

厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

(分担)研究報告書

臓器提供施設内における臓器提供システムに関する研究

分担研究者 横田 裕行 日本医科大学

研究協力者	有賀 徹	昭和大学医学部救急医学
	豊田 泉	昭和大学医学部救急医学
	石松 伸一	聖路加国際病院救急部
	今西 智之	市立川崎病院脳神経外科
	大庭 正敏	古川市立病院脳神経外科
	大浅 貴朗	福岡徳州会病院脳神経外科
	久保田 稔	日本医科大学多摩永山病院
	菅 貞郎	東京歯科大学市川総合病院脳神経外科
	北原 孝雄	北里大学医学部救命救急医学
	久志本 成樹	日本医科大学高度救命救急センター
	塩野 茂	大阪府中河内救命救急センター
	園生 雅弘	帝京大学医学部神経内科
	庄田 基	藤田保健衛生大学医学部脳神経外科
	進藤 健次郎	由利組合総合病院脳神経外科
	田中 秀治	杏林大学医学部救急医学
	中北 和夫	国立南和歌山病院脳神経外科
	西山 謹吾	高知赤十字病院救命救急センター
	丹羽 潤	市立函館病院脳神経外科
	広瀬 保夫	新潟市民病院救命救急センター
	前川 剛志	山口大学医学部高度救命救急センター
	松山 武	奈良県立医科大学救急医学
	矢崎 誠治	日本大学駿河台病院救命救急センター

研究要旨

平成13年度に当研究班は円滑な脳死下臓器提供に向けて現行のシステムの問題点を検討した。その中で現在脳死判定ができない症例の存在が指摘された。そのような場合でも脳循環停止の確認と電気生理学的検査を組み合わせることで、判定が可能であるかを検討した。その結果、視力、あるいは聴力障害を有する場合であっても補助検査を使用することによって判定可能であると考えられた。今後さらなる症例の蓄積が期待される。

A. 研究目的

平成9年10月の「臓器の移植に関する法律」1)(以下、法律と略する)の施行以来、現在までに(平成14年11月20日)22例の法律に基づいた脳死下臓器提供がなされている。法律に基づいた臓器提供の手順、特に脳死判定やその後の対応に関しては「法律の運用に関する指針」2)(以下ガイドラインと記載)に詳細に記載されているが、それらの手順から逸脱すると臓器提供施設は社会的な批判を受けることになる。一方で、法律やそのガイドライン等で規定されている一連の手順を遵守すると、臓器提供者家族からの意志表示カード呈示から臓器摘出術終了まで極めて長時間を必要とし、また外傷や疾病により現在の判定基準では脳死判定ができず、生前意思を反映できない場合も存在する。そこで、これらの問題点を平成13年度の当研究班では過去16例の脳死下臓器提供事例を後方視的に検討し、脳死下臓器提供に対するガイドライン等、あるいはこれらでは規定されていないものの慣例にて行われる手順等の問題点について検討した。その結果、7つの提言を行ったが、その中で従来の脳死判定基準では判定が不可能な症例でも判定が可能な脳死判定法を考慮しなければならない旨を強調した。現在、脳死判定の際に使用される厚生省脳死判定基準は各種疾病や鼓膜損傷、頸髄損傷、視力あるいは聴力障害を有する際には脳死判定基準における脳幹反射を検査することが不可能であるために、脳死判定はできない。

実際、日本臓器移植ネットワークの資料によると臓器提供意思表示カードの提示があった560件中、脳死下臓器提供を希望していたのは345件であったという。その中で脳死下臓器提供が行われたのは21件(資料は平成14年9月末)であったが、なんらかの理由で臓器提供にいたらなかった事例の中で「脳死判定基準を満たさず」が25件存在した。その中で、視力障害や鼓膜損傷、その他臓器提供候補者の要因で脳死判定ができなかった事例が7例存在したという。このような場合は提供者の意志に反して脳死判定が出来ず、臓器提供が

できなかつた事例と考えられる。すなわち、現行の臓器提供システムは臓器提供に関する個人の意志は尊重されなければならないという法律にも合致しないことになる。

そこで今年度はこのような判定困難な症例に対して、現在の医療水準を考慮しつつ脳循環検査や電気生理学的検査などの補助検査を施行することで脳死の判定が可能であるか否かを検討することを目的とした。

B. 研究方法

過去、法律に基づいた脳死判定を施行し、脳死下臓器提供を経験した施設、あるいは今後その可能性が高いと考えられる施設から直接脳死下臓器提供にかかわった医師や脳死下臓器提供に関与する可能性が高いと考えられる医師(研究協力者)、電気生理学を専門とする神経内科医、及び臨床検査技師計21名を研究協力者とした。

これら研究協力者施設において脳死と診断された64例の聴性脳幹反応(auditory brainstem response:ABR)、短潜時体性感覚誘発電位(short latency somatosensory evoked potencial:SSEP)所見を検討した。さらに、意識障害を有するものの脳死ではない症例(非脳死例)75例のARR, SSEP所見を比較検討した。また、過去の文献や臨床神経学的な見地から電気生理学的検査、特にABR、SSEP、および脳循環検査の組み合わせで補完可能な脳幹反射があるか否かを検討し、従来では脳死判定ができなかつた症例の中で上記補助検査を使用すると、どのような場合に脳死判定が可能であったかを検討した。

最終的に厚生省脳死判定基準にて脳死と診断された症例におけるABRやSSEP所見を検討するためにABRとSSEP検査法は以下のごとくに行った。すなわち、ABRは鼓膜損傷がないことを確認した後、日本光電製Neuropack Σ を使用し、両耳同時刺激で測定感度 $10 \mu\text{V/div}$ 、フィルタ帯域 $50 \sim 3000\text{Hz}$ 、加算回数4000回、刺激頻度 15Hz で行った。音圧は 100dB のクリック音とした。電極は Cz(前額正中部)、Ai(音刺激と同側の耳朵)、Ac(音刺激

と対側の耳朶)、接地電極を Fpz に置き、モニターは Cz-Ai、Cz-Ac とした 3)。

SSEP も同様に日本光電製 Neuropach Σ を使用し、測定感度 $10 \mu\text{V}/\text{div}$ 、フィルタ帯域 5-2000Hz、加算回数 1000 回、刺激頻度 5Hz で左右の正中神経を刺激して測定した。電極は P9、P13、N18、N20 が同定しやすいように C2s(第2頸椎)、CPc(左刺激では C4 と P4 の中間、右刺激では C3 と P3 の中間)、Cpi(CPc の対側)、Fz、REF(刺激対側の Erb 点)、C2s(第2頸椎棘突起上)、Ai を選択し、モニターは第1チャンネルを CPc-Fz、第2チャンネルを CPc-REF、第3チャンネルを Cpi-Ai、第4チャンネルを Cpi-C2s とした(図1a)。

ABR、SSEP とともに左右それぞれ 2 回毎の評価を行った。

C. 研究結果

1) 脳死症例の ABR、SSEP 所見

非脳死例の ABR では脳死症例と区別できない所見、すなわち無反応、あるいは I 又は II 波が出現した症例がそれぞれ 7 例、11 例、計 18 例存在した。一方、SSEP の N18 は残存脳幹機能の検出において高い特異性を有していた。すなわち、非脳死例の大半で保たれ、脳死例の全例で消失していた。一方、非頭部基準電極誘導 P13/14 は脳死でも低振幅で残存する例が多く、特異性に問題があった。しかし耳朶基準電極誘導 P13/14 は特異性は高いが、脳死でも残存する例がごく一部見られた(表1)。すなわち、これら SSEP の所見では脳死判定の際にその重要性が既に認識されている ABR と比較して、より高い特異性を有していた。

D. 考察

1) 脳死症例の ABR、SSEP

ABR は脳幹機能を客観的な数値で示すことが可能な電気生理学的検査で、各種原因による高度意識障害患者の予後判定として以前から注目されてきた。脳死判定においても厚生省脳死判定基準に必須検査ではないがそ

