

## 第1章 脳死概念の発達

竹内 一夫、佐藤 栄志、武下 浩

研究要旨 今日の医学で、臨床的存在としての脳死状態を否定する者はいないであろうが、その考え方や概念となると未だに意見が分かれている。脳死とはどういう状態であるかを世界に先駆けて公表したのは Harvard 大学の委員会であり、医学史上の功績は大きい。時をほとんど同じくして日本脳波学会の委員会が脳死の脳には脳幹を含むと定義したことは特筆すべきである、無反応、無受容、無呼吸は、その後いろいろな修飾を受けることになるが、基本的に機能の不可逆的喪失であり、脳死は神経所見によって診断可能であるという考えである。多くの基準が各国から出されているが、厚生省基準は米国大統領委員会の基準と並んで、多数の前向き症例を集めて作成された点が評価されるべきである。

### 1 移植医療前から存在した脳死

「脳死」という臨床的概念が医学界のみならず一般社会にも広く知られるようになったのは、1967年12月のBarnardによる最初の心臓移植以降である。欧米では既に19世紀半ばに脳死状態が観察報告されている(竹内 2003)。そして19世紀末から20世紀の初頭にかけて、Horsley や Cushing らによって近代脳神経外科学が確立された頃からは、脳死状態は専門領域で重症脳障害患者の死線期にしばしば経験される病態となった。つまり、移植医療が始まる前から脳死状態が観察され、脳神経外科領域では概念化されていたということである。

### 2 Harvard 大学基準と(旧)日本脳波学会基準

#### 2-1 Harvard 大学基準

Harvard 大学基準は Barnard による最初の心臓手術の翌年(1968年)8月に公表されており、Harvard 大学の「脳死特別委員会(委員長 Beecher 1968)」によるもので、表

題名は「不可逆性昏睡(irreversible coma)の定義」となっている。ちなみに、Beecher は同大学の麻酔科学の主任教授で、当時米国麻酔科学会の大御所として名声の高かった人である。同委員会によると、脳が永久に機能を失った状態(後に脳死といわれる状態)は、①刺激に対する無反応 ②呼吸停止 ③諸反射の消失及び ④脳波の平坦化によって判定できるとしている。脳死状態を無反応、無呼吸、無反射で特徴付け分けやすい。当時としては強い説得力があったが、その後、脳死診断後にもしばしば脊髄反射が存在することが明らかになったので、無反射とはいえなくなった。しかし、この基準は世界に先駆けて脳死の概念と判定基準を示した点で、特筆すべき歴史的基準であり、今日なお標準的脳死判定基準の原型である(Wijdicks 2003)。

#### 2-2 (旧)日本脳波学会の活動

1968年、いわゆる和田心臓移植が行われたのを受けて、(旧)日本脳波学会は「脳死と脳波に関する委員会(脳波学会脳死委員会)」を発足させて、まず脳死の定義を行っ

た(表 1-1)。当時は、現在のように速やかに新しい文献に接することができず、委員会は脳死の定義を行った後で、Harvard 大学基準の詳細を知ったというのが実情である。なお、脳波学会が脳死の脳には脳幹も含むとし脳死状態と混同されがちな植物状態(遷延性昏睡)との違いを明確にしたことには重要な意味があった。

脳波学会委員会は、基礎医学専攻の4名を含む19名の委員によって構成され、活発な討議と脳死症例の実態調査を経て、1973年に第5回国際脳神経外科学会(東京)において Ueki ら(Ueki 1973)により「脳の急性一次性粗大病変における脳死の判定基準」と題して発表された。この基準は1985年12月に厚生省の研究班が新しい脳死の判定基準(厚生省厚生科学研究費特別研究事業脳死に関する研究班 1985)を発表するまで、10年以上にわたってわが国の代表的な判定基準として内外に知られていた。

表 1-1 日本脳波学会脳死委員会の脳死の定義 (1968年)

1. 脳死とは、回復不可能な脳機能の喪失である
2. 脳機能には、大脳半球のみでなく、脳幹の機能も含まれる
3. 大脳半球の機能喪失の判定には、脳波が有用であるが、その方法と回復不可能性の決定については今後の検討を要する
4. 現時点では、脳波だけから脳幹の機能をうかがうのは困難であり、今後の検討を要する

2-3 (旧) 日本脳波学会脳死委員会の基準  
表 1-2 に脳死委員会の基準(日本脳波学会「脳波と脳死に関する委員会」1974)を示す。今日の多くの基準と比較し、原疾患を一次性粗大病変(出血、挫傷等)に限定していること、脳幹に関しては瞳孔散大、脳幹反射は対光、角膜反射のみ、急激な血

圧下降が判定項目に入っている。窒息等による低酸素症が除外されているのは、脳死に至る過程に一次性病変とは差があること、調査したときの症例数が一次性に比して少なかったことによる。急激な血圧下降は脳幹部に障害が及んだことの重要な兆候であるが、明確に分かる時と昇圧薬を用いて判然と区別し難いときとがあるので、その後の判定基準で血圧下降が入っているものはない。脳幹反射は僅か二つで、その後の基準と比較して少ない。対光、角膜だけでも予後は同じかもしれないが、脳幹の各レベルで臨床的に容易に検査しうる反射はできるだけ採用した方がよい。自発呼吸の消失に関しては、当時のわが国における呼吸管理の実情を反映して、一定時間(3分間)呼吸器を外してみることに止まっている。当時すでに、脊髓反射は存在してもよいことになっており、脳血管撮影が参考として有用であることも述べられている。

脳死研究の初期には脳波の診断上の意義が重視されていたので、脳波学会が判定基準作成に動いた。このことは以後の日本における脳死判定基準に影響を及ぼし、判定基準の中で平坦脳波は重視された。脳波が必須項目として残っている理由は、補助検査として標準化されていること、脳循環検査と比較して、普及度、侵襲性、簡便性において優位にあったことがあげられる。これらの特性が減退すると脳波の優位性も低下する。Harvard 大学の基準や脳波学会脳死委員会の基準を振り返ると、脳死が医学的に臨床的存在(clinical entity)とされることがよく理解できる。

表 1-2 日本脳波学会脳死委員会の脳死判定基準  
(1974 年)

前提条件：脳の急性一次性粗大病変，つまりはじめから脳に出血，挫傷などの広範な病変が存在することが明らかな場合に限る
1) 深昏睡
2) 両側瞳孔散大，対光反射および角膜反射の消失
3) 自発呼吸の停止（つまり人工呼吸器を装着していることになる）
4) 急激な血圧降下とそれに引き続く低血圧
5) 平坦脳波 (脳波がまったく現われない)
6) 以上の 1) ～5) の各条件がそろった時点より 6 時間後まで継続的にこれらの条件が満たされている
参考条件：血管撮影上の脳循環停止所見
注：脊髄反射消失は必須条件ではない。脊髄を經由する反射は脳死でもなお出現する場合がある

