

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790448  
 研究課題名（和文） 椎骨動脈破裂の法医病理学的診断法の確立  
 -内因性，外因性の機序の解明と鑑別-  
 研究課題名（英文） Ruptured intracranial vertebral artery in forensic autopsy: An establishment of differential diagnosis between internal and external cause and an elucidation of their pathogenesis.  
 研究代表者  
 呂 彩子（RO AYAKO）  
 東京女子医科大学・医学部・助教  
 研究者番号：50296555

研究成果の概要：頭蓋内椎骨動脈の破裂によるクモ膜下出血の法医解剖例について，連続切片を作製して病理組織学的に検討した．内因性動脈解離と外傷性動脈破裂との組織形態学的鑑別を試みた結果，外傷例では破綻部位の外膜伸展が無いのに対し，内因例では全例の外膜が伸展していることが両者の鑑別に最も有用でことが判った．また内因性動脈解離の成因は未だ不明であるが，本研究結果から中膜の変性が初期病変となっている可能性が示唆された．

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：椎骨動脈，クモ膜下出血，脳動脈解離，頭部外傷，法医病理学，突然死

## 1. 研究開始当初の背景

外傷性椎骨動脈損傷は頸部の過伸展などによって脳動脈に亀裂が生じることによって発症する．さらに椎骨動脈が破綻すると脳底部に致死性クモ膜下出血を生じうる．一方で椎骨動脈は，内因性の脳動脈解離の好発部位でもあり，剖検時の肉眼所見のみでは両者の鑑別は極めて困難である．このため，頭部外傷の直後に生じた椎骨動脈破綻によるクモ膜下出血例における内因・外因の鑑別は，法医鑑定において極めて重要な問題である．

過去の症例解析の報告によると，外傷性椎骨動脈損傷は一回の平手打ちなど，比較的軽微な外力によって生じること，頭蓋骨骨折や

脳挫傷をともなわない例が多いことなどが知られている．このため外傷性椎骨動脈損傷の鑑定に際しては，外力と破綻の空間的接近性，時間的接近性を考慮すべきとされている．しかしながら，受傷時の外力や生存期間などに対する症例解析の報告は多いが，実際に損傷を受けた椎骨動脈の病理組織像についての詳細な研究は殆ど行われていないのが現状である．

そこで破綻部位や周囲の椎骨脳底動脈の連続組織切片標本作製することによって，内因と外因の鑑別を形態学的に行うことが可能ではないかと着想し，本研究を立案するに至った．

さらに、内因性椎骨動脈解離については発症数が少なく、突然死をきたしやすいため症例解析の報告が少ない。そして内因性椎骨動脈その病因についても血管構造のなかで内膜・中膜・外膜のいずれに責任病変があるかなど未だ不明な点が多い。

そこで、内因性椎骨動脈解離の疫学的、病理組織学的検討からその発生機序についても研究が必要と考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、椎骨動脈破裂による突然死例を対象とし、(1)椎骨動脈破裂の内因と外因の法医組織病理学的鑑別法を確立すること、(2)内因性の椎骨動脈解離の疫学的特徴を把握し病理所見と対比すること(3)内因性椎骨動脈解離機序の解明を目標とした。

## 3. 研究の方法

法医解剖により椎骨動脈破裂によるクモ膜下出血が死因と診断された事例を対象とし、椎骨動脈の組織学的検索を行った。具体的には左右椎骨動脈の100 $\mu$ m間隔の連続組織標本を作製し、一般染色により組織形態学的特徴を検討した。さらにソフトウェアを用い三次元的再構築を行った。同時に症例の年齢・性別分布や既往歴を調査検討し、データベース化して動脈破綻にいたる背景因子の検討および病理所見との対比を行った。

