

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670348

研究課題名(和文)死亡時医学的検索を基盤とした医療関連死の危険因子探索

研究課題名(英文)Risk factor analyses of medical-related death based on the postmortem medical investigations

研究代表者

稲井 邦博 (INAI, KUNIHIRO)

福井大学・医学部・講師

研究者番号：30313745

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：これまで死のプロセスに着目した医療関連死の背景分析はなされていない。そこで死に至る重要な転帰(介在死因)に着目し医療関連死に関わる介在死因の探索を試みた。478病理解剖の後方視的解析で院内死亡に関わる38項目の介在死因が抽出され、1/3が潜在的に医療関連死に関わる介在死因であった。次にオートプシー・イメージング(Ai)における直接死因の究明精度を検証すると臨床診断より有意に高く、特に呼吸不全の診断に有用であった。Ai実施に伴うCT検査室の環境は、警察遺体の撮影で空中浮遊菌・真菌コロニーの増加、悪臭の上昇及び消臭時間の延長が認められた。今後当該科学データに基づく各種指針策定に活用予定である。

研究成果の概要(英文)：Few studies are analyzed about the medical-related death (MRD) focused on the processes of human death. We explored the intermediate causes of death (InCD) associated with MRD. In the 38 InCD of natural death-related factors, 13 of the InCD were identified as potent MRD. Regarding the effectiveness of postmortem CT as an alternative method for the determination of the immediate cause of death (ImCD) in hospitalized patients, an autopsy-based prospective study was performed. The ImCD was correctly diagnosed in 74% of the subjects using postmortem CT, which was significantly higher than the accuracy of clinical diagnosis. Additionally, we performed the environmental assessment of CT inspection room during postmortem imaging. The airborne microbes and the foul-smell levels were significantly higher in the forensic bodies than in the medical autopsies. These basic data will be utilized to establish the guidelines and safety manuals for preventing MRD and postmortem CT imaging.

研究分野：病理学

キーワード：リスクマネジメント 病理解剖 オートプシー・イメージング 医療関連死 環境調査

1. 研究開始当初の背景

医療関連死は院内死亡症例のカルテレビューから年間4万人(病死の約5%)と推定されている。病理学的に死亡のプロセスには、基礎疾患(原死因)がどのような経緯(介在死因)を経て、最終的に死亡に至る(直接死因)という3段階が存在する。しかし現状は医療関連死の推定発生数が原死因数と比較されているのみで、医療事故が死のプロセスのどこに関与するのかほとんど解明されていない。

2. 研究の目的

本研究の primary endpoint は、死のプロセスに着眼しそれに関連性の高い医療行為を探索して、基礎疾患別に医療事故死に繋がる危険な医療行為を抽出することである。具体的には、基礎疾患(原死因)からどのような経緯(介在死因)を経て死に至った(直接死因)のかを解析された死亡時医学検索(病理解剖、オートプシー・イメージング: Ai)結果と診療録を後方視的に検証し、基礎疾患別に死のプロセス上「重要な経緯・転帰」を意味する介在死因と関連する医療行為を探索する。

また病理解剖が実施できない施設で死因究明を進めるため、Ai で死因解析・死後経過時間推定が可能か解析する。さらに Ai 実施前後での撮影装置と撮影施設の環境測定を実施し、一般医療機関で安全に Ai を実施するための医療環境制御指針を策定する。

3. 研究の方法

(1) 病理解剖で明らかにされた死因と医療行為の関連性の検討

病理解剖は、原疾患(原死因)から死に至る重要な転帰(介在死因)と最終死因(直接死因)を、付随病変も関連づけて明らかにするため、通常解剖結果にはこれらの死因が明示されている。そこで2000年以降に病理解剖された約500例を対象に、基礎疾患ごとに介在死因を分類し、重要な転帰に繋がる状態や医療行為を抽出して分類して、死因と関連性の高い医療行為を明らかにする。

また2010年以降の病理解剖症例は、解剖前に Ai を実施している。これら症例の前向き解析では、Ai と病理解剖の直接死因一致率は法医学解剖の2倍を超えることが予測されている。これは院内死亡症例では、生前画像や臨床データが活用できるためと推定される。そこで病理解剖から得られる死因を Ai 並びに臨床死因診断と比較解析し、院内死亡症例の Ai による死因の正診率と診断可能な死因群を明らかにする。

