

厚生労働省科学研究費補助金  
ヒトゲノム・再生医療等研究事業

脳死下での臓器移植の社会基盤にむけての研究

平成 16 年度研究報告書

主任研究者 横 田 裕 行

平成 17 (2005) 年 3 月

# 目 次

## [総括研究報告書]

- 脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究----- 1

横 田 裕 行 日本医科大学助教授

## [分担研究報告書]

- 臓器提供施設内における脳死判定に関する研究----- 6

横 田 裕 行 日本医科大学助教授

- 法的脳死判定における脳血流検査の役割に関する研究----- 18

貫 井 英 明 山梨大学医学部長

- 臓器提供施設での提供手続き円滑化に関する研究----- 30

久志本 成 樹 日本医科大学講師

- 脳死下での臓器移植の社会基盤にむけての研究----- 35

田 中 秀 治 杏林大学医学部客員教授

- 臓器移植におけるレシピエント登録に関する研究----- 44

藤 原 研 司 埼玉医科大学教授

- 臓器提供病院における医師の役割と問題点に関する研究----- 46

北 原 孝 雄 北里大学医学部助教授

厚生科学研究費補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

(総括)研究報告書

脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究

主任研究者 横田 裕行 日本医科大学助教授

研究要旨

本研究班では、法律の下で臓器提供したい意思ができる限り反映されるシステムを構築するために、臓器提供施設における救急医療現場等における課題を分析し、その解決法を提言することを目的とした、脳死判定が困難で意思表示カードを有していても臓器提供ができなかった事例、すなわち鼓膜損傷、眼球損傷、先天的な視力・聴力障害を有していたために脳死判定基準の脳幹反射が検査できず、脳死判定が出来なかった事例がその時点で7例も存在していた。横田班ではこのような場合の対応について神経学的、電気生理学的補助検査を利用して脳死判定が可能であるかを medical science の視点から考察し、脳幹反射の補完法について提言してきた。また貫井班では画像診断、とくに脳循環測定をすることでこれら従来の脳死判定基準で脳死判定が出来ない症例における判定の可能性を検索した。北原班では現在脳死下臓器提供時のテキスト的な役割を果たしているガイドラインの問題点と改善点を提示し、具体的にどのような効果が期待できるかを検証し、より実践的なガイドライン作成に向けての提案を行なった。久志本班では臓器提供施設での提供手続き円滑化のために脳死判定と脳死判定後のドナー管理に関する、施設外からの支援体制のあり方、その意義を検討した。一方、脳死下臓器提供の絶対数が少ない本邦では、移植待機者は様々な問題を抱えている。藤原班では心臓では適応者とされた者のうち13.1%が海外で移植を受けていることが過去の当研究班の報告で明らかにした。しかも、そのうち半数余りが脳死臓器提供の意思表示が法的に認められない15歳未満であり、法律の改正等至急に対応すべき問題を検討した。田中班は海外の脳死下臓器提供の実際を臓器提供施設の視点から問題点を研究し、本邦において参考となるべき点があるか、(特に救急現場でのプロセス、ホスピタルデベロップメント、ドナーアクションなど)現況を調査し、我が国における脳死判定のあり方との差異について研究を行った。本邦において参考となるべき点があるかあるとすればどのような点があるかを特にドナーアクションプログラムの視点から研究した。また、菊池班は移植医療に欠かせない臓器移植コーディネータ教育に関する問題点と今後の課題について検討をした。

分担研究者

横田裕行:日本医科大学助教授

北原孝雄:北里大学医学部救命救急  
医学教授

田中秀治:杏林大学救急医学客員教  
授

久志本成樹:日本医科大学講師

藤原研司:埼玉医科大学第三内科教  
授

貫井英明:山梨大学医学部脳神経外  
科教授

## A, 研究目的

本研究では、法律の理念である臓器提供したい意思ができる限りいかされるシステムを構築するために、臓器提供施設における救急医療現場等における課題を分析し、その解決法を提言することを目的とする。

## B, 研究方法

横田班;従来の方法で脳死判定ができない症例、すなわち先天的あるいは後天的要因で視力障害、聴力障害、頸髄損傷などを有する際の脳死判定に関して、補検査を駆使した脳死判定を medical science の視点から検討し、聴性脳幹反応や短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)を利用した方法を実際の事例で evidence を明らかにした。特に、下部脳幹機能を客観的に評価可能なSSEPに注目して、その有用性を検討した。また、実際測定する際の参考のため、その手法を解説するビデオ作成をした。

北原班;初年度は臓器移植先進国(米国、ドイツなど)を中心に情報収集を施行し、情報を分析し本邦のシステムと比較した。次年度より法律の枠内でより円滑な臓器提供、特に脳死下臓器提供に資するために提言を行った。また、脳死下臓器提供経験施設を対象にア

