

付記1 SPECT ファントムの作成

I. ファントム実験に必要な溶液の調整

740MBq の ^{99m}Tc -HMPAO を投与した時、4%が脳実質に集積する (Sharp, Smith, Gemmell, et al. J Nucl Med 27;171-177:1986)。脳実質体積を 1200ml とすると脳組織 1ml 当たりの集積は $740\text{MBq} \times 0.04\%/1200\text{ml} = 0.0247 \text{ MBq/ml brain}$ 。脳実質と頭蓋部の比率は 2.9:1 (^{99m}Tc -HMPAO 被験者 10 例の平均)。頭蓋部の集積は $0.02247\text{MBq}/2.9 = 0.00851 \text{ MBq/ml}$ 。

Lassen の直線化補正式は以下のように表せる。

$$F/\text{Fr} = \alpha \cdot (\text{Cb}/\text{Cr}) / [\alpha + 1 - (\text{Cb}/\text{Cr})]$$

ここで、F/Fr は関心領域とリファレンス領域の血流の比、Cb/Cr は関心領域とリファレンス領域のカウントの比を表す。 $\alpha=1.5$ は back-diffusion の補正パラメータで HHMAO で 1.5 とした。上式を Cb/Cr について解くと

$$\text{Cb}/\text{Cr} = F/\text{Fr} / \alpha(\alpha+1)/(1+F/\text{Fr}/\alpha)$$

となる。

灰白質と白質の血流比を 4:1 (i.e. $F/\text{Fr}=4$) とすると、上式より、Cb/Cr は 1.82 となる。灰白質と白質の体積比を 1:1 とすると正常者において、灰白質、白質それぞれ以下のようになる。

- ・灰白質の放射能濃度 - 0.0319 MBq/ml
- ・白質の放射能濃度 - 0.0175 Mbq/ml

また、正常の 1%の血流しかない場合、つまり、 $F/\text{Fr}=0.01$ では、上式より、 $\text{Cb}/\text{Cr}=0.0166$ である。この場合の脳平均カウント濃度は $0.0247 \times 0.0166 = 0.000410\text{MBq}$ である。これをさらに上と同様、灰白質と白質で 1.82:1 でわけると以下のようになる。

- ・灰白質の放射能濃度 - 0.000528 MBq/ml
- ・白質の放射能濃度 - 0.000290 MBq/ml

溶液の作成のために以下のような手順で行う。

1. 正常脳ファントム

1. Tc-^{99m} を 31.9MBq とり、1L の水で希釈する(A液)。これを灰白質部に注入
2. A液を 274ml 取り出し、226ml の水を加えて合計 500ml の溶液を作る(B液)。これを白質部に注入
3. B液を 146ml 取り出し、154ml の水を加えて合計 300ml の溶液を作る(C液)。これを頭蓋部に入れる さらに硫酸銅を 42g 加える

2. 1%血流ファントム

1. Tc-^{99m} を 528kBq とり、1L の水で希釈する(A'液)。これを灰白質部に注入
2. A'液を 274ml 取り出し、226ml の水を加えて合計 500ml の溶液を作る(B'液)。これを白質部に注入
3. Tc-^{99m} を 2.55MBq 抽出し、水 300mL で希釈する(C'液)。これを頭蓋部に入れる さらに硫酸銅を 42g 加える

