

## 目次

研究の概要	29
はじめに	33
1. 研究の背景	33
1-1 今日の議論の焦点	33
1-2 現行法と小児心臓移植点	33
1-3 2000年に公表された厚生省小児基準	33
1-4 日本小児科学会の委員会活動	35
1-5 厚生省小児基準公表の後	35
1-6 成人の厚生省基準とマスメディア	36
2. 研究の目的	36
2-1 目的	36
2-2 厚生省基準改定（補遺）	36
2-3 時宜を得た改定の必要性	36
3. 文献的調査研究	36
3-1 小児の年齢分布	36
3-2 文献収集の方法	38
4. 小児脳死の基本的考え方	38
4-1 脳死の定義	
4-1-1 脳死は臨床的概念	38
4-1-2 脳死の解剖学的分類と歴史的判定基準	38
4-1-3 全脳死	39
4-1-4 脳幹死	39
4-2 脳死定義の再検討	39
4-2-1 脳死判定基準はどのように使われるか	40
4-2-2 厚生省基準のマニュアル化	40
5. 脳死と関連する小児脳の特徴	41
5-1 臨床的考察	41
5-1-1 解剖学的特徴	41
5-1-2 神経学的特徴	41
5-1-3 脳障害の原因	41
5-1-4 脳死期間の特徴	42

5-2 基礎的考察	42
5-2-1 脳低酸素・虚血に対する抵抗性	42
5-2-2 低酸素/無酸素に対する耐性に関する古典的文献	42
5-2-3 未熟脳、新生児脳の低酸素・虚血に対する抵抗性	43
5-2-4 神経再生能力に小児脳と成人脳とで違いがあるか？	43
5-2-5 小児脳は障害に抵抗性が高いが、何歳までの小児では脳死判定不可能と いう科学的エビデンスはない	44
6. 厚生省小児基準	44
6-1 脳死症例の調査	44
6-2 小児脳死の発生頻度	44
6-3 小児脳死の原疾患	45
6-4 脳死判定までの時間経過	45
6-5 除外例と前提条件	45
6-6 原疾患と全身管理の重要性	46
6-7 判定前の望ましい条件	46
7. 昏睡と脳幹反射の消失	46
7-1 昏睡	46
7-2 脳幹反射	47
7-2-1 毛様体脊髄反射	47
7-2-2 眼球頭反射と前庭反射	47
7-2-3 咳反射	48
7-3 新生児の脳幹反射	48
8. 脳波と誘発電位	48
8-1 脳波	48
8-2 誘発電位	49
9. 自発呼吸消失の確認	49
9-1 厳格な無呼吸テスト	49
9-2 無呼吸テストの留意点	49
10. 観察時間	50
11. 脳循環検査	50
11-1 補助検査か確認検査か	50
11-2 脳死における脳循環停止	50
11-3 脳循環検査法	51

12. 複数医師による脳死判定（診断） .....	52
13. 長期脳死 .....	52
13-1 脳死状態の遷延傾向 .....	52
13-2 Shewmon論文の検討 .....	53
13-3 小児における長期脳死 .....	54
13-4 小児における脊髄由来の体動 .....	54
14. 脳死下での脊髄活動 .....	55
14-1 脳死症例にみられる脊髄由来の体動 .....	55
14-2 体動の誘因 .....	55
14-3 脳死に伴う脊髄反射の変化 .....	55
14-4 脳と脊髄の機能的離断が体動に及ぼす影響 .....	56
14-5 脊髄におけるパターンジェネレーター .....	56
14-6 今後の課題 .....	57
15. 視床下部・下垂体機能 .....	57
おわりに .....	58

## 研究の概要

本報告書で、脳死判定基準というときは広く一般的な場合で、厚生省基準というときは、厚生省研究班による基準である。小児（脳死）判定基準というときは一般的で、厚生省小児基準というときは、厚生省研究班による基準である。「判定」と「診断」という用語がでてくるが、判定には法的ニュアンスがあるのに対し、診断は日常臨床における使い方と同じである。現行省令のもとでは、臨床的脳死は診断で、以後2回行われる検査は法的脳死判定と呼ばれている。英語でも *criteria*, *determination*, *diagnosis* が用いられているが、その使い分けは研究者の考えによると思われる。

### 目的

本研究の目的は、2000年に公表された修正齢12週以上6歳未満の小児に適用可能な厚生省小児基準が、今日においても、その内容が妥当かどうか、改訂の余地があるとすれば、どのような点かを文献的に考察することにある。

### 方法

調査は研究分担者、研究協力者が個人的に蓄積してきたものに加えて、インターネットを活用し、Brain Death, Children, Criteria をキーワードとしてPubMed - MEDLINEで検索した。論文は査読制度が整っているものとし、1980年から2006年までの論文を集めた。したがって外国語文献が主となるが、次年度には日本語文献に重点をおいて調査する予定である。今回調査した論文の内容別分類は、総説(16件)、症例報告(19件)、比較研究(12件)、臨床研究(3件)、ガイドライン(4件)、臓器移植を含むその他が(99件)であった。なお、厚生省小児基準が対象とする年齢層にとどまらず、新生児、乳児、小児(18歳未満)、成人についても検討した。

### 予想される研究成果

脳死の考え方については小児と成人との間で本質的に差はない。しかし、小児は成長発達段階にあり、小児脳が重症脳障害から脳死に至る過程においては、年齢層により成人とは異なる点がある(age-related criteria)。すでに公表されている各国の小児脳死判定基準も、この点に配慮されて作成されている。いずれの基準も作成後相当の歳月が経過しているので、その後の症例の蓄積、脳死研究の成果を勘案して再検討することは、小児を含む法に基づく脳死判定を厳密、確実に行い、しかも、できるだけ患者側にも医療側にも負担が少なく、ベットサイドで可能な判定法の提案につながると考える。また、国際的にみて日本の脳死判定基準がより洗練されたものとして評価される。

### 脳死の考え方

成人、小児を問わず、脳死は脳幹を含む全脳機能の不可逆的消失であり、このときの脳機能とは臨床的に検査しうる機能を指している。したがって、脳死状態は臨床的存在であり、その診断は臨床診断である。全脳死、脳幹死という表現は今日なお広く用いられているが、国際的にみて全脳死の立場をとる国の方が多いと思われる。最近、このような解剖学的基準によらず、概念的、実際の混乱を避けるためbrain death(脳死)といわずに、brain arrest(脳停止)という方がよいとするカナダのガイドラインが出ている。脳停止における脳死診断の検査項目は全脳死と本質的な差はない

が、用語を整理しようとする最初の試みとして注目される。しかし、「脳死」はすでに定着した用語なので、かえって混乱を招く恐れがある。

### 脳死と関連する小児脳の特徴

小児の脳・頭蓋には多くの解剖学的特徴があり、それらが小児脳死の病態に影響を与えている。乳幼児期の脳は急速な成長発達過程にあり、反射、行動、脳波も年（月）齢によって大きく変化する。脳障害の原因にも乳幼児では成人と比較して差があり、二次性障害の比率が高い。また、脳死判定から心停止に至るまでの期間が、乳幼児では成人に比べて長い傾向にある。

