

200905015A

厚生労働科学研究費補助金  
(厚生労働科学特別研究事業)

「小児の脳死判定及び臓器提供等  
に関する調査研究」  
平成21年度  
「(総括・分担) 研究報告書」

平成22 (2010) 年 3月

研究代表者

山梨大学名誉教授、学長特別顧問

貫井英明

平成 21 年厚生労働科学研究費補助金  
(厚生労働科学特別研究事業)  
**小児の脳死判定及び臓器提供等に関する調査研究  
総括研究報告書**

研究代表者 貫井英明 山梨大学名誉教授

#### 研究要旨

平成 21 年 7 月に「臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律」が公布されたことを受けて、これまで臓器提供の対象から除外されていた 15 歳未満の小児に関し、「法的脳死判定」及び「臓器提供施設」の要件を検討した。

その結果、「法的脳死判定」及び「臓器提供施設」の基準を医学的妥当性を持って示すことができた。

同時に検討した補完検査としての「脳血流検査」も有効に使用できる精度を備えていることを証明した。

#### 研究分担者

畑澤順：大阪大学放射線医学 教授

山田不二子：医療法人社団三彦会山田内科胃腸科クリニック 副院長

横田裕行：日本医科大学大学院侵襲生体管理学 教授

#### 研究目的

平成 21 年 7 月に公布された「臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律」により可能となった、15 歳未満の小児からの臓器提供を適切に実施するために必要な脳死判定基準および臓器提供施設の要件に関し検討することを目的とした。

さらに、法的脳死判定の際の補完検査としての脳血流検査の有効性についても検討することとした。

#### 研究方法

「小児法的脳死判定基準」、「小児脳死下臓器提供施設」及び「脳血流検査」を検討する班を、各分野の専門家の参加を得て組織した。

各班とも班会議で示した研究方針に従って調査研究を行い、月一回班会議を開催して調査研究結果を検討した。

「小児法的脳死判定基準」検討班は、過去に示されている小児脳死判定基準等の文献を調査し、さらに小児に関する最近の医学的知見を加え、わが国における小児脳死判定基準

を確立し、さらに臓器提供者から被虐待児を確実に除外するための体制、方法を明確にすることを目指した。

「小児脳死下臓器提供施設」検討班では、いわゆる四類型施設に小児医療施設を加えた施設にアンケート調査を行って現状を把握し、臓器提供施設及び脳死判定医等の要件の決定を試みた。

「脳血流検査」検討班は SPECT,CT,MRI において、基本的条件を設定してファントム実験を行い、各測定法における測定精度を検討し、補完検査としての有効性を検証した。

今回の研究は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行われた。

## 研究結果

各班の報告書に詳しく書かれているが、要約すると、「小児法的脳死判定基準」については医学的妥当性を持った基準と被虐待児を臓器提供者から除外する対応体制及び方法を示すことができ、「臓器提供施設」に関しては具体的要件を示すことができた。

また、「脳血流検査」については、検討した各検査法が補完検査として有効に使用できる精度を持っていることが証明できた。

## 考察

各班の検討に関する考察は、添付した各班の報告書を参照されたい。

## 結論

今回施行した研究により、15歳未満の小児からの臓器提供を適切に実施するための「法的脳死判定基準」及び「臓器提供施設基準」の要件を示すことができた。

また、「脳血流検査」は法的脳死判定の際の有効な補完検査として使用できることが証明された。

## 健康危険情報

なし。

## 研究発表

研究者ごとに記載。

## 知的財産権の出願・取得状況

なし。

平成21年度厚生労働科学研究費補助金  
(厚生労働科学特別研究事業)

「小児の脳死判定及び臓器提供等に関する調査研究」  
脳血流検査班

報 告 書

山梨大学	名誉教授	貫井 英明	(研究代表者)
大阪大学	大学院医学系研究科 教授	畑澤 順	(研究分担者)
同	准教授	下瀬川恵久	(研究協力者)
中村記念病院	脳神経外科 部長	中川原譲二	(研究協力者)
岩手医科大学	先端医療研究センター 教授	佐々木真理	(研究協力者)
同	講師	工藤 與亮	(研究協力者)
東京慈恵会医科大学	放射線医学講座 准教授	内山 眞幸	(研究協力者)

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

「小児の脳死判定及び臓器提供等に関する調査研究」 脳血流検査班

## 報 告 書

山梨大学 名誉教授	貫井 英明（研究代表者）
大阪大学 大学院医学系研究科 教授	畑澤 順（研究分担者）
同 准教授	下瀬川恵久（研究協力者）
中村記念病院 脳神経外科 部長	中川原譲二（研究協力者）
岩手医科大学 先端医療研究センター 教授	佐々木真理（研究協力者）
同 講師	工藤 與亮（研究協力者）
東京慈恵会医科大学 放射線医学講座 准教授	内山 眞幸（研究協力者）

### 要旨

- 1) 単光子放射断層撮影（SPECT）、CT 灌流画像、MRI 灌流画像による脳血流検査は、法的脳死判定の補完検査として十分な精度をもっている。
- 2) SPECT 脳血流検査は、正常の 1%の残存血流を診断することができる。
- 3) CT 灌流画像、MRI 灌流画像による脳血流検査は、2.5%の残存血流を診断することができる。

---

## 目次

1. 背景と目的
2. 法的脳死判定と脳血流検査
3. 推奨される脳血流検査法
4. 脳血流検査法の精度の検証
5. 検査環境、検査手技の留意点
6. 結論

参考文献

付記

図

## 1. 背景と目的

臨床的に脳死が疑われる症例の中には、鼓膜損傷、眼球損傷などのために脳幹機能に関する検査が施行できず、臓器移植法に基づく脳死判定基準（深い昏睡、瞳孔の固定、脳幹反射の消失、平坦脳波、自発呼吸の消失の5項目を6時間以上の間隔をあけた2回の検査で確認する）に基づいた脳死判定ができない場合がある。このような症例では、臓器移植法に基づく脳死判定基準の中の「脳幹機能に関する検査」を補完するための手段として、「脳血流検査」が考えられる。

脳血流検査班は、これまでに報告された「脳血流検査と脳死判定に関する文献」をまとめ、現状を把握し問題点を明らかにすることを試みた。次いで、脳血流検査のうち、X線CT灌流画像、MRI灌流画像、単光子放射断層撮影（Single Photon Emission Computed Tomography: SPECT）の測定精度を検証した。これらの調査研究の結果を報告する。