3. ゼロ血流ファントム

1. Tc-^{99m} を 2.55MBq 抽出し、水 300mL で希釈する(C'液)。これを頭蓋部に入れる さらに硫酸銅を 42g 加える
2. 円柱ファントムに水を満たす

II. **撮像時間**：撮像時間は、臨床での撮像を考慮し 30 分程度とする。

III. **画像再構成**：各施設の標準の頭部撮像プロトコール、画像再構成に従う。なお、SPECT-CT の場合は CT 吸収補正の効果を検証する。

IV. **画像解析（各自および集中解析）**

集中解析は大阪大学で行う。DICOM format で保存し、大阪大学核医学講座に送る。

E-mail: hatazawa@tracer.med.osaka-u.ac.jp（畑澤）

watabe@mi.med.osaka-u.ac.jp（渡部）

図1. CT灌流画像、MRI灌流画像用デジタルファントム

岩手医科大学工藤興亮講師がSTIR Consortium用に開発したものを改変

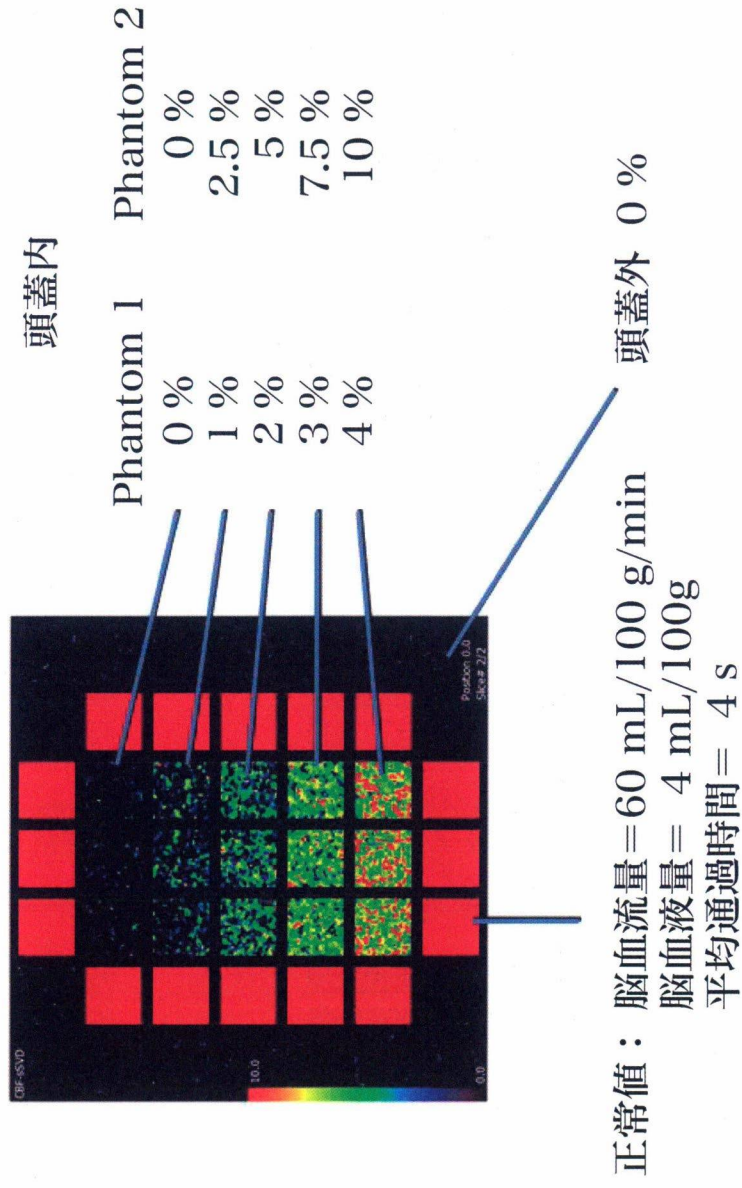


図2A. デジタルファントムによるCT灌流画像 上段から—0, 1, 2, 3, 4%—

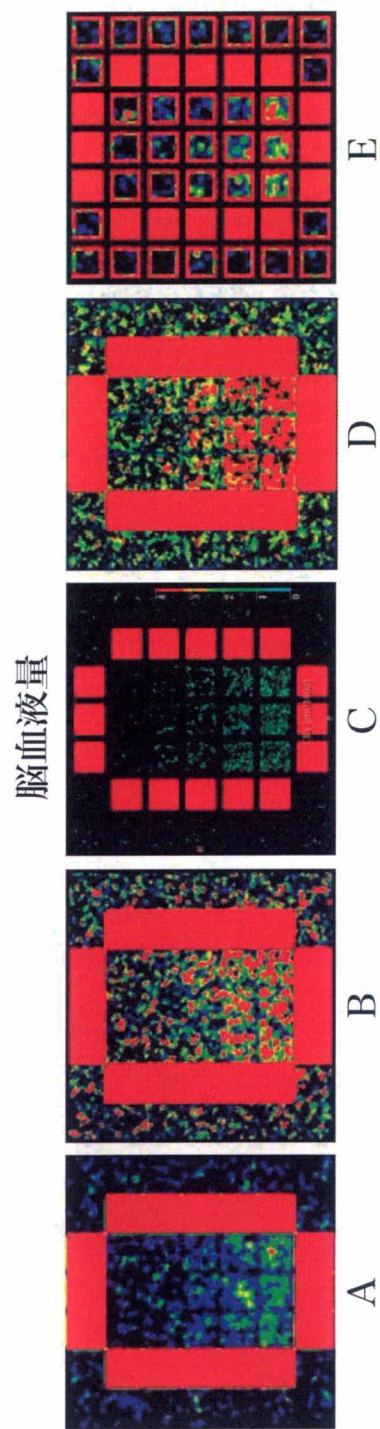
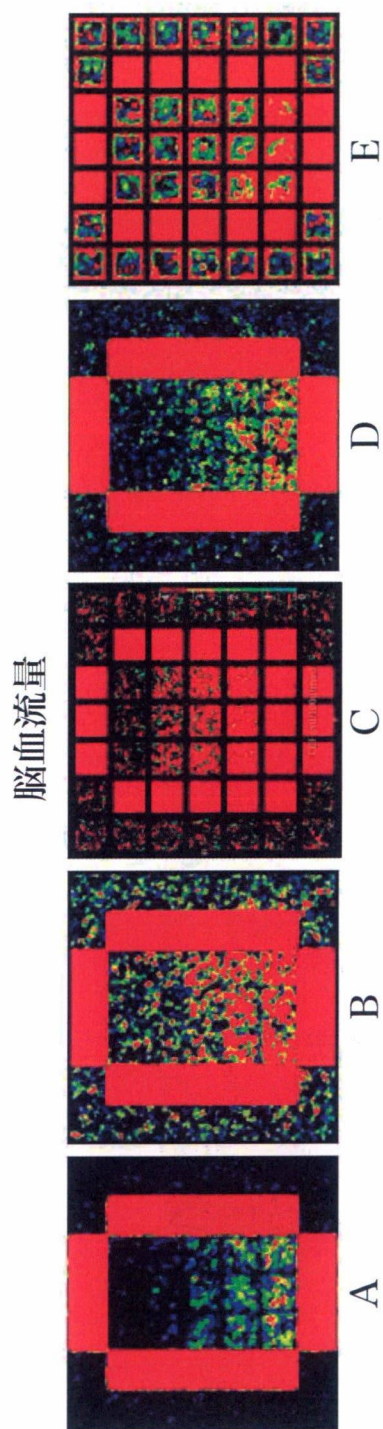