ンケート調査を実施した(25施設,回答率100%)。現行のシステムやガイドラインをどのように改正すべきかを検討した。

藤原班;移植待機者は様々な問題を抱えている。実際、心臓では適応者とされた者のうち10.0%が海外で移植を受けている。しかも、そのうち半数余りが脳死臓器提供の意思表示が法的に認められない15歳未満であった。これら待機中の患者がどのような転帰を有するかを検討した。

貫井班;種々の理由で脳死判定が不可能な症例が臨床の現場では多く発生するが、そのような場合は脳循環測定が補助循環で最も有効な検査法と考えられる。脳死判定の際にどのような手法で何回脳循環測定を施行するのが適切なのかを過去の文献や報告から検査法についてマニュアルを作成した。さらにそれらの方法に則って研究協力施設の選定、依頼、検査方法の標準化を行なった。

久志本班;初年度は脳死下臓器提供を経験した25施設を対象に、1)各施設の規模と脳死に関わったスタッフの内容、2)法的脳死判定に際しての施設外からの支援、3)法的脳死判定手続きの救急・診療業務への影響、4)法的脳死判定後のドナー管理と救急・診療業務への影響に関してアンケートを

行い、翌年度は臓器提供施設が抱える様々な問題点を整理し、その解決策と期待される効果について考察した。田中班;脳死下臓器提供が日常医療として定着している欧米における実情と、本邦において参考となるべき点があるか、あるとすればどのような点があるかを検討した。具体的には1)米国救急施設における脳死判定法の実際、2)脳死判定から臓器摘出までのプロセス3)米国における提供施設の傾向、4)米国においての組織臓器移植に関する社会啓発活動の現状、特にホスピタルデベロップメントやドナーアクションプログラムの視点から調査を行い、わが国のシステムとの差異を明らかにした。

菊池班;脳死臓器提供に関するコーディネーター用教科書を作成し、コーディネーターを目指す人材が集まる臓器移植セミナーでも使用しその効果を判定した。、受講生から理解が深まり、参加者約7割から分かり易かったとの評価を得た。本教科書はコーディネーターの初期教育に有用であることが明らかとなった。

### C、結果と考察

横田班;平成 13 年度から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ことを提言した。具体的には脳死判定の際にこれら補助検査、特に SSEP を利用して脳死判定を行う実際について

その理論的根拠と、実際について解説をした。また、実際測定する際の参考のため、その手法を解説するビデオ作成をした。

貫井班;脳死判定の gold standard である脳血流検査はほとんどの提供施設で脳血流検査が可能であることを初年度で確認した。翌年度は脳死判定における脳血流検査の意義を高いエビデンスで示すための手続き、手順を作成し、具体的なマニュアルを過去の論文や報告をもとに作成した。SPECT に関しては OSEM 法ではなく、フィルタードバックプロジェクション法を使用すべきことが明らかとなった。核種は IMP を用いるのが望ましいが、核種を発注してから入手まで数日がかかることから、また半減期等を考えると Tc を使用 (HM-PAO) することが良いと考えられた。

久志本班;アンケート調査の結果、以下の結論を得た。法的脳死判定手続きおよび脳死判定後のドナー管理は、現行4類型の施設においても、通常業務である集中治療室や病棟、外来での診療などにも支障を来していることが明らかになった。さらには、各地域における救急医療の中核的存在である医療機関における救急患者の搬送受け入れの断り、あるいは受け入れを不可とした時間帯の存在という、地域救急医療体制の維持困難な状況が存在していたことが明らかになった。また、法的脳死判定および脳死判定後のドナー管理に対する施設外からの支援があれば、救急を含む通常の診療業務への支障を軽減またはなくすることができる可能性が示唆された。施設規模に関わらず、法的脳死判定および脳死判定後のドナー管理に対する施設外からの積極的な支援により、提供施設、患者家族への負担軽減のみでなく、

通常診療、特にそれぞれの地域救急医療体制を維持するべきと考えられた。

田中班;1)米国救急施設における脳死判定法の実際:今回我々が調査したシンシナティ大学病院の脳死判定基準でわが国の基準と異なる部分として、

(1)除外例に年齢が含まれていない  
(2)平坦脳波を必ずしも必要としない  
(3)脳波検査で大脳皮質機能を正当に評価できない場合、血管ドップラーや血管造影を使う(4)脳幹反射検査において毛様体脊髄反射と眼球頭反射が含まれていない(5)apnea testについて、テスト前の血液ガス vital sign などに関する基準、酸素の投与方法などの明確な基準が明記されていない、が挙げられた。脳死判定法は各州、更には各施設によって詳細については様々であるが、基本的には The Uniform Determination Of Death Act in the United States に規定されていた。また臨床的には Wijdickら<sup>12)</sup>の脳死診断などに準拠して診断が実施されていた。また、米国における移植に関する啓発活動の現状として特筆したいのは OPO は勿論、その他組織センターにもそれぞれ広報活動を推進する部署が存在しており、パンフレット、小冊子、Web site などを使って移植医療の必要性およびドナーとしての参加を積極的に呼びかけていた。米国のコーディネーターは、30 以上の人種、宗教によるカテゴリをすべて理解しており、個別に対応出来るよう名マニュアルがある。我が国では、単一民族、単一宗教であり、まだ十分な努力がなされていないことが判明した。