## 2. 法的脳死判定と脳血流検査

### 1) 補完検査としての脳血流検査

臨床的に脳死が疑われる症例で脳死判定が困難な状況下では、信頼性の高い脳死判定の評価法が必要なことから、様々な補完検査(ancillary test)が用いられている。世界的には、脳血流検査を用い頭蓋内血流の全ての途絶を脳死の必須もしくは参考項目とする傾向がある。Wijdicksら[1]のレビュー及びヨーロッパ、アジア、米国のガイドライン比較論文[2-5]からは、80ヶ国の脳死ガイドライン調査から、法的脳死判定制定は55ヶ国(69%)、実践的脳死判定ガイドラインでの運用は70ヶ国(88%)であった。この70ヶ国で脳波、誘発電位、脳循環等の確認検査(confirmatory test)を必須としているのは28カ国(40%)であり、ヨーロッパ、中東、アジアに多かった。確認検査は、脳死判定に必要とする観察時間短縮に寄与する、とされる傾向はある。これらの国では、補助検査(ancillary test)から確認検査(confirmatory test)へと、積極的取扱いを行なっている。

神経学的死亡の決定には、脳血流の存在、欠損を示す脳灌流評価の有用性が示されている[6]。2000年以降に掲載された総説 [1,6-17,18,19,20]では、補完検査に関する言及が多く見られる。脳血流の欠損は確実な全脳死とすることが受け入れられ、脳血流の途絶を死亡時と考えられてきている[14]。低体温、短期間可逆性の低血圧は除外する必要がある。脳血流検査が脳死判定に寄与するが、検査の正当性を評価する信頼性の高い報告に乏しい。脳死宣告に偽陽性のない、脳血流の途絶を示す信頼性のある検査法の立案・普及・証明が達成すべき目標である。脳血管造影検査、核医学検査の単光子放射断層撮影(single photon emission computed tomography; SPECT)を用いた脳血流シンチグラフィに加え、CT angiography、MR angiography、Xenon CTを補完検査に示すガイドラインは多く、特に脳死判定の困難な小児では補完検査の重要性が高まっている。

本邦では、脳血流検査により全脳血流の途絶を証明する必要がある場合には、より精度が高く、侵襲性の低い脳血流検査が要求される。CT灌流画像、MR灌流画像、SPECT脳血流検査は、撮像技術が向上し撮像法が標準化される方向にある。杉田ら[21]のアンケート報告によると、本邦における臓器提供施設でのCT、MRIの設置率はほぼ100%で、SPECTは97%と高く、脳血流検査に対して約半数が肯定的であったが、反対意見もあった。検査法はSPECTを選択する施設が多かった。

### 2) 脳循環動態の指標

脳循環の状態は、血流量、血液量、平均通過時間などの指標によって評価される。脳血流量は、脳組織単位重量当たり単位時間当たりの循環血液量(ml/100g/min)、脳血液量は脳組織単位重量当たりに含まれる測定時刻における血液量(ml/100g)、平均通過時間は血液が組織を通り抜けるために要する時間の平均と定義される[22]。脳血液量は脳血管容積を反映し、これにより脳血流の主要な調節因子である血管径の変化を推定しうる。脳の平均通過時間は、脳血液量/脳血流量の比からも求めることができる。平均通過時間は、脳血流を保つ原動力である脳灌流圧に反比例するパラメータであるとされる[23]。

---

CT/MRI 灌流画像では、造影剤を急速静注し、同一断面像を経時的に撮像することで voxel 毎の時間濃度曲線(Time Concentration Curve; TCC)から脳循環の状態を評価する。SPECT 脳血流検査では、脳組織に取り込まれた放射性薬剤の量をもとに脳血流量を画像化する。

### 3) 脳血管撮影

脳血管撮影は侵襲的検査であるが、脳血流停止状態を確認できる点で有用である。撮像法は通常の両側総頸、椎骨動脈 4 本を撮影する 4-vessel study が推奨される[24]。所見は 1. 内頸動脈鞍上部レベルを超えた前方灌流の消失、2. 椎骨動脈硬膜穿通枝より後方灌流の消失、3. 大脳静脈の描出欠損が挙げられる。偽陽性症例の報告はない、偽陰性例は頭蓋内圧が上昇する以前に施行されたか[25]、造影剤注入圧が灌流低下のある状況で早すぎた可能性がある[26]。本検査は信頼性があり、正診率が高いとされている[6,7,12,24,27]。本邦でも佐藤ら[19]は完全な non-filling 現象が 83%に確認され、残る例でも前大脳動脈や中大脳動脈など主幹動脈末梢までの極めて緩徐な造影剤流入を認めるのみで、脳血流としての意味のある像には得られなかったとしている。侵襲性の他に、造影剤使用による腎機能の問題はあるが、本邦の血管撮影装置の普及率は高い。放射線診断部門への移送は問題となるが、病室での portable digital subtraction angiography の使用も検討される。

### 4) 核医学による脳循環検査

脳死判定には、Radionuclid angiography (RI 血管造影)と SPECT が用いられている。放射性脳血流製剤には、血管内製剤と脳組織蓄積型製剤がある[28]。現在は蓄積型脳血流製剤が主流となりつつある。The Society of Nuclear Medicine は脳死判定に際して行われる核医学検査のガイドラインを改訂し、2003 年[19]に Version0.4 を発表した。ベルギー[18]などヨーロッパのガイドラインと同様に、適応、検査法、読影判定が詳細に記載されている。

RI 血管造影には、 $^{99m}\text{TcO}_4$ や  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA (diethylenetriamine pentaacetic acid)を用いる。撮像方法は、これらのトレーサを急速静注し、直後から 60 秒間の動態撮影を行う。続いて静態撮影を正面、側面、後面像から行う。RI 血管造影では、中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈の描出欠損と、静脈相での上矢状静脈洞の描出欠損があるとき、脳死と判定する[19,29]。脳主幹動脈の描出欠損があっても、外頸動脈系の血流は保たれるので上矢状静脈洞が描出されることがある。脳実質外からの灌流が上矢状静脈洞に流入するためであり、所見は記載する必要がある。

蓄積型脳血流製剤は、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (hexamethylpropylene amine oxime)、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD (ethyl cysteinatate dimer)、 $^{123}\text{I}$ -IMP (N-isopropyl-4-iodoamphetamine hydrochloride)がある。緊急に施行される脳死判定には、院内のジェネレータから溶出した  $^{99m}\text{Tc}$  を用い院内標識できる  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD が推奨されている。 $^{99m}\text{Tc}$  は半減期 6 時間と短く、24~48 時間と時間をおいて再度検査するにも適する。撮像方法は、核種の急速静注を行い、同時に Dynamic 撮影を行うことで RI angiography を得ることができる。20 分後以降に、多方向 planar 撮影や SPECT 撮影を行う。SPECT 撮影については The Society of Nuclear Medicine の 2003 年[19]脳死シンチグラフィガイドライン、American College of Radiology 2002 年[20]ガイドラインともに SPECT 画像はオブションとされている。SPECT 画像は低エネルギー用高分解能、超高分解能コリメータもしくはファンビームコリメータを用い、総収集カウントは  $5 \times 10^6$  カウント以上、ピクセルサイズは  $128 \times 128$  画素以上、 $3^\circ$  ステップもしくはこれより良い収集条件を提示している。SPECT 再構成は三次元画像を全脳で提供し、統計ノイズの除去に Butterworth フィルタなどの低域通過フィルタを作用させる。ノイズの除去が画像のアーチファクトの原因とならないように適正に用いる必要がある。再構成法には当該研究[19]では ordered subset expectation maximization (OSEM)法を推奨している。蓄積型脳血流製剤を使用しても RI angiography を得ることは出来るので、判定クライテリア[19]は前述の通りである。後期 planar 像もしくは SPECT 画像において、脳の集積が完全に欠損していることが判定基準である。SPECT では、もとの収集画像を確認することは大切である。これにより脳とバックグラウンドの集積差の程度、アーチファクトの原因となりうる要因を確認することが出来る。器機の精度管理に加え、薬剤の標識の精度管理も重要となる。