(2) 遺体撮影に伴う撮影室・撮影装置の環境汚染の検討

院内死亡例の Ai は患者の死後短時間で撮影できるが、Ai を行わない理由の一つに遺体撮影に伴う施設汚染危惧が挙げられている。

一般にはスタンダードプリコーションを実施すれば撮影装置や撮影室の汚染は生じないとされているが、環境調査を実施して検証されていない。そこで Ai 撮影前後にエア

サンプラーを用いた空中浮遊菌の定量と菌種同定、継時的な悪臭レベルの定量と微粒子数計測を行い、環境汚染の程度を定量評価することで、Ai 実施に伴う環境汚染の程度を院内死亡、院外死亡毎に比較検証し、一般医療機関で安全に Ai を実施するための方策を策定する。

(3) 早期死後経過時間推定のための肺特異画像検出と成因解析

入院患者が夜勤帯に死亡し死後発見されることが多発してきており、医療安全上死因のみならず死亡時間の推定が重要になってきている。法医学領域では死後24時間以降の死亡時刻推定は多数の知見があるが、死後数時間以内は死剛や死斑の出現以外の推定は困難である。我々は Ai 画像が早期の死後変化として死後経過時間の推定に活用できる可能性が高いと推定している。そこで本学の Ai 施設が動物実験も施行できるという特性を生かし、組織構築がヒトと類似しているミニブタを利用し Ai 画像の変化を定量検討するとともに、肺胞血管内皮の組織変化を電子顕微鏡レベルで解析してその機序を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 病理解剖結果から抽出された疾患別介在死因の特徴

福井大学医学部附属病院で死亡し、病理解剖が施行された478例の病理解剖最終診断書と剖検依頼書に記載された診療記録と臨床診断から、症例ごとの原死因、介在死因、直接死因を抽出後に基礎疾患別に集積して疾患群ごとの死因経過の特徴を明らかにした。

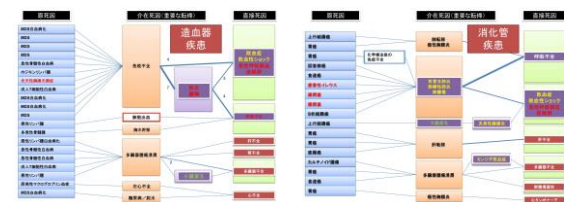


図1 造血器疾患と消化管疾患の死因経過

図1に造血器疾患と消化管疾患の死因経過を示す。造血器疾患の約半数は白血球減少や骨髄抑制による免疫不全を転帰として、最終的に2/3が感染症死した。一方、消化管疾患の約2/3は腫瘍転移を契機に、臓器不全で死亡する傾向にあったが、1/3は誤嚥などを契機とする呼吸器感染症で死亡するなど、疾患毎に違いが認められた。

次に478例を解析して介在死因を抽出すると、38種類の重要な転帰が認められた。本学の病理解剖は約2/3が悪性腫瘍でそのうち造

血器腫瘍が最も高頻度あるため、介在死因は腫瘍進展や免疫不全、化学療法・放射線治療に関する項目が目立つが、図2に示すごとく感染症、呼吸障害、大量出血など種々項目が抽出された。



図2 剖検解析から得られた介在死因

38種類の介在死因を8つのカテゴリーに集約して基礎疾患毎に頻度の高い介在死因を分類すると、図3に示すように基礎疾患毎の特徴が明らかになった。これらの情報は、死に繋がる潜在的リスクを病理学的解析から明らかにしたものであり、医療安全対策を構築する上で考慮すべき事項であると考えられた。当該研究成果は医療の質・安全学会学術集会で発表した。現在、論文執筆準備中である。



図3 基礎疾患毎に発生頻度の高い介在死因

次に病理解剖が実施できない施設で、Aiによる院内死因の死因究明を促進するため、これまで本邦で検討されていなかった院内死亡症例におけるAiの正診率とAiで診断可能な死因の特徴を病理解剖結果と比較検討した。Aiと病理解剖を実施した50例の前向き検討で、Aiにおける直接死因は74% (37/50)の症例で、病理解剖から得られる直接死因と合致した。この正診率を臨床医(主治医)が臨床情報から判定した直接死因の正診率と比較すると、Aiにおける直接死因の正診率は統計学的に有意に高値を示していた(74% vs 46%, p<0.01, 図4)。