## 4. 研究成果

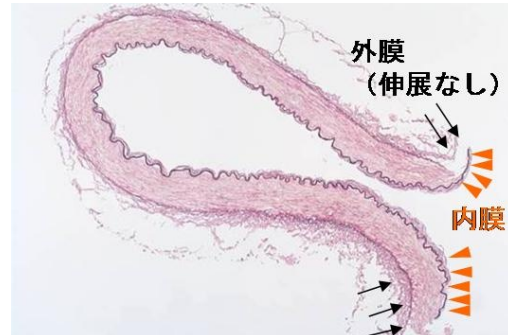
### (1) 外因性椎骨動脈破裂と内因性椎骨動脈解離の組織形態学的鑑別点

内因性椎骨動脈解離と外傷性椎骨動脈破裂の最も特徴的な組織形態学的鑑別点として、内因性動脈解離では先行する中膜血腫の結果、破綻部位の外膜が伸展しているのに対し、外傷性動脈破裂では動脈の全層破綻により外膜の伸展が見られないことが確認できた。その他に、非破綻部位の血管所見として、外傷例では非破裂の内膜・中膜亀裂や内弾性板の分断化が観察された。一方で内因性の動脈解離例では中膜の壊死または変性が全例に認められ、陳旧性の非破裂の動脈解離像が約半数に確認された。また、これらの形態学的変化は、発症から死亡まで数週間の経過があった事例に於いても確認が可能であった。以上の所見は、肉眼所見だけでは鑑別が困難な頭蓋内椎骨動脈破綻によるクモ膜下出血例の内因・外因の鑑別に極めて有用と考えられた。

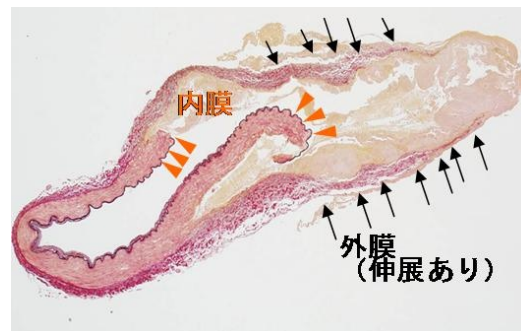
これらの成果を第7回国際法医学シンポジウムにて「Differential diagnosis of ruptured vertebral artery in medicolegal autopsy」として発表し、高い評価を受けた。

図1：破綻部位における組織所見  
(エラスチカ・ワンギーソン染色)(雑誌論文3より)

### a 外因性椎骨動脈破裂の特徴



### b 内因性椎骨動脈解離の特徴



### (2) 内因性椎骨動脈解離の疫学的特徴および病理所見との対比

内因性椎骨動脈解離によるクモ膜下出血58剖検例について検討した。性別が男性が圧倒的に多く、年齢は40歳代、50歳代が約8割を占めていた。また背景因子として高血圧の関与が特徴的であった。

さらに、内因性椎骨動脈解離による突然死の43%は生前に動脈解離に起因する前駆症状があった。前駆症状のみられた例の44%は医療機関を受診していたが、動脈解離が生前に診断された例はなかった。剖検所見では症例の43%に陳旧性動脈解離を認め、陳旧性解離のある群は前駆症状の出現率が有意に高かった。陳旧性動脈解離は破綻動脈と同側のみならず左右の椎骨動脈に認められる例が多く、発生に関する動脈壁の脆弱性が示唆された。また臨床的観点からは、突然死の予防として非破裂の動脈解離による前駆症状出現の段階での早期受診と確定診断の重要性が確認された。

これらの研究成果は、「Intracranial vertebral arterial dissection resulting in fatal subarachnoid hemorrhage:

Clinical and histopathological investigations from medicolegal aspects.」として国際的評価の高い雑誌に報告するとともに、第 34 回日本脳卒中学会総会、シンポジウム「動脈解離の病態と治療」において「椎骨動脈解離によるクモ膜下出血 22 剖検例の病理組織学的検討 - 先行病変としての中膜変性の重要性 - .」として発表し、好評を得た。

表 1: 内因性椎骨動脈解離 58 例の疫学的特徴 (雑誌論文 1 より)

Characteristic	Value (%)
sex	
male	47 (81.0)
female	11 (19.0)
age (yrs)	
mean	46.8 ± 7.7
range	29-62
distribution	
20-29	1 (1.7)
30-39	9 (15.5)
40-49	25 (43.1)
50-59	20 (34.5)
60-69	3 (5.2)
primary disease	
hypertension	
clinically detected	21 (36.2)
suspected from autopsy findings	32 (55.2)
obesity (Body Mass Index >25)	19 (32.8)
liver disease	6 (10.3)
other	6 (10.3)
none	22 (37.9)
prodromal symptom	
none	33 (56.9)
existing	25 (43.1)
duration	
within 1 day	11 (44.0)
>1 day-1 wk	11 (44.0)
>1 wk	3 (12.0)
details of s symptom	
headache	12 (48.0)
neck or back pain	7 (28.0)
slight fever or coldlike symptom	6 (24.0)
general fatigue	5 (20.0)
nausea or vomiting	3 (12.0)