の有用性が述べられている 4)。また、脳死下での臓器提供を前提とした法律に基づく脳死判定においても施行すべき検査として位置付けられている。ABR は音刺激による聴覚伝導路の誘発電位で、聴神経と脳幹背側の聴覚伝導路に由来する電位で、中部脳幹(延髄上部から橋)から上部脳幹(中脳)の機能を反映するが 2)、延髄機能は評価できない欠点を有している。脳死症例における ABR 所見の詳細は脳死判定基準の補遺 5)に記載されている。すなわち、多くの症例では I 波以降全て消失するものの、I 波及び II 波が残存する場合も報告されている。I 波、あるいは II 波が一部残存する理由は、これらの電位が外頸動脈の分枝からも栄養される聴神経を起源とするからである。しかし残存していた I、II 波も脳死後は経時的に消失することが知られている 6)。しかし、延髄機能を評価することはできないので脳幹全体の機能評価は不可能である。

一方、正中神経刺激による SSEP は前腕から大脳皮質感覚野に至る深部感覚路を電気生理学的に評価する検査法であるため、その神経路に沿って様々な波形が検出される(図2)。今回、当研究班は腕神経叢由来の P9、延髄楔状束核由来の N18、内側毛帯、一部下部頸髄由来の P13、体性感覚野由来の N20 に注目し、これらの電位を同時に同定できるモニターから脳死判定における有用性を検討した。脳死であっても脊髄の血流は保たれ、脊髄機能は維持される 7)。したがって、脳死症例であっても P9 は描出されるので正中神経に有効な刺激がなされ、頸髄損傷が否定されればその刺激が少なくとも腕神経叢から頸髄に達していることが確認される。すなわち、それ以降の電位が消失している場合は、消失した電位の部分で高度脳幹機能障害と判断される 8-10)。なお、P13 は頸髄後索由来の電位と混じて P13/14 として描出されることが多く、その解釈には注意が必要である。したがって、モニター(CPc-Ai など)の工夫により P13/14 が脳幹起源なのか、頸髄後索起源の電位を含んでいるか検討が必要と考える。よって当研究班としては脳死診断に補助検査として SSEP を用いる際には脳幹由来の電位を評

価しやすい以下のモンタージュを推奨する。すなわち、第1チャンネルを CPc-Fz、第2チャンネルを CPc-REF、第3チャンネルを Cpi-Ai、第4チャンネルを Cpi-C2s とする(図1b)。

ABR と SSEP の脳幹における神経路はいずれも背側で近接している(図3、4)。したがって脳幹背側の電気生理学的機能評価という目的では、両検査は相互に補完できる可能性を有している。さらに SSEP は P9 が脳死判定後も出現するため、有効な刺激が頸髄から脳幹に作用していることを検証することも可能である3)。

図5は 79 歳、男性例であるが脳梗塞より脳死に至った症例である。脳死判定時の ABR は全波とも消失し、前述のように聴力障害の既往は有していないため聴覚路における脳幹機能は廃絶していると判断できる。しかし、聴神経障害の既往が不明の場合は脳幹機能の評価は困難である。一方、SSEP では P9 を認めるので、聴神経障害の有無に関わらず頸髄損傷がなければ下部脳幹に有効な刺激が伝達されたことが確認できる。しかも本例では、N18 や P13 以降の電位が認められないことから下部脳幹の延髄を含めた広範な脳幹障害と診断することが可能である。

このように SSEP は高度聴力障害や外傷による鼓膜損傷を有する場合であっても脳幹背側の機能を評価することが可能である。さらに、モンタージュの工夫により ABR では評価ができない延髄の機能を把握できることから脳死判定においては極めて有力な補助検査であると考えられる。厚生省脳死判定基準 11,12) では7つの脳幹反射の消失が必須検査として位置づけられているが、頭蓋底骨折等にて聴神経が損傷されていたり、鼓膜損傷を有する症例では眼球頭反射や前庭反射を検査すること自体が不可能であり、このような症例では脳死判定ができないのが現状である。しかし、聴神経障害の有無に関わらず脳幹機能の評価が可能で SSEP は頸髄損傷を合併しない限り、脳幹機能を客観的に評価することが可能である。また、前述のように脳幹部の神経路が ABR と近接しているため、ABR を補完できると考えられ。

一方、頸髄損傷を有する際には SSEP は評価不能となる。頸髄損傷の際には頸部を回旋して検査する眼球頭反射は検査することが出来ないが、本反射と神経路が類似している前庭反射と ABR を組み合わせることで眼球頭反射を補完できると考える(後述)。

2) 補助検査と脳死判定

厚生省脳死判定基準は全ての検査が施行可能として作成されている。したがって、いずれかの項目が検査できない症例では脳死判定をすることはできない。このような事態への医学的対応法として平成 11 年度厚生省研究班「脳死判定上の疑義解釈に関する研究班」6)は理論上3つの対応策を記載している。すなわち、他の脳幹反射による補完法、補助検査による補完法、2回の判定間隔を長くする方法である。他の脳幹反射の検査としては諸外国の基準にある瞬目反射、下顎反射、眼瞼反射などの脳幹反射が参考になる。しかし、厚生省脳死判定基準の脳幹反射が検査不能な場合、瞬目反射、下顎反射、眼瞼反射などの脳幹反射も検査不能なことが多く、十分な補完法とはなり得ない。また、2回の判定間隔を延長する方法も脳幹反射自体を補完することへの理論的根拠は乏しいと考えられる6)。したがって、補完法としては補助検査を用いた方法が最も現実的である6)。脳死判定基準に含める可能性のある検査は電気生理学的検査、脳循環検査の2つが存在する。電気生理学的検査としては脳波と誘発電位が広く使用されている。厚生省脳死判定基準では脳波は全脳死の立場から必須項目に入っている。したがって、補助検査として有力なのは脳循環検査と誘発電位検査で、前述の「脳死判定上の疑義解釈に関する研究班」報告書にも特に ABR と SSEP の有用性が記載されている6)。

・脳循環検査の有用性

脳死診断において脳循環の停止は golden standard と考えられているが 13)、厚生省脳死判定基準が公表された昭和 60 年当時では、現在施行可能な脳循環検査の多くは必ずしも臨床の現場で容易に行えるものではなかった。

しかし、現在脳循環の評価としては脳血管撮影(DSAを含む)、SPECT(single photon emission CT)やPET(positron emission tomography)、Xe-CT(stable Xenon-enhanced CT)、経頭蓋骨ドプラー、MRA、Dynamic CTなどが存在する。それぞれの検査法で脳循環停止の所見はすでに確立されている。すなわち、脳血管撮影においては内頸動脈と椎骨動脈のレベルで造影剤が停滞し、ガレン大脳静脈、直静脈洞などが描出されなければ脳の機能を保つための十分な血流が確保されていないと判断される(14,15)。脳死のSPECT所見は頭蓋内に血流が認められない”empty skull sign”を呈する(6)。Dynamic CTでは脳血管撮影同様にウィルス輪以遠の末梢動脈が描出されず、静脈洞などの静脈灌流が全く見られなければ脳機能を保持するための血流が存在しないものと判断される(16)。脳死のMRI所見はテント切痕ヘルニア、小脳扁桃ヘルニア所見の他に頭蓋内flow voidの消失、皮髄境界の不明瞭化、造影MRIでは閉塞動脈の増強効果(intravascular enhancement sign)、頭蓋外組織の増強効果(hot nose sign)を示す(17)。MRAでは脳血管撮影と同様に脳血流の停止所見が得られる。

脳血流が一定時間以上停止すれば脳細胞が死滅することは明かである(18-22)。有賀は放射線診断学の手法により有効な脳血流がすでに失われていることが示されれば、脳死の補助検査としては十分であると主張している。実際、いくつかの国では脳循環停止の確認が脳死判定の補完的検査法として行われている。

・補助検査が補完し得る脳幹反射

世界的に最も厳格な基準の一つと評価されている厚生省脳死判定基準は、脳死の必要条件を集積することで作成された。この手法は諸外国の判定基準作成においても同様である。しかし、必要条件をいくら集積しても理論的に十分条件には成り得ない。また、脳死判定基準は医学的妥当性の他に再現性、侵襲性、検査自体の普及度、簡便性、経済性を考慮したものではない。

一方、脳細胞が死滅し得るに十分な時間の脳循環停止を診断することは前述のごとく脳死診断のgolden standardである(13)。この場合、一回の検査だけでは脳血流停止時間が不明であるとの議論も生じるが、一回の測定でも臨床経過から考えて脳細胞が死滅するに十分な時間、脳血流が停止していたと判断することは経験のある医師は可能であろう。しかし、それが困難な場合はやはり2回の脳血流評価から十分な時間の脳血流停止を確認することが必要と考える。