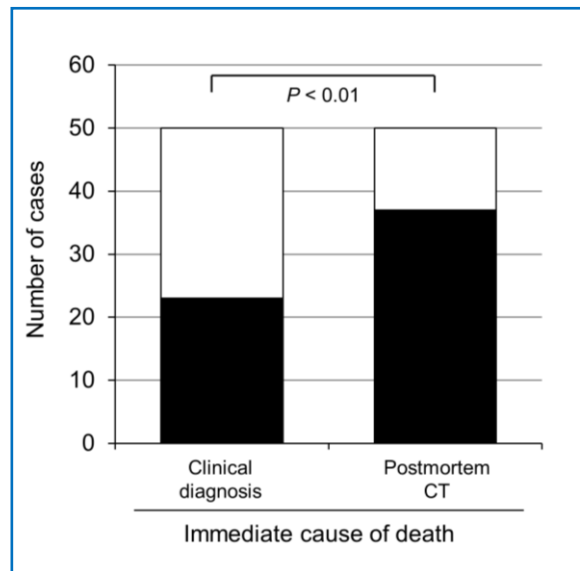


図4 Aiにおける直接死因の正診率

さらにAiにおいて正しく診断可能な直接死因の種類について検討すると、Aiは呼吸不全の診断で有意に秀でる(呼吸不全29/31 vs その他の死因8/19, p<0.0001)が、臓器不全の診断精度は有意に低下する(臓器不全3/9 vs その他の死因34/41, p<0.01)ことが明らかになった。

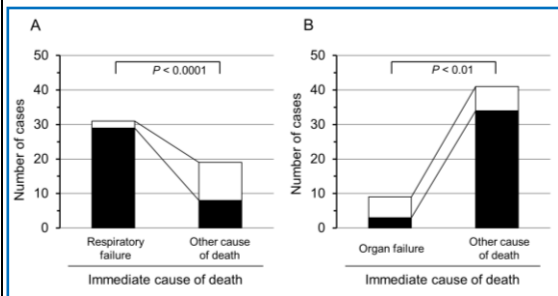


図5 Aiで診断可能な直接死因

ところで院内死亡症例においてAiで直接死因を診断するためのフローチャートは、現時点で用意されていない。そこで、診断フローチャートを作成して公開した。

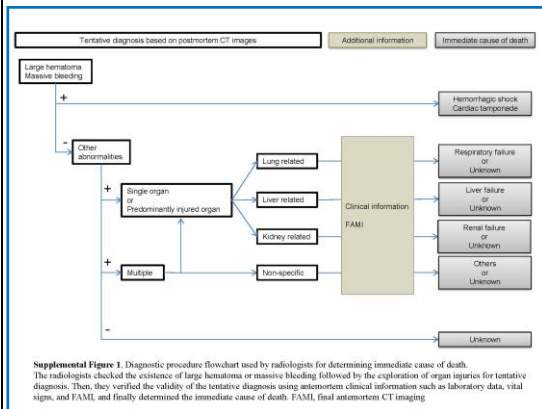


図6 院内症例用Ai診断フローチャート

Ai診断の研究成果と、フローチャートは

Virchows Archiv 誌に掲載された。

(2) 遺体撮影に伴う撮影室・撮影装置の環境汚染の検討

Ai は非破壊性に遺体の死因究明を可能にする検査方法であるが、多くの施設では臨床検査用 CT 装置を遺体撮影にも併用する必要があるため遺体撮影に伴う施設汚染が危惧され、それが普及を妨げるひとつの要因となっている。そこで、1年に亘り130遺体のAi撮影(病理解剖遺体28例、司法・新法解剖遺体102例)時に科学的な前向き環境調査を実施し、得られた結果から一般医療機関のCT装置を利用してAiを実施するためのガイドライン案を作成した。調査方法はエアサンプラーを用いた空中浮遊細菌・真菌コロニー数と菌種の変化、及び悪臭センサーによる悪臭ピーク値と消臭に要する時間を用いた。図7にAi撮影中の空中浮遊菌・真菌コロニー数を示す。