RI angiographyにて動脈静脈双方の描出がない場合は、71例での脳死判定正診率は100%であったとする報告もある[30]が、RI angiographyだけでは特異度が56.4%[31]と低かったとの報告もあり、脳実質の血流分布を同時に撮影する事の重要性が指摘された。蓄積型脳血流製剤では、大脳・脳幹・小脳全ての脳組織における脳血流の途絶を確認できる。1980年代後半より蓄積型脳血流トレーサーが脳死判定に使用できるようになり、血管内製剤の役割は限定的になった。SPECT画像において、大脳・小脳・脳幹を含む全脳組織の脳血流途絶により頭蓋骨とその周囲の軟部組織のみに集積する”hollow skull sign”が認められことが脳死基準判定とされている[32]。残存血流が部分的に認められる場合は、経時的に観察すると脳血流の途絶が確認されており、検査のタイミングが重要である[32]。問題となるのは脳血流途絶という状態を正確に画像に反映させることである。過去には5ml/100g/minが最低血流判定とされていた[32]が、さらに脳血流がないという診断をするための検証が本研究を中心に進行している。疑似脳死状態の脳血流ファントムによりノイズを抑えて、客観的に判定する処理を多施設間にて構築している。

これまでの報告[33-36]から蓄積型脳血流製剤を用い、RI angiography撮像後にplanar撮像をすることで有用な結果が示されている。Lopes-Navidadら[37]はbarbiturates, opiates, benzodiazepinesの薬剤使用例でも、本法を用いることにより脳死判定のための観察期間が短縮できたことを報告している。SPECT撮影を施行し、補完検査としての有用性を報告[28,38-45]が続いている。SPECTと脳血管撮影とのよい相関が示され、非侵襲的なSPECTが主流となりつつある[45]。

脳血流SPECTでは、臨床的に脳死状態と診断された症例でごくわずかな血流が後大脳動脈領域、小脳に観察されることがある[40,43,45]。この残存血流は24~48時間後の再検査で消失した。乳幼児では残存血流が観察されたとの報告が散見され[30,32,43]、経時的経過観察と慎重な対応が求められる。

## 5) CT

CTを用いた脳血流検査には、CT angiographyとCT灌流画像がある。長所は短時間、簡便に施行できる点である。CT angiographyは、第1,2頸椎を含む頭蓋全領域を撮像する(非造影)。その後、ヨード造影剤90ml(ヨード;370mg/ml)~120ml(ヨード;300mg/ml)を流速3~4ml/secにて肘静脈から急速静注し、静注開始から20~25秒と60秒で撮像を開始し、非造影・動脈相・静脈相の3相での断層画像を得、これらを比較する。CT横断像にて、血管が造影されるか否かで判定している報告がこれまでは多かった[46-50]。診断能の高い専門医の判定が必要である。

三次元画像を用いたCT angiographyによる脳死判定については、2004年に症例報告[50]、2009年にEscuderoら[51]により27例の前向き研究報告がされている。大動脈弓から頭頂まで広範な領域の血管画像が得られる。ヨード造影剤の使用量については、症例の状態により注意すべきである。最近では、320列マルチスライスCTでのCT灌流画像とCT angiographyを同時に1分で撮像することが可能になった[52]。脳死判定での補完検査法としての前向き研究はまだないが、全脳の灌流および動脈から静脈まで観察可能である。

CT angiographyは、全てのヨーロッパ諸国および中南米、アジア諸国で補完検査として支持されている[1]。ヨード造影剤の経静脈注入で、短時間、簡便に施行できる。内頸動脈サイフォン部と椎骨動脈レベル以下に造影剤が貯留し、ウィリス動脈輪より末梢の脳梁周囲動脈や皮質動脈、脳底動脈より末梢の動脈が描出されず、深部静脈、ガレン大脳静脈、直静脈洞などの深部静脈灌流がなければ、脳機能を保つための血流は確保されないと判断される[46]。脳死判定については、これまでCT横断画像において動静脈の造影状態での判定報告が多い。1998年にDupasら[53]は、脳梁辺縁動脈、中大脳動脈皮質枝、深部静脈、1本の脳大静脈で7本の脳血管の造影が消失していることをスコア化した。1998年フランスで脳死判定補完検査にCT angiographyを受け入れられたが、さらなる前向き試験を要求している。2009年Dupasらのグループはさらに105例の前向き試験にて診断基準を示し[54]、中大脳動脈の皮質枝と深部静脈で造影有無を見る4点スコア判定では感度85.7%、特異度100%とし、深部静脈の造影欠損は感度98.1%を示し、判定基準の厳しい7点スコアでは感度が62.8%と偽陰性例増加が多く4点スコアを推奨した。Combesら[46]は椎骨脳底動脈領域の血流を強調し、中大脳動脈皮質枝、後大脳動脈、脳底動脈、深部静脈の欠損を診断基準とすべきとしている。CT angiographyと脳血管造影検

査との比較研究[46]で脳死判定補完検査に推奨する報告がある一方、臨床的脳死症例の前向き研究[48]や症例報告[49]にて偽陰性症例、偽陽性症例が報告され、CT angiography だけの脳死判定を疑問視する意見もある。CT 灌流画像を同時に行うことが推奨される。

CT 灌流画像は、ヨード造影剤を急速静注し、同一断面を経時的・連続的に撮像することで、voxel 毎の時間濃度曲線から局所脳血流を評価する。脳血流量、脳血液量、平均通過時間のマップが作成可能である。解析原理は、脳組織の時間濃度曲線から、time-to peak、bolus arrival time、maximum concentration などの各種パラメータを求めることができる。脳血流量は最大傾斜から、平均通過時間は一次モーメント法で求めることができる。これらのパラメータは全て時間濃度曲線から直接求めるため、造影剤のポーラス性に依存し、造影剤の注入速度や注入量、心拍数や心拍出量などで値が変動する。他に deconvolution 法があり、動脈入力関数として動脈の関心領域を設定し、動脈入力関数と脳組織の時間濃度曲線から組織残留関数を voxel 毎に求め、これより脳血流量、脳血液量、平均通過時間を算出する[55]。造影剤の注入条件が変化しても動脈入力関数と脳組織の時間濃度曲線の両者が変化するため組織残留関数は一定となり、安定した結果が得られる。よって deconvolution 法が主流となっている。解析ソフトによって定量値が変動するが、解析ソフトの改良、標準化により最小限になりつつある。

