

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460876

研究課題名(和文) 低酸素・虚血状態における甲状腺関連ホルモンの動態と窒息死診断における意義

研究課題名(英文) Postmortem serum thyroid hormones as possible markers of asphyxial death in forensic autopsy

研究代表者

石川 隆紀 (Ishikawa, Takaki)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50381984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：法医学領域における甲状腺関連ホルモンの意義を明らかにすべく、急性窒息死(縊頸、絞頸、扼頸)、その他窒息死(鼻口閉塞、吐物吸引など)、頭部損傷急死例および急性心臓死などを対照として、左・右心内血、総腸骨静脈血について甲状腺関連ホルモン(T3、T4、Tg、TSH)の測定を行った。その結果、Tgにおける死因間差はなかったものの、T3・T4は、いずれの部位においても窒息死例、急性頭部外傷例で高値を示し、急性心臓死で低値を示した。これらT3・T4の変化は、TSHとの関連を認めないことから、視床下部-下垂体-甲状腺軸による調節によるものではなく、低酸素・虚血状態に伴う変化を示しているものと推測された。

研究成果の概要(英文)：The present study investigated postmortem serum levels of thyroid related hormone (T3, T4, Tg, and TSH) in asphyxia-related deaths. Bilateral cardiac and iliac venous blood samples of forensic autopsy cases were collected. The causes of death consisted of mechanical asphyxia, acute blunt head injury death, drowning, fire fatality, and acute cardiac death (ACD). Serum T3 and T4 were higher in mechanical asphyxia and acute blunt head injury death. With regard to asphyxia-related death, serum T4 was higher in mechanical asphyxia than in ACD, and T3 showed similar findings; however, the elevations were not significant in fire fatality or drowning. There was no difference between the causes of death and serum Tg. These findings were independent of the serum TSH level. Histology of the thyroid gland demonstrated tissue damage in mechanical asphyxia and acute blunt head injury deaths. These observations suggest a rapid increase of serum thyroid hormones due to advanced hypoxia.

研究分野：法医病理学

キーワード：低酸素 虚血 頭部外傷 甲状腺ホルモン 視床下部 下垂体 甲状腺 法医病理学

1. 研究開始当初の背景

法医解剖・鑑定における頸部圧迫や鼻口閉塞などによる窒息の診断は、急性虚血性心疾患などの内因性急死例との鑑別において重要で、これまで法医病理学のみならず生化学や分子生物学的観点から種々の検討がなされてきた。甲状腺ホルモンは、頸部圧迫による直接的な甲状腺への物理的刺激的指標となる可能性が示唆されているが、死体血におけるこれまでの検討では、頸部圧迫に伴うサイログロブリン (Tg) やトリヨードサイロニン (T3) の上昇は認められるものの、サイロキシン (T4) や甲状腺刺激ホルモン (TSH) についてはほぼ正常範囲内に止まる。それらの結果は、視床下部 - 下垂体 - 甲状腺軸によるホルモンの調節によるものではなく、死戦期もしくは死後変化によるものと推測されている。一方、窒息死以外の頭部外傷例においても Tg が上昇、TSH は低下することなどが報告され、視床下部中枢による制御ではなく、変則性の分泌であると結論づけられている。このように、頸部圧迫による窒息の指標とされた甲状腺ホルモンの変化について一定の見解は得られていない。そこで、申請者らは窒息死例に加えて溺死や急性一酸化炭素中毒などの窒息関連病態および頭部外傷死群における血中 T3, T4, Tg および TSH について調査することとした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「低酸素・虚血状態における甲状腺関連ホルモンの動態」を窒息死診断の観点から解析することにある。窒息死診断における頸部への力学的作用の根拠として、甲状腺関連ホルモンの利用が示唆されているが、頭部外傷例においても、血中甲状腺ホルモンの上昇が認められ、法医学領域におけるそれら意義について一定の見解は得られていない。そこで我々は、窒息や頭部外傷に伴う低酸素・虚血状態が甲状腺ホルモンに影響する可能性があることに着目し、それら状態における下垂体・甲状腺機能の変化について調査することとした。

3. 研究の方法

当教室剖検例のうち、窒息関連病態である急性窒息死例（縊頸，絞頸，扼頸），その他の窒息死（鼻口閉塞，吐物吸引など），頭部損傷急死例，頭部外傷遷延死例，その他の損傷死例，火災死，溺死および急性心臓死を対照として，左・右心臓内血液，総腸骨静脈血について甲状腺関連ホルモン（T3, T4, Tg, TSH）の測定を電気化学発光免疫測定法（ECLIA）にて施行した。また，窒息関連病態における甲状腺の病理学的変化を確認するためにヘマトキシリン・エオジン染色およびアザン染色を用いて，その変化を確認した。