基礎的研究では、胎児や小児（特に新生児）の脳が低酸素・虚血に強いという報告が古くからある。しかし、年齢と脳の障害に対する抵抗性との関係は、必ずしも従来考えられてきたような単純なものではない。最近では、脳に神経幹細胞が存在し神経再生能力があることが明らかになっており、この神経幹細胞は加齢で減少するとみられている。しかし、脳が障害されたときに神経幹細胞がどのように神経再生機能を発揮しているのか、新生児、小児、成人の脳でどのように異なるのかなどは全く未解明である。

### 小児脳死判定基準

#### 1. 脳死判定までの時間経過

発症から脳死判定開始までの時間を規定している判定基準と、規定していない基準とがある。厚生省小児基準では規定していない。脳幹死の立場をとり神経所見を重視する英国ではこの時間を重視しており、疾患によって異なる。成人の一次性障害で前提条件を満たすためには少なくとも6時間は必要であるが、小児、二次性障害ではさらに長時間を要する。小児の脳死判定は慎重を要するといわれるが、その慎重さの内容には、発症から脳死判定開始までの時間の他に、脳死診断確定（判定間隔を含む）までのさまざまな段階で、必要に応じてより長い時間をかけるという配慮が含まれている。

#### 2. 除外例と前提条件

厚生省小児基準では、主に発達段階に対する考慮から修正齢12週未満を除外している。しかし、国際的には新生児を含む傾向にある。最も重要なのは、可逆性障害を不可逆性と誤ることのないよう、判定を難しくする薬物の影響などを除外することである。小児の侵襲に対する抵抗性、可塑性を考慮すると、可能なすべての治療を行い、時間をかけて不可逆性を診断する必要がある。脳死診断を開始するに当たっては、バイタルサインのうち体温と血圧が大切で、体温については深部温35℃とする。

#### 3. 深昏睡と脳幹反射の消失

新生児、乳児期前半での深昏睡確認は必ずしも容易でない。少しでも診断に不安があれば、脳波又は循環検査が必要である。脳幹機能の指標としての脳幹反射と自発呼吸の不可逆的消失の確認は判定基準の骨格である。厚生省小児基準では、成人同様に対光反射、角膜反射、毛様体脊髄反射、眼球頭反射、前庭反射、咽頭反射、咳反射の7つが脳幹反射として決められている。このうち毛様体脊髄反射は脊髄の関与が大きいと考えられるので、除外してもよいと思われる。

外傷などで眼球が関与する脳幹反射の一部が実施できないときには脳死判定が難しくなる。このようなときは補助検査とくに脳循環検査を活用できるよう今後検討すべきである。両側の検査が必

要な脳幹反射で片側の検査ができないために脳死判定ができない（現行法）というのは、厚生省判定基準が外国からユニークな基準と評される理由である。眼球頭反射と前庭反射は同じ部位の脳幹機能を反映しており、前庭反射の受容器に対する刺激は眼球頭反射の場合よりも強い。したがって、前庭反射だけでよいとする基準もある。

#### 4. 脳波・誘発電位

成人と同じく厚生省小児基準では脳波検査は必須となっている。医学的検証済みのほとんどの症例では、聴性脳幹反応検査が行われている。誘発電位検査を小児の脳死判定にも利用する場合には、改めて検討し一定の基準を定める必要がある。

#### 5. 無呼吸テスト

脳幹下部の機能として、最も重要なのは無呼吸テストである。脳死という場合、無呼吸テストをせずに単に人工呼吸器で呼吸が維持（調節呼吸あるいは補助呼吸）されているというだけで、無呼吸と診断している医師もいる。前提条件にある人工呼吸器を装着しているという状態は、厳密な無呼吸テストを条件としていない。法的脳死判定を行う前に「臨床的脳死」を確認する必要があるが、そこでいう臨床的脳死診断の内容は、厚生省基準の項目の内、無呼吸テストを除外したものであり、その点は小児も成人と同様である。今日では、血液ガス分析をしていない無呼吸テストは極めて評価が低い。厚生省小児基準ではテストで目標とする動脈血中二酸化炭素レベルを成人と同じく60mmHgとしているが、小児では80mmHgとすべきとする論文もあるので、さらに検討を要する。

#### 観察時間（判定間隔）と死亡時間

観察時間は成人の基準でよいとする論文もあるが、成人よりも長い観察時間を年齢に応じて設けている基準は少なくない。厚生省小児基準では24時間以上となっている。観察時間を長くすれば臨床症状のみで十分判定できるとされていることから、脳死判定における時間の重要性が分かる。ただし、決められている時間は、いずれの判定基準でも経験に基づく値である。死亡時間の決定は医師の責務であるが、法的脳死判定では第二回目の終了をもって死亡時間としている。これに対しカナダの基準では第一回目終了時としている。

#### 補助検査

厚生省小児基準でも脳波を必須項目として入れてある。脳波以外の検査となると、現在のところ脳循環に関するものである。脳死における脳循環の停止は、伸展性の少ない頭蓋内で、脳細胞の障害から浮腫、組織圧の上昇、さらなる虚血の進展という悪循環が形成されることによって起こる。画像診断による脳循環検査では、神経細胞の生存に必要なほどには血流が存在しないことを確認する必要がある。脳循環検査としては、脳血管撮影、RIを用いた検査があり、それに関わる検査機器の進歩にも目覚ましいものがあるが、脳幹部血流の評価までできることが重要である。補助検査の有用性は、医学的には信頼性、再現性、侵襲性によって決まるが、現場における普及度、簡便性、経済性も大切な要素である。外国の基準では、年齢が低いほど、脳波や脳循環検査が重視されているように思われる。

#### 小児における長期脳死と脊髄活動

一般的には脳死状態になってから心停止に至るまでの期間は、数日から1週間とされてきたが、症例の中には30日以上も脳死状態が持続する場合があり、長期脳死と呼ばれている。長期脳死は、

成人より発達段階にある小児に多いが、その理由は集中治療の進歩によるところが大きい。しかし、それだけでは説明できない。脳死では精髓由来の体動が見られる場合があるが、長期脳死ではその頻度が高い。その理由としては期間が長いというだけではないと思われる。脳死における体動の機序としては、脊髄が上位中枢である脳の支配から開放されたことが関与していると推測されるものの詳細は明らかではない

### 重要事項

1. 脳死の定義 : カナダでは脳死の定義、用語を再検討する動きがあるが、具体的内容において差はなく、厚生省基準小児基準ともに基本的考え方を変える必要はない。
2. 除外年齢 : 国際的には新生児を含むより低年齢層を除外しない傾向にあるが、現時点で十分な資料が揃っていないので、厚生省小児基準の除外年齢を修正年齢12週未満としたことは妥当である。
3. 脳幹反射 : 毛様体脊髄反射は脊髄の関与が大きく、脳死診断に必須の脳幹反射とするに問題も指摘されており、国際的にもこの反射の評価は低いので除外する方向が望ましい。眼球頭反射と前庭反射は同じ部位の脳幹機能を反映しているが、後者の強い刺激となるので前庭反射だけよいとする考えがある。眼球頭反射が検査できないときは前庭反射だけよいとすべきである。指定された検査の一部が不可能なときには、聴性脳幹反応検査あるいは脳循環検査を加えて総合的に判断できるよう、今後速やかに検討すべきである。
4. 無呼吸テスト : 厚生省小児基準では動脈血中二酸化炭素レベルの目標値を成人同様に60mmHgとしたが、小児の二次性病変、後頭蓋窩病変、年少幼児、乳児では80mmHgとすべきとする報告もあるので再検討が必要である。
5. 観察時間 : 24時間以上となっている。具体的には二次性病変、後頭蓋窩病変などの症例ではさらに延長することが望ましい。