藤原班;平成9年10月の臓器移植法実施から平成16年2月2日までに、日本臓器移植ネットワークに登録された脳死臓器移植希望者数は、肝臓

295人、心臓166人、肺156人、膵臓114人、小腸1人であり、そのうち、国内で移植を受けた者は、夫々、23人、17人、15人、12人、1人であった。待機中に、肝臓では登録者の33.6%が死亡し、29.5%が生体肝移植を受け、同様に心臓では31.3%が死亡し、肺では29.5%が死亡、6.4%が生体肺移植を受けた。心臓では適応のある241人の10.0%が未登録のまま、または登録後に海外で移植を受けた。15歳未満者がその多くを占めた。その理由の一つは現時点では15歳未満では脳死下臓器提供ができないからである。今後、至急に検討すべき重大な問題と考えられた。

北原班;アンケート(25施設、回答率100%)は、1)臨床的脳死判断(診断)の在り方、2)法的脳死判定の在り方、3)脳死臓器提供施設の拡大に関して、4)支援体制(脳死判定、ドナー管理)に関して、5)提供施設の責任範囲に関して、6)第2回目脳死判定から移植臓器摘出までの時間に関して、7)その他ガイドラインの見直しに関して行った。その結果、臓器提供に対する本人・家族の意思をできる限り尊重するという前提のもと、時間的、経済的な提供側の負担を減ずるよう、種々の整備が必要であることが明らかとなった。

## F、研究発表

### 1、論文発表

- ・横田裕行、黒川顕、山本保博、: 臓器提供施設からみた臓器提供手順の問題点、日救急医学会誌 2002;13:73-77
- ・横田裕行: 脳死判定法 Medical practice;18:234-240,2001

- ・山本保博、横田裕行:救急施設からみた脳死下臓器提供の問題点、移植;37:141-146
  - ・横田裕行:救急医療施設からみた法律の基ついた脳死判定の現状と問題点、日本臨床検査技師会雑誌 317-325, 2002
  - ・山本保博、横田裕行:臓器提供サイドからみた臓器摘出の問題点と解決策、今日の移植;15:321-325
  - ・横田裕行:臓器提供施設の現状と救急医の役割、今日の移植: 15:418-425
  - ・横田裕行、他:脳死判定における短潜時体性感覚誘発電位意義—調整脳幹反応との比較から—、日臨救医誌; 8-14,2003
- 2, 学会発表
- ・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
  - ・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)
  - ・北原孝雄:臓器提供の現状と問題点—救命救急センターの立場から—、第4回腎移植懇話会, 2002.10.6, 相模原.
  - ・北原孝雄、大和田隆、有賀徹、横田裕行、唐澤秀治、野村知子、加藤治:臓器移植における臓器提供病院医師の役割と問題点—アンケート調査結果からの検討—、第15回日本脳死脳蘇生学会, 2002.6.22, 大宮.
  - ・北原孝雄、大和田隆、有賀徹、横田裕行、唐澤秀治、野村知子、加藤治:臓器移植における臓器提供病院医師の役割と問題点、第30回日本救急医学会総会, 2002.10.9-11, 札幌
  - ・小林清香、堀川直史、加茂登志子、岡部祥、田邊一成:家族間生体腎移植における精神医学的問題とドナーレシピエント関係、第15回日本総合病院精神医学会総会(2002年11月28日-29日、東京)
  - ・脳死臓器移植に関する検証資料フォーマット 平成13年度厚生科学研究費補助金 ヒトゲノム・再生医療等研究事業
    - 1) 田中秀治:提供施設において何をなすべきか—ドナーアクションプログラム導入—、第8回臓器移植勉強会、2003年6月2日、静岡.
    - 2) 田中秀治:提供施設において何をなすべきか?、第16回日本脳死脳蘇生学会、2003年6月20日、東京.
    - 3) 田中秀治:救急施設における臓器提供医療へのあり方—ドナーアクションプログラムの導入—、第17回公開講演会、心移植について考えよう 2003、2003年7月13日、東京.
    - 4) 田中秀治:我が国の臓器提供の現状—救急医からの提言—、第7回日本心不全学会、2003年10月23日、大阪.
    - 5) 田中秀治ほか:杏林大学におけるドナーアクションプログラムへの取り組

み.第31回日本救急医学会総会・学術集会ワークショップ. 2003年11月19日. 東京.

- 6) 田中秀治ほか:提供施設において何をすべきか—ドナーアクションプログラムへの取り組み—.

