3171/2013. 2. JNS121586 査読有
- ② Ro A, Kageyama N, Takatsu A, Fukunaga

T. Segmental arterial mediolysis of varying phases affecting both the intraabdominal and intracranial vertebral arteries: an autopsy case report. Cardiovascular Pathology. 19 巻 248-251, 2010. 査読有

[学会発表] (計 15 件)

- ① 呂 彩子, 景山 則正. 多角的アプローチに基づく脳動脈瘤治療の未来 連続組織切片を用いた脳嚢状動脈瘤、動脈解離の病理形態学的 3 次元解析第 28 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会 2012. 11. 17. 仙台
- ② 景山則正、呂 彩子. 病理組織像から見た破裂性頭蓋内椎骨動脈解離の経過 第 28 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会 2012. 11. 16. 仙台
- ③ 呂 彩子、景山則正、鈴木秀人、福永龍繁. 反復性大動脈解離による若年者突然死の 1 剖検例第 81 回日本法医学会学術関東地方集会 2012. 10. 20, 高崎
- ④ 呂 彩子. 突然死例における脳動脈瘤、動脈解離の病理形態学的特徴. 第 7 回大阪脳・心・血管研究会. 2012. 10. 10, 大阪.
- ⑤ 呂 彩子, 景山則正, 高津光洋. 病理組織像からみた出血性椎骨動脈解離の外膜破裂, 内膜亀裂, 中膜病変の関係. 第 37 回日本脳卒中学会総会, 2012. 4. 28, 福岡
- ⑥ 呂 彩子, 景山則正, 重田聡男, 高津光洋. 破裂嚢状動脈瘤の病理形態学的検討: 破裂部の性状の観察. 第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2011. 11. 24, 千葉
- ⑦ 景山則正, 呂 彩子, 高津光洋. 破裂椎骨動脈解離例の病理形態学的特徴: 破裂に伴う血管壁の形態所見について. 第 27 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2011. 11. 25, 千葉
- ⑧ 呂 彩子, 景山則正, 高津光洋. 破裂椎骨動脈解離の病理形態学的特徴: 臨床像との比較. 第 36 回日本脳卒中学会総会. 2011. 7. 31, 京都
- ⑨ 景山則正, 呂 彩子, 重田聡男, 高津光洋. 母動脈との関係からみた破裂脳嚢状動脈瘤の病理形態学的特徴 第 36 回日本脳卒中学会総会. 2011. 7. 31, 京都
- ⑩ 呂 彩子, 景山則正, 重田聡男, 高津光洋, 林紀乃, 黒崎久仁彦, 金浦佳雅, 福永龍繁. 連続組織標本による椎骨動脈破裂例の内外因の鑑別第 95 次日本法医学会学術全国集会. 2011. 6. 16, 福島
- ⑪ 呂 彩子, 景山則正, 高津光洋. 破裂椎骨動脈解離の病理形態学的特徴. 第 26 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2010. 11. 19, 小倉

- ⑫ 景山則正, 呂 彩子, 重田聡男, 高津光洋. 破裂脳動脈瘤 30 剖検例の病理形態学的特徴. 第 26 回日本脳神経血管内治療学会学術総会 2010.11.19, 小倉
- ⑬ 重田聡男, 景山則正, 呂 彩子, 高津光洋, 福永龍繁. 外傷性椎骨動脈破裂による脳底部クモ膜下出血の一例. 第 18 回法医病理勉強会. 2010.6.23, 東京
- ⑭ 呂 彩子, 景山則正, 高津光洋. 外膜破綻部位からみた破裂椎骨動脈解離の病理形態学的特徴. 第 35 回日本脳卒中学会総会. 2010.4.16, 盛岡
- ⑮ 景山則正, 呂 彩子, 重田聡男, 高津光洋. 破裂脳動脈瘤の病理形態学的特徴. 第 35 回日本脳卒中学会総会 2010.4.16, 盛岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

呂 彩子 (RO AYAKO)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 50296555