## はじめに

本分担研究は、主任研究員町野朔「臓器移植の法的・社会的基盤整備」の一部で、分担課題名は「小児脳死判定基準の再検討」となっている。脳死の考え方は国際的にほぼ共通しており、基準そのものは生物学的、医学的知見に基づいて作成される。しかし、基準の周辺項目については国際的に差がある(Wijdicks 2002)。本報告書の目的は、移植医療の重要な柱としての脳死判定基準(小児)に焦点を当てている。

はじめに研究の背景と脳死全般に対する考え方を整理し、ついで、厚生省小児基準を検査の順にしたがって、国際的にも再検討を要すると思われることを中心に考察した。報告書の間部分、内容的に他の部分と重複するところもあるが、小児脳への侵襲に対する抵抗性の基礎的研究、脳死下でみられる脊髄活動(体動)については特に紙面を割き、今後の研究に資するよう配慮した。

### 1. 研究の背景

#### 1-1 今日の議論の焦点

わが国では臓器移植法の施行(1997)以来、脳死体からの臓器移植は法の定めるところによらなければならない。数年来、国会で同法改正の動きがあるが、議論の焦点は二つある。第一は、現行の成人における脳死判定基準では除外されている6歳未満の小児に適用できる判定基準を法運用(省令)の中に組みこむことである。第二は小児(15歳未満)における臓器提供を親権者(あるいはそれに代わる者)の同意のみでよいとするか、年齢を区切って一定年齢以上では本人の同意も必要とするかである(武下 2007)。

#### 1-2 現行法と小児心臓移植

現在までに行われた脳死下での臓器移植は53例あり、心臓移植は42例である(表1)。うち2例は成人から小児への移植である。現行法では意思表示の観点から、15歳未満の小児の臓器提供はできないので、特に年少児への心臓移植は不可能に近い状況にある。そこで、小児からの臓器提供を可能とするために法を改めようとする、小児においても、現在、成人で行われているような脳死判定基準が必要となり、現行法の趣旨を踏襲するなら細部を省令によって決めることになる。

表1 脳死下での臓器提供者数と心臓移植者数

平成9年12月から19年3月まで

項目 \ 年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	合計
脳死臓器提供者	4	5	8	6	3	5	9	10	3	53
心臓移植者	3	3*	6**	5	0	5	7	10	3	42

\*20歳代の方からの心臓提供、10歳未満男児へ移植 \*\*30歳代の男性からの心臓提供、10歳代男性へ移植

#### 1-3 2000年に公表された厚生省小児基準

本研究は、前述1-1第一の6歳未満の小児に適用できる判定基準の作成に関わるものである。厚生省厚生科学研究費特別研究事業「小児における脳死判定基準に関する研究班」による小児の脳死判定基準(以下厚生省小児基準)(図1)は2000年12月に日本医師会雑誌(小児における脳死判定基準



に関する研究班 2000) に報告されている。表2に厚生省小児基準と米国の代表的小児基準 (Task Force 1987) の概要を示す。この研究班の班員17名の専門分野は小児科学4名、脳神経外科学5名、救急医学4名、麻酔・蘇生学・集中治療医学3名、疫学1名である。なお、報告書の英訳は2002年に日医雑誌の英文版 (Study Group 2002) に、英文の概要は2001年にThe Lancet (Miyasaka, Takeuchi, Take-shita 2001) に発表されている。臓器移植法の施行以来10年、厚生省小児基準が公表されて以来すでに7年の歳月が経過している。この経過の間になされた脳死 (症例) 研究成果の蓄積、各種検査機器の進歩には注目すべきものがある。

### 厚生省小児脳死判定規準

#### 1) 対象例

- 1 器質的脳障害により深呼吸・無呼吸を来して人工呼吸を必要とする症例。
- 2 原疾患が確実に診断されている症例 (CT検査による画像診断は必須)。
- 3 現在行いうるすべての適切な治療手段をもってしても、回復の可能性が全くないと判断される症例。

#### 2) 除外例

- 1 年齢による除外  
修正年齢 12 週未満。
- 2 体温、薬物の影響による除外  
①体温 深部温 35℃未満  
②急性薬物中毒
- 3 疾患による除外  
代謝異常、内分泌疾患  
※眼球損傷、中耳損傷、高位脊髄損傷などのために脳幹反射の一部や無呼吸テストが実施できないときは、脳幹聴性誘発電位や脳循環検査などの補助検査を加えて総合的に脳死を判定できる可能性はあるが、当面、慎重に扱うべきと考える。

#### 3) 判定上の留意点

- ①血圧：年齢不相応の低血圧を避ける
- ②中枢神経抑制薬については、可能なかぎり血中濃度を測定して有効薬用量以下になってから、半減期などを考慮しながら総合的に判断する。筋弛緩薬使用例では、場合により神経刺激装置を用いてその残存効果がないことを確認する。

#### 4) 必須項目

- (1) 深昏睡  
Japan Coma Scale (3-3-9 度方式) で 300、または、GCS 3
- (2) 瞳孔  
両側中心固定  
瞳孔径は左右とも原則として 4mm 以上
- (3) 脳幹反射の消失  
(a) 対光反射の消失  
(b) 角膜反射の消失  
(c) 毛様脊髄反射の消失  
(d) 眼球頭反射 (人形の目現象) の消失  
(e) 前庭反射の消失 (温度試験)  
(f) 咽頭反射の消失  
(g) 咳反射の消失  
(h) 脊髄反射はあってもよい
- (4) 脳波活動の消失  
大脳を広くカバーする Fp1, Fp2, C3, C4, O1, O2, T3, T4 および Cz (10-20 国際法) の部位に電極を設置し、基準電極導出法 (6 導出) と双極導出 (4 ~ 6 導出) を合わせて 30 分以上行う。この間、部分的に感度を上げて (2μV/mm) 記録する。
- (5) 自発呼吸の消失  
無呼吸テストを行う前の条件として、体温は 35℃以上、PaO<sub>2</sub> は 35~45mmHg が望ましい。テストは血圧、心電図、SpO<sub>2</sub> のモニター下で行う。  
方法は、あらかじめ 100%酸素投与 (6l/min) に切り替えて、目視と胸部聴診での呼吸音の聴取により呼吸運動の有無を観察する。観察終了は PaCO<sub>2</sub> が 60mmHg 以上になった時点とし、その時点で呼吸運動が観察されない場合はテスト結果を陽性と判定する。なお、後頭蓋窩病変では知見の集積が望まれる。