図2B. デジタルファントムによるCT灌流画像 上段から 0, 2.5, 5, 7.5, 10 %

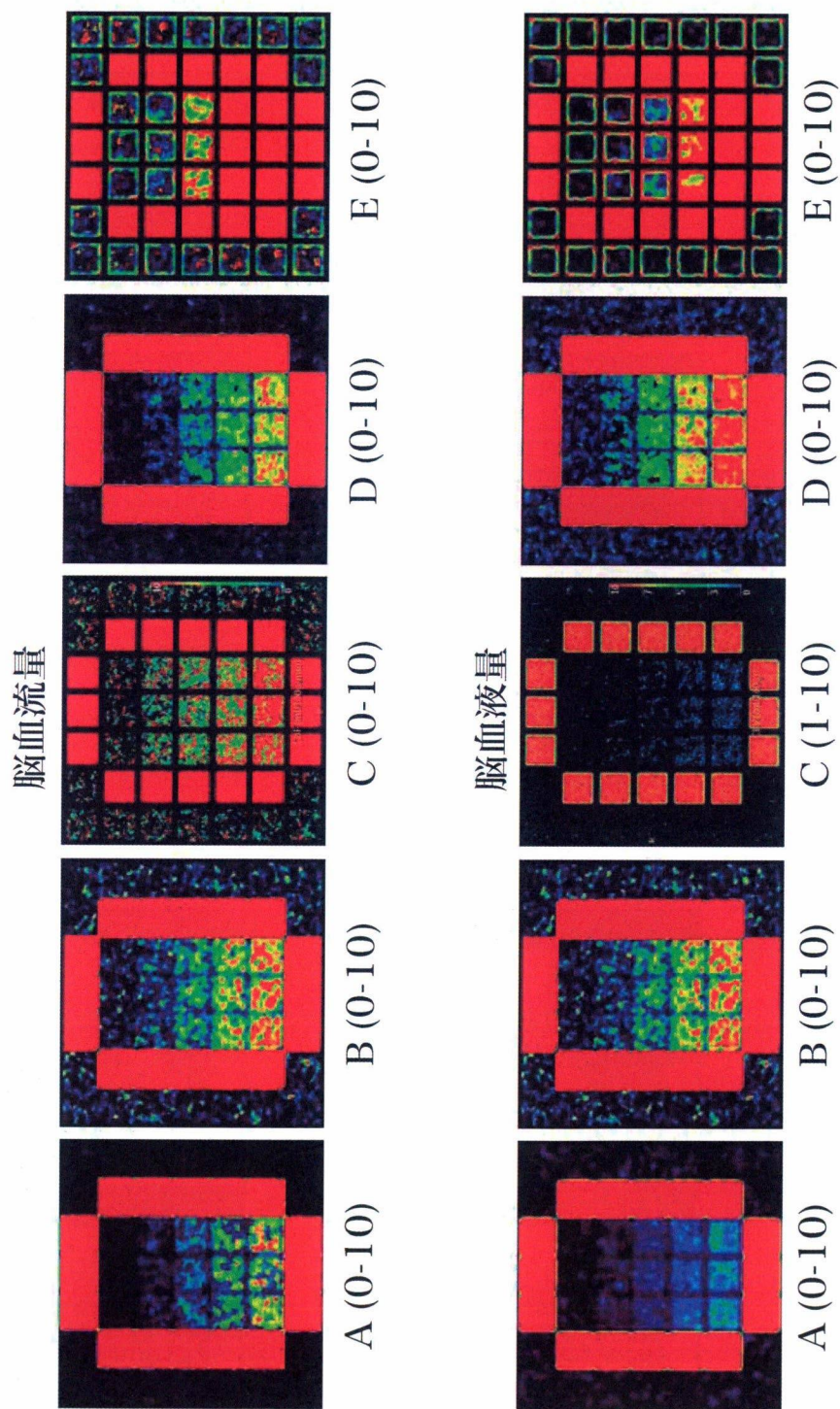


図3A. デジタルファントムによるMRI灌流画像 上段から—0, 1, 2, 3, 4%—

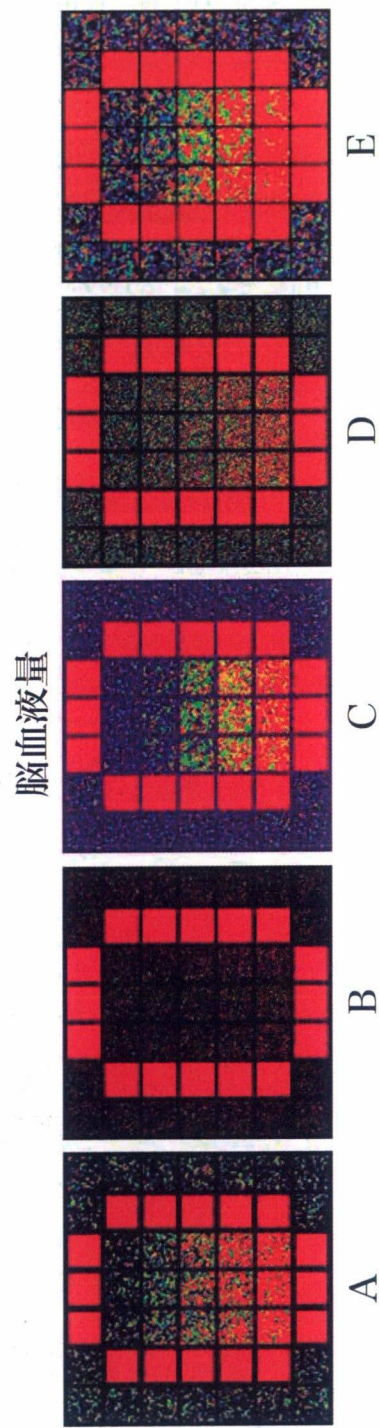
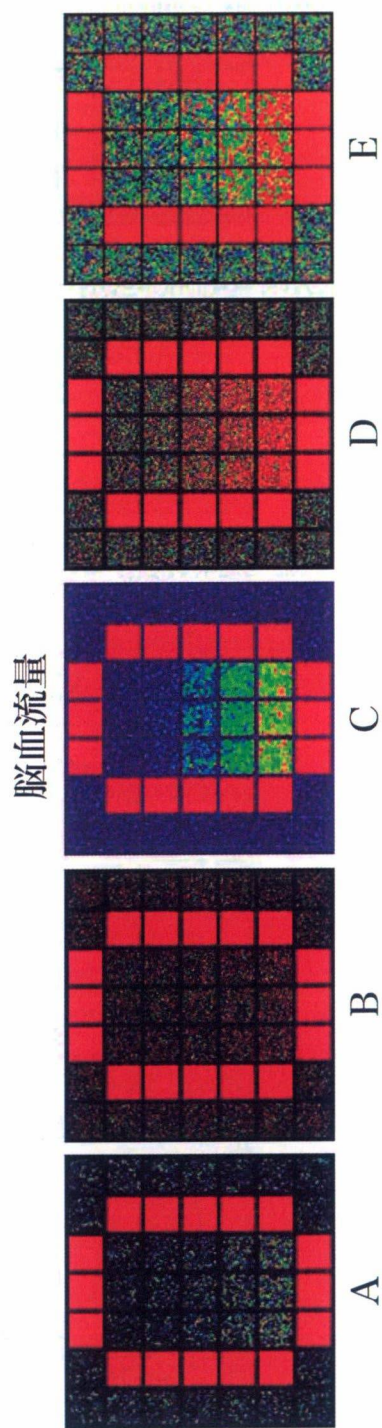