ラムへの取り組み—. 第31回日本救急医学会総会・学術集会教育講演. 2003年11月21日. 東京



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脳死判定に関する研究

分担研究者 横田 裕行 日本医科大学

研究協力者 有賀 徹 昭和大学附属病院救命救急センター教授  
園生 雅生 帝京大学神経内科講師  
北原 孝雄 北里大学救命救急センター助教授  
久志本 成樹 日本医科大学附属病院高度救命救急センター講師  
布施 明 川口市立医療センター救命救急センター  
中林 基明 武蔵野赤十字病院救命救急センター  
久保 田 稔 日本医科大学多摩永山病院中央検査室  
柴田 泰史 日本医科大学附属病院中央検査室

研究要旨

平成 13 年以來、当研究班で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とその解決法を検討している。その中で脳死判定ができない症例、例えば視力、あるいは聴力障害を有する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脳死の判定可能であることを報告してきた。最終年度の今年度は過去の報告を総括し、脳死判定時における短潜時体性感覚誘発電位の有用性を強調し、その具体的な測定方法について研究と解説をした。

## A. 研究目的

当研究班は「臓器の移植に関する法律」1) (以下、法律と略する)で鼓膜損傷や視力障害など外傷や疾病により脳死判定ができず、生前意思を反映できない場合が存在することを指摘してきた。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評価することが不可能であるために、脳死判定はできないからである。実際、一昨年9月末の時点で脳死下臓器提供は21件行なわれていたが、25件が「脳死判定基準を満たさず」として脳死判定を施行することができなかった。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(日本臓器移植ネットワーク資料)。これら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った事例である。このように、現行の臓器提供システムは臓器提供に関する個人の意思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。

本年度まで、当研究班はこのような脳死判定困難な症例に対して、現在の医学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してきた。特に、電気生理学的手法として聴性脳幹反応(ABR)、短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)の脳死判定における有用性を明らかにした。昨年度は脳死判定の際の脳幹機能の評価を目的としたSSEPの検査手法に関して検討した。研究最終年の今年度は過去の実績を総括し、実際の検査法を理解することを目的として研究を行った。

## B. 研究方法(SSEP測定方法)

刺激:正中神経手首部、通常の刺激用表面電極をバンドで固定する。刺激強度は筆者らは示指の逆行性SNAPを同時記録して決定しているが、通常は母指球筋の十分な収縮が得られる強度でよいだろう。刺激頻度は5Hzが基本だが、交流や高周波の雑音を効率的に

除去するには、5.3Hzなど半端な頻度とするのもよい。

記録電極:筋電計付属の皿電極を用いる。接触インピーダンスは5k $\Omega$ 以下とすれば十分過ぎるほどである。リード線がベッド面にあたりそれより下方に垂れると雑音を拾いやすい。リード線はなるべく被検者の体幹上を走行するようにし、可能な限り束ねるとよい。アースは巻アースがよく、刺激側前腕など刺激記録電極間に置く。

取込みと加算:分析時間は50msecとし、アンプのゲインは20 $\mu$ V/divとして $\pm 3$ div程度でリジエクトをかける。アンプの周波数帯域はN18の持続時間が長いのでこれを歪みなく記録するにはlow-cut 5Hz、high-cut 1.5 $\times 10^3$ kHzが望ましい。ハムフィルター(交流除去フィルター)は決して用いてはならない。加算回数は筆者らは2000回をルーチンとしているが、1000回程度で十分評価に耐える波形が得られる。特に脳死状態となると筋電図の混入がほとんどなくなるので、容易にきれいな波形が得られる。加算を2回繰り返し、double traceの重ね書きとするのが望ましい。

### 1) 帝京大学神経内科園生らの方法

記録モニター:脳死判定に特化したモニターとして推奨するものを以下に掲げる。

4チャンネル機の場合、1) EPI-EPc(もしくはEPI-Fz;N9を評価)、2) CPI-C2S(N18を評価)、3) CPc-Ai(耳朶基準P13/14を評価)、4) CPc-Fz(N20を評価)ただし、CPc(CPI):刺激対側(同側)中心野と頭頂部の中間、Ai:刺激同側耳朶、C2S:第2頸椎棘突起上、EPI:刺激同側Erb点、設置電極数は両側検査で8個、片側検査で7個(ch1をEPI-Fzとすれば6個)で済む。ただしこのうち2個(両耳朶)あるいはABRでFzを探查電極とすれば3個はABRと共通とできる。

8チャンネル機などで、チャンネル数と検査時間に余裕があれば以下を加えても良い。5)

CPc-EPc(非頭部基準電極での P9, P11, P13/14 を評価)、6) C2S-EPc(ucN13 を評価)、7) C6S-EPc(lcN13 を評価)。非頭部基準電極には筆者は刺激対側の肩を用いているが、実用的には両側でもチャンネル数が節約できる EPc(刺激対側 Erb 点)がよいであろう。上記 6 チャンネル目までだと、両側の場合の電極数に変化はない。ただし非頭部基準電極誘導が加わるのでリジェクトは若干増える。7 チャンネル目を加えると、C6S 電極が増えるが、脊髄の電位(lcN13)が記録できる点は利点となる。