### 3 Minnesota 基準と英国基準

#### 3-1 Minnesota 基準

前項で述べた二つの判定基準以外にも 1960 年代末から 70 年代初めにかけて欧米諸国から多くの脳死判定基準が発表されている。いずれも大同小異であるが、とくに Minnesota 大学の Mohandas らの基準 (Minnesota 基準, Mohandas 1971) と、英国医師会の脳幹死の定義及び判定基準 (Pallis 1982) の基礎となった王立医学会の研究班による報告 (Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the UK 1976) が注目される。前者は生命徴候と臨床神経症状以外には 12 時間の観察時間が定められているだけで、当時のお多くの基準が採用していた確認のための補助検査としての脳波の平坦化が除外されている。また、消失の確認が求めら

れている各種脳幹反射の中で、厚生省基準に採用されている毛様体脊髄反射が採りいれられている数少ない判定基準でもある。

#### 3-2 英国基準

英国基準は、脳死は脳幹死であるという考え方を貫いている。脳幹死は生命の基本としての脳幹の機能を重視した概念で、脳幹下部の呼吸中枢、循環中枢、上部の意識の成立に深く関与する上行性網様体賦活系が存在する部位であるから、脳死は脳幹死として把握するのがもっとも適切であるという考えである。脳幹死では、神経所見 (昏睡、自発呼吸と各種脳幹反射の消失) で脳死の診断が可能であるとしているので脳波検査は必要としない。しかし最近では、原因が孤立性脳幹障害にある例などで当初の病変から全脳機能の消失にいたる過程が、天幕上病変から頭蓋内圧亢進、脳ヘルニアを経て脳死に至るような典型例と比較して、病態の進行が単純でないところから、脳幹死の考え方が一時程強調されなくなっている。英国基準の歴史的意義は、脳幹を重視した神経検査の原型であることと、現在行われている無呼吸テストの規範となったことにある。ただし、前者の由来は前述の Minnesota 基準ともいわれている。

脳幹死の英国基準では、当然ながら脳波は必須項目に入っていない。脳死の初期には平坦脳波の意義が重視されたが、脳幹死でなく全脳死の立場でも脳波を必須とする基準が少なくなっているのは、脳波の限界というよりも脳死診断の経験が蓄積されたことによると思われる。

Minnesota 基準、英国基準 (Pallis 1982

による改定)に引き続き、1980年代を迎えると、移植医療の進歩に伴って、米国の大統領委員会による死の判定基準 (President's Commission 1981)、スウェーデンの保健社会省による「死の判定委員会報告」(The Swedish Ministry of Health and Social Affairs 1984)などのように、それぞれ蓄積された豊富な臨床記録をもとに、公的(法律的)にも認知された基準が作られるようになった。

#### 4 米国大統領委員会の基準と厚生省基準

##### 4-1 米国大統領委員会の基準

米国では大統領委員会の「死の判定基準」の制定以後、法曹関係団体や医師会などの協力によって、「死の判定に関する統一法 (Uniform Determination of Death Act)」によって、脳死下での臓器提供が行なわれている。

この報告は広範な分野の専門家が参画して作られたもので、背景には Walker が中心となって行った多数の脳死症例の検討があると思われる (Collaborative Study 1977)。国立衛生研究所 (NIH) によって支援されたこの研究は、前向き研究で 500 例を超える症例が集められている。それらを基礎に書かれた彼の著述は現在でも古典的価値がある (Walker 1987)。

大統領委員会報告の特徴は、人の死の判定として、従来の心停止による死の判定と脳幹を含む全脳機能の不可逆的喪失を確認することによる死の判定と二つをあげている。また、この場合の脳機能の評価は、臨床的に検査しうる機能と明らかに断っている。大統領委員会の報告は考え方と検査項

目の骨格に重点がおかれ、厚生省基準と比較すると簡潔にまとめられている。死の判定法を二つ挙げているが、たとえばスウェーデンでは、従来の死の判定も、脳への血流が完全に遮断されているので、心停止による死の判定は間接的に脳死を証明していることになるとし、それに対して脳死の判定は直接的脳機能の不可逆的喪失であるとしている。つまり、従来の死の判定と脳死を一元的に理解するとしている。その背景には脳死こそが人の死であるとする明確な考えがある。

##### 4-2 厚生省基準

このような国際的情勢の中で、わが国でも前述の脳波学会委員会が作った判定基準の信頼度を確かめ、あわせてわが国の脳死判定の実態を調査することとなった。そして 1983 年に (旧) 厚生省によって「脳死に関する研究班」が組織され、全国調査による 718 例の疫学的な前向き調査を経て、1985 年に新しい判定基準 (厚生省基準 - いわゆる竹内基準) が発表された (厚生省厚生科学研究費特別研究事業 脳死に関する研究班 1985)。この基準は、諸外国のそれと大きな違いは無いが、外国の基準と比較してより厳しいとされている。わが国では、ようやく 1997 年に「臓器の移植に関する法律 (臓器移植法)」が制定され、1999 年からは脳死下での臓器提供のために、この基準によって法的脳死判定が行なわれている (平成 19 年度までに累計 66 例)。

厚生省基準が発表された後、わが国では各方面で脳死の概念 (とくに脳死と人の死との関係)、脳死の判定基準 (とくにその信頼性) などについて、繰返し論議された。

## 5 日本における脳死論議

臓器移植法の成立に先立って、1990年に内閣総理大臣の諮問機関として「臨時脳死及び臓器移植調査会(脳死臨調)」が設置され、脳死とその判定の方法についても慎重に審議された(臨時脳死及び臓器移植調査会 1992)。とくに脳死の定義に関しては、わが国でも繰返し議論のあった脳障害の範囲と質について検討された。その結果「脳幹を含む全脳の不可逆的機能停止」とするいわゆる全脳死の概念が採用され、脳幹死の定義を採用する必要はないとされた。また、脳障害の質についても、「器質死」の概念はしりぞけられ、当然のことではあるが「機能死」でよいことになった。

脳死の判定については、厚生省基準—いわゆる竹内基準の発表後に疑義が出された臨床例について、専門委員会による調査の結果、この基準は現在の医学水準からみ限り妥当なものであろうとの結論であった。また、日本学術会議、日本医師会、国会(生命倫理研究議員連盟)、日本法医学会、日本移植学会などにより厚生省基準の妥当性が承認された。しかし、厚生省基準は脳死を人の死と決めてはおらず、その決定は社会、法律、宗教などの広い視点から議論すべきであるとするに留まっている。

なお脳死臨調の委員の中に、脳死状態を人の死とすることに賛成できないとする意見があった。その根拠として、後述する長期脳死(遷延性脳死状態)の事例や脳死出産の報告例があげられているが、いずれも脳死の概念との矛盾はない(武下 2007, 竹内 2002)。