図3B. デジタルファントムによるMRI灌流画像 上段から — 0, 2.5, 5, 7.5, 10 % —

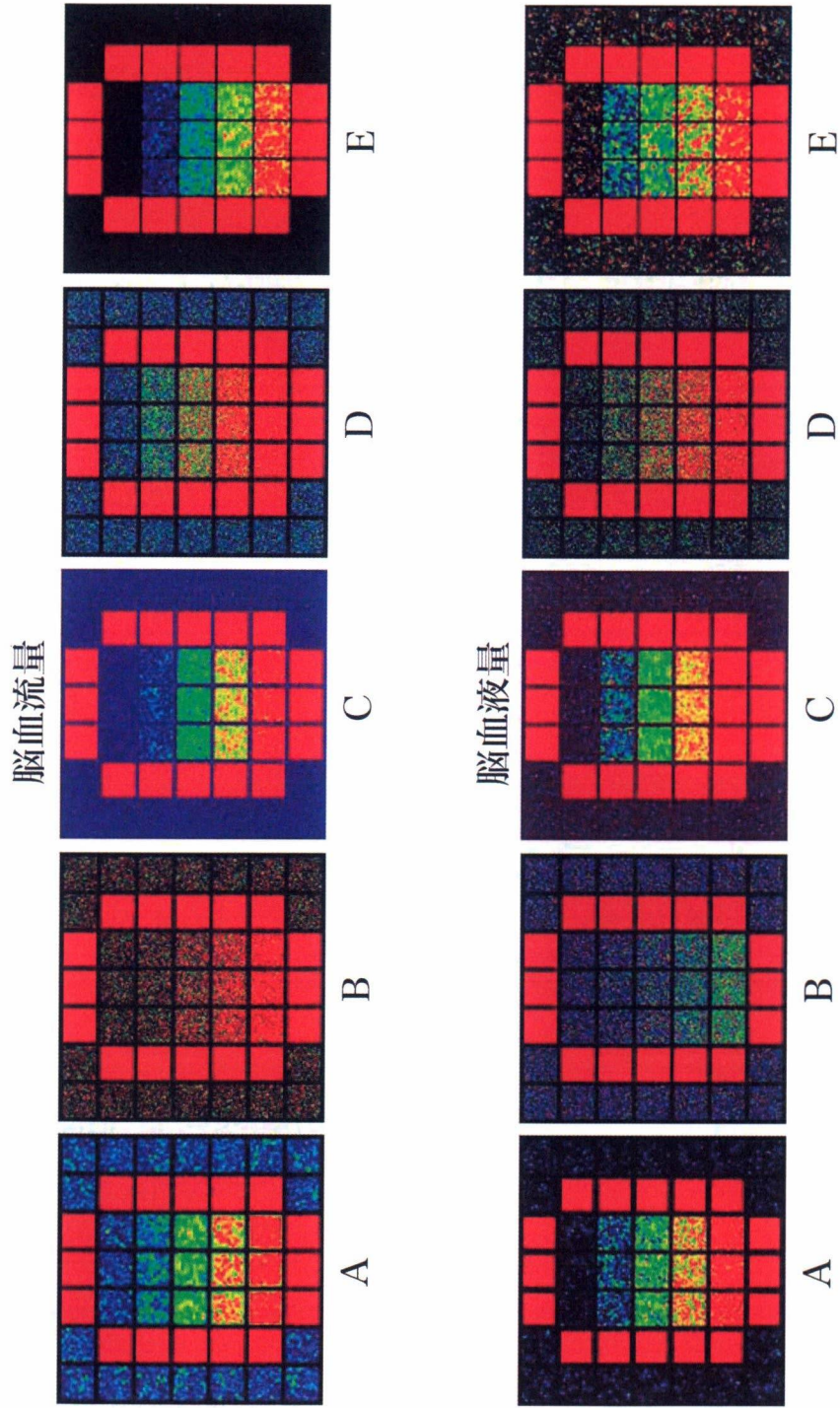


図4A. SPECT脳ファントム

ゼロ脳血流用

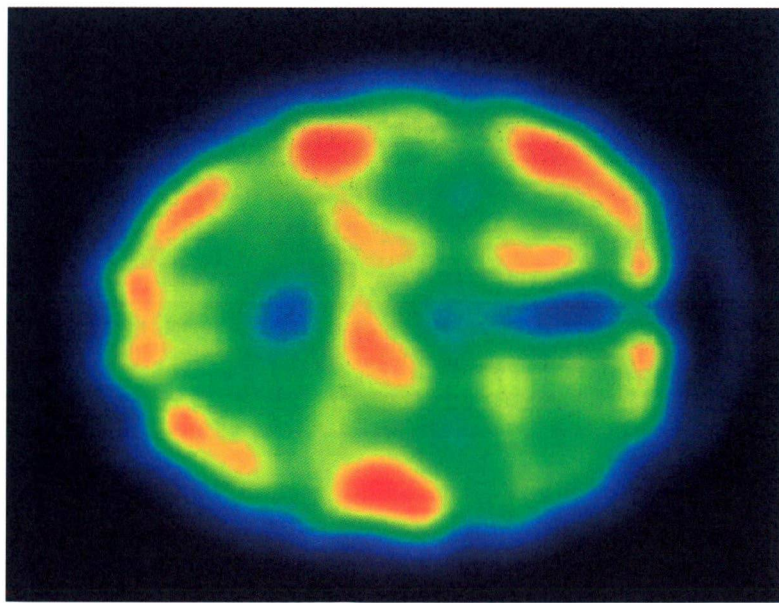


1%脳血流用



図4 B. SPECT脳ファントム撮像 —放射性トレーサー—封入時—

1%脳血流用ファントム
(正常血流相当)