### 1) 日本医科大学久保田らの方法

日本光電製 Neuropach  $\Sigma$  を使用し、測定感度  $10 \mu\text{V}/\text{div}$ 、フィルタ帯域  $5 \sim 2000\text{Hz}$ 、加算回数 1000 回、刺激頻度  $5\text{Hz}$  で左右の正中神経を刺激して測定することとした。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 2)。

## C. 研究結果

### 1) 脳死症例における ABR, SSEP 所見

昨年度に報告したように日本医科大学附属病院高度救命救急センター及び日本医科大学多摩永山病院救命救急センターで行った結果では以下のごとくであった。

年齢は  $45 \sim 83$  歳、平均  $66.8 \pm 16.1$  歳、男性 9 例、女性 10 例であった。脳死に至った基礎疾患は脳血管障害 11 例(脳出血 6 例、クモ膜下出血 3 例、脳梗塞 2 例)で低酸素血症による二次的脳障害 8 例(縊頸 2 例、急性心筋梗塞 1 例、窒息 1 例、不明 4 例)であった。全ての症例で厚生省脳死判定基準を満たし、脳死と判定された。ABR は  $\text{III}$  V 波全て消失していた症例が 14 例 20 回であった。1 回目の脳死判定で I 波のみが 5 例、I 及び II 波のみ出現した症例が 1 例であったが、6 時間以上を経過した 2 回目の脳死判定ではいずれの症例も

$\text{III}$  V 波は消失した。一方、SSEP の P9 は全例 2 回に認められたが、P13、N18、N20 はいずれも消失していた(表 1)。脳死判定後は  $\text{I}$  5 日後に心停止に至った。

### 3) 脳死判定時の SSEP 測定の実際と所見

今回の園生や久保田らの方法にて、SSEP の脳幹成分である N18、P13/14 の同定が可能となった。特に SSEP では ABR では評価困難な下部脳幹である楔状核の機能評価が N18 として可能であった。

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。また、P9 は全例 2 回とも認められたが、P13、N18、N20 はいずれも消失していた。

## D. 考察

### 1) 当研究班の過去の研究成果

前述のように脳死下臓器提供が 21 例であった時点で、意思表示カードを有していたにもかかわらず、脳死判定自体ができない症例が 25 件存在し、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(日本臓器移植ネットワーク資料)。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った事例である。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。

そこで一昨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し、電気生理学的手法では聴性脳幹反応(ABR)、短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)の脳死判定における有用性が明らかにした。そこで昨年度は脳死判定の際にこれら補助検査を施行することを目的に実際の検査手法、特に SSEP の検査手法に関して検討した。

### 2) 脳死判定における SSEP の意義

厚生省脳死判定基準は全ての脳幹反射

や検査項目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」<sup>2)</sup>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ある。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。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と結論している。

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。前述の「脳死判定上の疑義解釈に関する研究班」報告書にも特に聴性脳幹反応(ABR)とSSEPの有用性が記載されている。

また、当研究班<sup>1)</sup>は過去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。それによると非脳死状態の場合、昏睡状態であっても各種脳幹反射が出現する割合は74.6<sup>]</sup> 28.8%である一方、ABR、やSSEPの誘発電位の場合は脳幹由来の波形が同定された割合は77.9<sup>]</sup> 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、脳幹反射や自発呼吸が陽性と判断された際 ABR、SSEP で脳幹由来の電位が記録される割合は90.9<sup>]</sup> 100%であったと報告した。特に、咽頭反射、角膜反射、前提反射、眼球頭反射、脊髄毛様反射ではこれら誘発電位における脳幹由来の電位出現と100%の相関を示していた。逆に、各種脳幹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<sup>]</sup> 90.9%であった。これらの事実は脳幹機

能を判定する際に、個々の脳幹反射より誘発電位、特にSSEPが優れていることを示していると強調した。

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1、図2、図3)。本研究班のモニタージュ法に則って腕神経叢由来のP9の他、脳幹由来である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、その有用性を検討した。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。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。

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。実際、今回の19例ではABRが1回目の脳死判定から多くの症例でI波が消失し、2回目の脳死判定では全例でI波が消失していたのに対して、SSEPではいずれの症例もP9は検出されている。

一昨年の当研究班では脳死判定におけるSSEPの有用性をABRと比較から指摘した。すなわち、非脳死昏睡症例でABR上、無反応、あるいはI又はII波までが出現した症例がそれぞれ7例、11例、計18例存在した一方で、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ことを報告した(表2)。

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、モニ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有力な補助検査である可能性を有している。今後、症例の蓄積によってより詳細な検討が必要と考えている。

#### E. 結論

モンタージュを工夫することで SSEP は脳幹機能の評価をすることが可能であり、特に延髄楔状核由来の N18 として同定可能であることから、脳死判定の補助診断として有用である。