4. 研究成果

(1) T3 および T4 は，いずれの部位において

も窒息死例・その他の窒息死例および急性頭部外傷例で高値を示した (Figs.1 and 2)。一方，窒息関連病態である溺死や火災死では低値を示し，さらに急性心臓死においても低値を示した。Tg における死因間の差は認められなかった (Fig.3)。その他の窒息死例における死因間の甲状腺ホルモンの差は認められなかった。また，それら T3 および T4 の変化は，TSH との関連は認められないことから，甲状腺ホルモンの上昇は，頸部圧迫などによる甲状腺への物理的的刺激による分泌や視床下部 下垂体 甲状腺軸によるホルモンの調節，さらには死後変化などによるものではなく，低酸素・虚血状態に伴い甲状腺ホルモンが変化しているものと推測された

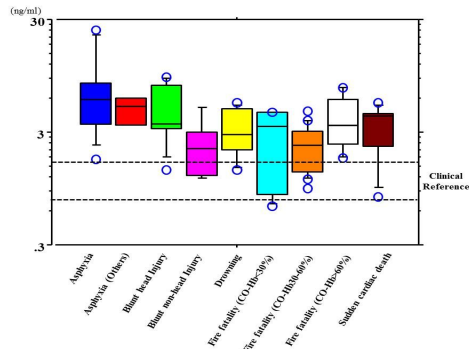


Fig.1. The right heart blood Triliodothyronine (T3) levels with the cause of death.

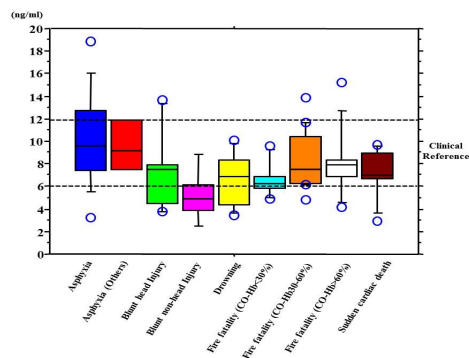


Fig.2. The right heart blood Thyroxine (T4) levels with the cause of death.

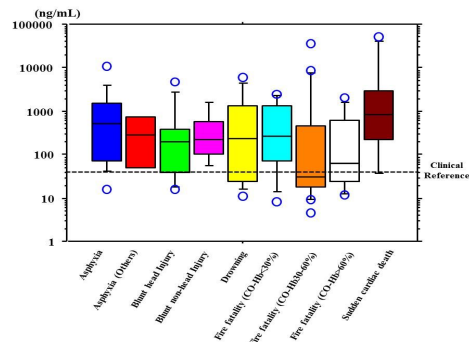


Fig.3. The right heart blood Thyroglobulin (Tg) levels with the cause of death.

(2) これまでの報告として，低酸素虚血状態でおきる甲状腺の病理組織学的変化として，リンパ球浸潤，甲状腺濾胞細胞の過形成，濾胞構造の崩壊，濾胞および濾胞上皮細胞の空胞形成，濾胞内容物の結晶化などが報告されており，今回はそれら変化に加えて，間質内出血，濾胞の大きさの変化，濾胞の異変性

について検討を行った。その結果、窒息および急性頭部外傷などの甲状腺ホルモンの上昇、つまり低酸素虚血状態における甲状腺の病理組織学的変化として、甲状腺濾胞細胞の崩壊が主として確認された。この結果から、低酸素に伴う病理組織学的変化と甲状腺ホルモンとの関与が推測された。

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 10 件)

Chen JH, Inamori-Kawamoto O, Michiue T, Ikeda S, Ishikawa T, Maeda H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval. Leg Med (Tokyo). 査読有, 17(5), 2015, 343-50.

DOI: 10.1016/j.legalmed.2015.03.007.

Tominaga M, Michiue T, Maeda H. Evaluation of the on-site immunoassay drug-screening device Triage-TOX in routine forensic autopsy. Leg Med (Tokyo). 査読有, 17(6), 2015, 499-502.

DOI: 10.1016/j.legalmed.2015.10.007.

Kawamoto O, Michiue T, Ishikawa T, Maeda H. Immunohistochemistry of connexin43 and zonula occludens-1 in the myocardium as markers of early ischemia in autopsy material. Histol Histopathol. 査読有, 29, 2014, 767-775.