ゼロ脳血流用ファントム
(頭蓋相当部分のみ血流残存)

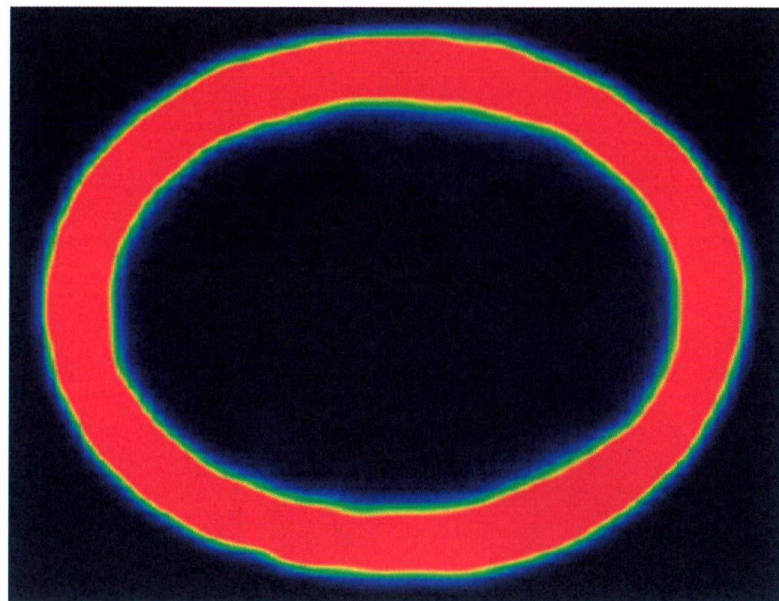


図5. 正常脳血流を模擬したファントム撮像 撮像時間30分

上段は、逐次近似法による画像再構成。下段は、フィルタ補正逆投影法による画像再構成。
正常脳血流では、どの機種、どの画像再構成法でも脳血流分布の評価は可能。

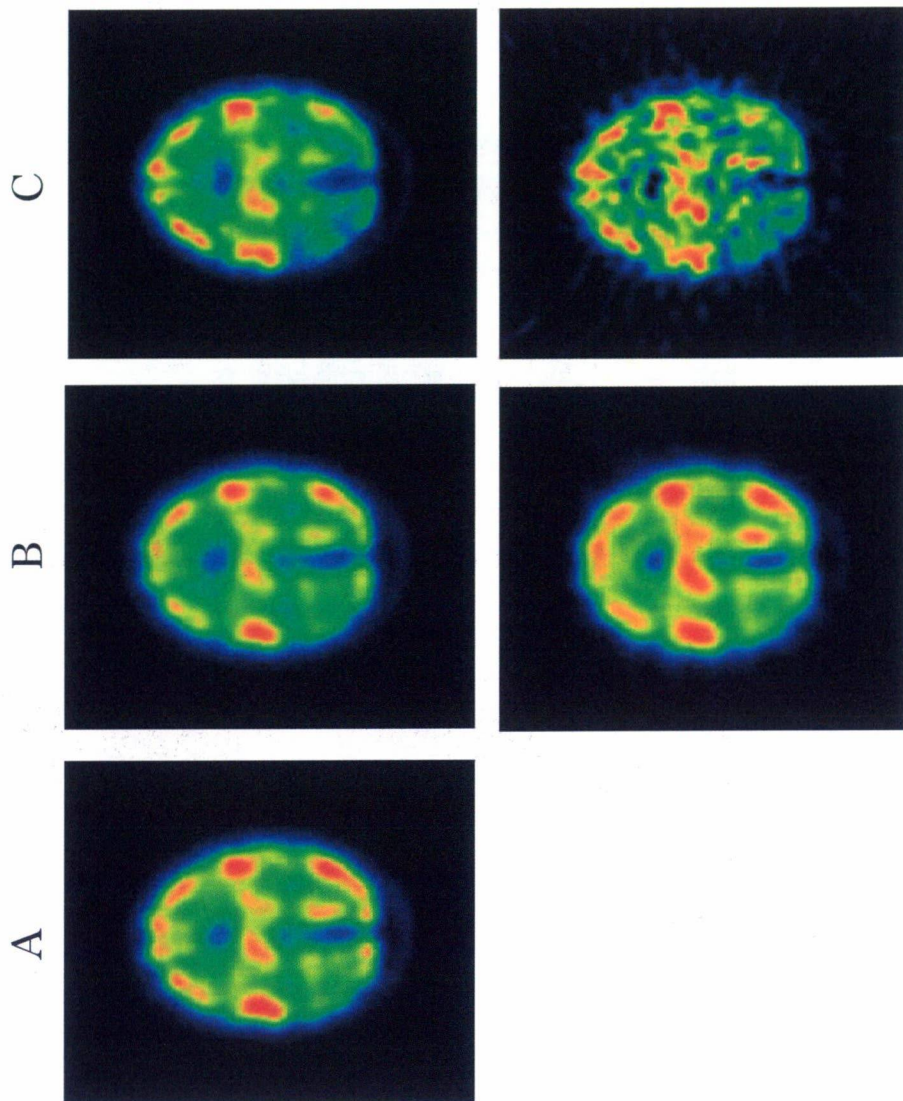