このような立場から考えると脳死判定は脳循環停止だけを確認すれば良いことになるが、脳死の概念を考慮する際には脳死臨調の報告に盛り込まれているように社会、すなわち一般国民の感情を考慮に入れなければならない。一部、外国にて行われているように(表2)脳循環停止を確認することのみでの脳死判定は本邦では社会的な合意を得ることは困難であろう。しかし、患者の事情で一部の脳幹反射が検査できないときには脳循環検査とABR、あるいはSSEPを組み合わせることで検査不能な脳幹反射を補完することは理論的にも可能であると考える。

すなわち、ABRとSSEPはその検査可能な神経路から鑑みて補完できる脳幹反射があるからである。脳死判定基準の脳幹反射は中脳から延髄機能を評価するものであり、対光反射は大脳下面から中脳背側、正中部の機能を(図6)、角膜反射は三叉神経、顔面神経が関与し橋・延髄移行部背側、正中部機能を評価している(図7)。眼球頭反射、及び前庭神経は前庭神経、眼球運動神経である動眼神経、滑車神経、外転神経が関与し、延髄上部と橋正中部から中脳背側、正中部の機能を評価するものである(図8)。また、咽頭反射と咳反射は延髄機能を評価している(図9)。毛様脊髄反射は脳幹反射の一つとして脳死判定基準に網羅されているが、三叉神経脊髄路核(延髄～脊髄)、脊髄側核の交感神経ニューロンの機能を評価している(図10)。以上より、脳循環検査とARB、SSEPの組み合わせで補完できる脳幹反射の組み合わせを検討してみた(表3)。

前述のように脳死判定の各検査項目は脳死の必要条件の集合である。同様に ABR, SSEP 所見も必要条件である。しかし複数の必要条件が同時に満たされ、しかも経時的に行った2回の検査で同様な所見である場合には不可逆的脳機能不全と定義される脳死と診断することは合理的であると考える。さらに強調しておかなければならないことは、脳死を診断する際には、「画像診断等により原疾患が確実に診断され、現在行いうる全ての適切な治療をもってしても回復の可能性が全くないと判断される」という前提条件を患者は既に満たしていることである。したがって、脳幹反射で評価できない特定部位の機能残存、それによる脳幹反射や ABR, SSEP における偽陰性の可能性は、過去の本邦における膨大な脳死判定事例の蓄積や前述の当研究班結果からも否定できるものである。実際、脳死判定基準の補遺 5)にも「顔面神経麻痺や鼓膜の損傷があつて検査できない場合であっても、脳死を判定する必要があれば、それに代わるものとして、例えば誘発電位などの補助検査は有意義で、補助検査を加えて総合的に脳死判定をすることも可能であろう」と記載され、補助検査の有用性を示唆している。

ちなみに非脳死昏睡例における各種脳幹反射と ABR, SSEP の所見を比較したのが表4である。非脳死昏睡例における各種脳幹反射の感受性(脳幹反射が陽性と判定された患者数/総患者数)は74.6 28.8%で、であった。一方、ABR, SSEP においては77.9 86.8%と明らかに高値であった。さらに、各種脳幹反射や自発呼吸と ABR, SSEP の誘発電位所見を比較してみると(表5)、脳幹反射や自発呼吸が陽性と判断された場合、ABR, SSEP における脳幹起源の電位が記録されたのは90.9 100%であった。特に、咽頭反射、角膜反射、前提反射、眼球頭反射、脊髄毛様反射では100%の相関を示していた。逆に、各種反射や自発呼吸が消失しているにもかかわらず誘発電位が記録されたのは31.3 90.9%であった。これらの事実は脳幹機能を判定する際に、各種脳幹反射より誘発電位が優れていることを示している。

・対光反射が評価できない場合

視力障害や外傷により眼球、視神経、動眼神経損傷等を生じた場合がこれに相当する。対光反射に神経路である大脳下面から中脳背側、正中部の機能は意識レベル、脳波、ABRにて評価可能である。健常人では一側対光反射で両側脳幹機能の評価が可能であるが、一側の対光反射が可能な際には同側で行い、評価できない側の対光反射の補完法としてABRを両側で施行する。両側対光反射ができない場合は ABR を両側で施行し、さらに脳循環検査を施行する。ABR だけでは中脳腹側の機能が評価できないので、脳循環停止から同部位の機能停止を確認するものである。

・角膜反射が施行不能な場合

眼球損傷、眼瞼損傷や義眼などがこれに相当すると考える。神経路は橋・延髄移行部背側、正中部に存在する。一側の角膜反射が可能な際には同側で行い、評価できない側の角膜反射の補完法として ABR, SSEP を両側で施行する。両側角膜反射ができない場合は ABR, SSEP を両側で施行し、さらに脳循環検査を施行する。ABR, SSEP だけでは脳幹腹側の機能が評価できないので、脳循環停止から同部位の機能停止を確認する。

・眼球頭反射が施行不能な場合

眼球損傷、義眼、頸髄損傷などの場合、本反射は施行、あるいは評価が出来ない。本反射の神経路は前庭反射とほぼ同様なので(本反射では頸部深部知覚路も関与)、それぞれの検査がお互いに補完可能である。眼球損傷や義眼の場合は前述の対光反射や角膜反射の評価も不能であるので ABR, SSEP、あるいは脳循環検査が必要となる。また、頸髄損傷の場合は SSEP の信頼性がなくなるので ABR を施行することが必要である。

・前庭反射が施行不能な場合

前述のように眼球頭反射と神経路は類似しているので、理論的には相互の反射を補完で

きる。本反射が施行できないのは外耳道の異常、鼓膜損傷、内耳障害等であるが、このような場合は ABR の信頼性もなくなる。一側で前庭反射が検査不能の場合には他側で通常どおりに施行し、一側の ABR と両側 SSEP を施行する。また、両側とも検査ができない場合には、さらに脳循環検査を追加し、脳幹腹側の機能停止を確認する。なお、眼球や高度眼窩損傷でも本反射の評価はできないが、その際には眼球頭頭反射、角膜反射、対光反射の評価も不能なので、現時点で脳死判定は見合わせざるを得ない。

・咽頭反射が施行不能な場合

重篤な口腔内損傷等が相当するが、実際は稀であると考え。また、後述の咳反射と神経路は類似しており、それぞれの反射を補完できると考える。延髄機能は無呼吸テストで最終的に確認されるが、脳死判定の最後に施行されるべき検査なのでその前に SSEP で延髄機能の確認をすべきである。同時に咳反射の評価が出来ないときには延髄腹側の機能停止を脳循環停止により確認すべきである。なお、ABR で延髄機能の評価することは困難である。

・咳反射が施行不能な場合

重篤な気管損傷等が相当するが、実際は稀であると考え。前述の咽頭反射と神経路は類似し、それぞれの反射を補完できる。咽頭反射ができない場合と同様に SSEP で延髄機能の確認をする。同時に咽頭反射の評価が出来ないときには脳循環停止を確認すべきである。

・毛様脊髄反射が施行不能な場合

神経路は三叉神経脊髄路核(延髄～脊髄)、脊髄側核の交感神経ニューロン、さらに動眼神経と広範囲に及ぶが、特定の脳幹レベルの指標とは成らない。また、脳死状態の患者では瞳孔は既に散大しているので検査自体の信頼性にも疑問がある。そのような意味から諸外国の脳死判定基準の中には網羅されていないものも存在する。本検査が施行できない

状況は義眼や眼球損傷等であるが、両側の ABR, SSEP を施行することで補完できると考える。

・上述以外の複数の脳幹反射が施行不能な場合

上記以外の脳幹反射が複数同時に検査できない際には ABR や SSEP を施行しても脳幹腹側の評価は不十分と考えられる。したがって、ABR と SSEP を施行してもそれらの検査を全て補完することはできない。そのような場合であっても脳循環測定を施行すれば不可逆的脳機能不全である脳死診断は可能であると考えるが、前述のごとく脳循環測定のみでの脳死判定が本邦でどれほど社会に受け入れられるかは今後さらに議論が必要と考えられ、当研究班では言及することは避けた。