## 6 歴史的脳死判定基準にみる小児の取扱い

全ての脳死判定基準は判定の対象例に制限を設けている。疾患による除外、年齢による除外、低体温、薬物の影響下にある場合の除外である。問題は成人を対象として作られた基準を何歳までの小児に適用するかである。歴史的基準では小児をどのように扱ってきたかをみると、米国大統領委員会基準、英国基準は6歳未満を除外していたが、後年乳幼児までに適用を拡げている。初期の頃は、成人における移植への関心が強かったこと、年少児、特に乳幼児の症例の蓄積が少なかったことによると思われる。厚生省基準でも6歳未満を除外しているが、主として成人と比較して小児の症例が少なかったための除外である。

## 7 米国における関連学会の小児脳死判定基準

一般的には年齢が小さいほど観察時間を長くする以外は成人の基準とほとんど変わらない。観察時間は不可逆性を担保する最も重要な項目である。多くの小児の判定基準の中で代表的な基準は、1987年に米国のTask Force for the Determination of Brain Death in Childrenが発表した基準で、“小児の脳死判定指針”(Task Force 1987)として知られる。この基準は米国の関連医学会、法律協会、国立衛生研究所(NIH)などから選ばれた10名の公式の代表者によって作られたもので、観察時間が年齢によって延長されていること、年齢によって脳波あるいは脳血流検査が加えられていること以外に成人と基本的に差はない。

引用文献

- Beecher HK: A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. JAMA 205: 337-40, 1968
- Collaborative Study: An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. JAMA 237: 982-6, 1977
- 厚生省厚生科学研究費特別研究事業 脳死に関する研究班 昭和60年度研究報告書 1985
- Mohandas A, Chou SN: Brain death. A clinical and pathological study. J Neurosurg 35: 211-18, 1971
- 日本脳波学会「脳波と脳死に関する委員会」植木小委員会: 日本脳波学会「脳死」の判定基準, 1974
- Pallis C: ABC of brain stem death. Reappraising death. Brit Med J 285: 1409-12, 1982
- Pallis C: ABC of brain stem death; from brain death to brain stem death. Brit Med J 285: 1487-90, 1982
- President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. A report on the Medical, Legal and Ethical Issues in the Determination of Death. Government Printing Office, Washington, D. C., 1981
- 臨時脳死及び臓器移植調査会: 脳死及び臓器移植に関する重要事項について(答申). 1992
- The Swedish Ministry of Health and Social Affairs: The Concept of Death, Summary, Report of the Swedish Committee on Defining Death. Stockholm. 1984
- 武下浩: 小児脳死の課題. 臨床麻酔 31: 49-57, 2007
- 竹内一夫: 脳死出産. 産婦人科の世界 54: 551-58, 2002
- 竹内一夫: 温故知新 - Cushing 現象から100年-. 脳の科学 25: 5-8, 2003
- Task Force for the Determination of Brain Death in Children: Guidelines for the determination of brain death in children. Neurology 37: 1077-8, 1987
- Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976: Diagnosis of brain death. Br Med J 2: 1187-8, 1976
- Ueki K, Takeuchi K, Katsurada K: Clinical study of brain death. Presentation No. 286, Fifth International Congress of Neurological Surgery, Tokyo, 1973
- Wijdicks EFM: The neurologist and Harvard criteria for brain death. Neurology 61: 970-76, 2003
- Walker AE: Brain death - an American viewpoint. Neurosurg Rev 12 (Suppl) 259-64, 1987

## 第2章 小児脳死判定の基礎

武下 浩

研究要旨 脳死の内容は脳機能の不可逆的喪失であり、ここでいう機能とは臨床的に検査しうる機能のことを指している。全脳死、脳幹死、臨床的脳死という用語が用いられているが、前二者は解剖学的であり後者は神経所見により臨床的に診断される脳死を意味している。これに対しカナダでは再検討の動きがあり脳停止という用語を勧めているが、かえって混乱を招く恐れがある。厚生省研究班小児基準の作成は、全国的調査に基づくもので、以前の厚生省基準のように症例を多く集めることはできなかった。前向き研究が少なかったので更に症例の蓄積が望まれるが、小児脳死例の収集は容易ではない。一つには小児集中治療室の設置が進んでいないという理由がある。脳死に至るような症例の原疾患は外傷が多いが、成人と比較すれば二次性脳障害の比率が高い。脳死で最も重要なことは、対象例を明確にし除外例と前提条件を守ることにある。対象例はいかなる治療にも反応しないと考えられる症例で深昏睡、人工呼吸を行っていることの二つである。除外例には低体温、薬物の影響下にあるときである。その他、判定に入る前の望ましい条件を整えておく必要がある。

### 1 脳死の考え方

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。死の生理学的機序には ①心停止：循環が停止する、②呼吸停止：低酸素血症を介して二次的に心停止となる、③脳停止：呼吸中枢の働きが途絶えることにより二次的に呼吸、心停止となる、の3つがある。このうち心停止と呼吸停止はいずれも機械的補助や臓器移植にとって代わることが可能であり、

完全かつ不可逆的な停止であっても必ずしも死に至るとは限らない。しかし、脳は機械的補助や臓器移植が不可能であり、脳停止が不可逆的な状態で生じれば、その人の死は神経学的基準で判定される。死の神経学的判定は死の判定の方法 (process) かつ正式手続 (procedure) である。心停止が心臓の活動の臨床的機能の喪失 (循環がなくなること) により判定されるのと同様に、脳停止は脳の臨床的機能の完全な停止をもって判定される。

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停止を伴った意識能力 (capacity for consciousness) の不可逆的停止」をもって脳停止とするといっている。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 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年が経過しているため、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。

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。

## 2 今、なぜ小児脳死判定基準の再検討か

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り、第一は現行の脳死判定基準 (厚生省研究班 1985) (以下厚生省基準という) 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) の中に組み込むことである。第二は、現行法では本人の意思表示の観点から15歳未満の小児からの臓器提供は不可能なので、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)。

厚生省厚生科学研究費特別事業としての「小児における脳死判定基準 (以下厚生省研究班小児基準)」 (厚生省研究班 2000)

が2000年に公表されて既に7年の歳月が経過しているため、その後の脳死研究成果の蓄積をふまえた検討を行い、残された課題を考察するのが本報告書の目的である。

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。

## 3 厚生省研究班小児脳死判定基準作成の経緯

### 3-1 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。厚生省研究班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、あらかじめ作成された仮の厚生省研究班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。厚生省研究班小児基準は、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)のもとになった国立衛生研究所(NIH)の共同研究(Collaborative Study 1977)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。厚生省研究班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。

### 3-2 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、厚生省研究班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。

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)。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。厚生