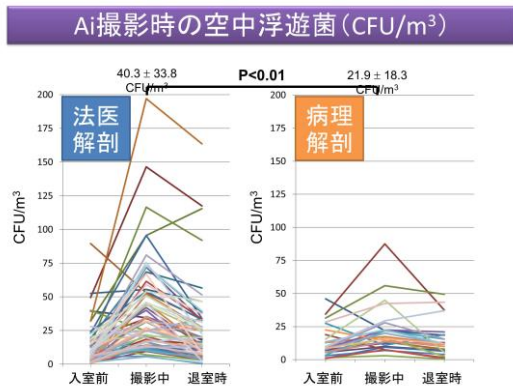
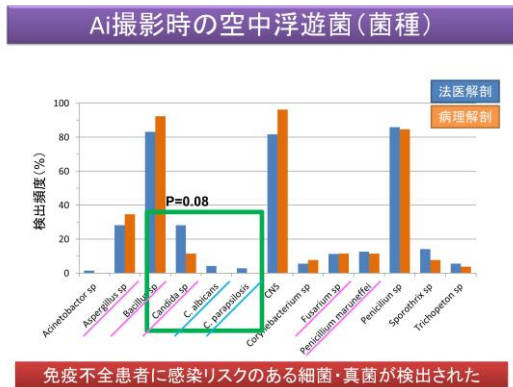


図7 Ai撮影中の空中浮遊菌

法医解剖症例のAi撮影時の空中浮遊菌は、 $40.3 \pm 33.8$  CFU/m<sup>3</sup>で、病理解剖症例の $21.9 \pm 18.3$  CFU/m<sup>3</sup>に比べ有意 ( $p < 0.01$ ) に増加していた。

採取されたコロニーを分離培養すると、ほとんどは常在菌であったが、免疫不全患者に病原性のある菌種も含まれ、とくにカンジダ類は法医解剖症例に分離される傾向にあった。



免疫不全患者に感染リスクのある細菌・真菌が検出された

図8 Ai撮影中の空中浮遊分離菌

次に悪臭センサーを用い、悪臭のピーク値並びに消臭までに要する時間を検討すると、悪臭ピーク、消臭までに要する時間のいずれもが、法医解剖症例で有意に増加し、その悪臭ピークは多くが環境省の制定している強いにおい～強烈な臭いに相当するレベルであった。

また、消臭までに要する時間は法医解剖症例  $28.5 \pm 38.5$  分、病理解剖症例  $2.3 \pm 9.8$  分と法医解剖症例で有意 ( $p < 1 \times 10^{-10}$ ) に延長していた。悪臭ピークと消臭までに要する時間の間には正相関が認められ、消臭には2時間以上を要することもあった。

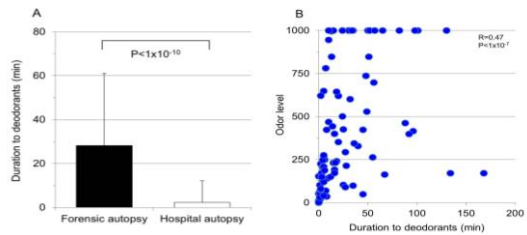


図9 悪臭ピークと消臭までの時間

これらの測定結果に基づいた、一般医療機関の診療用CT撮影装置を用いたAi実施ガイドライン試案を示す。

臨床用CTをAiに活用するガイドライン(試案)

	Ai専用CT装置	臨床用CT装置
検査ベッド	ディスボ耐水シート	ディスボ耐水シート
撮影時間 <sup>1)</sup>	病理遺体 常時可 <sup>1)</sup>	常時可 <sup>1)</sup>
	救急遺体 常時可 <sup>1)</sup>	常時可 <sup>1)</sup>
	警察遺体 常時可 <sup>1)</sup>	診療時間外 17:30~7:00(診療2時間前)
患者	想定外	標準予防策 マスク等(免疫不全症例)

<sup>1)</sup>Aiの実施時間や形態は、各実施機関により異なる

図10 Ai実施ガイドライン試案

臨床用CT撮影装置を用いてAiを実施する場合、入院患者のリスク低減のために標準予防策を徹底する他、免疫不全患者にはマスク着用等の感染対策を講じることが重要と考えられた。さらに、警察遺体(法医解剖・新法解剖、他)のAiでは悪臭対策として、診療時間外に限定するとともに、診療開始2時間前までに終了すべきと考えられた。