#### 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

- 10) 横田裕行: 脳死のメカニズムと脳死判定 第3回 JATCO 総合研修会テキスト、日本移植 コーデネータ協議会発行 41-51, 2004 11月 11)
- 久保田稔、横田裕行、畝本恭子、直江康 孝、黒川顕、二宮宣文: 短潜時体性感覚誘発 電位の脳死診断における有用性、脳死・脳蘇 生 2004;16:57-61 6月発行
- 12) 横田裕行、志賀尚子、佐藤秀貴、久志本 成樹、野手洋次、山本保博、直江康孝、畝本 恭子、黒川顕: 脳死下臓器提供時における脳 血管撮影の意義 日本神経救急学会雑誌 17(6):69-71, 2004 5月発行

#### 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 6:8-14, 2003
- 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
- 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

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 intrarterial 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

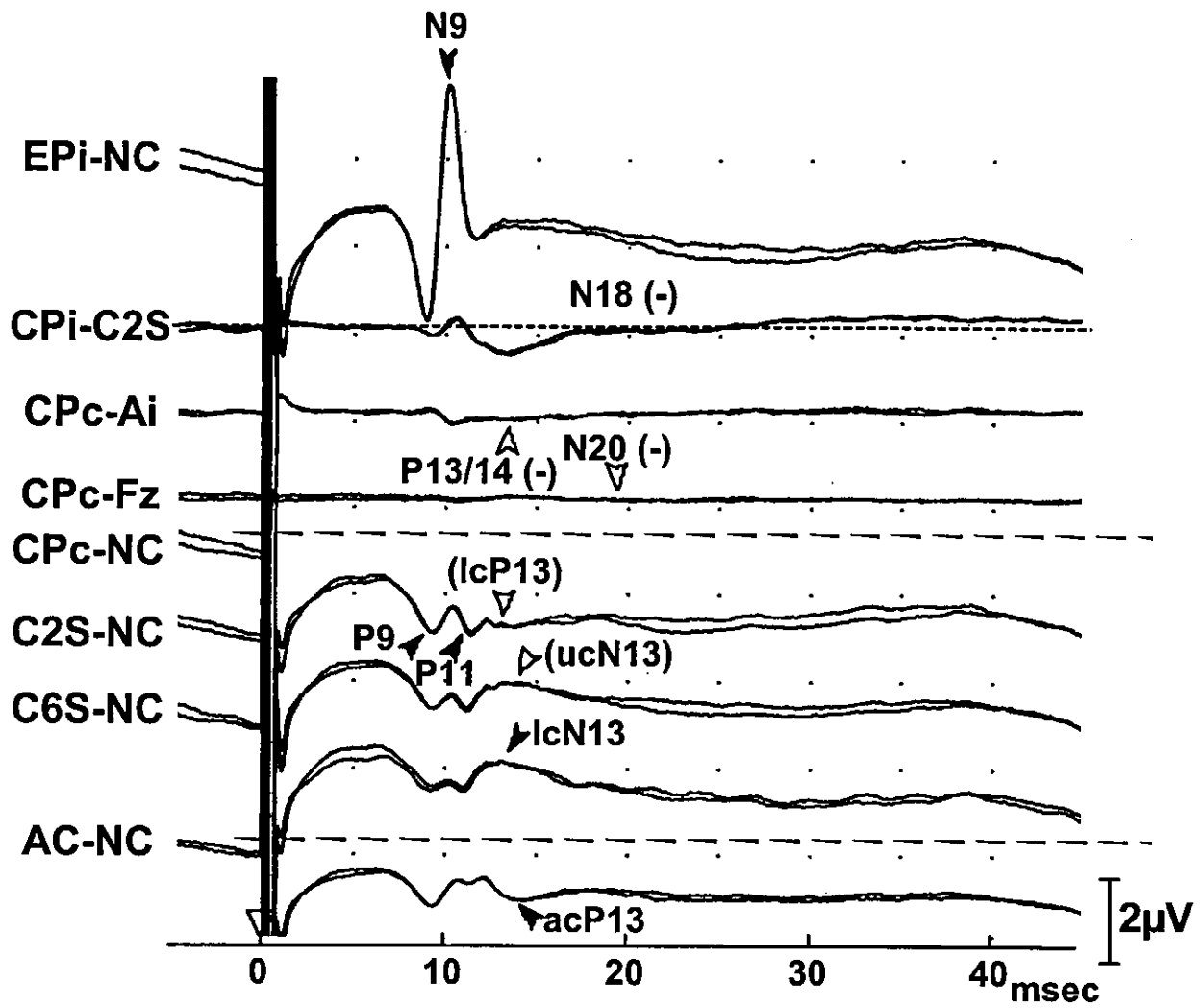
20) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T : evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of patients for local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. Neurosurg Rev 1996;19:231-236

