

なくするために組織適合性が重要視され、その検査の開発と精度の改良がなされた。また、周術期管理の向上、貴重な臨床体験の積み重ねにより、拒絶反応や感染症の傾向もある程度つかむことができ、早期発見、治療が可能になった。1979年にはCalneらが画期的な免疫抑制薬シクロスポリンを臨床応用し(3,4)、良好な成績を報告して以来、腎移植をはじめとして肝、膵、心、心肺および骨髄移植の成績は向上して、臓器移植は大きく変貌した。また、この薬剤がヘルパーTリンパ球を選択的に抑制し、IL-2の産生、さらにその増殖を抑えることが判明されことにより、拒絶反応のメカニズムが明らかになった。

わが国でも1970年代、肝毒性および骨髄抑制の少ないミゾリピンが同じ頃臨床応用され(5)、多剤併用療法の1剤として広く使用されている。1990年代、同じ代謝拮抗薬ミコフェノール酸モフェチルが米国で開発され(6)、わが国でも保険適用になった。また1996年よりシクロスポリンと同様なカルチニューリン阻害薬で、免疫抑制効果がさらに強いタクロリムスが腎移植の分野にも使用され、高い成績が得られるようになった(7)。さらにTリンパ球全体を選択的に抑制するムロモナブ-CD3 (OKT3モノクローナル抗体)、Bリンパ球を抑制するデオキシスパーガリンやリツキシマブなども臨床応用され、拒絶反応の寛解率も高くなっている。

このような背景を見てもわかるように今までの免疫抑制療法は、細胞性拒絶反応を抑制する、言い換えればT-cell-mediated immunosuppressionが中心であり、したがってTリンパ球を抑制する免疫抑制薬の開発が主流であった。

一方、社会的には世界的に死体臓器提供が不足したため、臓器移植の適応を拡大する目的で、免疫学的にハイリスク、今まで禁忌とされ移植をあきらめていたABO血液型不適合臓器移植や、HLA抗体陽性例の移植が試みられるようになった(8-12)。

これらの移植では患者が感作されているので、脱感作療法が必要であり、Bリンパ球を選択的に抑制するB-cell-mediated immunosuppressionの役割が重要となった。

今後の臓器移植における免疫抑制療法の治療戦略は、これらの歴史的な流れからみて、大きくT-cell-mediated immunosuppressionとB-cell-mediated immunosuppressionに分けて治療することになる(13)。

## 2. 臓器移植の現状

### (1) 死体臓器移植の現状

#### ① 死体臓器提供と死体臓器移植の実施組織

「臓器の移植に関する法律」が1997年10月16日に施行された。それに伴い、(社)日本腎臓移植ネットワークは、多臓器移植に対応するため(社)日本臓器移植ネットワークに組織替えされた。死体臓器提供に関して厚生労働省から唯一臓器の斡旋が許されている機関である。したがって、当該施設で死体臓器移植を実施するためには、各臓器移植ごとに認定基準があり、その条件を満たした場合、ネットワークに申請し、認可を受け時点で初めて移植が実施できる。死体臓器移植に関するデータもネットワークで一元管理されている。

#### ② 日本臓器移植ネットワークの臓器移植希望登録者数

2009年11月現在、日本臓器移植ネットワークに臓器移植を希望して登録している患者数は、腎移植において11,923例(膵腎同時移植140例)、心移植156例(心肺同時移植3例)、肺移植141例、肝移植278例(肝腎同時移植4例)、膵移植148例、および小腸移植4例である(14)。

#### ③ 脳死下臓器移植の件数

1997年から2009年12月までに、84例の脳死判定がなされ、そのうち83例から臓器提供がなされた。これらの脳死下の多臓器提供に対して358例のレシピエントに移植された。その内訳は、心移植66例、肺移植62例、肝移植65例、膵腎同時移植47例、膵

移植12例、腎移植100例、および小腸移植5例である。

#### ④ 脳死下臓器移植(死体臓器移植)の成績

2009年12月現在、脳死下に提供された臓器移植の成績についてみると、心移植は66例中64例が生存、肺移植は、62例中48例が生存、肝移植は、65例中50例が生存している。脾腎同時移植では47例中46例が生存している。脾移植12例は全例生存生着している。腎移植は、100例中91例が、小腸移植は5例中4例が生存している。このようにわが国の脳死下臓器移植は、欧米諸国の成績よりも良好であり、ほぼ満足すべき成果をあげている。

#### (2) 生体臓器移植の現状(一部死体腎移植を含む)

生体臓器移植は、腎移植を筆頭に肝移植、肺移植、および脾移植で実施されている。生体臓器移植を実施するに当たって特に施設基準はない。しかし、臓器移植を実施して診療報酬を得るためには厚生省の定めた施設基準を満たさなければならない。