#### 5) 判定間隔

24 時間以上

図 1 厚生省小児脳死判定規準

表2 厚生省小児脳死判定基準と米国小児脳死基準の概要

厚生省小児脳死判定基準	米国小児脳死判定基準 (Task Force, 1987年)
<p>1. 対象例</p> <p>1) 器質的脳障害により深昏睡・無呼吸をきたしている症例</p> <p>2) 原疾患が確実に診断されている症例</p> <p>3) 現在行いうるすべての適切な治療手段をもってしても、回復の可能性が全くないと判断される症例</p> <p>2. 除外例</p> <p>1) 年齢による除外 ・修正年齢 12 週未満</p> <p>2) 体温、薬物の影響による除外 ・体温 深部温 35℃未満</p> <p>3) 疾患による除外</p> <p>3. 判定上の留意点</p> <p>1) 血圧</p> <p>2) 中枢神経抑制薬の影響</p> <p>4. 必須項目</p> <p>1) 深昏睡</p> <p>2) 瞳孔 ・両側中心固定, 4mm 以上</p> <p>3) 脳幹反射の消失 対光, 前庭, 角膜, 咽頭, 毛様体脊髄, 咳, 眼球頭</p> <p>4) 脳波活動の消失</p> <p>5) 自発呼吸の消失 (無呼吸テスト, PaCO<sub>2</sub> ≥ 60mmHg)</p> <p>5. 判定間隔 (観察時間) ・24 時間以上</p>	<p>A. 病歴: 昏睡の原因を明らかにし, 可逆的病態を除外</p> <p>B. 判定基準:</p> <p>1. 昏睡と無呼吸</p> <p>2. 脳幹機能の消失</p> <p>a. 瞳孔中心固定あるいは完全散大</p> <p>b. 眼球頭反射, 前庭反射の消失</p> <p>c. 眼球肉運動の消失及び角膜, 咽頭, 咳, 吸嚥, 乳探り反射の消失</p> <p>d. 自発呼吸の消失 (無呼吸テスト必要)</p> <p>3. 低体温, 低血圧は除く</p> <p>4. 筋緊張低下および自発・誘発運動の消失, ただし脊髄レベルでの反応を除く</p> <p>5. 決められた観察時間を通して変化がない</p> <p>C. 年齢による観察時間:</p> <p>1. 7日~2ヶ月: 48時間において脳死判定と脳波を2回</p> <p>2. 2ヶ月~1歳: 24時間において脳死判定と脳波を2回, あるいは第1回目の脳死判定で平坦脳波を示すか, 放射性同位元素を用いた脳循環検査で脳血流停止を認める場合, あるいは両者を満たす場合</p> <p>3. 1歳以上: 12~24時間において脳死判定を2回行う; 脳波と脳循環検査は随意</p>
	<p>Task Force : The Academy of Pediatrics, American Academy of Neurology, Child Neurology Society, American Neurological Association, American Bar Association, The National Institute of Neurological Disease and Communicative Disorder and Stroke.</p>

#### 1-4 日本小児科学会の委員会活動

厚生省小児基準に対して、学会として正式の委員会を組織して対応したのは日本小児科学会である。すなわち、日本小児科学会倫理委員会小児脳死臓器移植検討委員会(谷澤, 仁志田, 清野 他 2003)は、厚生省小児基準を検討して、次のような提言をしている。「厚生省小児基準の基礎となった調査の症例数が少なく、とくに前方視的症例が139例中、11例に過ぎないので症例を追加する必要がある。この場合、厚生省小児基準を標準として症例を追加することが望ましい。」症例数については、厚生省報告書にも同様の趣旨が記載されている。多くの症例を集めることは大切であるが、何例集まればよいかということになると即答はできない。Shewmon (1987)は不可逆性を指標として統計学的見地から検討し、結論として臨床的には、およそ不可能な症例数の集積を必要とするとしても、それだからといって脳死状態を診断できないということにはならないと述べている。

#### 1-5 厚生省小児基準公表の後

厚生省小児基準が公表された後、臓器移植と無関係な脳死の診断に同基準がどの程度に使われているかは調査しないと分からない。しかし、臓器移植に結びつかないにもかかわらず脳死と診断する際に、厳格に厚生省小児基準に従って診断するような臨床場面が多いとは思えない。将来的に同基準が使用される可能性の第一は、終末期医療において治療のwithhold / withdrawal に関係するときである。第二は、小児基準作成を目的とする研究的調査(たとえば厚生省小児基準の症例が少ないという理由での追加的、検証的研究)である。

## 1-6 成人の厚生省基準とマスメディア

1985年に厚生科学研究費特別研究事業「脳死に関する研究班」による脳死判定基準（以下厚生省基準）（図2）は、研究班長の名前をとっていわゆる竹内基準として知られている（脳死に関する研究班 1985）。同基準が公表された後、マスメディアが学会発表などをとりあげ、脳死判定に疑問があるとした事例が8例あった。それに対しては「臨時脳死及び臓器移植調査会」の内部に設けられた専門委員会によって問題例が検討され、委員会の結論としては、疑問とされた神経所見、たとえば体動も脳死と矛盾するものではないということで落ち着いた経緯がある（生田、後藤、中澤 他 1991）。厚生省小児基準に関しては、これと類似の対応を必要とするマスメディアからの問題提起はない。

## 2. 研究の目的

### 2-1 目的

本研究の目的は、厚生省小児基準が発表後7年経過してなお妥当であるかどうか、改定の余地があるかどうかを、その後の脳死研究、機器による検査の進歩を勘案して文献的に考察することにある。ここでの大前提は、後述するように成人でも小児でも脳死は臨床的概念であり、不可逆的脳機能の消失をもって脳死とする考え方が基本となっており判定基準の骨格は変わらない。

### 2-2 厚生省基準改定（補遺）

厚生省基準（初出）が1985年に公表され、6年後には改訂版ともいべき（補遺）が公表された。（竹内、武下 1991）。その当時、臓器移植法は成立していなかったが、補遺の果たした役割は大きく、特に無呼吸テストを厳密に行い、血液ガス分析を必須としたことの意義は大きかった。日本医師会生命倫理懇談会が厚生省基準の初出を脳死判定基準として採用し、脳死を医学的に人の死と認めたこと（日本医師会生命倫理懇談会 1988）、さらに脳死臨調もいわゆる竹内基準を採用して脳死を人の死としたこと（臨時脳死及び臓器移植調査会 1992）は、同基準のその後を決定的にした。すなわち、（初出）及び（補遺）は臓器移植法で準拠すべき基準として採用された。

### 2-3 時宜を得た厚生省小児基準の再検討

近年、臓器移植法改正の機運が高まっているので、厚生省小児基準を再検討するよい機会である。この時期に、患者側にも医療側にも負担が少なくベットサイドで行え、しかも厳密、確実に脳死を判定できる方法を意識しつつ判定基準を検討すれば、国際的にも日本の基準が、より洗練（refine）されたものとして評価されるであろう。

## 3. 文献的調査研究

### 3-1 小児の年齢分類

本研究は文献調査に基づく研究である。その背景には成人と比較してまとまった小児脳死症例の報告が少ないため、さらに文献を蒐集すべきであるとする考えがある。かつて成人の場合、厚生省基準では718例を集めることができたが、そのうち10歳未満は37例であった。NIHの研究では503

1) 脳死判定医

- 1 倫理委員会等において選任され、下記の条件を備えている医師が行う。
  - 1) 脳神経外科医、神経内科医、救急医又は麻酔・蘇生科・集中治療医で学会専門医又は学会認定医の資格を持つ者。
  - 2) 脳死判定に関し豊富な経験を有する者。
  - 3) 臓器移植に関わらない者。
- 2 判定は2名以上で行う。
- 3 判定医のうち少なくとも1名は、第1回目、第2回目の判定を継続して行う。

2) 判定の対象症例

脳死判定の対象となるのは、次の2条件を満たしている症例である。

1. 気質的脳障害により深昏迷および無呼吸を来している症例。
2. 原疾患が確実に診断されており、それに対し現在行っている全ての適切な治療手段をもってしても、回復の可能性が全くと判断される症例。

必須条件

- 1 器質性能障害  
器質性病変の有無は、経過、症状、検査所見などから推定できるが、画像診断法—特にCT—は必須である。
- 2 深昏迷、無呼吸
- 3 原疾患の確定
- 4 回復不能