図6. ゼロ血流（上段）および正常の1%の脳血流(下段)を模擬したファントム撮像
 撮像時間30分 画像再構成 逐次近似法

ゼロ血流はすべての装置でゼロ血流と判断される。1%脳血流は、装置Cを除く4機種では残存血流を描出可能。

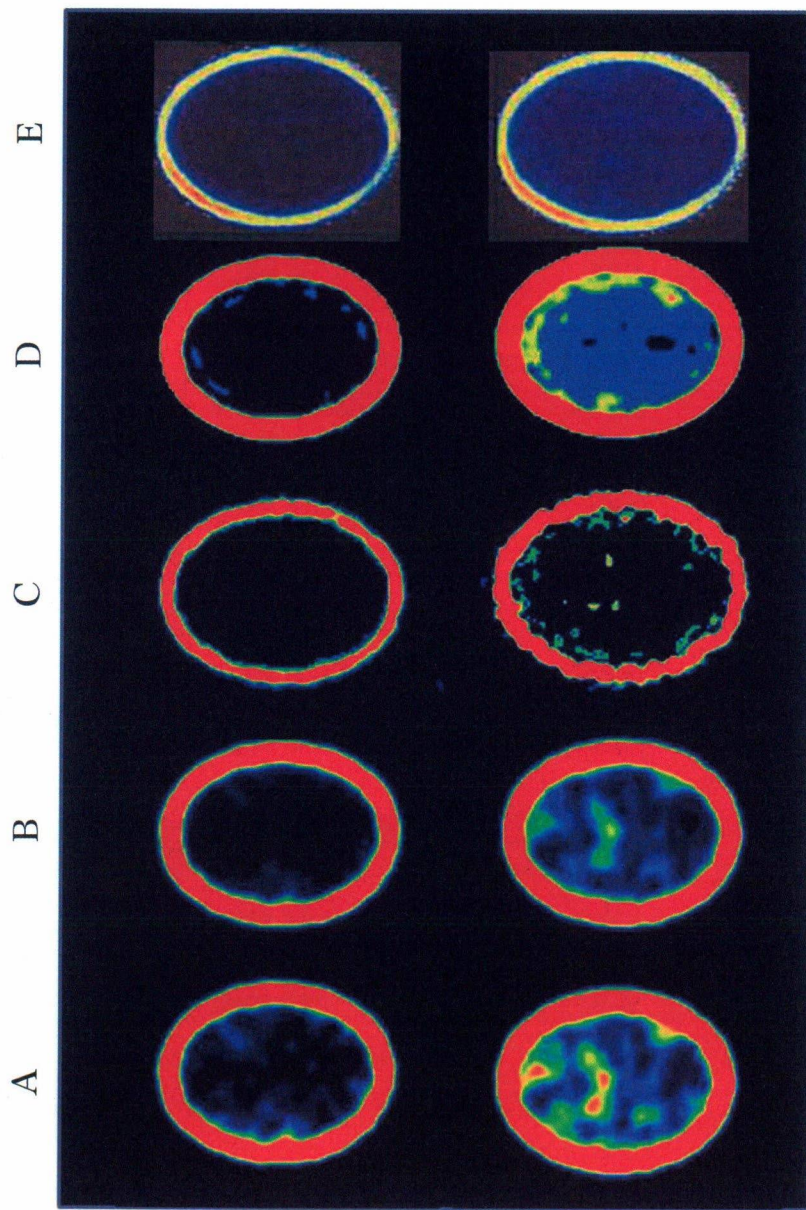
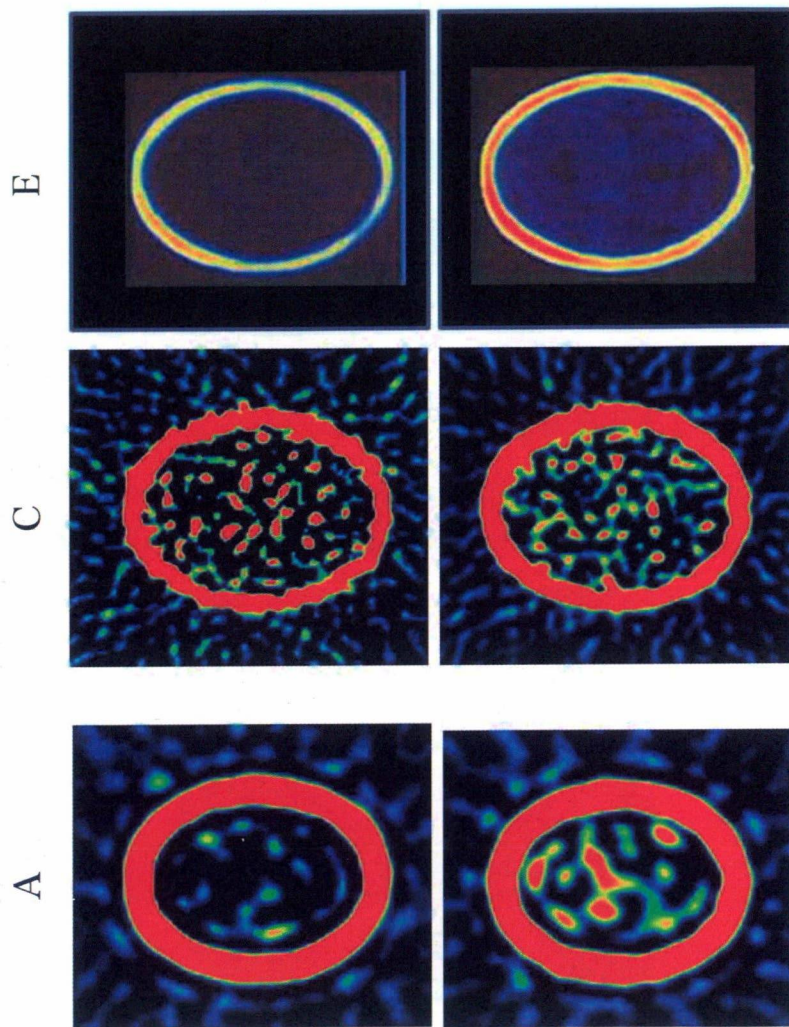