##### ① 腎移植

###### a. 腎移植の件数

世界的な統計はないが、年間、全世界で少なくとも約8万例の死体、および生体腎移植が実施されていると推定される。その内訳は、全米、ヨーロッパ諸国、アジア諸国、およびその他の地域で約2万例ずつである。地域によりその数値に大きな隔たりはみられるが、共通する大きな課題は、死体腎(献腎)の提供数が頭打ちになっている点である(図1)。

一方、わが国では、その成績において欧米諸国と遜色はないが、ここ十数年間の推移は、800-1,200例の腎移植しか実施されていないのが現状である(図2)。2006年は、生体腎、死体腎移植数ともに増加がみられ、年間初めて1,000例を超えた。2007年には、1,224例(生体腎1,037例、死体腎163例、脳死体腎24例)とピークに至り、2008年には、1,201例(生体腎991例、死体腎188例、脳死体腎26例)と減少した。なお、原疾患の約5

0%は慢性糸球体腎炎であり、第2位が全身性疾患で15%、および第3位が遺伝性・先天性疾患で7%を占めている(15)。一方、米国では1オーダー違って年間約17,500例の腎移植が施行されており、そのうち生体腎、死体腎移植が、それぞれ約6,500例と約11,000例も実施されているが、それでも移植臓器不足は深刻である。2000年を境に、世界的に死体臓器提供数が頭打ちとなり、生体臓器提供数が増加している。この点からもわが国では国家的にdonor action program(臓器提供推進プログラム)を協力を推進しなければいけない。事実、わが国の献腎提供数の2/3は、donor action(臓器提供推進活動)を実施している県から提供されている(16-23)。

###### b. 腎移植の成績

わが国における最新7年間の2,114例(生体腎移植1,694例、死体腎移植320例)の腎移植の成績を見ると、生体腎移植の生存率は、1年、3年、5年および7年において、それぞれ99.2%、98.4%、97.3%、および96.9%であり、生着率は、それぞれ97.4%、95.1%、91.0%、および84.3%である。死体腎移植においては、生存率は、それぞれ95.7%、90.4%、89.8%、および89.8%であり、生着率は、それぞれ93.2%、88.5%、84.5%、および80.1%であり、良好な成績を示している(図3)。

###### c. 移植腎機能廃絶の原因と死因

移植腎機能の廃絶の原因として、慢性移植腎症(chronic allograft nephropathy: CAN)が最も高く、次に急性拒絶反応が続いている。

死因は、透析患者と同様に脳血管障害、心疾患などの血管障害が第一位を占め、続いて感染症が上位を占めている。また、長期予後が良好になるにつれ、悪性腫瘍の割合が増えてきており、特にわが国の特徴として長期透析患者が多いので、透析腎癌の発生が多いので注意を要する。

###### ② 肝移植

日本肝移植研究会の報告によると、200

8年12月までに全国62施設で5,250件の肝移植が実施されている。ドナー別では、死体肝移植が61件(脳死肝移植58件、心停止肝移植3件)、生体肝移植が5,189件であった。また、初回移植が5,108件、再移植が136件、再々移植が6件であった(15)。

生体、死体別の移植数の変遷をみると、脳死肝移植が進まないのに、生体肝移植が圧倒的に多く、1989年以降、年ごとに増加し、2001年には417件、2004年には、生体肝移植が保険適応となり、551例と著名に増加し、2005年に566件となったが、黎明期の指導者が退任したため、その後低下傾向を示し、2006年に505例、2007年には433例と減少した。また、2008年に464例に増加した。レシピエントの原疾患として胆汁うっ滞性疾患が約半分を占めているが、小児では胆道閉鎖症が多く、成人では原発性胆汁性肝硬変が多い。

成績は、原疾患により多少相違が見られるが、5～10年生存率80～85%と良好である。

### ③ 肺移植

脳死肺移植実施施設は、従来4施設であったが、2005年7月から新たに4施設が加わって、現在8施設が認定されている。2005年12月までに73例の肺移植が実施された。その内訳は、脳死肺移植が24例、生体肺移植が49例である。このうち2005年に実施された移植数は9例で、そのうちわけは、脳死片肺移植が2例、脳死両肺移植が3例、生体肺移植が3例である。現疾患として原発性肺高血圧症、肺リンパ管筋腫症、特発性間質性肺炎、閉塞性細気管支炎などである。

その成績を見ると、生体肺移植の5年生存率は、92.9%、脳死両肺移植の4年生存率は、76.9%、脳死肺移植の5年生存率は、66.3%と良好であり、国際登録の生存率よりも良好な成績を示している(15)。

### 3. わが国の臓器移植法とそのガイドライン

わが国の臓器移植法について振り返ってみると、1958年「角膜移植に関する法律」が、1979年には腎移植にも適応が拡大され「角膜及び腎臓の移植に関する法律」が公布された。この法律では、心臓死下では、家族の同意がえられれば角膜と腎臓は摘出できる。現在でも、心臓死下の臓器提供に関してこの骨子は変わらない。