Escudero ら[51]による脳死患者での CT 灌流画像及び CT angiography の 27 例前向き研究では、24 例は CT 灌流画像にて脳血流は消失し、CT angiography で前方灌流後方灌流共に脳血流は消失し、感度 89%であった。2 例は CT angiography では脳血流を認めたが、CT 灌流画像にて脳血流消失から偽陰性と考えられた。1 例は内頸動脈の血流が認められたが後方灌流はなく、脳幹死と判定された。CT 灌流画像と CT angiography を同時に行なうことで、さらに正診率が向上し、説得力のある画像が提供できる。ヨード造影剤の使用量については、症例の状態により注意すべきである。

現段階では本法を正式に脳死判定ガイドライン等に導入している国はない[6]。脳血流 SPECT 同様、脳血流の途絶診断をするため、擬似脳死状態のデジタルファントムを用い、ノイズを抑え、多施設間にて標準化したプロトコール作りが、本研究では進められている。

Xe ガスを吸入することにより施行できる Xenon CT は、脳血流を定量するには非侵襲的、短時間で検査でき有用である。また通常の CT 検査に付随して施行できる。方法は Xe ガス吸入閉鎖回路を用い、30%Xe を 4 分間吸入し、その後 5 分間室内の空気を吸い呼吸を回収し洗い出しを見る。両半球の血流量を、大脳白質のラムダ値を指標とすることで定量性を高めた方法で計算する。脳血流は両大脳半球の平均値を用い、脳血流マップを作成し、脳灌流ヒストグラムを作成する。脳死判定に用いるには、まず普及の度合いに問題がある。本邦からの 13 例の後ろ向き研究の報告[56]では、脳死症例の脳血流量が 0ml/100g/min にはならず、他の報告からも 1.3~5.0ml/100g/min を示し[22,56]、ピクセル毎のばらつきがかなり大きかった。雑音の混入が避けられず、人工呼吸器による動きやアーチファクトにより CT 値が減少してしまうと脳血流値が負に算出されることもある。脳血流途絶を示す不可逆的所見の確立を今後進めていく必要がある。

## 6) MRI

非造影 MR angiography、造影 MR angiography がある。人工呼吸器装着下での MR 検査は、非磁性体に変更が必要である。非造影では three dimensional time-of-flight (3D TOF)法が広く用いられている。TOF 法は内腔の描出が病的状態ほど不確実で、時間分解能がない欠点が指摘されてきたが、血管壁の評価が出来るのが利点である。関心領域に血流が流れ込むことを利用する TOF 法、血流が移動することを利用する phase contrast (PC)法、経静脈的に造影剤を注入する造影 MR angiography がある。

非造影 TOF-MR angiography は、撮像範囲外から流入する血液内の水素原子が撮像範囲の水素原子より強い信号を出す現象を基礎とする。この現象は”time-of-flight (飛行時間) 効果”あるいは”in flow 効果”と呼ばれる。撮像範囲内で連続的に励起パルスを受ける水素原子は十分回復しないうちに次の励起パルスを受けるため、出す信号が小さい。一方撮像範囲外からの水素原子はこれまで励起パルスを受けていないため撮像範囲に入ってから一定期間強い信号を出せる。よって造影剤を使わなくても、ある程度以上の速さの血流を持つ血管を描出できる。狭い範囲の横断像を少しずつ重ねながら撮像し、処理

して血管の連続性を評価できるようにする。通常は MIP 法を用いて各方向から観察する。

PC 法は、傾斜磁場内を血流によって移動したスピンの静止しているスピンとの間で位相にずれがあることを利用する撮像法である。血流方向の情報を持ち、設定により遅い流れも描出可能で、背景抑制がよいなどの長所を持つが、撮像時間が長いわりに空間分解能が低い。

造影 MR angiography は造影剤を急速静注し、血中の造影剤濃度が高いうちに血管の画像を得る。造影剤が存在することで、周囲組織より血管内腔の信号強度が高くなることを用い、三次元 CT angiography と同様である。CT に比較すると、造影剤の使用量が少ない、被曝がなく繰り返し撮像が可能という長所がある。造影剤を使用する長所は流れの方向を気にせず広い範囲を撮像でき、撮像時間が短く、遅い流れ・複雑な流れの描出も良い。短時間で動脈の概要を知る必要のある場合、小児、意識状態の悪い患者、複雑な血流を示す病変で TOF 法では十分でない場合などに有用である。

2002 年に Karantanas ら[57]が非造影 MR angiography および MR venography を用いた前向き研究の報告をしており、脳内動静脈の描出がなく、補完検査として有用としている。MRI の利点は脳血流を評価すると同時に脳の微細な形態変化を捉える事ができる情報量の多さである[58,59]。今回は脳血流がテーマであるが、MRI 拡散強調画像を利用し、軸索走行を画像化した MR axonography もある。2004 年に Watanabe ら[60]により、脳死時から早期に神経束の減少が観察されており、今後補完検査となりえる新たな方法論である。

MR による脳循環評価法には、ガドリニウムなどの造影剤を用い、脳血管内の造影剤が通過する時の信号変化を捕らえる方法(dynamic susceptibility contrast; DSC 法)と、スピンを反転させ血液中の水素イオンを上流でラベルし、そのスピンの流入する時の信号変化を捕らえる方法(スピンラベル法)とがある。

DSC 法は、磁化率効果を強調したコントラストを持つ画像(T2' 強調像)をもちいる。急速静注された造影剤は、脳動脈から毛細管を経て静脈に移行し、血管内の造影剤濃度は急速に変化する。これに伴い T2' 強調像上の信号強度は最初急速に低下し、造影剤の流出と共に再度上昇する。T2' 強調像の信号強度分布から緩和率分布を知ることができる。緩和率は脳血液量と比例し、造影剤の濃度が十分大きければ、造影剤濃度にも比例する。緩和率が造影剤濃度に比例するとすれば、T2' 強調像の信号強度から造影剤の時間変化すなわち時間濃度曲線を知ることができる。これより deconvolution 法を用いて、脳血流パラメータである脳血流量、脳血液量、平均通過時間を計算する。

スピンラベル法は、造影剤を用いなくても灌流画像を得ることができ、完全に非侵襲的手法である。MR の領域選択的ラジオ波(radiofrequency; RF)の特性を利用し、組織に流入する動脈内のスピンを反転させ、血管内血液の磁化状態を内因性の造影剤の代わりとして利用する。正確な血流の測定には、脳の近位の血管で反転したスピンが関心領域の組織に到達する時間(arrival transit time; ATT)が重要となる。脳血流量定量化の上ではまだ問題がある。