本報告書の目的はわが国の脳死判定をより複雑にすることを意図したものではなく、患者側の要因により従来からの厚生省脳死判定基準で判定できないような場合であっても、補助検査を利用することで判定可能である可能性を考察することを意図したものである。外傷や疾病により脳幹反射が評価できないために、生前意思を生かせず脳死下臓器摘出が出来なかった事例が存在することを考えると本報告書の意義はあるものと考え。

E. 結論

外傷や疾病により厚生省脳死判定基準、とくに脳幹反射の一部が施行できない場合であっても以下の補助検査を施行することで脳死判定が可能であることが示唆された。

1, 光反射が評価できない場合

一側の対光反射が可能な際には同側で行い、評価できない側の対光反射の補完法として ABR を両側で施行する。両側対光反射ができない場合は ABR を両側で施行し、さらに脳循環検査を施行する。

2, 角膜反射が施行不能な場合

一側の角膜反射が可能な際には同側で行い、評価できない側の角膜反射の補完法として ABR, SSEP を両側で施行する。両側角

膜反射ができない場合は ABR, SSEP を両側で施行し、さらに脳循環検査を施行する。

- 3, 眼球頭反射が施行不能な場合
眼球損傷や眼窩の損傷を有する場合は対光反射、あるいは角膜反射 ABR, SSEP を施行し、脳循環停止を確認する。頸髄損傷の場合は SSEP の信頼性がなくなるので ABR を施行することが必要である。
- 4, 前庭反射が施行不能な場合
一側で前庭反射が検査不能の場合には他側で通常どおりに施行し、一側の ABR と両側 SSEP を施行する。また、両側とも検査ができない場合には、さらに脳循環検査を追加し、脳幹腹側の機能停止を確認する。
- 5, 咽頭反射が施行不能な場合
SSEP で延髄機能の確認をすべきである。同時に咳反射の評価が出来ないときには延髄腹側の機能停止を脳循環停止により確認すべきである。
- 6, 咳反射が施行不能な場合
咽頭反射ができない場合と同様に SSEP で延髄機能の確認をする。同時に咽頭反射の評価が出来ないときには脳循環停止を確認すべきである。
- 7, 毛様脊髄反射が施行不能な場合
両側の ABR, SSEP を施行することで補完できると考える。
- 8, 上述以外の複数の脳幹反射が施行不能な場合
上記以外の脳幹反射が複数同時に検査できない際には ABR や SSEP を施行しても脳幹腹側の評価は不十分と考えられる。

F. 研究発表

1, 論文発表

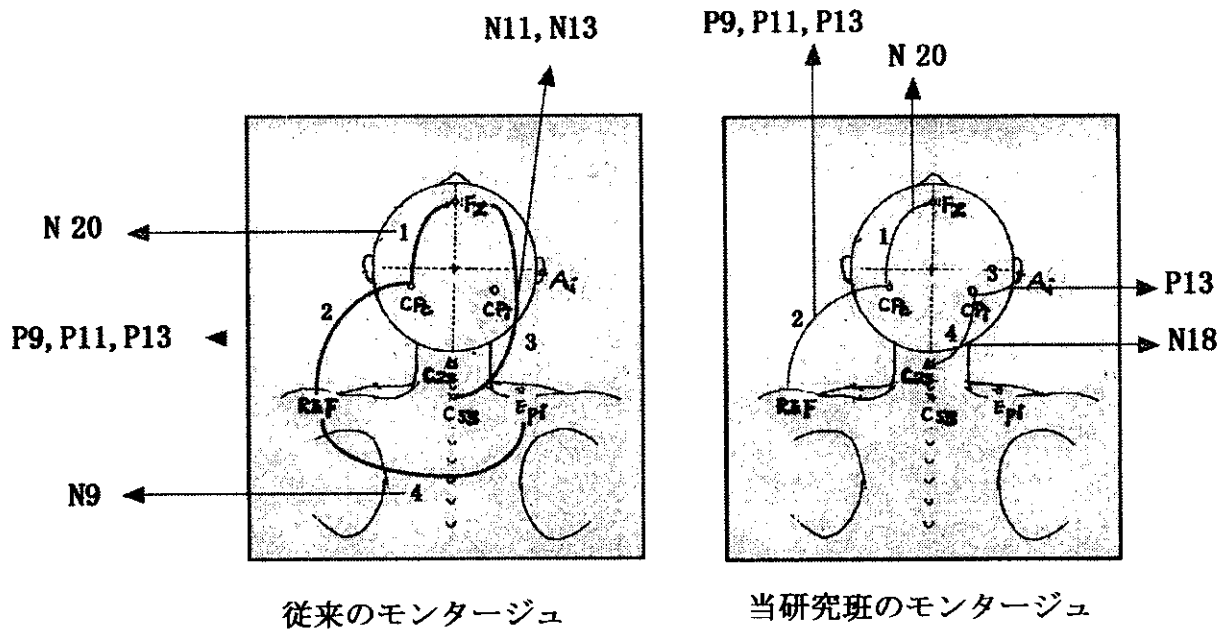
- 1) 大塚敏文:平成9年度厚生省厚科学研究特別研究事業「臓器移植へむけた医療施設の整備状況に関する研究」

- 2) 横田裕行、黒川顕、山本保博:厚生省脳死判定基準による脳死判定の進め方救急医学 22:75-759,1998
- 3) 横田裕行:脳死判定法 新・図解日常診療手技ガイド Medical Practice 18:234-240, 2001
- 4) 横田裕行、黒川顕、山本保博:わが国における脳死の発生と臓器提供者の登録救急医学 24:1765-1768, 2000
- 5) 山本保博、横田裕行:日本臨床麻酔学会第21回大会(2001年10月18日)シンポジウム(臓器移植と手術室):臓器提供サイドからみた臓器摘出手術の問題点
- 6) 山本保博、小井土雄一、横田裕行、山本保博:第37回日本移植学会総会(2001年12月15日)
- 7) 横田裕行(主任研究報告書):厚生労働省ヒトゲノム・再生医療等研究事業 2001,
- 8) 横田裕行(分担研究報告書):厚生労働省ヒトゲノム・再生医療等研究事業 2001,
- 9) 横田裕行、黒川顕、山本保博、野手洋治、小井土雄一、久志本成樹、松園幸雅:臓器提供施設からみた臓器提供手順の問題点 日本救急医学会雑誌 13: 73-77,2002

G. 参考文献

- 1) 臓器の移植に関する法律、平成9年7月16日、法律第104号
- 2) 臓器の移植に関する法律の運用に関する指針(ガイドライン)、平成9年10月8日、健医発第1329号
- 3) 横田裕行、久野将宗、上笹宙、中野渡雄一、直江康孝、弥富俊太郎、加地正人、畝本恭子、黒川顕、久保田稔、山本保博:脳死判定における短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)の意義、日本臨床救急医学会雑誌印刷中
- 4) 臓器の移植に関する法律 平成9年7月16日 法律第104号
- 5) 竹内一夫、武下浩、高倉公朋、、島菌