DOI: 10.14670/HH-29.767

Wang Q, Ishikawa T, Michiue T, Zhu BL, Guan DW, Maeda H. Molecular pathology of brain matrix metalloproteases, claudin5, and aquaporins in forensic autopsy cases with special regard to methamphetamine intoxication. Int J Legal Med. 査読有, 128 2014, 469-474.

DOI: 10.1007/s00414-014-0972-6.

Ishikawa T, Kawamoto O, Quan L, Michiue T, Chen JH, Wang Q, Zhu BL, Maeda H. Postmortem urinary catecholamine levels with regard to the cause of death. Leg Med (Tokyo). 査読有, 16, 2014, 344-349.

DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.07.006.

Michiue T, Ishikawa T, Kawamoto O, Chen JH, Wang Q, Zhu BL, Maeda H. Postmortem serum levels of amylase and gamma glutamyl transferase (GGT) as markers of systemic tissue damage in forensic autopsy. Leg Med (Tokyo). 査読有, 15, 2013, 79-84.

DOI: 10.1016/j.legalmed.2012.09.003.

Kawamoto O, Michiue T, Ishikawa T, Maeda H. Comprehensive evaluation of pericardial biochemical markers in death investigation. Forensic Sci Int. 査読有,

224, 2013, 73-79.

DOI: 10.1016/j.forsciint.2012.10.036.

Miyazato T, Ishikawa T, Michiue T, Oritani S, Maeda H. Pathological and toxicological findings in four cases of fatal hydrogen sulfide inhalation. Forensic Toxicol. 査読有, 31 2013, 172-179.

DOI: 10.1007/s11419-012-0167-0

Wang Q, Ishikawa T, Michiue T, Zhu BL, Guan DW, Maeda H. Molecular pathology of pulmonary edema in forensic autopsy cases with special regard to fatal hyperthermia and hypothermia. Forensic Sci Int. 査読有, 228, 2013, 137-141.

DOI: 10.1016/j.forsciint.2013.03.007.

Ishikawa T, Quan L, Michiue T, Kawamoto O, Wang Q, Chen JH, Zhu BL, Maeda H. Postmortem catecholamine levels in pericardial and cerebrospinal fluids with regard to the cause of death in medicolegal autopsy. Leg med (Tokyo). 査読有, 228, 2013, 52-60.

DOI: 10.1016/j.forsciint.2013.02.008.

[学会発表](計 5 件)

石川隆紀, 遠藤 稔, 湯浅 勲. 法医剖検例における臍臓被膜下および間質内出血の意義と臍臓関連ホルモンの動態について-予備的検討-. 第 99 次日本法医学会学術全国集会, 平成 27 年 6 月 11 日, 高知市文化プラザかるぽーと(高知県高知市).

Kawamoto O, Michiue T, Ishikawa T, Maeda H. Myocardial immunohistochemistry of fatal arrhythmia and excited delirium. 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine. June 16, 2015, Fukuoka international congress center, Fukuoka city (Japan).

Michiue T, Kawamoto O, Chen JH, Ishikawa T, Maeda H. Postmortem serum and urinary cortisol levels as a stress marker with regard to the cause of death. 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine. June 16, 2015, Fukuoka international congress center Fukuoka city (Japan).

Chen JH, Kawamoto O, Michiue T, Ishikawa T, Maeda H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval. 9th International Symposium on Advances in Legal Medicine. June 16, 2015, Fukuoka international congress center Fukuoka city (Japan).

Ishikawa T, Michiue T, Kawamoto O, Seo. T, Matsushita S, Maeda H. Histopathology of the thyroid gland in mechanical

asphyxia. 92. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Sep 19, 2013, Saarbrücken (Germany).

〔図書〕(計 2 件)

Ishikawa T, Maeda H. Systemic Response to Trauma. In: Siegel JA, Saukko PJ, editors. Encyclopedia of Forensic Sciences, 2nd ed. Waltham: Academic Press. 2013; vol. 3, 2250 (47-53).

Ishikawa T, Maeda H. Hyperthermia and Hypothermia. In: Siegel JA, Saukko PJ, editors. Encyclopedia of Forensic Sciences, 2nd ed. Waltham: Academic Press. 2013; vol. 3, 2250 (139-145).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 隆紀 (ISHIKAWA, Takaki)
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号： 5 0 3 8 1 9 8 4

(2) 研究分担者

道上 知美 (MICHIE, Tomomi)
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号： 0 0 5 2 9 2 4 0

(3) 研究分担者

前田 均 (MAEDA, Hitoshi)
大阪市立大学・大学院医学研究科・名誉教授
研究者番号： 2 0 1 3 5 0 4 9