これまで MR 灌流画像を用いた脳死判定報告はない。

## 7) 文献調査のまとめ

国際的には、脳死が疑われる症例に対して補完検査または確認検査として脳血流検査が行われている。脳血流検査の中でも、最近では SPECT 脳血流検査が多く採用されている。ただし、どの程度の低血流状態が正確に測定できるかを検証した報告はない。また、脳死判定の標準化に向けて、各国間のガイドラインの不一致の是正、無呼吸テストの基準の改善がはかられている。本邦でも、倫理観、死生観を勘案した上で補完検査の必要性、補完検査法の精度の検証、補完検査法としての長期的な検証が求められる。

## 3. 推奨される脳血流検査法

文献調査の結果、脳死が疑われる症例での脳循環・脳血流の評価には、脳血管撮影、超音波、X 線 CT、MRI、核医学検査(ガンマカメラ、SPECT、PET)など数多くの検査法が用いられていることが明らかになった。これらの中で、国内での普及、低侵襲性、利便性、客観性、再現性を考慮すると、法的脳死判定の補完検査として用いることができる信頼性の高い検査法は、SPECT、X 線 CT、MRI による脳血

流検査であると考えられる。

#### 4. 脳血流検査法の精度の検証

これまで蓄積された実験的研究から、脳血流量が一定の閾値以下に低下すると脳組織は回復不能な障害を受ける[61-65]。その閾値は、測定方法、対象となった動物種（齧歯類、犬、猫、サルなど）、脳虚血モデルによって多少の違いはあるものの、完全な血流途絶（ゼロ血流）が一定時間持続した場合は回復不能な脳組織障害をもたらす。ヒトでは、虚血性脳血管障害の症例で、血流低下、持続時間、可逆性・不可逆性脳組織障害の関係について数多くの研究がなされた。ヒトにおいても、一定の閾値以下の血流低下が一定時間持続した場合、回復不能な脳組織障害をきたす[66-70]。

臨床的に脳死が疑われた症例の「脳血流検査」について、多くの研究報告がなされている[30, 32, 33, 35, 37, 71-105]。臨床的に脳死が疑われた症例の脳血流は、放射性医薬品（血管内性、組織拡散性）を静脈投与しガンマカメラで正面像、両側側面像を撮像し、頭蓋内への流入、脳組織への取り込みを評価する方法がとられてきた。また、拡散性放射性医薬品投与後、SPECT で脳幹を含む全脳の断層像を撮像する手法がとられている[32, 39, 40, 42, 45, 92-96]。

これまでの研究報告では、X線 CT 灌流画像、MR 灌流画像、SPECT を用いてどの程度の低血流が測定できるか十分に評価されていなかった。脳死判定では残存血流の有無を判定することが最も重要であるので、ゼロ血流を血流欠損として描出できるか、正常脳血流の何パーセントの残存血流まで測定可能かをファントムおよびシミュレーションにより評価した。

##### 1) CT 灌流画像 (CTP)・MRI 灌流強調画像 (MRP)

デジタルファントムを用い、CT・MRI 5社の解析ソフトウェアの低血流検出能について検討した。対象は、医療機器メーカー5社(GE, Hitachi, Philips, Siemens, Toshiba)から市販されているCT・MRI装置に付属している現行CTP・MRP解析ソフトウェアで、工藤がSTIR (Stroke Imaging Repository) Consortiumの活動の一環として開発したデジタルファントム(文献)を本研究用に改変したもの(図1)を解析し、脳血流量(cerebral blood flow: CBF), 脳血液量(cerebral blood volume, CBV)の結果を視覚的に比較検討した。

CTPでは、正常値の2%, 2.5%の血流(CBF, CBV)を5社中4社のソフトウェアで、5%の血流を全社のソフトウェアで検出可能であった(図2)。MRPでは2%の血流を2社で、2.5%を4社で、5%を全社で検出可能であった(図3)。

今回の検討で、CTP, MRPとも、正常の2~2.5%の脳血流をほとんどのソフトウェアで検出可能であることが明らかとなった。検出が困難であったソフトウェアも解析パラメータの最適化で対応可能であることが予想される。一部のソフトウェアでは背景信号が認められたが、キャリブレーションや適切なレンジ設定によって回避可能と思われる。以上のことから、CTP, MRPはSPECTに迫る低血流検出能を有しており、法的脳死判定の補完検査としての脳血流検査として使用可能と考えられる。

##### 2) SPECT 脳血流検査

頭蓋骨、脳脊髄液腔(クモ膜下腔、脳室)、大脳皮質灰白質、大脳白質から構成された脳血流SPECT検査用ファントムを用いた(図4A)。各区画に計算から求めた放射性水溶液( $^{99m}\text{TcO}_4$ )を封入し、正常人の脳血流状態(灰白質80ml/100ml/min、白質20ml/100ml/min、脳脊髄液腔0ml/100ml/min)を模擬したファントムを作成した(図4B)。なお、1%脳血流を模擬したファントムは正常の約百分の一の濃度の放射性水溶液を封入した。脳実質の血流が完全に途絶した状態を模擬したファントム(ゼロ血流ファントム)を作成した(図4B)。国内で利用可能な主要5機種(SPECT装置A, B, C, D, E)を用い、このファントムを撮像した。ファントムの作成については、付記1に示した。

図5に、SPECT装置A, B, Cで正常血流を模擬したファントムを撮像し、逐次近似法(上段)およびフィルター補正逆投影法(下段 B, Cのみ)を示す。脳血流が正常の場合は、どの装置、どの画像再構成法でも脳血流分布は評価可能である。

図6に、SPECT装置A, B, C, D, Eでゼロ血流および1%脳血流を模擬したファントムを撮像した結果を示す。画像再構成は逐次近似法で行った。A, B, C, D, Eすべての装置で、ゼロ血流は正しくゼロ血流と判定可能である。1%脳血流ファントムでは、A, B, D, Eは残存血流の存在を判定できるが、Cは困難であった。

図7に、SPECT装置A, C, Eでゼロ血流および1%脳血流を模擬したファントムを撮像した結果を示す。画像再構成はフィルター補正逆投影法で行った。AとCでは、雑音が散在しゼロ血流にもかかわらず残存血流があるかのように描出された。Eではゼロ血流と1%残存血流を判定することが可能であった。

臨床的に脳死が疑われた症例の核医学検査は、1980年代まではガンマカメラと血管内トレーサ ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  など) が用いられ、トレーサを静脈に投与し直後から頭頸部血管を連続的に撮像する RI angiography により行われた。正面像、側面像、背面像を投与直後から1分間程度撮影し、頭蓋内へのトレーサの流入がないことを“hollow skull sign” (外頸動脈系で環流される頭蓋への集積のみで頭蓋内にはトレーサが到達しない状態) を脳死の所見としていた。この方法では、脳幹部の評価が不十分であること、複数回の検査(正面、背面、両側面)が必要であること、外頸動脈系循環と脳循環を区別して評価することが困難であることなどが、問題点として指摘されていた。実際、RI angiography による脳死の診断は特異度が低い(56.4%)ことが知られており、臨床的には脳死ではないと判定した9症例中4例が脳死と判定されてしまうことが報告されていた(Flowers et al.)。