- 安雄、半田肇、後藤文男、間中信也、塩貝敏之:脳死判定基準の補遺 日本医師会誌 1991;105:525-46
- 6) 厚生省「脳死判定上の疑義解釈に関する研究班」平成 11 年度報告書 脳死判定上の疑義解釈 日本医師会誌 2000;124:1813-26
- 7) 畑中裕己、園生雅弘:正中神経 SEP N18 成分の脳死診断における有用性 臨床脳波 2000;42:370-6
- 8) 柿木隆介、柴崎浩、尾崎勇、園生雅弘、辻貞俊:短潜時体性感覚誘発電位、日本脳波と筋電図 1998; 26:192-194
- 9) Anziska BJ, Cracco RQ:short latency somatosensory evoked potentials in brain dead patients. Arch Neurol 1980;37:222-225
- 10) Wagner W:scalp, earlobe and nasopharyngeal recordings of the median nerve somatosensory evoked P14 potential in coma and brain death:detailed latency and amplitude analysis in 181 patients. Brain 1996;119:1507-1521
- 11) 厚生省脳死に関する研究班:厚生省科学研究費 特別事業脳死に関する研究班 59 年度研究報告書(上). 日本医事新報 1985;3187:104-6
- 12) 厚生省脳死に関する研究班:厚生省科学研究費 特別事業脳死に関する研究班 59 年度研究報告書(下). 日本医事新報 1985;3188:1124-40
- 13) Paolin A, Manuali A, di Paola F : reliability in diagnosis of brain death. Intensive Care Med 1996;22:836-837
- 14) Braun M, Ducrocq X, Hout JC : intravenous angiography in brain death; report of 140 patients. Neuroradiology 1997;39:400-405
- 15) Vante K, Nakstad P, Lundar T : digital subtraction angiography in the evaluation of brain death; a comparison of conventional cerebral angiography with intravenous and intraarterial DSA. Neuroradiology 1985;27:155-157
- 16) Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D: diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. Am J Neuroradiol 1998;19:641-747
- 17) Orrison WW Jr, Champlin AM, Kesterson OL: MR 'Hot Nose Sign' and 'Intravascular enhancement Sign' in brain death. Am J Neuroradiol 1994;15:913-916
- 18) Ueda T, Sasaki S, Yuh WTC : outcome in acute stroke with successful intar-arterial thrombolysis and predictive value of initial single photon emission computed tomography. J Cerebral Blood Flow and Metabolism 1999;19:99-108
- 19) Jones TH, Morawitz RB, Crowell RM : Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg 1981;54:773-782
- 20) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T : evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of patients for local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. Neurosurg Rev 1996;19:231-236
- 21) Kety SS, Schmidt CF : the nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man ; theory and procedure and normal value. J Clin Invest 1948;27:476-483
- 22) Kaufman AM, Firlik AD, Fukui MB ; ischemic core and penumbra in human stroke. Stroke 1999;30:93-99
- 23) 有賀徹:脳死の概念について 日救急医学会誌 6:121-131,1995



- | | | |
|---------|-----------|-----------|
| 第1チャンネル | Cpc - Fz | Cpc - Hz |
| 第2チャンネル | Cpc - REF | CpC - REF |
| 第3チャンネル | C5s - Fz | Cpi - Ai |
| 第4チャンネル | Epi - REF | Cpi - C2s |

図1a: 従来のモンタージュと当研究班のモンタージュ

図2:SSEPの神経路と波形

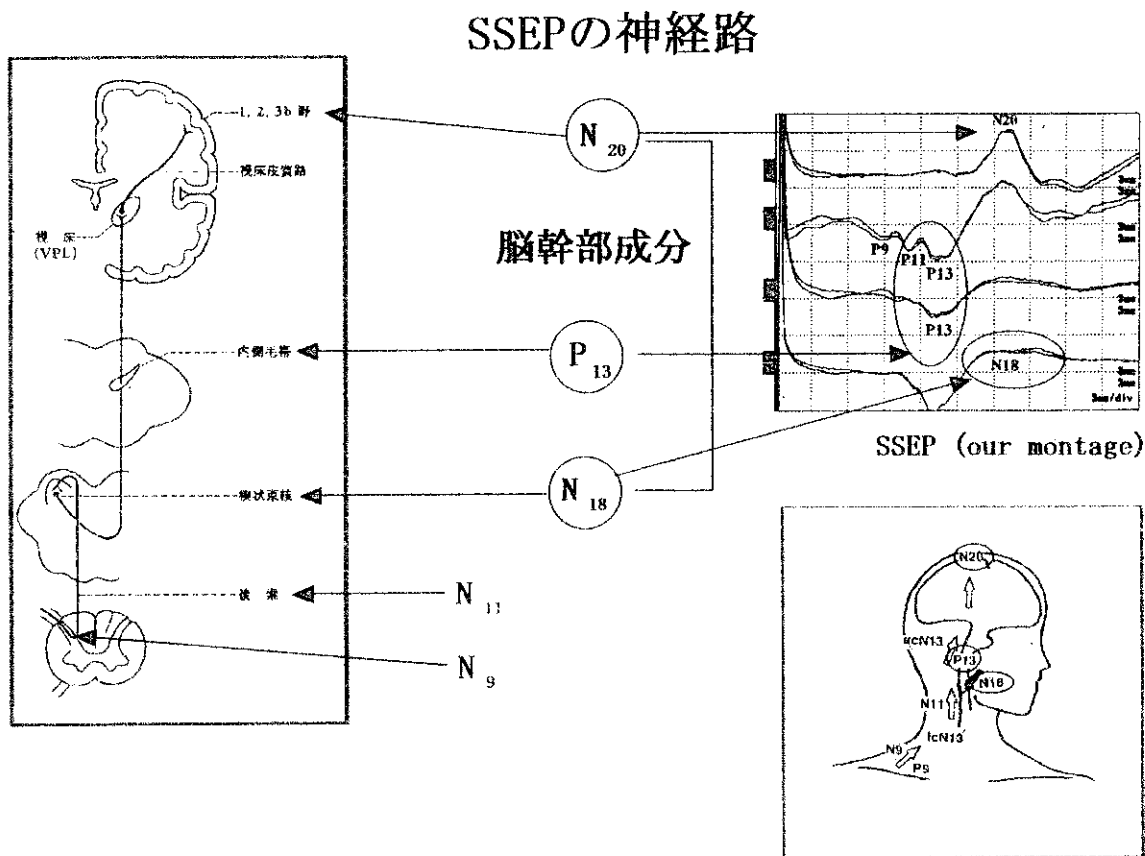


図3：脳幹部におけるABRとSSEPの神経路

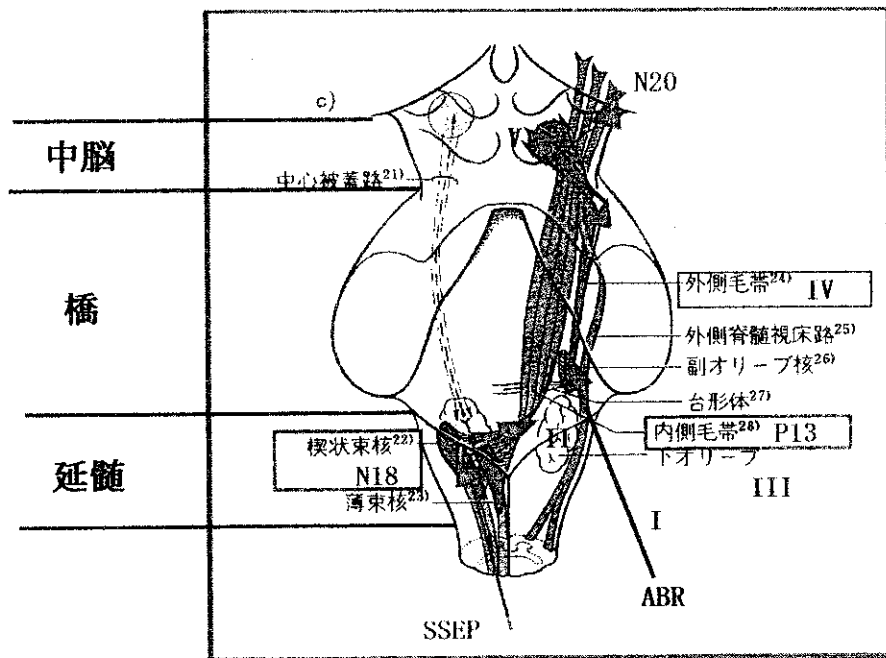
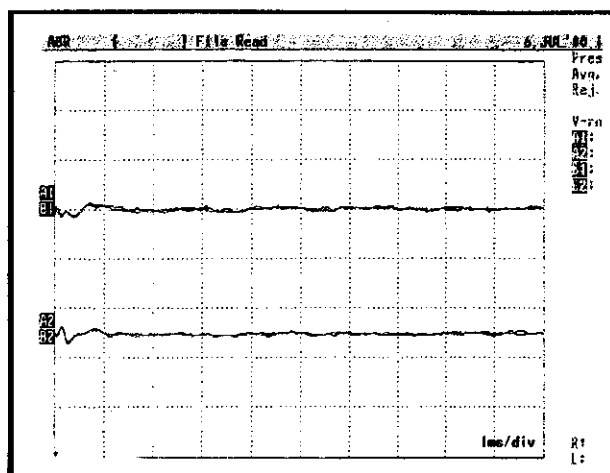
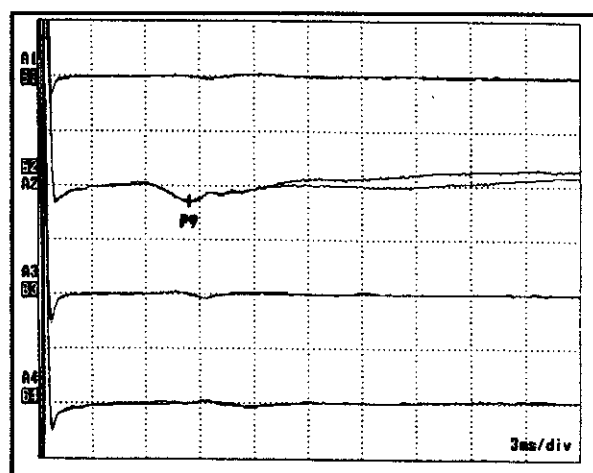