### (3) 内因性椎骨動脈解離発生機序についての検討

内因性椎骨動脈解離の全例に、中膜平滑筋の融解ないし消失が確認された。本所見は、腹腔内動脈解離の原因のひとつである segmental arterial mediolysis に類似して

おり、椎骨動脈発生における先行性病変としての中膜消失の重要性を指摘した。

図 2 . 内因性椎骨動脈解離例の非破裂部位にみられた中膜の消失 (矢印)(エラスチカ・ワンギーソン染色) (雑誌論文 3 より)



さらに椎骨動脈および腹腔内動脈に動脈解離を合併した事例を経験し、「Segmental arterial mediolysis of varying phases affecting both the intraabdominal and intracranial vertebral arteries: an autopsy case report.」として国際的評価の高い雑誌に報告した。

### 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 5 件)

1. Ro A, 他 4 名. Intracranial vertebral arterial dissection resulting in fatal subarachnoid hemorrhage: Clinical and histopathological investigations from medicolegal aspects. Journal of Neurosurgery, 査読有, 110 巻, 2009 年 (in press).
2. Ro A, 他 3 名. Segmental arterial mediolysis of varying phases affecting both the intraabdominal and intracranial vertebral arteries: an autopsy case report. Cardiovascular Pathology, 査読有, 18 巻, 2009 年 (in press).
3. Ro A, 他 3 名. Differential diagnosis between traumatic and nontraumatic rupture of the intracranial vertebral artery in medicolegal autopsy. Legal Medicine(Tokyo), 査読有, 2009 年 (in press).
4. Ro A, 他 4 名. Non-traumatic rupture of the intracranial vertebral artery of a man found dead in a severe car accident --- histopathological differentiation by

step-serial sections ---.Legal Med (Tokyo), 査読有, 10 巻, 101-106 頁, 2008 年.

5.Hayashi T, Hirayama N, Ro A, 他 6 名. Severe brainstem compression by an unruptured giant vertebral aneurysm -an autopsy case-. Legal Med(Tokyo), 査読有, 9 巻, 322-325 頁, 2007 年.

〔学会発表〕(計 6 件)

1.呂 彩子, 他 4 名. 椎骨動脈解離によるクモ膜下出血 22 剖検例の病理組織学的検討 - 先行病変としての中膜変性の重要性- . 第 34 回日本脳卒中学会総会, 2009 年 3 月 23 日, 島根 .

2.景山則正, 呂 彩子, 他 2 名. 椎骨動脈と腹腔内動脈の解離合併例の経験 -椎骨動脈解離と SAM との関連を示唆する 2 剖検例- . 第 34 回日本脳卒中学会総会, 2009 年 3 月 22 日, 島根 .

3.呂 彩子, 他 4 名. Segmental arterial mediolysis による突然死の 2 剖検例 . 第 77 回日本法医学会関東地方会, 2008 年 11 月 1 日, 東京 .

4.RO A. Differential diagnosis of ruptured vertebral artery in medicolegal autopsy. 第 7 回国際法医学シンポジウム, 2008 年 9 月 4 日, 大阪 .

5.Saito K, Takada A, Kuroda N, Hara M, Arai M, Ro A. Traumatic dissection of extracranial vertebral artery with massive subtentorial cerebral infarction: Report of an autopsy case. 第 7 回国際法医学シンポジウム, 2008 年 9 月 4 日, 大阪 .

6.呂 彩子, 景山則正, 高尾昌樹. 頭蓋内椎骨動脈解離の発生機序: くも膜下出血による突然死 12 剖検例の連続切片による観察. 第 33 回日本脳卒中学会総会, 平成 20 年 3 月 21 日, 京都

## 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・助教

研究者番号: 50296555