3) 除外例

患者が深昏迷、無呼吸であっても、次のような症例を除外しなければならない。

- ①小児（15歳未満）：知的障害など本人の意思表示が有効でないと思われる症例
- ②脳死と類似した状態になりうる症例
  - a. 急性薬物中毒…睡眠薬、鎮痛薬の中毒
  - b. 低体温…深部温 32℃以下
  - c. 代謝・内分泌性障害

4) 判定上の留意点

中枢神経抑制薬、筋弛緩薬などの影響を除外する。ショック状態を除外する。収縮期血圧は90mmHg以上

5) 判定基準

- (1) 深昏迷  
Ⅲ-3方式では300、グラスゴー・コーマ・スケールで3でなければならない。顔面の鎮痛刺激に対する反応があってはならない。
- (2) 瞳孔  
瞳孔径は左右とも4mm以上、瞳孔を固定
- (3) 脳幹反射の消失
  - (a) 対光反射の消失
  - (b) 角膜反射の消失
  - (c) 毛様脊髄反射の消失
  - (d) 眼球頭反射(人形の目現象)の消失
  - (e) 前庭反射の消失(温度試験)
  - (f) 咽頭反射の消失
  - (g) 咳反射の消失
 自発運動、除脳硬直・除皮質硬直、けいれんがみられれば脳死ではない。
- (4) 平坦脳波
- (5) 自発呼吸の消失  
人工呼吸器をはずして自発呼吸の有無をみる検査(無呼吸テスト)は必須である(PaCO<sub>2</sub> 状60mmHg)。  
第1回目の脳死判定終了時点から6時間以上を経過した時点で、第2回目の判定を開始する。第2日目の判定終了時をもって脳死と判定する。  
二次性脳障害などでは必要な場合はさらに観察時間を長くする。

臓器提供に望ましい全身状態の目安(検査値)

心拍数	60 - 120回/分	尿量	1.0 - 3.0ml/kg/時間	pH	7.35 - 7.45
収縮期血圧	90mmHg以上	血糖値	60 - 15Lmg/d	Hct	30%以上
平均体血圧	60mmHg以上	PaO <sub>2</sub>	70 - 100mmHg	血清Na値	130 - 155mEq/L
中心静脈圧	8 - 12cmH <sub>2</sub> O	PaCO <sub>2</sub>	35 - 45mmHg		
体温	36 - 38℃	SpO <sub>2</sub>	95%以上		

図2 厚生省脳死判定基準

例中43例であった (Walker 1985)。

小児といっても、どの年齢層を指しているかは文献を検討するとき重要である。わが国でいう小児基準とは、6歳未満を対象にしているが、国際的には18歳未満を小児としている。また、新生児 (neonate) は生後28日あるいは30日、乳児 (infant) は1歳未満、幼児 (young child) は1歳～6歳、児童 (child) は6歳～12歳、思春期 (adolescent) は13～16歳といった分類は国によっても異なる。参考までに米国の小児脳死症例数の分布を図3に示した (Ashwal 2006)。

### 3-2 文献収集の方法

すでに分担研究者、研究協力者が蒐集しているもの以外に、Brain Death, Children, Criteria をキーワードとしてPubMed - MEDLINEで検索した。論文は期間を1980年から2007年として集めた。それらを形式的に分類すると、総説(16件)、症例報告(19件)、比較研究(12件)、臨床研究(3件)、ガイドライン(4件)、移植関連を含むその他 (99件) であった。そのうち今回の報告書に有用なものを引用文献とした。

## 4. 小児脳死の基本的考え方

脳死の歴史は古く1959年のMollaret とGoulon (coma dépassé) の論文に遡るが、本来、脳死は臓器移植とは関係がなかった。現在でも同様に、脳死は人工呼吸器を始めとする集中治療によって生み出される病態であり、臓器移植のために考え出された死の概念ではない。臓器移植医療を必要としなくなる時代が来ても脳死は存在し続けると思われる。

### 4-1 脳死の定義

#### 4-1-1 脳死は臨床的概念

成人、小児を問わず、脳死は脳機能の不可逆的消失であり、このときの脳機能とは臨床的に検査しうる機能を指している。したがって、脳死は臨床的存在であり、その診断は臨床診断である。

#### 4-1-2 脳死の解剖学的分類と歴史的判定基準

脳死が注目され始めた頃から解剖学的に脳死を分ける表現がなされ、大脳死、全脳死、脳幹死という用語が用いられてきた。医学では全脳死あるいは脳幹死である。前者の内容は(旧)日本脳波学会の定義(時実 1969)に代表されるもので、脳機能には大脳半球のみならず脳幹機能を含んでいる。その延長線上にあるのが厚生省基準である。本報告書では補遺の内容も含めて厚生省基準という。ちなみに、歴史的脳死判定基準(武下 1987)をみると(表3)、ハーバード大学の基準は脳死の考え方の先駆をなすもので、当初は脳死とはいわずに不可逆性昏睡と称した。ミネソタ基準は神経所見に重点をおく考えで、英国基準の原型であるといわれている。いずれの判定基準も小児特有の基準に関しては触れていない。ただし、英国基準は、1995年に2ヶ月以降の小児には成人基準でよいとする報告を出している(Royal collage 1991年)

表3 歴史的脳死判定基準

ハーバード大学基準	(旧)日本脳波学会
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 各種の刺激に対する反応性の消失</li> <li>2. 自発運動および自発呼吸の消失</li> <li>3. 諸反射の消失</li> <li>4. 脳波の平坦化</li> <li>5. 上記項目を少なくとも24時間後に再検討し同様の所見がえられること</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 深昏睡</li> <li>2. 両側瞳孔散大対光反射および角膜反射の消失</li> <li>3. 自発呼吸停止</li> <li>4. 急激な血圧下降とそれにひきつづく低血圧</li> <li>5. 平坦脳波</li> <li>6. 以上1~5の条件が揃った時点より6時間後まで継続的にこれらの条件がみたされている</li> </ol>
ミネソタ基準	英国基準
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自発運動の消失</li> <li>2. 自発呼吸の消失(4分間人工呼吸器をとめる)</li> <li>3. 脳幹反射の消失               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 瞳孔の散大固定</li> <li>b. 角膜反射の消失</li> <li>c. 毛様体脊髄反射の消失</li> <li>d. 人形の目現象の消失</li> <li>e. 嚥下反射の消失</li> <li>f. カロリー試験による反応の消失</li> <li>g. 緊張性頸反射の消失</li> </ol> </li> <li>4. 上記の所見が少なくとも12時間変化しないこと</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 瞳孔固定, 対光反射消失</li> <li>2. 角膜反射消失</li> <li>3. 前庭一眼球反射消失</li> <li>4. 刺激をしても脳神経領域に運動反応がない</li> <li>5. 咽頭または嚥下反射消失 1吸引カテーテルを気管内に挿入しても反射がない</li> <li>6. 人工呼吸を停止しても呼吸運動がない 24時間後に再検</li> </ol>