図4:脳死症例の ABR, SSEP



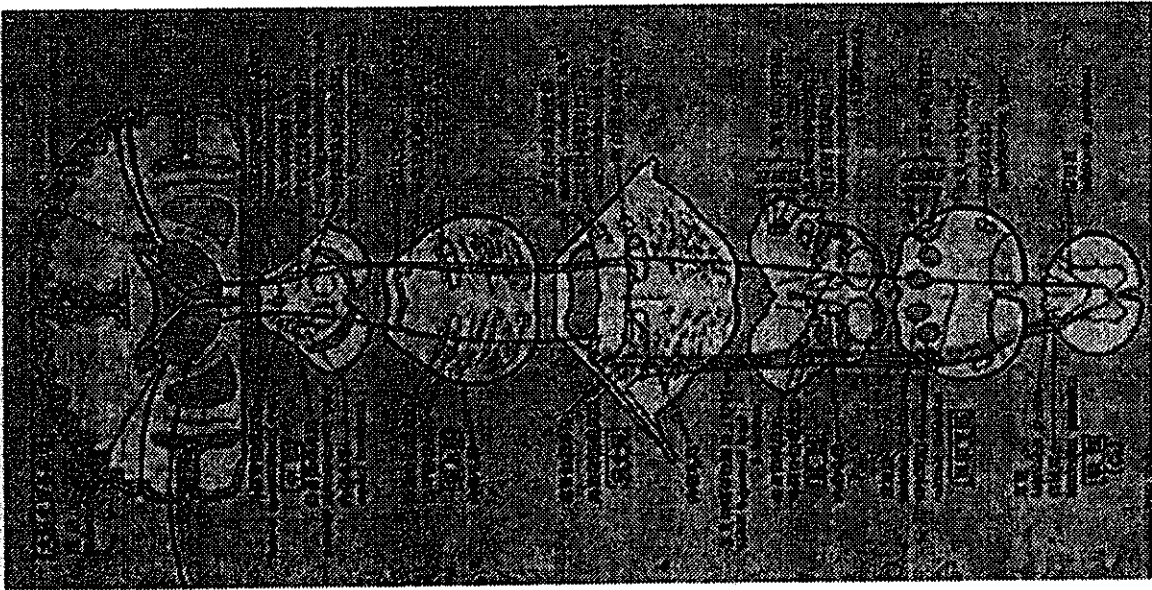
ABR



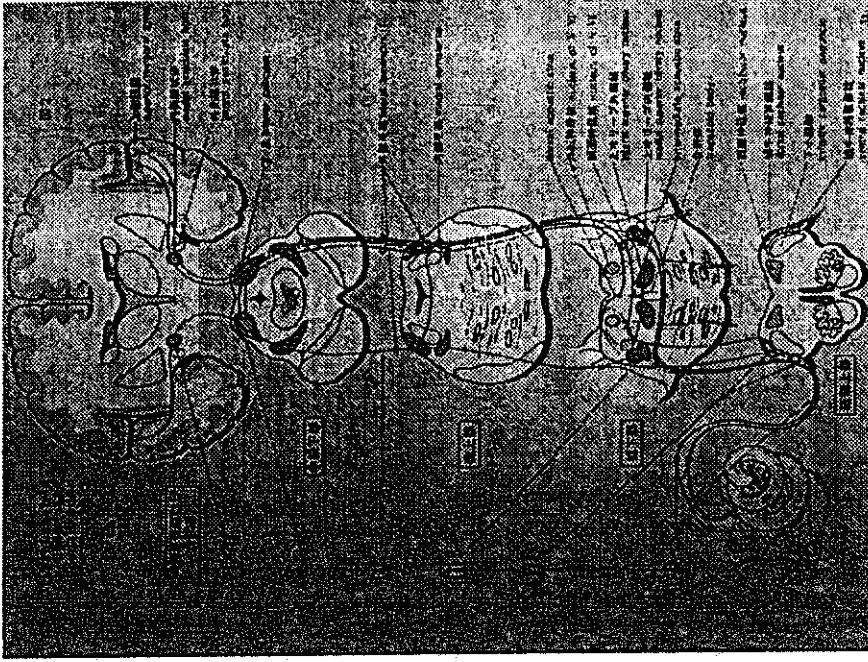
SSEP

79歳、男性。

脳梗塞より脳死に至った症例。脳死判定時のABRは全波とも消失していた。SSEPではP9を認めるが、N18やP13以降の波形が認められないことから下部脳幹の延髄を含めた広範な脳幹障害と診断することが可能である。