1990年代以降、SPECTと拡散性脳血流製剤 ( $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ 、 $^{123}\text{I-IMP}$ ) が用いられるようになり、診断精度は改善されたが依然としてどの程度の血流低下を評価できるのかに関して研究されていなかった。脳死が疑われる症例に対する脳血流検査法の精度評価、画像再構成法の最適化に関する研究の必要性が高まっていた。

今回の検討では、日本国内で用いられている主要SPECT装置5機種についてファントム実験を行った。5機種中4機種のSPECT装置で、脳血流の途絶と正常の1%の残存血流を区別できることが明らかになった。各SPECT装置に内蔵されている2種類の画像再構成法のうち、逐次近似法を用いた場合は血流欠損と1%の血流残存を区別できた。これまでの多くの報告が採用しているように、脳血流検査での脳死判定基準を「脳血流の欠損」とした場合、脳血流が残存しているのに血流欠損と診断することはあってはならない。SPECT脳血流検査は、正常の1%でも血流が残存していればこれを検出できる精度を有しており、この点では脳死判定の補完検査として優れていると考えられる。一方、フィルター補正逆投影法を用いた場合は、5機種中3機種で雑音のために血流欠損部に血流が残存しているかのような画像が得られた。脳死が疑われる症例にSPECT検査を行い、フィルター補正逆投影法で画像再構成をした場合は、すべての症例で残存血流ありと診断されることになると予想されるので、フィルター補正逆投影法を用いるのは避けるべきである。

5機種中1機種では、1%残存血流を検出できなかった。この原因は画像再構成前のデータに閾値フィルターを施した後に画像再構成を行っていたためであり、低血流領域を描出するために閾値設定を最適化する必要があると考えられた。

以上のことから、SPECTによる脳血流検査は優れた低血流検出能を有しており、画像再構成の最適化を行うことによって法的脳死判定の補完検査として使用可能と考えられる。

## 5. 検査環境、検査手技の留意点

被験者は、臨床的に脳死が疑われる症例であり、血圧、呼吸、心拍モニター、人工呼吸器、管理された補液などの下で検査を施行することになる。検査室では酸素吸入、吸引、急変に対応できる備品が必要である。MRIによる脳血流検査を行う場合は、高磁場がこれらの装置類に及ぼす影響、これらの装置(磁性体)がMRI画像に及ぼす影響を考慮し、十分な対策が必要である。X線CTは人工ペースメーカーなどの精密機器に影響を与えるので、配慮が必要である。いずれの装置でも被験者はせまいリング状の検出器列内に10~30分間仰臥位にて静止する必要がある。臨床的脳死患者のSPECTの検査手技については、The Society of Nuclear Medicineのガイドラインに従う。

---

## 6. 結論

SPECT、CT 灌流画像、MRI 灌流画像による脳血流検査は、法的脳死判定の補完検査として十分な精度をもっている。SPECT 脳血流検査は、正常の 1% の残存血流を診断することができる。CT 灌流画像、MRI 灌流画像による脳血流検査は、2.5% の残存血流を診断することができる。なお、検査環境の整備、検査手技の標準化、撮像装置の精度管理、撮像条件の最適化、画像再構成法の選択、検査結果の評価・判定に関して、今後さらに検討が必要である。

---

## 参考文献

1. Wijdicks EFM. Brain death worldwide: Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:20-25.
2. Weyrauch WK. Acceptance of whole brain criteria for determination of brain death: a comparative analysis of the United States and Japan, *UCLA, Pacific Basin Law J.* 1999;17:91-123.
3. President's commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research *Defining Death. A report on medical, legal, and ethical issues in the determination of death.* Washington, DC: Government Printing Office, 1981.
4. Haupt WF, Rudolf J. European brain death codes: a comparison of national guidelines. *J Neurol* 1999;246:432-437.
5. Stuart PF, Verth FJ, Cranford RE. Brain death laws and patterns of consent to remove organs for transplantation from cadavers in the United States and 28 other countries. *Transplantation* 1981;31:238-244.
6. Heran MKS, Heran NS, Shemie SD. A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci* 2008;35:409-419.
7. Shemie SD, Lee D, Sharpe M, et al. Brain blood flow in the neurological determination of death: Canadian expert report. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 140-145.
8. Racine E, Amaram R, Seidler M, et al. Media coverage of the persistent vegetative state and end-of-life decision-making. *Neurology* 2008;71:1027-1032.
9. Pollack MM. Clinical issues of brain death in children, *Forum diagnosis of brain death in children.* *Lancet Neurol* 2007;6:88-89.
10. Kraft O, Sammlik J, Chmelova J. The diagnosis of brain death-own experience. *Nuclear Medicine Review* 2006;9:132-137.
11. Shemie SD, Doig C, Dickens B, et al. Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum recommendations. *CMAJ* 2006;174:S1-S6.
12. Young GB, Shemie SD, Doig CJ, et al. Brief review: the role of ancillary tests in the neurological determination of death. *Can J Anaesth* 2006;53:620-7.
13. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;3:537-546.
14. Young GB, Lee D. A critique of ancillary tests for brain death. *Neurocrit Care* 2004;1:499-508.
15. Truog RD, Rovinson WM. Role of brain death and the dead-donor rule in the ethics of organ transplantation. *Crit Care Med* 2003;31:2391-2396.
16. Wijdicks EFM. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 2001;16:1215-1221.
17. Baron L, Shemie SD, Teitebaum J, et al. Brief review: history, concept and controversies in the neurological determination of death. *Can J Anesth* 2006;53:602-608.
18. Vander Borgh T, Laloux P, Maes A, et al. Guidelines for brain radionuclide imaging. Perfusion single photon computed tomography (SPECT) using Tc-99m radiopharmaceuticals and brain metabolism positron emission tomography (PET)