この研究成果は、オートプシー・イメージング学会学術総会、日本放射線技術学会(2016.4開催)で発表しCyPos賞を受賞した。現在、論文執筆中である。

(3) 早期死後経過時間推定のための肺特異面検出と成因解析

入院患者や老人施設で深夜死亡後に発見されることが多発している。そのため死亡時間の推定が重要になっているが、死後数時間以内は死剛や死斑の出現以外の推定は困難で

ある。死後数時間から肺の CT 値上昇が示され、死後時間経過に有用であることが推定されているが、その発生機序は明瞭していない。そこでミニブタを利用し Ai 画像の変化を定量化して検討するとともに、肺胞血管内皮の組織変化を電子顕微鏡レベルで解析した。

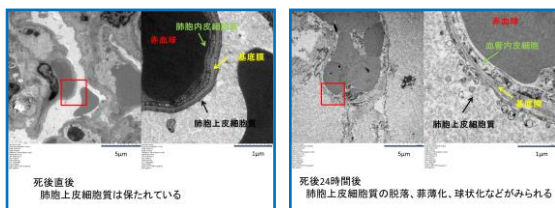


図 11 肺胞上皮の死後変化

図 11 に示すごとく、死亡直後の電子顕微鏡画像で肺胞上皮は基底膜と接しているが、24 時間経過後の肺胞上皮は断片化や剥離が認められ、これが肺胞内への液体流出の原因となり肺 CT 値の上昇に寄与すると考えられた。これを契機にブタの死後経過時間を推定する 8 カ所の特異点が抽出されており、ヒトへの応用が今後展開される予定である。

これらの研究成果は、オートプシー・イメージング学会学術総会並びに多元計算学シンポジウムで報告した。現在、連携研究者の下で論文執筆中である。

#### 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 14 件)

- ① Inai K, Noriki S, Kinoshita K, Sakai T, Kimura H, 他 3 名. Postmortem CT is more accurate than clinical diagnosis for identifying the immediate cause of death in hospitalized patients: a prospective autopsy-based study. *Virchows Arch.* 査読有, in press
- ② Koderu T, Arishima H, Kitai K, Kikuta K, Iino S, Noriki S, Naiki H. Utility of postmortem imaging system for anatomical education in skull base surgery. *Neurosurgical Rev.* 査読有, 38: 165-170, 2015.
- ③ Tsuji K, Tsuchida T, Kosaka N, Tanizawa A, Kimura H. Serial changes of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT findings in ischiopubic synchondrosis: comparison with contrast-enhanced MRI. *Hell J Nucl Med.* 査読有, 18: 66-67, 2015.
- ④ 宮永克也, 多保孝典, 林 秀樹, 千葉幸夫, 稲井邦博, 内木宏延. 肝下面から右殿部まで腹腔内外に腫瘍様浸潤を来した放線菌症の 1 例. *日本輪層外科学会雑誌.* 査読有, 76: 2582-2586, 2015.
- ⑤ 酒巻一平, 大槻希美, 稲井邦博, 上田孝典, 津谷 寛. イディオタイプ蛋白 / 尿酸ナトリウム結晶複合体ワクチンによる多発性骨髄腫に対する特異的免疫療法の検討 (臨床第 1 相試験). *痛風と核酸代謝.* 査読有, 39: 23-29, 2015.
- ⑥ 西島昭彦, 法木左近, 稲井邦博, 飯野哲, 木村浩彦. Ai 画像と解剖を活用した教育プログラムについて. *Innervision.* 査読無, 31: 56-59, 2015.
- ⑦ 稲井邦博, 法木左近, 島田一郎, 木村浩彦, 他 3 名. Ai から死後画像学への展望. *Innervision.* 47-50, 査読無, 2015.
- ⑧ 法木左近, 木下一之. 病理解剖からの新たな知見. *Innervision.* 査読無, 30: 44-46, 2015.
- ⑨ Inai K, Noriki S, Kinoshita K, Nishijima A, Sakai T, Kimura H, Naiki H. Feasibility of liver weight estimation by postmortem computed tomography images: An autopsy study. *Pathol Int.* 査読有, 65: 315-324, 2014.
- ⑩ Inai K, Noriki S, Iwasaki H, Naiki, H. Risk factor analysis for bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis: An autopsy study. *Virchows Arch.* 465: 109-118, 2014.
- ⑪ Tsuji K, Kishi S, Kimura H, 他 7 名, 10 番目. Evaluation of staging and early response to chemotherapy with whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging in malignant lymphoma patients: A comparison with FDG-PET/CT. *J Magn Reson Imaging.* 査読有, 41: 1601-1607, 2014.
- ⑫ Yamamoto T, Takeuchi H, Kinoshita K, Kosaka N, Kimura H. Assessment of tumor blood flow and its correlation with histopathologic features in skull base meningiomas and schwannomas by using pseudo-continuous arterial spin labeling images. *Eur J Radiol.* 査読有, 83: 817-823, 2014.
- ⑬ Tsuchida T, Morikawa M, Demura Y, Umeda Y, Okazawa H, Kimura H. Imaging the early response to chemotherapy in advanced lung cancer with diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared to fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. *J Magn Reson Imaging.* 査読有, 41: 1601-1607, 2014.
- ⑭ 稲井邦博, 法木左近, 西島昭彦. オートプシー・イメージングの現在と未来 (2) Ai の実態. *Medical Imaging Tech.* 査読有, 32: 302-306, 2014.