SSEPの神経路



ABRの神経路

図5 : SSEP,ABRの神経路

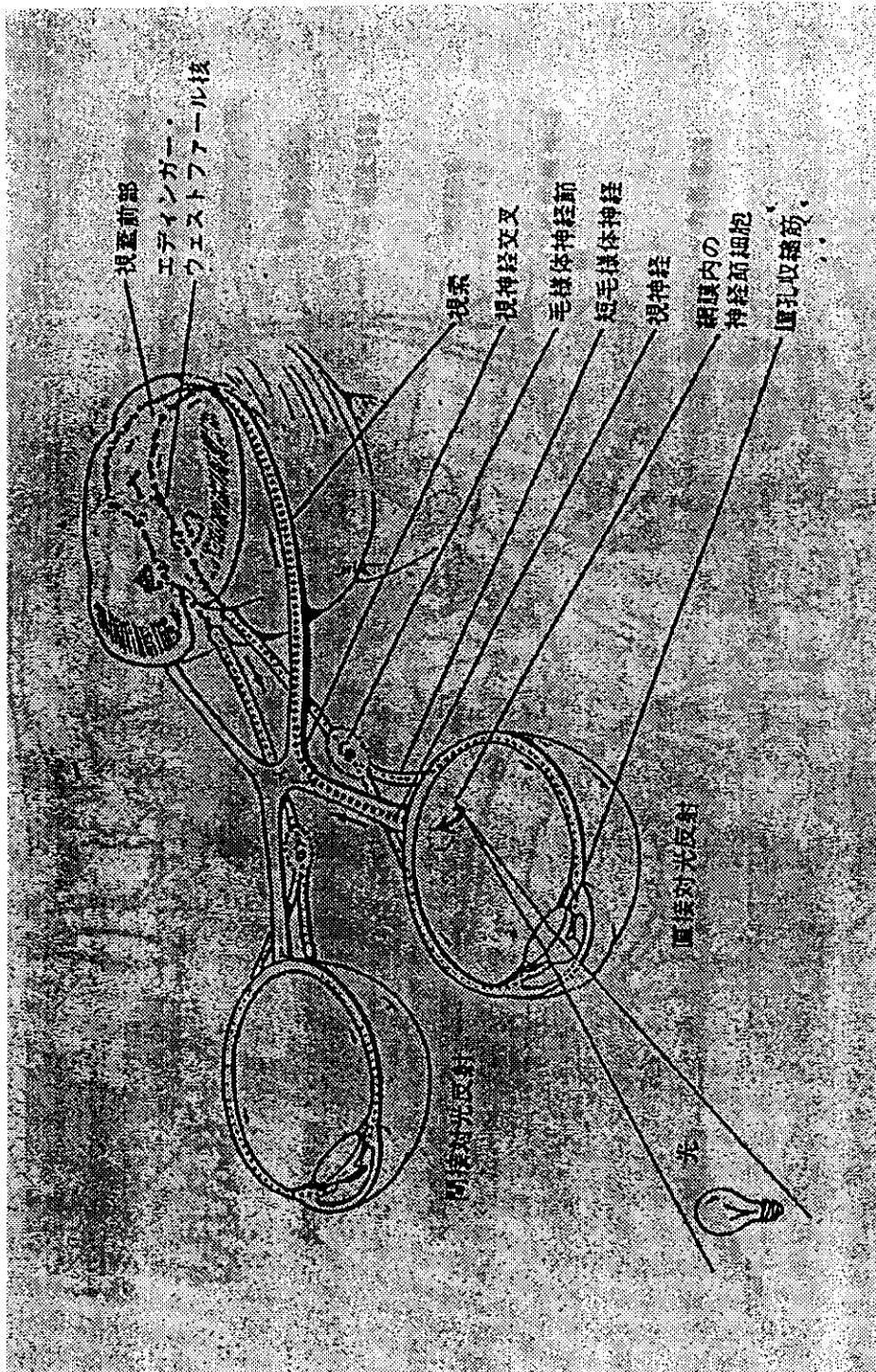


図6：対光反射の神経路



求心路



遠心路

図7：角膜反射の神経路

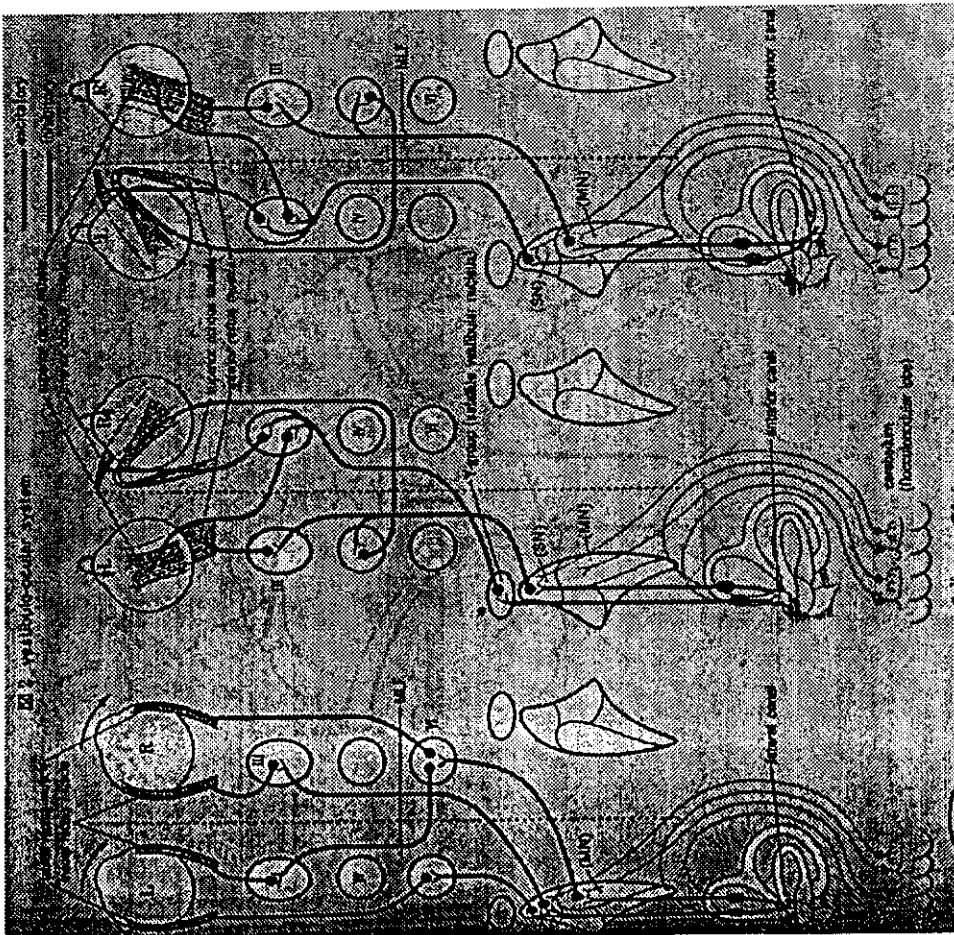
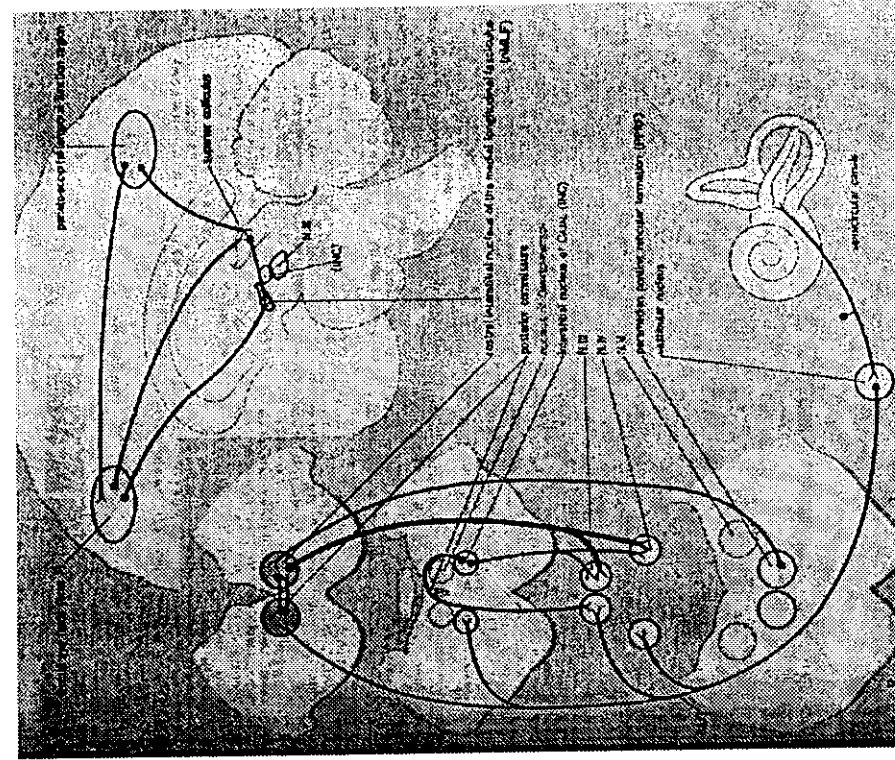
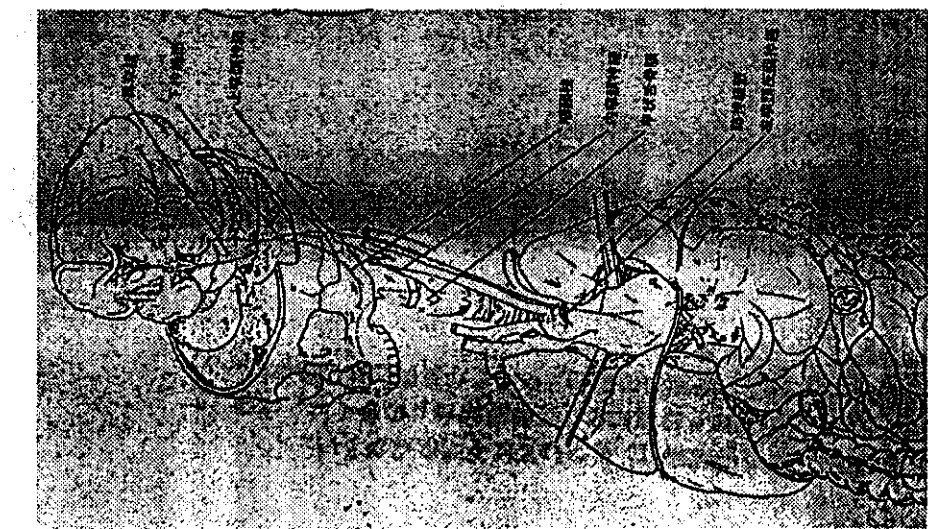
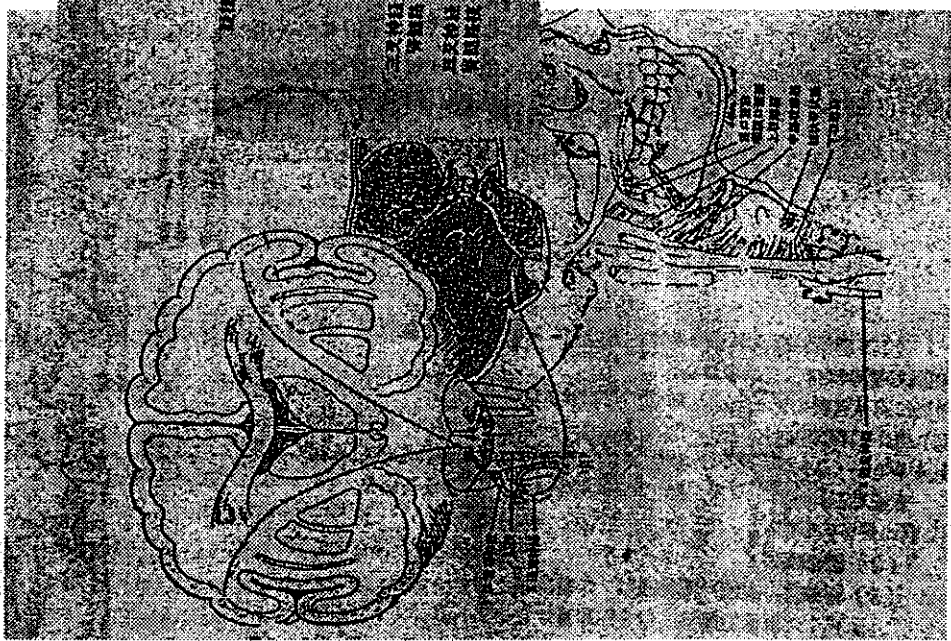