- 
- using F-18 fluorodeoxyglucose. The Belgian Society for Nuclear Medicine. *Acta Neurol Belg.* 2001;101:196-209.
19. Donohoe KJ, Frey KA, Gerbaudo VH, et al. Procedure guideline for brain death scintigraphy. *J Nucl Med.* 2003;44:846-851.
  20. Coleman RE, Dillehay GL, Gelfand MJ, et al. Practice guideline for the performance of cerebral scintigraphy for brain death. *ACR* 2002.
  21. 杉田正夫 脳死診断における脳血流測定の意義 *脳死・脳蘇生*;2008;20:85-95
  22. Pistoia F, Johnson DW, Darby LM, et al. The role of Xenon CT measurements of cerebral blood flow in the clinical determination of brain death. *Am J Neuroradiol.* 1991;12:97-103.
  23. Rosen BR, Belliveau JW, Chien D. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn Teson Q.* 1989;5:263-281.
  24. 林宗貴, 豊田泉, 土肥謙二 他 脳死判定における補助検査<脳血管造影検査>の撮影方法に関する一考察 *脳死・脳蘇生* 2003;15:40-45.
  25. Mrache F, Megarbane B, Pirney S, et al. Difficulties in assessing brain death in a case of benzodiazepine poisoning with persistent cerebral blood flow. *Hum Exp Toxicol.* 2004;23:503-505.
  26. Monsein LH. The imaging of brain death. *Anaesth Intensive Care.* 1995;23:44-50.
  27. 佐藤章 日常診療の指針 脳死判定における補助診断の意義 *外科治療* 2003;89:341-342.
  28. 中川原譲二 脳波・筋電図の臨床 脳血流 SPECT は脳死判定に有用か *臨床脳波* 2003;45:365-370.
  29. Erbenig A, Erbenig G, Cataltepe O, et al. Brain death: determination with brain stem evoked potentials and Radionuclide isotope studies. *Acta Neurochir.* 1991;112:118-125.
  30. Flowers WM, Patel B, Miss J, et al. Accuracy of clinical evaluation in the determination of brain death. *South Med J.* 2000;93:203-206.
  31. Flowers WM, Patel BR. Radionuclide angiography as a confirmatory test for brain death: a review of 229 studies in 219 patients. *South Med J.* 1997;90:1091-1096.
  32. Facco E, Zucchetta P, Munari M, et al. Tc-99m-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med.* 1998;24:911-917.
  33. Larar GN, Nagel JS. Tc-99m HMPAO cerebral perfusion scintigraphy: considerations for timely brain death declaration. *J Nucl Med.* 1992;33:2209-2211.
  34. Weckesser M, Schober O. Brain death revisited: utility confirmed for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1387-1391.
  35. Kurtek RW, Lai KK, Tauxe WN, et al. Tc-99m hexamethylpropylene amine oxime scintigraphy in the diagnosis of brain death and its implications for the harvesting of organs used for transplantation. *Clin Nucl Med.* 2000;25:7-10.
  36. Zuckier LS, Kolano J. Radionuclide studies in the determination of brain death: criteria, concepts, and controversies. *Semin Nucl Med.* 2008;38:262-273.
  37. Lopez-Navidad A, Caballero F, Domingo P, et al. Early diagnosis of brain death in patients treated with central nervous system depressant drugs. *Transplantation* 2000;70:131-135.
  38. Keske U. Tc-99m-HMPAO single photon emission computed tomography (SPECT) as an ancillary test in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med.* 1998; 24: 895-897.
-



- 
39. Kahveci F, Bekar A, Tamgac F.  $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO cerebral SPECT imaging in brain death patients with complex spinal automatism. *Ulus Travma Derg.* 2002;8:198-201.
  40. Shammri S, Feeli M. Confirmation of brain death using brain radionuclide perfusion imaging technique. *Med Princ Pract* 2004;13:267-272.
  41. Bertagna F, Barozzi O, Puta E, et al. Residual brain viability, evaluated by  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT, in patients with suspected brain death and with confounding clinical factors. *Nuclear Medicine Communications* 2009;30:815-821.
  42. Okuyaz C, Gucuyener K, Kevxk NI, et al. Tc-99m-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death in children. *Pediatrics International* 2004;46:711-714.
  43. 熊田恵介, 福田充宏, 小濱啓次 他 脳死状態の画像所見 SPECT 像を中心に 脳死・脳蘇生 2004;16:50-56.
  44. 百瀬敏光、佐々木康人特集 脳の時代と核医学 SPECT、PET による脳死診断 新医療 1993;3:42-47.
  45. Munari M, Zucchetta P, Carollo C. Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: Comparison between SPECT and contrast angiography. *Crit Care Med* 2005; 33:2068-2073.
  46. Combes JC, Chomel A, Ricolfi F, et al. Reliability of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Transplant Proc.* 2007;39:16-20.
  47. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. *J Neuroradiol.* 2006;33:90-5.
  48. Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, et al. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 2007 Dec;33:2129-2135.
  49. Greer DM, Strozyk D, Schwamm LH. False positive CT angiography in brain death. *Neurocrit Care* 2008:272-275.
  50. Qureshi AI, Kirmani JF, Xavier AR, et al. Computed tomographic angiography for diagnosis of brain death. *Neurology* 2004;62:652-653.
  51. Escudero D, Otero J, Marqués L, et al. Diagnosing brain death by CT perfusion and multislice CT angiography. *Neurocrit Care.* 2009;11:261-271.
  52. Salomon EJ, Barfett J, Willems PW. Dynamic CT angiography and CT perfusion employing a 320-detector row CT: protocol and current clinical applications. *Clin Neuroradiol.* 2009;19:187-196.
  53. Dupas B, Gayet-Delacroix, Villers D, et al. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:641-647.
  54. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, et al. CT angiography for brain death diagnosis. 2009;30:1566-1570.
  55. Eastwood JD, Lev MH, Azhari T, et al. CT perfusion scanning with deconvolution analysis: Pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke. *Radiology* 2002;222:227-236.
  56. 本多満, 青木美憲, 宮崎親男 他 脳死判定における脳血流評価としての Xe-CT の有用性 脳死・脳蘇生 2006;18:46-51.
  57. Karantanas AH, Hadjigeorgiou GM, Paterakis K, et al. Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death. *Eur Radiol.* 2002;12:2710-2716.
  58. Lövlblad KO, Bassetti C. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in brain
-

- 
- death. *Stroke*. 2000;31:539-542.
59. Ishii K, Onuma T, Kinoshita T, et al. Brain death: MR and MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17:731-735.
60. Watanabe T, Honda Y, Fujii Y, et al. Serial evaluation of axonal function in patients with brain death by using anisotropic diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2004;100:56-60.
61. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992;77:169-184
62. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia – the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12: 723-725.
63. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of is Ann Neurol 1983; 14: 294-301.
64. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke* 1992; 23: 1668-1672.
65. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54: 773-782.
66. Powers, Grubb R, Darriet D, et al. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and via. *J Cereb Blood Flow Metab*1985; 5: 600-608.
67. Shimosegawa E, Hatazawa J, Inugami A, et al. Cerebral infarction within six hours of onset: prediction of completed infarction with technetium 99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med* 1994;17:1661-1668.
68. Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, et al. Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 1994;25:298-303.
69. Ueda T, Sasaki S, Yuh WT, et al. Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 99-108.
70. Shimosegawa E, Hatazawa J, Ibaraki M, et al. Metabolic penumbra of acute brain infarction: a correlation with infarct growth. *Ann Neurol* 2005; 57: 495-500.
71. Schober O, Galaske R, Heyer R. Determination of brain death with <sup>123</sup>I-IMP and <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO. *Neurosurg Rev*. 1987; 10:19-22.
72. Galaske RG, Schober O, Heyer R. <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO and <sup>123</sup>I-amphetamine cerebral scintigraphy: a new, non invasive method in determination of brain death in children. *Eur J Nucl Med*. 1988;14:446-452.
73. Laurin NR, Driedger AA, Hurwitz GA, et al. Cerebral perfusion imaging with technetium-99m HM-PAO in brain death and severe central nervous system injury. *J Nucl Med*. 1989;30:1627-1635.
74. Reid RH, Gulenchyn KY, Ballinger JR. Clinical use of technetium-99m HM-PAO for determination of brain death. *J Nucl Med*. 1989;30:1621-1626.
75. Reid RH, Gulenchyn KY, Ballinger JR, et al. Cerebral perfusion imaging with technetium-99m HMPAO following cerebral trauma: initial experience. *Clin Nucl Med*. 1990;15: 383-388
76. de la Riva A., Gonzalez FM, Llamas-Elvira JM, et al. Diagnosis of brain death: superiority of perfusion studies with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO over conventional radionuclide
-