図7. ゼロ血流（上段）および正常の1%の脳血流(下段)を模擬したファントム撮像
 撮像時間30分 画像再構成 逆投影法

AとCではゼロ血流と正常の1%脳血流残存を区別することは困難。Eでは判別可能。



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」

研究代表者

貫井英明

山梨大学名誉教授、学長特別顧問

小児法的脳死判定基準に関する検討

研究分担者

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

研究協力者

阿部 俊昭 東京慈恵会医科大学 脳神経外科 教授

水口 雅 東京大学医学系研究科 発達医科学 教授

坂部 武史 山口労災病院 病院長

植田 育也 静岡県立こども病院 小児集中治療センター センター長

目下 康子 東京慈恵会医科大学 脳神経外科 講師

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」

研究代表者

貫井英明

山梨大学名誉教授、学長特別顧問

小児法的脳死判定基準に関する検討

研究分担者

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

研究協力者

阿部 俊昭 東京慈恵会医科大学 脳神経外科 教授

水口 雅 東京大学医学系研究科 発達医科学 教授

坂部 武史 山口労災病院 病院長

植田 育也 静岡県立こども病院 小児集中治療センター センター長

日下 康子 東京慈恵会医科大学 脳神経外科 講師

はじめに

平成 21 (2009) 年 7 月 17 日に「臓器の移植に関する法律の一部を改正する法律」が公布されたことに伴い、15 歳未満の小児の法的脳死判定及び臓器提供への途が開かれた。また臓器提供に係る意思表示のあり方も変更された。

小児の観点から見た場合、改正臓器移植法の要点は次の 2 点である。

- ① 15 歳未満の小児では、家族の同意による臓器提供が可能となったため、ドナーの年齢制限が解除された。
- ② 虐待による死亡事例は、臓器提供者から除外することとなった。

これらにもとづき、小児脳死判定基準の作成が緊急の課題となった。本研究班では新しい判定基準がいかにあるべきかについて考察・検討した。また、臓器提供医療施設において脳死判定が円滑に行われるよう、参考となるマニュアル作成についても検討した。

I. 脳死判定基準の適応年齢

1. わが国における従来の脳死判定基準

わが国では平成9(1997)年に臓器移植法が施行されて以来、もっぱら成人脳死体からの臓器提供が行われてきた。その際の脳死判定基準として用いられたのが、いわゆる竹内基準(昭和60(1985)年刊行¹⁾、平成3(1991)年改訂²⁾)である。同基準の適用を正確・円滑に実施するため、脳死判定手順に関するマニュアル(「法的脳死判定マニュアル」、平成11(1999)年)が刊行された³⁾。

一方、いわゆる竹内基準(1985年)では対象から除外された6歳未満の小児に対して、同様の基準を適用しうるかどうかを検討し、小児脳死判定基準を作成することを目的として厚生省”小児における脳死判定基準に関する研究班”が発足し、平成12(2000)年に小児の脳死判定基準を刊行した(表1)⁴⁾。同基準の基本的考え方は竹内基準(1985年)と同じであるが、小児脳死判定基準(2000年)においては、いくつかの点が変更された(表2)。

今回の研究班では、小児脳死判定基準(2000年)を再検討し、その医学的妥当性を確認したうえで、これをベースに新しい小児脳死判定基準を作成する方針を採るのが妥当と考えられた。

2. 小児脳死判定基準の適応年齢

上記2つの判定基準について今回新たに医学的見地から再検討を行い、基本的には6歳以上の小児に対して現行の基準(法的脳死判定マニュアル、以下同じ)、6歳未満の小児(乳幼児)に対して新しい小児脳死判定基準を適用する方針とする。

ただしこの際、下記のごとくいくつかの問題点が生ずると予想されるため、現行の基準を改訂する必要がある。

1) 生命徴候(バイタルサイン)に関する医学的問題

竹内基準は6歳以上を対象としているが、現実には「法的な本人の意思確認」の観点から15歳未満の法的脳死判定は行われてこなかった。今後、新たに6歳以上15歳未満の小児が現行の基準の適用を受けることになる。この場合、成人と同一の医学的基準を小児に適用することが不適切な場合が想定される。本研究では、現行の基準を小児に適用するに際し、下記について修正すべきであると判断した。

(1) 「低体温による除外」について、現行の基準では「深部温32℃以下」を除外の基準としている。ただし無呼吸テスト施行時は「35℃以上が望ましい」としている。しかし小児の脳死判定を深部温32℃以上35℃未満の低体温下で行うことは、医学的にみて必ずしも妥当でない。今回、低体温による除外の基準は「深部温35℃未満」に修正すべきと考えた。

(2) 「判定上の留意点」について、現行の基準では「収縮期血圧が90mmHg以上であること」としている。しかし小児の血圧の正常値は成人に比し低いため、同基準は小児に適用するには高すぎる。小児の年齢に応じた血圧の基準を導入することが必要である。

2) 児童虐待をめぐる法的・社会的問題

18歳未満の「児童」(児童福祉法第4条の定めるところの児童)は児童虐待防止法による保護の対象となる。一方、今回の臓器移植法改正にともない、家族の同意にもとづく小児の脳死判定・

臓器摘出が可能となり、それにともない、虐待による脳死事例の除外が課題として指摘された。現行の基準には「被虐待児の除外」に関する基準はないので、小児に適用するにあたっては、これを盛り込む必要があると考えられた。

II. 6歳未満の小児脳死判定基準の検討

今回、小児用脳死判定基準（2000年）（表1）をベースとして新しい小児法的脳死判定基準を作成するにあたり、古い基準の中で追加や修正が必要と考えられる部分をあげる。