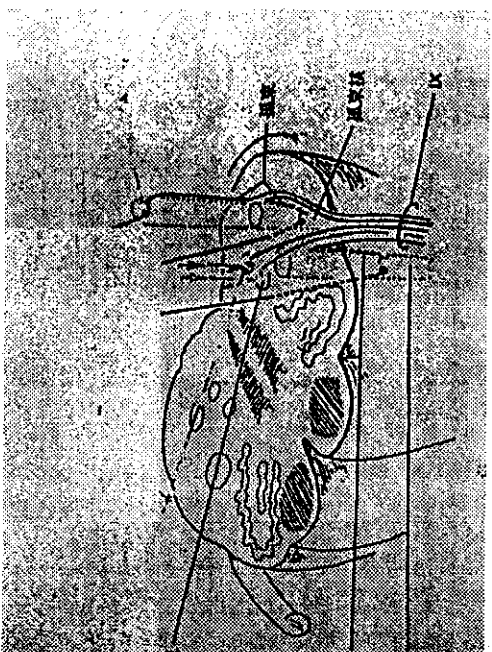
図8：眼球頭反射、前庭反射の神経路



求心路



遠心路



関連する諸核

図9：咽頭反射、咳反射の神経路

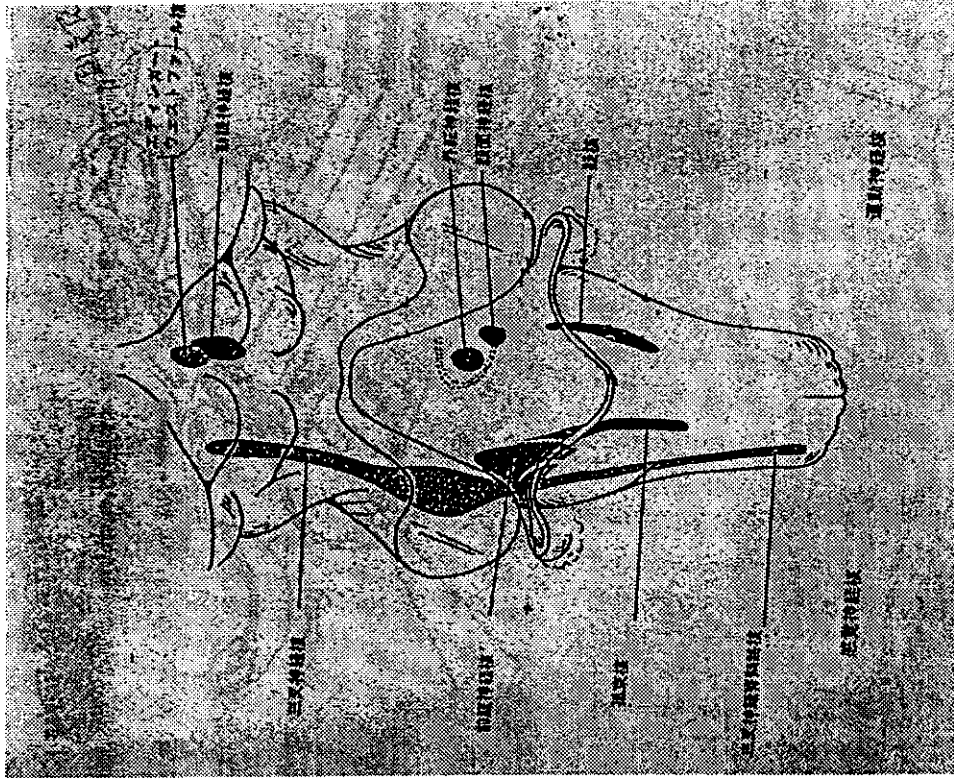


図10：脳幹反射の諸核

表 1：脳幹障害（非脳死例）と脳死例のSSEP, ABR所見

	脳幹障害による意識障害(非脳死例) (n=75)	脳死例 (n=57)
SSEP		
N18出現	62/75	0/57
P13/14 (NC ref)出現	68/75	39/57
P13/14 (ear ref)出現	64/75	3/57
N20出現	22/75	0/57
ABR		
no response	7/75	48/57
I波、またはII波まで出現	11/75	9/57
III波以降出現	57/75	0/57

表2: 諸外国の脳死判定基準

表2 外国および1990年代の主要論文にみられる脳幹反射

検査の種類 国名・論文	対光反射	角膜反射	毛様体 瞳孔反射	眼球 反射	前庭 反射	咽頭 反射	喉反射	備考
オーストラリア・ニュー ジーランド(1998改訂)	○	○			○	○	○	脳神経領域で疼痛刺激に対する反 応なし
カナダ(1999, Canadian Neurocritical Care Group)	○	○			○	○	○	欠けるときは脳血流検査
ドイツ	○	○		○		○	○	
韓国(1993, 大韓医学協 会, 2000, 法律施行)	○	○	○	○	○	○	○	
日本(1985, 厚生省研究班 による基準)	○	○	○	○	○	○	○	
スウェーデン(1987)	○	○		○				脳神経支配の筋肉に自発運動がな い。瞳孔反射(pupillary reflex)、眼 球圧迫あるいは角膜反射マッサージ による心拍数の変化がない
米国(1981, 大統領委員会)	○	○		○	○	○		これらが認められないときは補助 検査が必要
米国(Wijdicks, 1995; American Academy of Ne- urology, AAN)	○ 両側	○		○ 両側	○ 両側	○	○	下咽反射 項目のどれかが欠けると補助検査 が必要
英国	○	○			○	○	○	脳神経幹の運動反応なし
Paolin(1995, イタリア) ⁸¹	○	○	○	○	○			
Van Norman(1998, 米国) ⁸²	○	○		○	○	△	△	喉反射あるいは咽頭反射
Dobb(1995, 米国) ⁸³	○	○		○	○	○	○	全部満たさないときは個別に判断 する。もし疑わしければ血管造影 が血液検査をする。前庭条件が守 られ無呼吸状態下でなければ、 脳幹反射の数は十分過ぎると置わ れる。
Link(1994, ドイツ) ⁸⁴	○	○		○		○	○	眼瞼反射(eyelid reflex)
Palls and Herley(1996) ⁸⁵	○	○		○	○	○	○	脳神経幹の運動反応なし

⁸¹Intensive Care Med 1995; 21: 657 ⁸²Anesthesiology 1998; 91: 275 ⁸³Anesthesiology Care 1995; 23: 67 ⁸⁴Forensic Sci Int 1994; 69: 196 ⁸⁵ABC of brain stem death, 2nd ed, BMJ Publishing Group, London, 1996