#### 4-1-3 全脳死

多くの国は全脳死の立場をとっており、米国大統領委員会の考え方が代表的である。この場合、脳死といっても個々の脳細胞すべてが同時に死ぬことを意味するものではない。また、脳機能の不可逆的消失といっても、先端的技術を用いて直接的あるいは間接的に機能を測定しようとするものでもない。1980年代の日本で起きた不毛の脳死論議は、細胞レベル、臓器レベル、脳死判定基準を同じ次元で議論したためである(武下 1997)。全脳死の基準として完成度の高いものは米国の基準(Task force ガイドライン)である(Wijdecks 1995)。しかし、関係者の努力にもかかわらず、脳死移植に関して、基準が守られないために混乱している国もある(Lago, Piva, Garcia et al 2007)。

#### 4-1-4 脳幹死

脳幹死を主張する英国のPallis (Pallis 1996)らは、全脳死の立場に対し以下の見解を述べている。脳幹下部には呼吸・循環中枢があり、脳幹上部には意識の調節にあずかる機構が存在するので、脳幹は脳機能と生命維持に不可欠であること、脳幹が不可逆的に機能を失うと大脳半球の機能も消失することから、脳幹死こそが脳死であり、しかも臨床的に十分判定可能である。脳波は大脳機能を検査する方法として十分ではないので、その必要もないとしている。脳幹死の代表的基準は英国基準(表3)であり、英国医学の影響を受けている国では脳幹死が多いように思われる。解剖学的に区別されている全脳死と脳幹死ではあるが、判定の行動的アプローチからみると、判定項目と検査結果の評価に関する限り本質的に差がないところに脳幹死の強みがある。

#### 4-2 脳死定義の再検討

近年の医学で脳死ほど定義、用語が問題にされた例はないと思われる。「脳死」の用語だけをみても、脳死、脳の死、機能死、器質死、大脳死、全脳死、脳幹死、臨床的脳死、法的脳死、慢性脳

死、長期脳死、遷延性脳死がある。従来から脳死の定義、あるいは脳死に関係する用語の整理が問題になっていた。最近、「小児脳死診断」のフォーラムに出されたカナダのShemie (2007)の論説「技術と不適切な死の語彙」によると、脳死といわずに脳停止 (brain arrest) ということを提案している。すなわち、概念的、実際の混乱を避けるため「呼吸能力 (capacity to breath) を含むすべての脳幹機能の不可逆的消失を伴った意識能力(capacity for consciousness)の不可逆的消失」をもって脳停止とすると述べている。これなら頭蓋内圧亢進、脳ヘルニアを経て起こる病態、あるいは一次性脳幹障害による病態、もしくは両者が合併している病態にも適切な表現で、脳死は神経学的に判定される死(neurological determination of death)であると述べている。この提案は個人的なものではなく、カナダで影響力を持つグループによるものと思われる (Shemie, Doig, Dickens et al 2006)。また、同じフォーラムで米国のPollack (2007)は、Task Forceの基準が公表されてからすでに20年が経過しているので、乳幼児について新しい国家的あるいは国際的判定基準を考えるべきであるとしている。

このような考え方は、解剖学的基準にとらわれない試みともとれるが、神経学的死という用語そのものは1960年後半頃からあり、内容的には従来と変わらない。脳死という用語を脳停止に変えることは、かえって混乱を招くと思われる。ただ、小児脳死を契機として上述のような議論が行われたことは注目に値する。

#### 4-2-1 脳死判定基準はどのように使われるか

現在のところ、わが国では移植と関係する場合にのみ脳死判定基準が法的に規定されている。法的脳死判定の具体的方法は「法的脳死判定マニュアル (脳死判定手順に関する研究班 1999)」に詳しい。

移植と直結しない場合は、施設あるいは医師団が独自に作成した基準で脳死を診断しても問題はない。たとえば、終末期医療で治療・延命措置の中止を決めるために診断するときである。しかし、独自のものをを用いるよりも、20余年の歳月の試練を経ている厚生省基準による方が社会的に受け入れられ易いと思われる。いずれにしてもpeer reviewと社会的評価に耐えられる方法でなくてはならない。

小児においても同様であり、厚生省小児基準に準じる方法が望ましいが、このような事態は成人と比して小児では少ないと思われる。脳死状態に陥るような小児の重症脳障害は、成人に比して絶対数が少ない上に各医療施設に分散して診療されているからである (Miyasaka, Takeuchi, Takeshita 2001)。今後、小児の救急医療、脳障害患者の診療が集約化されれば、終末期医療の一環としての脳死診断が行われる機会は増えるかも知れない。

なお、脳死が強く疑われるような状態では、医師の責務として脳死を判定すべきとするガイドラインもある(Shemie, Doig, Dickens et al 2006)

#### 4-2-2 厚生省基準のマニュアル化

厚生省基準においては、基準の骨格として不可逆的深昏睡、脳幹反射と自発呼吸の消失、平坦脳波が必須とされ、同時に個々の症例に対応する医師(医師団)の総合判断の重要性も記載されている。しかし、実際に脳死移植が行われようになって、脳死に不慣れな医師が判定することもあり、すでに発表されている論文だけでは臨床現場で戸惑いが生じることが分かった。そこで、現場に便利なものとして「法的脳死判定マニュアル」が作成され、それによって前提条件の厳守、検

査手順と結果の解釈が手元ですぐ分かるようになった。脳死移植が始まって以来、厚生労働省内に設置された「脳死下での臓器提供事例に係る検証会議」が症例の検証を行っているが、ドナーの法的脳死判定が不適切であった例はない。この経緯の意義は極めて大きい。しかし、現在のマニュアルでは、頭部外傷で脳幹反射の一部が実施できないような特殊な症例では、総合判断によって判定するのは不可能なので、すみやかにマニュアルを見直すべきである。小児基準についてもマニュアルを作成しておかないと法的脳死判定が決まったときに現場が混乱する可能性がある。

## 5. 脳死と関連する小児脳の特徴

### 5-1 臨床的考察

成人と比較して小児（特に新生児・乳幼児）の脳が、低酸素あるいは虚血に抵抗性が大きいことは経験的にいわれてきた。小児では、成人より長期間にわたり一定の脳機能の消失を示しながら、ある程度の機能回復を期待できる場合がある。このような経験が、小児における不可逆的脳機能消失の診断には慎重な対応を必要とする大きな理由となっている。以下に小児脳死を理解する上で必要と思われる項目について概略を述べるが（詳細は厚生省小児基準報告書参照）、本報告書では、脳低酸素・虚血に対する抵抗性の基礎的研究の現状を特に加えて今後の研究に資することにした。

#### 5-1-1 解剖学的特徴

小児の脳・頭蓋には多くの解剖学的な特徴があり、それが小児脳死の病態に影響を与えている。なかでも、頭蓋縫合の解離による頭蓋腔容積の伸展性や、脳・髄膜に対する内・外頸動脈および推骨動脈による血流支配の特殊性などは、脳障害の進行防止に有用な要因になっている。一方、脳血管の脆弱性もよく知られた特徴であり、わずかな血圧や血流の変化により容易に頭蓋内出血を起こす。

#### 5-1-2 神経学的特徴

生後の頭囲の急速な増大からもわかるように、乳幼児期の脳は急速な成長発達過程にある。脳神経系の機能や脳波も、年齢によって大きく変化する。各種の反射が出現する時期を表4に示す（Ashwal 2001）。乳幼児期の神経学的評価には、神経学的特徴に理解をもった専門的な知識と経験が必要となるが、脳死の診断に求められる神経学的診断は、発達に伴う微妙な変化ではなく、脳幹も含めた全脳機能が存在するか否かである。また、脳波については平坦かどうかの問題である。