省研究班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。

### 3-3 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。また、脳死と診断されてドナーとなった小児の比率は最近10年間殆ど同じであるとされている(Ashwal 2006)。

## 4 除外例と前提条件

厚生省基準や大統領委員会基準では、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 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。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要である。この条件は外国には例がない。わが国におけるCTの普及を考慮して採用された条件である。CTは疾患の診断、経過観察に有用であるが、たとえ脳ヘルニア像がみられてもそれだけで脳死と診断できるわけではない。

#### 5 判定前の望ましい条件

脳死判定を行う前の条件として、低血圧、低体温を避けるが、体温（深部温）について厚生省基準では、成人で32℃以上とされてきたが、厚生省研究班小児基準では35℃以上となっている。成人の場合は無呼吸テスト前の望ましい条件として体温は35℃以上となっている。体温管理は現在のICUにおいて難しいことではない。血圧に関しては、成人では収縮期血圧 90mmHgとなっているが、小児の場合、厚生省研究班小児基準の記述では不十分だという意見がある。望ましい血圧を提示するとしたら、健常児の収縮期血圧の80%を参考にして、新生児で60 mmHg、乳児で70 mmHg、年少幼児以降思春期までは、成人と同様80mmHgでよいと思われる。

#### 引用文献

- Ashwal S: Clinical diagnosis and confirmatory tests of brain death in children. In: Wijdicks EFM, ed. Brain Death. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins, S 2001
- Ashwal S, Serna-Fonseca T: Brain death in infants and children. Crit Care Nurse 26: 117-28, 2006
- Collaborative Study: An appraisal of the criteria of cerebral death. A summary statement. JAMA 237:982-6, 1977
- 厚生省厚生科学研究費特別研究事業 脳死に関する研究班 昭和60年度研究報告書 1985
- 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、平成11年度報告書: 小児における脳死判定基準」日医雑誌 124: 1623-57, 2000
- Parker BL, Frewen TC, Levin SD, et al: Declaring pediatric brain death: current practice in a Canadian pediatric critical care unit. Can Med Assoc J 153: 909-16, 1995
- Pollack MM: Clinical issues of brain death in children. Lancet Neurol 6: 88-89, 2007
- President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. A report on the Medical, Legal and Ethical Issues in the Determination of Death. Government Printing Office, Washington, D. C., 1981
- Shemie SD, Doig C, Dickens B, et al: Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum recommendations. CMAJ 174: S1-S6, 2006
- Shemie SD: Brain arrest, cardiac arrest and uncertainties in defining death. J Pediatr (Rio J) 83: 102-4, 2007
- 武下浩: 小児脳死の課題. 臨床麻酔 31: 49-57, 2007
- Tsai WH, Lee WT, Hung KL: Determination of brain death in children-- a medical center experience. Acta Paediatr Taiwan 46: 132-7, 2005
- Wang HS: Brain death in children. Acta Paediatr Taiwan 46: 125-7, 2005

### 第3章 意識の発達と意識障害 下地 恒毅、武下 浩

研究要旨 意識成立の機序に関するこれまでの知見と、小児の意識の発生・成長、その傷害についての最近の知見を概説した。意識の成立には上行性網様体賦活系、視床・視床下部系が重要な働きをしており、アセチルコリン、ノルアドレナリン、GABA、オレキシンなどの伝達物質とそれによるNOの遊離が深く関わっている。しかし、個々の意識成立の機序については未だ解明されていない。生理薬理学的研究に加えて、物理化学的研究の融合が必須であろう。意識障害とは意識の成立の機序が傷害された結果であるから、その機序についても不明といわざるを得ない。しかし、意識成立や意識障害の機序が不明だからといって、意識障害の診断が不確定ということにはならない。小児の脳が成長段階とはいえ、小児の脳死診断の手技は成人の場合と基本的には変わらないといえる。重症意識障害の臨床的診断は従来の方法にしたがって確実に行うことができる。小児の場合、脳機能障害からの回復能は成人に比べ良いともいわれているが、損傷の程度や背景疾患により大きく影響される。小児の重症意識障害の結果生ずる脳死の診断については、十分な観察期間が必要である。

#### 1 意識に関する最近の知見

重度の意識障害すなわち昏睡は、脳死の重要なサインである。意識障害の病態を医療の現場で確認するのは臨床所見と種々の臨床検査で可能である。意識成立に関わる生理学的・薬理的知見は集積されつつあるが、意識がどのような機序で成立するかについて現時点では解明されていない。したがって、意識障害が発生する詳しい機序に関しても全貌は明らかではない。

本章では、意識の成立に関する最近の知見を概観し、小児の意識の発達・成長、さらに小児の意識障害について最近の文献から考察する。

##### 1-1 上行性網様体賦活系

意識があること、すなわち覚醒しているためには、神経生理学的に上行性網様体賦活系 (ARAS) の活動が重要であることが、

1949年 Moruzzi & Magoun (1949) によって提唱された。睡眠時の脳波の同期化や紡錘波の生成に大脳-視床間回路が重要な役割を果たしており、コリン作動性ニューロン群である大脳基底核 (マイネルト基底核、大細胞性基底前脳核群) が ARAS の主要な核としてその回路を制御していると Magoun の後継者たちが提唱した (Siegel 2004, Buzsáki 1988, Buzsáki 1989, Starzl 1951)。

Magoun に続いてフランスの Jouvet (1965) は、自然睡眠でも脳波で覚醒様パターンを示し、眼球運動が活発になるが全身の筋活動は抑制される特異な睡眠の相があるのを発見し、逆説睡眠 (paradoxical sleep) と称した。英米の研究者はレム睡眠 (rapid eye movement sleep; REM) と呼ぶことが多い。Jouvet (1994) はその後、逆説睡眠の生理的意義をグルコース代謝に必要な相ではないかとの仮説を立てている。最近、フランスの研究者らは、レム睡眠へのオン

スイッチやそれを維持するノルアドレナリンニューロンが橋青班核にあり、覚醒時には活発に活動し、徐波睡眠時には活動が減少、レム睡眠時には活動が静止すると報告している。その機序として、中脳網様体のGABAニューロンからの持続性抑制が関係している(Luppi 2006, Verret 2006)。一方、Saper, Luらのグループは、中脳橋被蓋部にレム睡眠のオン・オフの切り替えスイッチの働きをする領域があると報告している(Lu 2006, Fuller 2007)。

その後、ARASの上行路にはコリン作動性とノルアドレナリン作動性のニューロン活動が必須であることが多くの研究者によって確かめられた。さらに生化学的手法と神経生理学的手法を同時に用いた研究により、覚醒(生理的に意識があること)と睡眠(生理的に意識がないこと)にはコリン作動性ニューロンの活動およびNOが重要な働きをしているのが明らかになった(Pape 1992, Mesulam 1995, Garcia-Rill 2007)。ARASにも機能分化があることも解かっている(Berlucchi 1997, Neylan 1995, Halpern 2000)。覚醒の保持には睡眠中のレム睡眠の十分な持続が必要で、清明な意識保持の裏には睡眠の質が重要な役割を果たしているらしい(Takakusaki 2004)。種々の精神疾患におけるARASの障害(Garcia-Rill 1997, Uc 2003)や、小児の覚醒・睡眠についてもARASが深く関わっていることが示されている(Franco 2004)。