- 
- cerebral angiography. *Br J Radiol.* 1992;65:289-294.
77. Schlake HP, Bottger IG, Grottemeyer KH, et al. Determination of cerebral perfusion by means of planar brain scintigraphy and  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO in brain death, persistent vegetative state and severe coma. *Intensive Care Med.* 1992;18:76-81.
  78. George MS. Establishing brain death: the potential role of nuclear medicine in the search for a reliable confirmatory test. *Eur J Nucl Med.* 1991;18:75-77.
  79. Bonetti MG, Ciritrella P, Valle G, et al.  $^{99m}\text{Tc}$ HM-PAO brain perfusion SPECT in brain death. *Neuroradiology.* 1995;37:365-369.
  80. Valle G, Ciritella P, Bonetti MG, et al. Considerations of brain death on a SPECT cerebral perfusion study. *Clin Nucl Med.* 1993;18:953-954.
  81. Ala TA, Kuhn MJ, Johnson AJ. A case meeting clinical brain death criteria with residual cerebral perfusion. *Am J Neuroradiol.* 2006;27:1804-1806.
  82. Lee VW, Hauck RM, Morrison MC, et al. Scintigraphic evaluation of brain death: significance of sagittal sinus visualization. *J Nucl Med.* 1987;28:1279-1283.
  83. Mrhac L, Zakko S, Parikh Y. Brain death: the evaluation of semi-quantitative parameters and other signs in HMPAO scintigraphy. *Nucl Med Commun.* 1995;16:1016-1020.
  84. Spieth M, Abella E, Sutter C, et al. Importance of the lateral view in the evaluation of suspected brain death. *Clin Nucl Med.* 1995;20:965-968.
  85. Wilson K, Gordon L, Selby JB Sr. The diagnosis of brain death with Tc-99m HMPAO. *Clin Nucl Med.* 1993;18:428-434.
  86. Muttini P, Dagnino N.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO and mobile gamma-camera in the diagnosis of brain death. *J Nucl Biol Med.* 1994; 38:14-17.
  87. Singh NC, Reid RH, Loft JA, et al. Usefulness of Tc-99m HM-PAO scan in supporting clinical brain death in children: uncoupling flow and function. *Clin Intensive Care.* 1994;5:71-74.
  88. Spieth ME, Ansari AN, Kawada TK, et al. Direct comparison of Tc-99m DTPA and Tc-99m HMPAO for evaluating brain death. *Clin Nucl Med.* 1994;19:867-872.
  89. Abdel-Dayem HM, Bahar RH, Sigurdsson GH, et al. The hollow skull: a sign of brain death in Tc-99m HM-PAO brain scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 1989; 14:912-916.
  90. Takehara Y, Takahashi M, Isoda H, et al. Scintigraphic evaluation of brain death with  $^{99m}\text{Tc}$ -d,l-Hexamethyl-propyleneamine oxime (HMPAO). *Radioisotopes.* 1989; 38: 335-338.
  91. Harding JW, Chatterton BE. Outcomes of patients referred for confirmation of brain death by  $^{99m}\text{Tc}$ -exametazime scintigraphy. *Intensive Care Med.* 2003;29:539-543.
  92. Erbeni A, Erbeni G, Cataltepe O, et al. Brain death: determination with brain stem evoked potentials and radionuclide isotope studies. *Acta Neurochir.* 1991;112: 118-125.
  93. Wieler H, Marohl K, Kaiser KP, et al. Tc-99m HMPAO cerebral scintigraphy: a reliable, noninvasive method for determination of brain death. *Clin Nucl Med.* 1993;18: 104-109.
  94. Bonetti MG, Ciritella P, Valle G, et al.  $^{99m}\text{Tc}$  HM-PAO brain perfusion SPECT in brain death. *Neuroradiol.* 1995;37: 365-369.
  95. Yoshikai T, Tahara T, Kuroiwa T, et al. Plain CT findings of brain death confirmed by hollow skull sign in brain perfusion SPECT. *Radiat Med.* 1997;15:419-424.
-

- 
96. Kraft O, Samlik J, Chmelova J. The diagnosis of brain death- own experience. Nucl Med Reviews. 2006;9:132-137.
  97. Schauwecker DS. Tc-99m HMPAO brain survival study reveals flow to the cerebrum but none to the cerebellum. Clin Nucl Med. 1992;17:984-985.
  98. Costa DC, Motteux IMJ, McCready AC. Diagnosis of brain death with technetium 99m hexamethylpropylene amine oxime. Eur J Nucl Med. 1991;18:503-506.
  99. Yatim A, Mercatello A, Coronel B, et al. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO cerebral scintigraphy in the diagnosis of brain death. Transplant Proc. 1991;23:2491.
  100. Medlock MD, Hanigan WC, Cruse RP. Dissociation of cerebral blood flow, glucose metabolism, electrical activity in pediatric brain death. Case report. Neurosurg. 1993;79:752-755.
  101. Adelstein W. Confirmation of brain death using <sup>99m</sup>Tc HMPAO. J Neurosci Nurs. 1994;26:118-120.
  102. Idea RJ, Lewis DH. Timely diagnosis of brain death in an emergency trauma center. AJR Am J Roentgenol. 1994;163:927-928.
  103. Spieth M, Abella E, Sutter C, et al. Importance of the lateral view in the evaluation of suspected brain death. Clin Nucl Med. 1995;20:965-968.
  104. Lu G, Wj S, Uy R. Findings on Tc-99m HMPAO brain imaging in brain death. Clin Nucl Med. 1996;21:891-893.
  105. Roine RO, Launes J, Lindroth L, et al. <sup>99m</sup>Tc-hexamethylpropyleneamine oxime scans to confirm brain death. Lancet. 1986;328:1223-1224.
  106. Borch K, Greisen G. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO as a tracer of cerebral blood flow in newborn infants. J Cerebral Blood Flow Metab. 1997; 17:448-454.
  107. Altman DI, Powers WJ, Perlman JM, et al. Cerebral blood flow requirement for brain viability in newborn infants is lower than in adults. Ann Neurol. 1988; 24:218-226.