表4 反射の発達

反射の発達	反射が出現する胎週
吸啜, 乳探し, 咽頭	32-34
聴覚反応	30-32
光に対する瞳孔反応	30-32
眼球頭反応	28-32
角膜反応	28-32
モロー反応	28-32
把握反応	34-36
CO <sub>2</sub> 刺激に対する呼吸反応	33

(Ashwal 2001)

#### 5-1-3 脳障害の原因

脳障害はさまざまな原因によって発症するが、乳幼児では成人と比較して大きな差がある。厚生省基準の資料となった統計をみると、成人では一次性脳障害：二次性脳障害=92：8で、圧倒的



に一次性脳障害が多い。これに対し、厚生省小児基準作成時に行った調査では一次：二次=57：43（6歳未満）と、成人に比較し二次性脳障害の比率が高い。この一次性、二次性の区別は重要である。頭蓋内出血に代表される一次性脳障害の多くが急激で明確な臨床経過をとるのに対し、低酸素性脳障害のような二次性脳障害の多くは、病態の進行が必ずしも急激ではなく、また臨床経過も多様である。

#### 5-1-4 脳死期間の特徴

脳死判定から心停止に至るまでの期間（生存期間）が、乳幼児では成人に比べて著しく長い傾向がある。特に積極的に管理されるほどこの傾向が強い。同様の傾向は厚生省基準の資料にもみられたことで、厚生省小児脳死基準の資料と比較すると、生存期間に統計学的に有意の差がある。ただし、この二つの調査の間には時期的に10年以上の差があり、その間の救急・集中治療の進歩も関与していると考えられる。

## 5-2 基礎的考察

小児脳は低酸素に対して高い抵抗性を示すとされているので、その機序の解明は臨床的意義が大きい。本報告書では低酸素・虚血における抵抗性と神経再生について考察する。

### 5-2-1 脳低酸素・虚血に対する抵抗性

動物実験で胎児や小児（特に新生児）の脳が低酸素・虚血に強いという報告は、1800年代からみられる。ヒトでも代謝面から小児の脳が成人と異なり、抵抗が強いことが報告されている。また最近では、脳に多種の細胞に分化する能力を持つ神経幹細胞が存在し、神経再生能力があることが明らかになっており、しかも、この神経幹細胞は加齢で減少するとみられている。しかし、小児の脳障害の予後推定や、脳死判定を行う場合、これらの点がどう関わるか確たるエビデンスはない。

### 5-2-2 低酸素/無酸素に対する耐性に関する古典的文献

低酸素/無酸素状態での呼吸の持続時間（生存時間）が、成体に比べ、胎児、新生児で長いという報告は数多くある（Fazekas, Alexander, Himwich 1941. Glass, Snyder, Webster 1944. Britton, Kline 1941）たとえば、無酸素（窒素吸入）状態にさらされた場合、呼吸の持続時間は成体ではウサギ1.5分、イヌ3分、モルモット3分であるのに対し、生後すぐのウサギでは31分、イヌでは31分、モルモットでは6分と、より長い（Glass, Snyder, Webster 1944）。満期前（29日、満期は32日）に手術で娩出されたウサギでは44分間呼吸は持続し、妊娠満期より3日のち（35日）に生まれたウサギでは17分、満期で生まれ3日経過したウサギでも17分で呼吸持続時間に差はない（35日に手術で出産したウサギでも16分）。無酸素に対する耐性は発育段階そのものに関連しており、環境（子宮内あるいは外）によるものではない。モルモットは生まれたときの無酸素への耐性が弱い。妊娠期間が同等であるイヌに比べて耐性が弱いのは、モルモットの場合、出生時の発育の程度が他の2種よりも高度（発育が進んでいる）なことが関与しているのかもしれない。哺乳期のウサギでは、1週間で10分、2週間で4分、3週間では成体と同様の1分半の呼吸持続時間となる。イヌの場合もウサギと同様である（Glass, Snyder, Webster 1944）。低酸素（低気圧）での生存時間の検討

では、ラット、ウサギ、ネコ、イヌで、胎児もしくは新生児で生存時間が成体より長い (Britton, Kline 1941)。1-2週間程度で成体とあまり変わらなくなり、生存時間の延長に関与している年齢以外の因子として、副腎の有無 (有>無)、性別 (女性>男性)、温度 (低温>高温)、ブドウ糖投与 (ブドウ糖投与>インスリン投与)、炭水化物食摂取などがある (Britton, Kline 1941)。

#### 5-2-3 未熟脳、新生児脳の低酸素・虚血に対する抵抗性

未熟脳、新生児脳で抵抗性が強い機序として、嫌気性解糖でエネルギーの供給が行われること (Himwich, Bernstein, Herrlich et al 1942)、エネルギー需要が低いこと (Thurston, McDougal 1969. Duffy, Kohle, Vannucci 1975)、ケトン体をエネルギー源としうること (Hawkins, Williamson, Krebs 1971) などが関与すると考えられる。新生児マウスを断頭 (虚血) 後、高エネルギーリン酸の使用 (代謝率) は、新生児マウスで低く、成体の1/10程度である (Thurston, McDougal 1969)。細胞外からの乳酸の取り込み上昇によるブドウ糖節約が耐性に関わっている可能性も考えられる (Vannucci, Duffy 1976)。

ただし、若年動物ほど低酸素虚血に強いという考えに合致しない研究結果も報告されている (Yager, Shuaib, Thornhill 1996)。また、興奮毒性や低酸素/虚血による傷害は若い動物の方が成体より著しいとの報告がある (McDonald, Silverstein, Johnston 1988. Ikonomidou, Mosinger, Salles et al 1989)。年齢と脳の障害に対する抵抗性との関係は、必ずしも従来考えられてきたような単純なものではなさそうである。

#### 5-2-4 神経再生能力に小児脳と成人脳とで違いがあるか？

神経細胞は再生しないと考えられてきたが、多種の細胞に分化する能力を持つ神経幹細胞が存在することが明らかになってきた。げっ歯類では、新生動物に限らず、成体でも側脳室外側脳室下帯 (subventricular zone, SVZ)、海馬歯状回、嗅球、嗅上皮、大脳新皮質、脊髄に神経幹細胞が存在する (Reynolds, Weiss 1992. Maslov, Barone, Plunkett et al 2004. Laywell, Kukekov, Steindler 1999)。これらの細胞は神経細胞、グリア細胞、稀突起膠細胞などに分化する。2-4ヶ月齢のマウスと比べると、24-26ヶ月齢のマウスではSVZの神経幹細胞は約半分に減少し、年齢がすすむにつれて神経新生が低下する (Maslov, Barone, Plunkett et al 2004)。死後かなりの時間が経過して前脳SEZあるいは脊髄から取り出した組織からも多分化能を有するニューロスフェア (neurospheres) が確認されている (Laywell, Kukekov, Steindler 1999)。

ヒトでも、しかも成人でSVZ や海馬歯状回で神経新生をもたらす神経幹細胞が存在することが分かっている。死後、採取した組織からも分化能力がある細胞が確認されている (Eriksson, Perfilieva, Bjork- Eriksson et al 1998. Kukekov, Laywell, Suslov et al 1999)。さらに、最近では、ヒト胎児の皮質、線条体の神経幹細胞を新生ラットに移植すると神経に分化することも明らかにされている (Kallur, Darsalia, Lindvall et al 2006)。しかし、ヒトの小児と成人における神経幹細胞の分布や分化機能、特に年齢によってその差があるのかないのかなどについての詳細はほとんど分かっていない。また、脳外傷、脳虚血・低酸素など、脳が障害されたときにこれらの神経幹細胞がどのように神経再生機能を発揮しているか、新生児、小児、成人の脳でどのように異なるのかなどは全く未解明である。