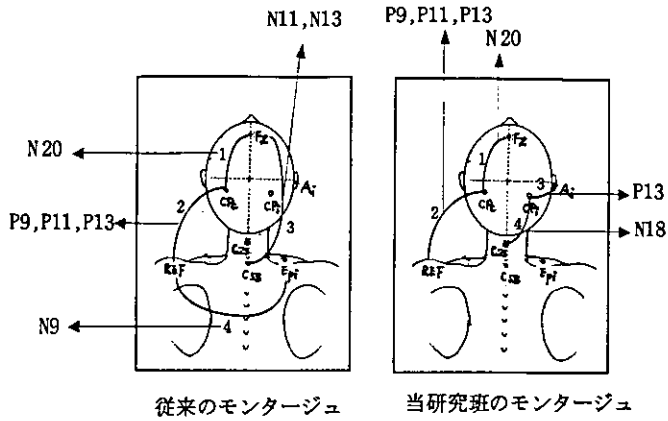
21)Kety SS, Schmidt CF : the nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man ; theory and procedure and normal value. J Clin Invest 1948;27:476-483

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 日救急医会誌 6:121-131,1995

図1: 園生らのモンタージュと SSEP  
(8チャンネル)





- 第1チャンネル Cpc - Fz
- 第2チャンネル Cpc - REF
- 第3チャンネル C5s - Fz
- 第4チャンネル Epi - REF

- Cpc - Hz
- CpC - REF
- Cpi - Ai
- Cpi - C2s

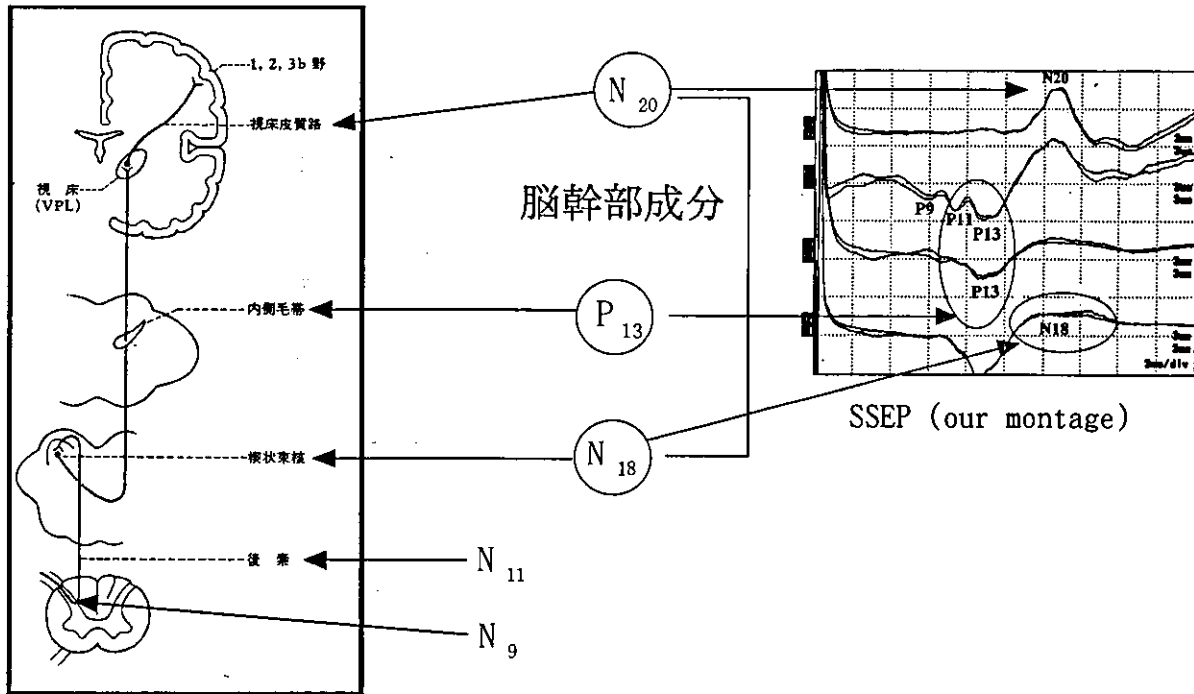


図2:従来のモンタージュと久保田らのモンタージュ(4チャンネル)と実際の波形



図3:SSEP 測定の実際

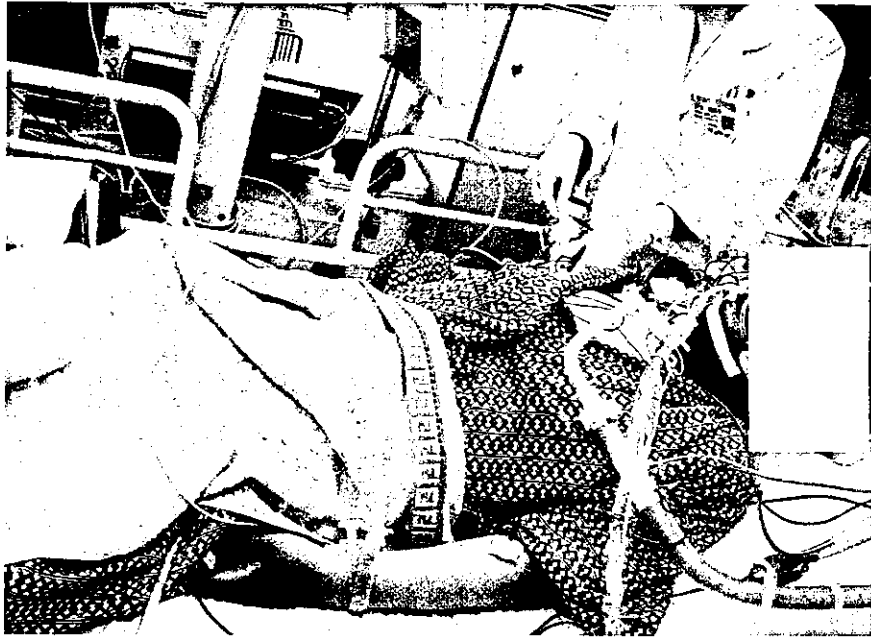


図4:SSEP と ABR の神経路

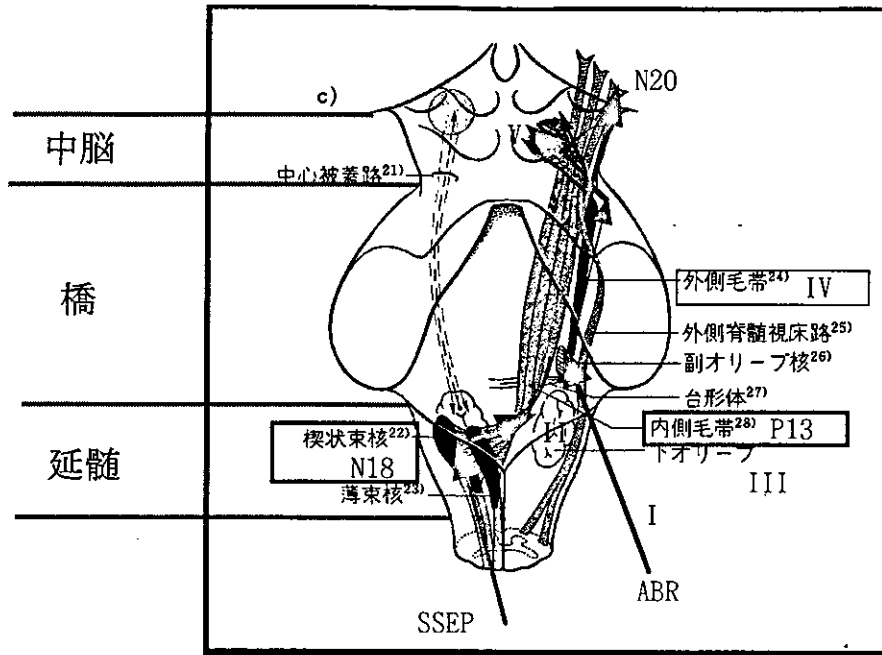


表1:脳死症例の ABR, SSEP 所見

- 年齢:45例 83歳、平均 66.8±16.1歳
- 性別:男性9例、女性10例
- 基礎疾患:脳血管障害11例(脳出血6例、クモ膜下出血3例、脳梗塞2例)  