1. 対象例

「原疾患の確実な診断」は脳死判定に入るための前提条件である。確実な診断のための検査として、小児脳死判定基準（2000年）では「CT検査による画像診断」が必須とされている。しかし現在ではCTに代わりMRIを撮像する頻度が高くなったことから、新しい基準ではこれを「頭部CTないしMRI検査による画像診断」とすることにした。

2. 除外例

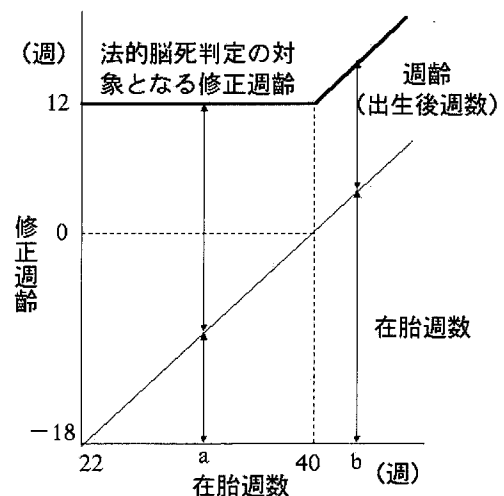
1) 年齢による除外

小児脳死判定基準（2000年）では「修正齢12週未満」が除外基準となっている。もちろん修正齢12週未満の早期乳児、さらに新生児、早産児においても、脳死の症例は存在する。しかし週齢が若く、体格・頭部の小さい児においては神経学的検査、とくに前庭試験や脳波検査が技術的に困難である。さらに脳機能（とりわけ大脳機能）が未発達で、原始反射などこの時期に固有な生理現象が存在するため、成人神経学と同じ原則に則って脳死を診断するには大きな困難をとまう。加えてわが国では、修正齢12週未満の脳死症例に関するデータの蓄積がいまだに乏しい。これらの理由により、新しい基準においても、年齢による除外の基準を当面「修正齢12週未満」のままとすることが妥当と考えられる。

ただし「修正齢12週未満」の記載のみでは、在胎週数40週以上の正期産児および過期産児をどう扱うかが問題となる。新しい基準では「修正齢12週未満（早期産児および在胎週数40週未満の正期産児）または週齢12週未満（在胎週数40週以上の正期産児および過期産児）」とするのが良い（図1）。

図1.年齢による除外

早期産児および在胎週数40週未満の正期産児では「修正齢12週」、在胎週数40週以上の正期産児および過期産児では「週齢（＝出生後週数）12週」に達したとき、はじめて法的脳死判定の対象となりうる（図上部の太い折れ線の上の範囲）。
在胎32週で出生した早期産児（a）の場合、出生後20週を経過した時点で修正齢が12週となり（表2の注を参照）、法的脳死判定の対象となりうる。
在胎43週で出生した過期産児（b）の場合、修正齢でなく週齢（＝出生後週数）が12週となった時点で法的脳死判定の対象となりうる。



2) 体温、薬物の影響による除外

2000年に発表された厚生労働省の小児脳死基準では、脳死判定の際の除外例として、「深部体温が35°C未満の低体温」があげられており、妥当と考える。一方、1999年に発表された15歳以上に適応される現行の法的脳死判定マニュアルでは、除外例として「深部体温が32°C以下」とされている。臨床的には小児患者の深部体温が32°C以上35°C未満の場合、そのまま復温せずに神経学的評価を行うことはあり得ない。この意味では、15歳未満の小児においては一律、深部体温が35°C未満の低体温症例を脳死判定から除外するとして不合理ではない。また、15歳以上の症例においても低体温の症例を確実に除外するために、35°C未満に統一してもよいのではないかとと思われる。

3) 疾患による除外

「眼球損傷、内耳損傷、高位脊髄損傷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」の対応につき、小児用脳死判定基準（2000年）では「当面、慎重に扱うべきと考える」とされている。今回、法的脳死判定を実際に施行するにあたり、より明確な表現とすべきと考え、「当面は法的脳死判定の対象としない」とする。

4) 虐待の可能性による除外

小児脳死判定基準（2000年）には記載されていない。今回の法改正で「虐待による死亡事例の除外」が課題として採りあげられた。脳死下臓器提供者になりうる状態の児童について、虐待が行われた疑いがあるかどうかを確認し、虐待の疑いがある場合は当該児童から臓器提供が行われることのないようにする必要がある。

「虐待を受けたと思われる児童の通告義務」は、児童虐待の防止等に関する法律や児童福祉法で規定されており、被虐待児の診断は通常診療の中で行わなければならないものである。しかし、現在の日本においては医療・保健・児童福祉・警察・検察・教育等の関係機関間の連携が制度として確立されておらず、虐待が行われた疑いのある場合に対応するためのシステムが十分に構築されているとは言い難い。そこで「虐待を受けた疑いのある児童を臓器提供者から除外する」ためのマニュアルが必要となったため、その素案を検討、策定した（別資料1.「脳死下臓器提供者から被虐待児を除外するマニュアル」に関する報告書）。したがって、このマニュアルにより臓器提供者から除外されたとしても、当該児童が虐待を受けたことを必ずしも意味するものではなく、除外者のなかに被虐待児でない症例が含まれる可能性が残るが、臓器提供者から被虐待児を確実に除外するためには現状ではやむをえないと判断した。

3. 判定上の留意点

平成11年度の小児脳死判定基準(2000年)では、血圧について「年齢不相応の低血圧を避ける」とされている。新しい基準ないし小児用マニュアルにおいて、年齢別の血圧の基準値を具体的に記載する必要がある。

この基準を実際的に運用するため、最近の小児の年齢別血圧の大規模な検討データ⁵⁾を元に、具体的な「年齢不相応の低血圧」の基準値を表3に示した。一方、現行の法的脳死判定マニュアルでは、「生命徴候の確認」として収縮期血圧90mmHg以上という記載がある。現行の脳死判定基準が法的制約により15歳以上にのみ適応される限りはこれで問題はない。しかし今回の法改正により小児