5-2-5 小児脳は障害に抵抗性が高いが、何歳までの小児では脳死判定が不可能という科学的エビデンスはない

生あるものには最終的には死はおとずれる。脳死という状態は年齢を問わず存在する。しかし、生命科学の進歩は著しく、新生児、小児の脳は成人と比べ傷害に抵抗性が高い、ないしは再生能力に富んでいる可能性を示唆する研究が存在する。小児の脳障害の予後を判定するときに成人とは異なることも考えられるが、現時点では、何歳までの小児では脳死の判定はできないとか、判定時間をどれくらいまで延長しなければならないか、という問いに対し、臨床的エビデンスに基づき基準を定めることは可能であろう。ただし、それらが断定できる科学的エビデンスはないというほかない。

## 6. 厚生省小児基準

厚生省小児基準を中心として文献的検討を行うが、成人と小児に共通していえる事項、厚生省小児基準では除外されている修正齢12週以下の小児についてもふれる。本報告書では米国の代表的小児基準としてTask Force の基準を取り上げているが、発表当時の1987年には、他にボストン小児病院の基準(Ad Hoc Committee 1987)、AshwalとSchneider(1987)の基準があった。これらの3つの基準が混乱を引き起こしているとする意見もあったが(Freeman JM, Ferry PC 1988)、その後のAshwalの論文ではTask Forceの基準が用いられている。

### 6-1 脳死症例の調査

「脳死」は医学の進歩がもたらした臨床的な概念である。したがって、その判定基準も実際に経験された症例に基づいて作られる。厚生省小児基準の作成には広く全国的に集められた139例が基礎になっている。この中で、あらかじめ作成した仮の厚生省小児基準に求められる厳密な基準に沿って判定された症例は20例で、前向き調査例は11例であった。厚生省小児基準は、集められた症例に加え、海外の文献調査結果をふまえて、作成されたものである。なお、この全国調査例の約半数は小児科からの報告であった(厚生省研究班 2000)。ちなみに、厚生省基準作成のための研究班が行った脳死症例の全国調査では、前向き調査による718例が脳神経外科、救急部、神経内科から報告されている(厚生省研究班 1984)。また米国大統領委員会による「死の判定基準」(「President's Commission」1981)のもとになったNIHの共同研究(Walker 1985)では、503例の前向き調査症例が集められている。脳死の判定基準を作るためには、豊富な症例を集めて検討することが望ましいが、乳幼児の年齢層については容易でない。厚生省小児基準の作成のために研究班が調査対象とした施設は、全国で1220ヶ所にのぼるが、残念ながら提出された症例は少数であった。わが国では小児の重症脳障害例の実態を正確にとらえる必要があると思われる。

### 6-2 小児脳死の発生頻度

可逆性あるいは治療可能な昏睡を不可逆性と鑑別するには、病歴と臨床検査が重要である。Ashwal(2006)によると小児ICUでの脳死の発生率は0.65~1.2%とされている。Parker(1995)らは小児ICUでの全死亡例のうち、31.4%が1ヶ月以上の小児脳死であり、6.3%が新生児であったと報告している。Loma Linda大学小児病院(Ashwal 2001)ではICUで死亡した症例の28%が脳死で、新生児

の死亡例の2.1%が脳死であった。脳死の診断を受けた小児の55%がドナーとなっている事実からすれば、米国では年間17歳以下の小児における脳死発生数は1800例と推定されている(Ashwal 2006) (図3)。また、脳死と診断されてドナーとなった小児の%は最近10年間殆ど同じであるとされている。

### 6-3 小児脳死の原疾患

北米では外傷性が最も多く30%を占める。そのほか、中枢神経感染症(16%)、窒息(14%)、溺水(9%)、乳児突然死症候群(5%)、脳血管障害(5%)などが原因となっている(Ashwal 2006)。厚生省小児基準の調査では、頭部外傷(28%)、窒息(16%)、溺水(14%)、急性脳症(9%)であった。しかし、米国の統計では6歳以上の小児症例も含まれていると思われる。

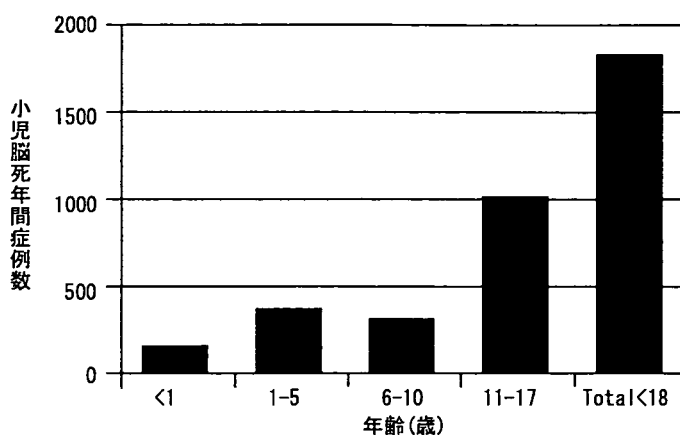


図3 米国における年間年齢別脳死症例数

United Network for Organ Sharing の資料を全脳死症例数の55%が臓器提供を行ったと仮定して算出した値(10歳以下の症例が少ないことが判る)。(Ashwal 2006)

### 6-4 脳死判定までの時間経過

発症から脳死判定開始までの時間を規定しているものと、していないものがある。英国ではこの時間を重視しており、Pallisら(1996)によると、成人の場合、無呼吸性昏睡の持続が脳外科大手術、病院内で起きた2回目の動脈瘤破裂では4時間以上、血腫、ショックや脳低酸素による二次性脳障害を伴わない頭部外傷、二次性脳低酸素障害を伴わない頭蓋内出血では6時間以上、二次性脳障害としての溺水、心停止などの脳低酸素では24時間以上、薬物の影響(薬物のスクリーニングができない場合)が加わっているときは、50~100時間が薦められている。厚生省基準では特に規定はしていない。その理由は前提条件が満たされるまでには、病態に応じた治療をするのに十分な時間が経過すると考えたからである。しかし、前提条件を満たすためには、成人で少なくとも6時間は必要であろう。

症例によって異なるが、二次性病変の多い小児ではさらに長い時間を要すると思われる。ただし、重症外傷性脳障害では入院後2日で脳死の診断が可能とされている(Ashwal 2006)。

### 6-5 除外例と前提条件

厚生省基準や大統領委員会基準背では、6歳未満を除外している。台湾では1987年の古い基準を改定して、3歳から15歳までの小児は成人と同様の基準でよいとし、3歳未満を除外している(Wang 2005, Tsai, Lee, Hung 2005)。

前提条件としては、原因が明確で、脳死に至る病態が確認されていること、深昏睡、人工呼吸が行われていること、除外例を守ることは、多くの基準に共通している。除外例には低体温、代謝性疾患が入っているが、小児では代謝性は少ない。全ての適切な治療手段をもってしても回復の可能性が全くないと判断される症例を判定の対象としている。この点は全く成人と同様である。厚生省基準ではCTなど画像診断による器質性病変の確認が必須条件に入っているが小児でも同様である。