低酸素血症による二次的脳障害8例  
(縊頸2例、急性心筋梗塞1例、窒息1例、不明4例)
- ABR 所見:Ⅲ V波全て消失 14例 20回  
1回目の脳死判定でI波のみが4例  
I及びII波のみ出現した症例が1例  
6時間以上を経過した2回目の脳死判定ではいずれの症例もⅢ V波は消失。
- SSEP 所見:P9は全例2回とも認められた。  
P13、N18、N20はいずれも消失していた

表2:脳幹障害(非脳死例)と脳死例の SSEP, ABR 所見

	脳幹障害例(非脳死例) (n=75)	脳死例(n=57)
SSEP		
N18出現	62/75	0/75
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

厚生労働省科学研究費補助金「ヒトゲノム・再生医療等研究事業」:臓器提供施設における臓器提供システムに関する研究から

厚生科学研究補助金(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

分担研究課題 脳死下での臓器移植の社会基盤に向けての研究

## 法的脳死判定における脳血流検査の役割に関する研究 平成 16 年度 研究報告書

分担研究者 山梨大学 学長  
貫井 英明

研究協力者

小川 彰 岩手医科大学 医学部長

嘉山 孝正 山形大学 医学部長

畑澤 順 大阪大学大学院 教授

永廣 信治 徳島大学 教授

佐々木真理 岩手医科大学 医学部 講師

中川原譲二 中村記念病院 脳神経外科 部長

和田 司 岩手医科大学 医学部 脳神経外科

横田 裕行 日本医科大学 救急医学 助教授

杉田 正夫 山梨大学 医学部 助手