[学会発表] (計 10件)

- ① 稲井邦博, 法木左近, 岩崎博道. 死因究明時の感染症診断におけるオートプシー・イメージングの有用性. 第89回日本感染症学会総会. 2015. 4. 16, 京都市.
- ② 稲井邦博, 法木左近, 岩崎博道, 井隼彰夫, 内木宏延. 介在死因に着目した医療関連死の背景分析. 第10回医療の質・安全学会学術集会. 2015. 11. 21, 千葉市.
- ③ 稲井邦博, 法木左近, 木下一之, 坂井豊彦, 西島昭彦, 木村浩彦, 内木宏延. 院内死亡の直接死因究明におけるオートプシー・イメージングの有用性. 招待講演. 第104回日本病理学会総会. 2015. 5. 1. 名古屋市.
- ④ 稲井邦博, 西島昭彦, 飛田征男, 法木左近, 他3名. Ai-CT実施に伴うCT検査室の環境調査—調査結果—. 第13回オートプシー・イメージング学術総会. 2015. 8. 22. 東京都
- ⑤ 西島昭彦, 稲井邦博, 飛田征男, 法木左近, 他3名. Ai-CT実施に伴うCT検査室の環境調査—調査方法—. 第13回オートプシー・イメージング学術総会. 2015. 8. 22. 東京都.
- ⑥ 稲井邦博, 飛田征男, 岩崎博道. オートプシー・イメージングに伴うCT検査室の環境調査. 第31回日本環境感染学会総会・学術集会. 2016. 2. 19, 京都市.
- ⑦ Kido S, Hashimoto N, Hirano Y, Kim H, Kimura H, Noriki S, Inai K, Shouno H. Clinical applications of multidisciplinary computational anatomy to diagnosis - Progress overview FY2015 -. The 2<sup>nd</sup> International Symposium on the Project “Multidisciplinary Computational Anatomy”. 2016. 2. 12, Nagoya.
- ⑧ Martinez ME, Tokunaga Y, Mori T, Makino A, Noriki S, Inai K, Okazawa H, Kiyono Y. HPLC and HPLC-ESI-MS/MS methods for the determination of 2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose analogue. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2014. 2014. 10. 18, Gothenburg (Sweden).
- ⑨ Inai K, Noriki S, Naiki H, Iwasaki H. Bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis: A critical complication of sepsis/ARDS. International Conference on Antimicrobial Agents. 2014. 9. 5. Washington DC (USA).
- ⑩ 法木左近, 稲井邦博, 木下一之, 坂井豊彦, 西島昭彦, 木村浩彦, 内木宏延, 飯野 哲. Autopsy imaging を用いた教

育用系統解剖遺体の病理学的解析. 第12回オートプシー・イメージング学会学術総会. 2014. 8. 31. 札幌市.

- ⑪ 稲井邦博. オートプシー・イメージングから死後画像学への展望. 電子通信学会技術研究報告—技術テーマ・招待講演—. 2014. 5. 15. 名古屋市.

[図書] (計 1件)

- ① Noriki S, Inai K, Kimura H. Computational Anatomy, Springer, in press.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲井邦博 (INAI KUNIHIRO)  
福井大学・医学部・講師  
研究者番号: 30313745

(2) 研究分担者

法木左近 (NORIKI SAKON)  
福井大学・医学部・准教授  
研究者番号: 30228374

(3) 連携研究者

木村浩彦 (KIMURA HIROHIKO)  
福井大学・医学部・教授  
研究者番号: 10242596

井隼彰夫 (IHAYA AKIO)  
福井大学・医学部・名誉教授  
研究者番号: 70142841