#### 1-2 視床・視床下部系

上行性網様体賦活系に対し、Vincent (Vincent 2000)は生化学的立場から外背側および脚橋被蓋のコリン作動性ニューロン

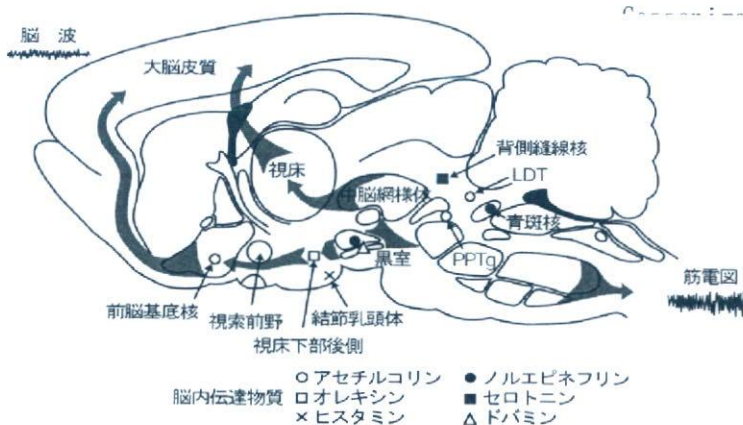
が重要な部分を形成していることに着目し、脚橋被蓋から視床に至る神経終末からの神経ペプチド遊離によるNO濃度変化を覚醒時、睡眠時について検討した。その結果、NO濃度は覚醒時とレム睡眠時には上昇し、徐波睡眠時には低下した。視床におけるNO遊離はtype II cGMP-dependent protein kinaseを介しており、睡眠・覚醒には視床のNO-cGMPシグナル伝達系が重要な働きをしている。Kodamaら(2006)は、コリン作動性起始ニューロン群の存在する橋の外側背部被蓋核(LDT)におけるNOは、青班核からのノルアドレナリン作動性ニューロンに対し逆行性の抑制をかけている可能性を報告している。Cudeiroら(Cudeiro 2000, Marino 2006)は、大脳皮質および視床ニューロン活動の細胞外導出とイオントフォーメーション法を用いて、NO系と皮質および視床ニューロン活動が密接に関連しており、ニューロン活動の非同期化と覚醒、同期化と睡眠の関連をみている。老化による睡眠障害も、アセチルコリン等神経伝達物質によるNOの生成と関連しているらしい(Clement 2005)。大脳基底核のアデノシンがアデノシン受容体(A1)を介して覚醒・睡眠サイクルの調節に関与しており、NOがアデノシンの濃度を増大させることもわかっている(McCarley 2007)。このようにNOが睡眠・覚醒に対し重要な役割を果たしているのは明らかであるが、覚醒の保持に重要なのか睡眠の維持に重要なのかは異論がある(Cavas 2006, Cavas 2006)。

ドーパミンやセロトニンといった神経伝達物質(Cavas 2006, Cespuglio 2005)も覚醒・睡眠に影響している。覚醒・睡眠サイクルには視床-大脳皮質-視床ループが重

要な働きをしているようであるが、このループに視床の GABA 作動性ニューロンが深く関わっている (Steriade 1991)。視床一皮質回路の律動的な膜電位の発振 (オシレーション) と睡眠脳波の  $\delta$  波や紡錘波が同期して生ずることも知られており (Steriade 1993, Steriade 1993, Steriade 1993)、それにはコリン作動性ニューロンとノルアドレナリン作動性ニューロンの両者の関与が示唆されている (Steriade 1993)。

最近、視床下部から新しく発見された神経ペプチドであるオレキシン (Sakurai 1998) / ヒポクレチン (de Lecea 1998) が動物の摂食活動のみならず意識にも深く関わっていると考えられている (福田 2007, 廣田 2007)。オレキシン (ヒポクレチン) はコリン作動性ニューロン (福田 2007)、ノルアドレナリン作動性ニューロン、 $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) ニューロンなどを介して (Baumann 2005)、意識 (覚醒) の維持や睡眠に深く関わっている (図 3-1)。人の意識の成立には、脳の局所のみではなく脳全体の機能の統合が必要であることも知られている (Cooney 2003, Rees 2007, Eriksson 2007)。

図 3-1 意識の成立に関する系と脳内伝達物質



1-3 物理化学的アプローチ

生理・薬理学的研究では、意識がどのように発生するかという基本的問題の解決にはならない。物理学者 Penrose (2001) は麻酔科医 Hameroff (2001, 2002, 2006) と共に「ペンローズの量子脳理論」を展開している。生物物理学者 Koch (1994, 1996, 1999, 2004) は、DNA 発見者の一人 Crick (2005) と共に「意識の神経相関 (neuronal correlates of consciousness; NCC) 論」を展開している。ロボット工学の領域からは前野 (2005) のアプローチもある。これらの仮説を如何にしてこれまでに蓄積された生理薬理学的研究と結びつけていくかが、今後の課題である。

意識の科学的アプローチに関する国際学会として Association of the Scientific Study of Consciousness (ASSC) が 11 年前に組織され、毎年場所を変えて開催されている。本年 (2007) は 6 月 22-25 日、ラスベガスで 11 回目の会合が行われた。その中からキーノート・レクチャーを紹介する。

Gopnik (2007) は「ヒト意識の構造」と題した研究から意識の成立には神経回路網の一部の領域に集約することが必要だとした。その集約的、集積的認識には対立する二つの神経回路網が必要だと提案している。Gopnik 乳児は何故我々より意識があるのかと疑問を抱き、大人では鮮明な意識と神経可塑性、集中力には関連があり、それには他

の意識の抑制が必要であるが、乳児では抑制機構がないからであるとしている。また、瞑想には小児と同様な神経機構が生ずるとした。Chun (2007) は、「f MRI を用いた無意識下の認知 (知覚) と記憶を探る」と題し、高度な認知が無意識下でも生じているのを f MRI イメージで示した。そして無意識下で生ずる認知が我々の記憶や行動に影響を及ぼす因子について検索する必要があるとした。Kouider (2007) も「無意識下の認知と関連する神経機構の展望」と題し、f MRI を用い無意識下の認知に影響を及ぼす条件を提示した。Rosenthal (2007) はヒトがものを認識し願望する状態は、単に意識が鮮明である神経機構のみならず、さらに高度な例えば言葉のような機能が同時に働かなければならないとした。

このカンファレンスから、ヒトの鮮明な意識の成立には強い神経抑制機構が働いており、高度な認識にはより高度な神経機構が加わっていることが示された。一方、無意識下でもある程度の認識が可能であることが示された。しかし、これらの研究も意識の成立の根本的な機序には答えていない。

## 2 小児における意識の発達

意識の成立の機序を研究する一つの方法として、胎児のどの時期から、どのようにして意識が発生してくるかをみていく方法がある (参考: Brain Development Symposium 2008 年 5 月 12-13 日, London で開催される)。

卵の受精後 16 日で外胚葉から発生した神経板の一部がくびれて神経溝ができ、21 日頃には次第に円筒状になり神経管を作る。

この神経管がすべての神経組織の基盤となる。その中枢側が脳に、末梢側が脊髄に成長する。神経管の外側にある神経提は末梢神経に成長し、中枢側は胎生 7 週で終脳 (前脳)、中脳、後脳に分かれる (大脳化; encephalization)。触覚が最初に (胎生 8 週) に現れる感覚で、味覚は胎生 12 週、聴覚は 14 週で現れる (Hepper 2006)。

意識が発生するのは胎生期 8 ヶ月前後 (30-35 週) といわれている (Burgess 1996)。Rochat (2003) や Newmann (2006) は意識の発生と成長の過程をそれぞれ 5 つあるいは 4 つのステージに分けている。すなわち、ステージ 1: 触覚による自己と他との識別期 (例えば、手を動かして自己の身体と母の身体を触れ、その違いを識別する; 出生後 1 ヶ月月まで)、ステージ 2: 初期巡回反応 (Circulatory Response) による身体的自己の形成期 (例えば、手を動かし自己と母の手、躯幹、足などを何度も巡回して触れて、その関係を認識する; 出生後 1~4 ヶ月)、ステージ 3: 第 2 期巡回反応による自己と他との関わりの形成期 (例えば、視覚や手の動きによって自己と母の間を何度も巡回して、その関係を認識する; 出生後 4~6 ヶ月)、ステージ 4: 成功による動機づけの時期 (行動がもたらす快・不快や満足度の結果によって次の行動を決める; 生後 6 ヶ月以降)、ステージ 5: 他者の意向を認識し言葉の学習を始める時期 (生後 9 ヶ月)、としている。このように意識は段階的な過程を経て成立するようであり、小児の意識は発達の時期によって成人の意識と質的に異なるといえる。

成人の意識が確立するのは 18 歳から 25 歳と研究者によって異なるが、それにはそ

の意味する内容が異なるようである。解剖学的には神経細胞の髄鞘が完成するのが25歳(Kempermann 2002, Thompson 2000)、しかし脳機能の面からは、言語学習の最も発達するのは14-15歳であるという(Thompson 2000)。また、脳の成長は部位によっても異なり、注意欠陥・多動性障害(Attention Deficit/Hyperactive Disorder; ADHD)では特に前頭前野の発達が遅れ(Shaw 2007)、失読症の患者では左脳の発達が右脳に比し十分でないことが知られている(Casanova 2005)。脳の発達・成長は遺伝子によるところが大きい、最近のfMRIによる研究では環境の影響もかなりあることが解かっている(Giedd 2007, van't Ent 2007)。

意識の発生に関して、多くの研究者を惹きつけたのは免疫に関する抗原抗体反応でノーベル賞を受賞したEdelman(1987)の「神経ダーウィニズム(Neuronal Darwinism)」であろう。彼は共同研究者たちと共に意識の発生と成長に関し次のような仮説を立てている(Edelman 2007, Seth 2007, Seth 2006, Gally 2004)。すなわち、①脳の組織学的結合は、発生段階では無選択的な物理学的現象によって行われる。これが選択的発生前の多様性の初期段階である。②組織学的な多様性が確立されると、今度はニューロン群間のシナプス結合に後天的な力が作用し、出生以後に始まる意識の発生と成長時期(前述のステージ1~5)に第二の選択的過程が生じる。これが選択的増幅による多様性の第2段階である。③ニューロン群間での内向的なシグナルのやり取りが、環境からの種々の干渉に反応して時間空間的な連続性を持つようになる。

神経ダーウィニズムによれば、意識は視床-大脳皮質神経細胞群間の内的干渉作用によって生ずる。この干渉作用は、あらゆる可能な状況から高度な選択のみを採用するというやり方で、過去の価値ある経験を現在の認識に照らし合わせて、その個体に有利な部分を選択取得する。意識の内容に関し、16の特性を設定している(Seth 2006)。すなわち、①意識には範囲がある、②意識には大脳全域への影響がある、③意識には情報内容がある、④意識下では急速に順応が消滅する、⑤意識には内的定常状態がある、⑥意識の容量には順位と制限がある、⑦知覚間の結合がある、⑧意識には自己回帰がある、⑨意識下では正確に報告可能である、⑩意識は自覚する、⑪意識には焦点周囲構造も重要である(意識は集中する対象があるが、その周辺の事象もまた重要である)、⑫意識が清明であると学習効果を促進する、⑬意識内容は安定性がある、⑭意識は他者に対しても向けられる、⑮意識があると能動的意識決定には有利である、⑯意識には視床-大脳皮質連関が核となっている。Edelman(1987)は人口頭脳とは異なった生物学的素材に基づいた自動能を有する装置を考案している。この装置は前もって教えることなしに周辺のシグナルを自動的に分別することが出来るという。このように、脳の発生・成長学的立場から演繹的な手法で脳の意識の問題を解明して行こうとする試みもある。

### 3 小児の不可逆性意識障害

重度の意識障害即ち深昏睡に無呼吸、脳幹反射消失が加われば脳幹を含めた不可逆

性の全脳機能の喪失、即ち脳死に陥ったことを示す。それは小児においても成人の場合と同様であり、診断は基本的には成人の場合と変わらない。小児では脳低酸素や脳虚血、脳外傷などによって生ずる脳機能障害からの回復能が成人に比し比較的よいことも知られている (Nikas 2008, Minelli 2007, Shankaran 2007, Grigoriadis 2007)。とはいえ、その回復能は損傷の程度によって異なり (Hymel 2007, Keenan 2007, McGuire 2007)、背景疾患が存在すれば予後はさらに芳しくなくなる (Jordan 2007, Nelson 2007)。新生児脳虚血の予後には遺伝的因子や外的因子も指摘されている (Nelson 2004)。

米國小児科アカデミーの特別委員会 (医学界及び法律家の代表者からなる委員会) が作成した小児の脳死判定に関するガイドラインは、特に患者の病歴と医学的検査の重要性を強調している (Task Force for the Determination of Brain Death in Children 1987)。基本的な臨床診断手技は成人の場合と変わらないが、1才以下の小児においては、年齢に応じた観察期間と脳波、脳循環検査を推奨している。特徴的なのは、とくに臨床診断手技を重要視している点である。多少の論議はあるものの (Greer 2008, Chang 2003, Okamoto 1995, Vardis 1998, Brill 1995)、本ガイドラインは概して公に認められてきているといっ  
てよい (Ashwal 2006)。本ガイドラインでは生後7日以内の新生児と未熟児は省かれていたが、最近の研究では未熟児にも適応できるとしている (Ashwal 2006)。

## 引用文献

- American Academy of Pediatrics Task Force on Brain Death in Children: Guidelines for the determination of brain death in children. *Pediatrics* 80: 298-300, 1987
- Ashwal S, Serna-Fonseca T: Brain death in infants and children. *Crit Care Nurse* 26: 117-28, 2006
- Baumann CR, Bassetti CL: Hypocretins (orexins): clinical impact of the discovery of a neurotransmitter. *Sleep Med Rev* 9: 253-68, 2005
- Berlucchi G: One or many arousal systems? Reflections on some of Giuseppe Moruzzi's foresights and insights about the intrinsic regulation of brain activity. *Arch Ital Biol* 135: 5-14, 1997
- Brilli R, Bigos D: Altered apnea threshold in a child with suspected brain death. *J Child Neurol*. 10: 245-46, 1995
- Burgess JA, Tawia SA: When did you first begin to feel it? -- locating the beginning of human consciousness. *Bioethics* 10: 1-26, 1996
- Buzsaki G, Bickford RG, Ponomareff G, et al: Nucleus basalis and thalamic control of neocortical activity in the freely moving rat. *J Neurosci* 8: 4007-26, 1988
- Buzsaki G, Gage FH: The cholinergic nucleus basalis: a key structure in neocortical arousal. *EXS* 57: 159-71, 1989
- Casanova MF, Christensen JD, Giedd J, et al: Magnetic resonance imaging study of brain asymmetries in dyslexic patients. *J Child Neurol*. 20: 842-7, 2005
- Cavas M, Navarro JF: Effects of selective dopamine D4 receptor antagonist, L-741, 741, on sleep and wakefulness in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30: 668-78, 2006



- Cavas M, Navarro JF: Effects of selective neuronal nitric oxide synthase inhibition on sleep and wakefulness in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30: 56-67, 2006
- Cespuglio R, Rousset C, Debilly G, et al: Acute administration of the novel serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, S33005, markedly modifies sleep-wake cycle architecture in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 181: 639-52, 2005
- Chang MY, McBride LA, Ferguson MA: Variability in brain death declaration practices in pediatric head trauma patients. *Pediatr Neurosurg* 39: 7-9, 2003
- Chun M: Probing Unconscious Perception and Memory with Functional Brain Imaging. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11:34, 2007
- Clément P, Sarda N, Cespuglio R, et al: Potential role of inducible nitric oxide synthase in the sleep-wake states occurrence in old rats. *Neuroscience* 135: 347-55, 2005
- Cooney JW, Gazzaniga MS: Neurological disorders and the structure of human consciousness. *Trends Cogn Sci* 7: 161-5, 2003
- Crick FC, Koch C: What is the function of the claustrum? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360: 1271-9, 2005
- Cudeiro J, Rivadulla C, Grieve KL: A possible role for nitric oxide at the sleep/wake interface. *Sleep* 23: 829-35, 2000
- de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 322-7, 1998
- Edelman GM: *Neuronal Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection*. New York, Basic Books, 1987.
- Edelman GM: Learning in and from brain-based devices. *Science* 318: 1103-5, 2007
- Eriksson J, Larsson A, Ahlstrom KR, et al: Similar frontal and distinct posterior cortical regions mediate visual and auditory perceptual awareness. *Cereb Cortex* 17: 760-5, 2007
- Franco P, Seret N, Van Hees JN, et al: Decreased arousals among healthy infants after short-term sleep deprivation. *Pediatrics* 114: e192-7, 2004
- Fuller PM, Saper CB, Lu J: The pontine REM switch: past and present. *J Physiol* 584: 735-41, 2007
- 福田悟, 朱正華, 森田茂穂: アセチルコリン覚醒システムにおけるオレキシンの役割. *麻酔* 56: 19-29, 2007
- 福田悟: 新しい神経ペプチド オレキシンの生体内での役割. *麻酔* 56: 2-8, 2007
- Gally JA, Edelman GM: Neural reapportionment: an hypothesis to account for the function of sleep. *C R Biol* 327: 721-7, 2004
- Garcia-Rill E: Disorders of the reticular activating system. *Med Hypotheses* 49: 379-87, 1997
- Garcia-Rill E, Heister DS, Ye M, et al: Electrical coupling: novel mechanism for sleep-wake control. *Sleep* 30: 1405-14, 2007
- Gazzaniga S: The Structure of Human Consciousness. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11: 38, 2007
- Giedd JN, Schmitt JE, Neale MC: Structural brain magnetic resonance imaging of pediatric twins. *Hum Brain Mapp* 28: 474-81, 2007
- Gopnik A: Why Babies Are More Conscious Than We are. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11: 38, 2007

- Greer DM, Varelas PN, Haque S, et al: Variability of brain death determination guidelines in leading US neurologic institutions. *Neurology* 70: 284-9, 2008
- Grigoriadis S, Gomori JM, Grigoriadis N, et al: Clinically successful late recanalization of basilar artery occlusion in childhood: what are the odds? Case report and review of the literature. *J Neurol Sci* 260: 256-60, 2007
- Halpern GJ, O'Connell BE: The security circuit: a proposed construct for the central nervous system. *Int J Neurosci* 102: 1-254, 2000
- Hameroff S: Consciousness, the brain, and spacetime geometry. *Ann N Y Acad Sci* 929: 74-104, 2001
- Hameroff S, Nip A, Porter M, Tuszynski J: Conduction pathways in microtubules, biological quantum computation, and consciousness. *Biosystems* 64: 149-68, 2002
- Hameroff SR: The entwined mysteries of anesthesia and consciousness: is there a common underlying mechanism?. *Anesthesiology* 105: 400-12, 2006
- Hepper PG, Wells DL: Perinatal olfactory learning in the domestic dog. *Chem Senses* 31: 207-12, 2006
- 廣田和美: オレキシシンとノルエピネフリン覚醒システム. *麻酔* 56: 9-18, 2007
- Hymel KP, Makoroff KL, Laskey AL, et al: Mechanisms, clinical presentations, injuries, and outcomes from inflicted versus noninflicted head trauma during infancy: results of a prospective, multicentered, comparative study. *Pediatrics* 119: 922-9, 2007
- Jordan LC, van Beek JG, Gottesman RF, et al: Ischemic stroke in children with critical illness: a poor prognostic sign. *Pediatr Neurol* 36: 244-6, 2007
- Jouvet M: Paradoxical sleep--A study of its nature and mechanisms. *Prog Brain Res* 18: 20-62, 1965
- Jouvet M: Paradoxical sleep mechanisms. *Sleep* 17 (8 Suppl): S77-83, 1994
- Keenan HT, Hooper SR, Wetherington CE, et al: Neurodevelopmental consequences of early traumatic brain injury in 3-year-old children. *Pediatrics* 119: e616-23, 2007
- Kempermann G, Gage FH: New Nerve Cells for the Adult Brain. *Scientific American*, NY, 2002.
- Koch C and Crick FC: Some further ideas regarding the neuronal basis of awareness. In: *Large-Scale Neuronal Theories of the Brain*. (edited by Koch C and Davis J) MA: MIT Press, Cambridge, 1994, 93-110.
- Koch C and Tootell, RB: Stimulating brain but not mind. *Nature* 383: 301-3, 1996
- Koch C and Laurent, G: Complexity and the nervous system. *Science* 284: 96-8, 1999
- Koch C: Quest for Consciousness? A Neurobiological Approach? Roberts & Co Publ, Englewood, 2004, 1-19.
- Kodama T, Koyama Y: Nitric oxide from the laterodorsal tegmental neurons: its possible retrograde modulation on norepinephrine release from the axon terminal of the locus coeruleus neurons. *Neuroscience* 138: 245-56, 2006
- Kouider S: A neural perspective on the levels of processing associated with unconscious perception. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11:43, 2007
- Lu J, Sherman D, Devor M, et al: A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 441: 589-94, 2006
- Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, et al: Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic

- hypothesis. *J Physiol Paris* 100: 271-83, 2006
- 前野隆司: ロボットの心の作り方-受動意識仮説に基づく基本概念の提案-, *日本ロボット学会誌* 23: 51-62, 2005
- 前野隆司: 生命模倣ロボティクス-生命のボトムアップ的設計原理に学ぶ. *日本デザイン学会誌デザイン学研究特集号* 12: 24-32, 2005
- Mariño J, Cudeiro J: [How does the brain wake up? The nitric oxide blow] [Article in Spanish] *Rev Neurol.* 42: 535-41, 2006
- McCarley RW: Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med* 8: 302-30, 2007
- McGuire AJ, Raikou M, Whittle I, et al: Long-term mortality, morbidity and hospital care following intracerebral hemorrhage: an 11-year cohort study. *Cerebrovasc* 23: 221-8, 2007
- Mesulam MM: Cholinergic pathways and the ascending reticular activating system of the human brain. *Ann N Y Acad Sci* 757: 169-79, 1995
- Minelli C, Fen LF, Minelli DP: Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: a population-based prospective study. *Stroke* 38: 2906-11, 2007
- Moruzzi G, Magoun HW: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 251-67, 1949
- Nelson KB, Lynch JK: Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 3: 150-8, 2004
- Nelson KB: Perinatal ischemic stroke. *Stroke* 38 (Suppl): 742-5, 2007
- Newman D: Crucial steps in the development of consciousness. 10th Annual Meeting of Scientific Study of Consciousness, 2006
- Neylan TC: Physiology of arousal: Moruzzi and Magoun's ascending reticular activating system. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7: 250, 1995
- Nikas I, Dermentzoglou V, Theofanopoulou M, et al: Parasagittal lesions and ulegyria in hypoxic-ischemic encephalopathy: neuroimaging findings and review of the pathogenesis. *J Child Neurol* 23: 51-8, 2008
- Okamoto K, Sugimoto T: Return of spontaneous respiration in an infant who fulfilled current criteria to determine brain death. *Pediatric* 96: 518-20, 1995
- Pape HC, Mager R: Nitric oxide controls oscillatory activity in thalamocortical neurons. *Neuron* 9: 441-8, 1992
- Penrose R: Consciousness, the brain, and spacetime geometry: an addendum. Some new developments on the Orch OR model for consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 929: 105-10, 2001
- Rees G: Neural correlates of the contents of visual awareness in humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362: 877-86, 2007
- Rochat P: Five levels of self-awareness as they unfold early in life. *Conscious Cogn* 12: 717-31, 2003
- Rosenthal D: Consciousness and Its Function. *Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC 2007)* 11: 51, 2007
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92: 573-85, 1998
- Seth AK, Izhikevich E, Reeke GN, et al: Theories and measures of consciousness: an extended framework. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 10799-804, 2006
- Seth AK, Edelman GM: Distinguishing causal interactions in neural populations. *Neural Comput* 19: 910-33, 2007
- Shankaran S, Laptook AR: Hypothermia as

- a treatment for birth asphyxia. *Clin Obstet Gynecol* 50: 624-35, 2007
- Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al: Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 19649-54, 2007
- Siegel J: Brain mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften* 91: 355-65, 2004
- Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW: Collateral afferent excitation of reticular formation of brain stem. *J Neurophysiol* 14: 479-96, 1951
- Steriade M, Dossi RC, Nunez A: Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. *J Neurosci* 11: 3200-17, 1991
- Steriade M, Amzica F, Nunez A: Cholinergic and noradrenergic modulation of the slow (approximately 0.3 Hz) oscillation in neocortical cells. *J Neurophysiol* 70: 1385-400, 1993
- Steriade M, Nunez A, Amzica F: A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J Neurosci* 13: 3252-65, 1993
- Steriade M, Nunez A, Amzica F: Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *J Neurosci* 13: 3266-83, 1993
- Steriade M, Contreras D, Curro Dossi R, et al: The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J Neurosci* 13: 3284-99, 1993
- Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, et al: Evidence for a role of basal ganglia in the regulation of rapid eye movement sleep by electrical and chemical stimulation for the pedunculopontine tegmental nucleus and the substantia nigra pars reticulata in decerebrate cats. *Neuroscience* 124: 207-20, 2004
- Thompson PM, Giedd JN, Woods RP, et al: Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 404: 190-3, 2000
- Uc EY, Skinner RD, Rodnitzky RL, et al: The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *J Neurol Sci* 212: 1-5, 2003
- van't Ent D, Lehn H, Derks EM, Hudziak JJ, Van Strien NM, Veltman DJ, De Geus EJ, Todd RD, Boomsma DI: A structural MRI study in monozygotic twins concordant or discordant for attention/hyperactivity problems: evidence for genetic and environmental heterogeneity in the developing brain. *Neuroimage* 35: 1004-20, 2007
- Vardis R, Pollack MM: Increased apnea threshold in a pediatric patient with suspected brain death. *Crit Care Med* 26: 1917-9, 1998
- Verret L, Fort P, Gervasoni D, et al: Localization of the neurons active during paradoxical (REM) sleep and projecting to the locus coeruleus noradrenergic neurons in the rat. *J Comp Neurol* 495 (5): 573-86, 2006
- Vincent SR: The ascending reticular activating system--from aminergic neurons to nitric oxide. *J Chem Neuroanat* 18: 23-30, 2000