一方心移植、肝移植は、脳死下に臓器を摘出し移植しなければ臓器は機能しない。これらの臓器移植の道を開く目的のため1997年10月16日、「臓器の移植に関する法律」が施行された。この法律は四つの基本的理念からなり立っている。①提供する意思是尊重されなければならない、②臓器提供は任意にされなければならない、③臓器は人道的精神に基づき提供されていることを鑑み、適切に移植術が実施されなければならない、④移植術を受ける機会は公平に与えられなければならない、である。

また提供に関するこの法律のポイントをあげると、“本人が生前に臓器提供の意思を目的とした脳死判定を受ける意思を書面で表示しており、かつ遺族が拒まない”を条件に、死体(脳死した者を含む)から臓器を摘出することができること、また臓器の摘出に関する脳死の判定は、“本人が臓器提供を目的とした脳死判定を受ける意思の表示があり、かつ家族が脳死判定を拒まない”場合に限定していた。すなわち脳死判定を受ける意思と臓器を提供する意思、この二つを本人が生前に文書で示していることが必要で、かつ遺族に反対がない場合に限っていた。生前の同意文書としては一般に厚生労働省、「(社)日本臓器移植ネットワーク」から発行された「臓器提供意思表示カード」が使用されてきた。

なおこの法律の施行にしたがって、「(社)日本腎臓ネットワーク」は、心、肝などの多臓器移植にも対応するため、発展

的に「(社)日本臓器移植ネットワーク」に改組された。

このように臓器移植にとって大変限定された法律であり、さらにこの法律では15歳未満の小児から脳死下での臓器の提供ができなかったため、わが国では小児の心移植ができず、渡航移植に頼っていたのが現実であった。

また、「臓器に関する法律」は、施行後3年をメドに改正することが謳われているが、12年間放置され、やっと昨年7月17日に改正された。大変規制の厳しい法律であったためこの間、わずか84例のドナーの脳死判定が実施され、そのうち83例から臓器を提供されたのみである。隣国の韓国では、年間約200例、米国では年間2,000例以上の脳死下ドナーからの臓器移植が実施されているのに比べていかに少ないかわれわれ日本人は再認識する必要がある。

臓器の移植に関する法律が2009年7月17日に一部改正され、公布された。それにもない厚生労働省令が2010年1月14日に公布され、今年1月17日と7月17日の2段階に分けて施行されるので、その要点と現場の対応、さらに施行に伴う問題点に触れたい(24-27)。

#### (1) 2010年1月17日施行の親族に対する優先提供条項

親族優先の規定が盛り込まれた。以前では親族優先提供希望があっても、従来法ではこれが認められていなかった。その理由のために臓器提供がなされなかった事例があった。生体臓器移植では親族間が認められているにもかかわらず、ひとたびドナーが死亡すれば親族に提供できないという矛盾があった。

臓器移植の推進には繋がる可能性がある一方、提供側の医療機関の煩雑さやガイドラインでは、原則として親子、および配偶者間の1親等しか認められない点などが今後問題になることが予測される。

#### (2) 2010年7月17日施行のその他の法

これについてのガイドラインは現在、厚

生労働省が作成中であり、そのうち具体的な案が出る予定である。

#### ① 臓器摘出の要件の改正

移植術に使用するために臓器を摘出することができる場合を次のaまたはbのいずれかの場合とする。

a. 本人の書面による臓器提供の意思表示があった場合であって、遺族がこれを拒まないときまたは遺族がないとき。

これは現行法と変わらないが、次の要件が加わった。

b. 本人の臓器提供の意思が不明の場合であって、遺族がこれを書面により承諾するとき。

すなわち、遺族の付度でも可能になり、この点が改正前と大きな違いであり、臓器の提供の面からみれば大きな前進である。その背景には改正するまでの12年間に実施された脳死下臓器移植の実績と提供例の検証がなされ、国民の臓器移植に対する信頼が得られ、一定の評価が得られた背景がある。

#### ② 臓器摘出に係る脳死判定の要件の改正

移植に係る脳死判定を行うことができる場合を次のaまたはbのいずれかの場合とする。

a. 本人が書面により臓器提供の意思表示をし、かつ、脳死判定の拒否の意思表示をしている場合以外の場合であって、家族が脳死判定を拒まないとき又は家族がないとき。

b. 本人について、臓器提供の意思が不明であり、かつ、脳死判定の拒否の意思表示をしている場合以外の場合であって、家族が脳死判定を行うことを書面により承諾するとき。

年齢制限がなくなったことにより、小児からの提供も可能になり、小児心移植の道も開けた(26)。

#### ③ 虐待を受けた児童が死亡した場合

虐待をされ死亡した児童に関しては十分に事実関係を検証し、その事実が明らか

な場合は臓器の提供は認められない。

#### ④ 移植医療に関する啓発活動

運転免許証や医療保険の被保険証などに提供の意思の有無を記載させることや国や公共団体などに移植医療の啓発活動を推進することを勧告している。

これによって、ドナーアクション(臓器移植推進活動)などの活動が進むことが期待される。

### D. 考察と結論

#### 1. 移植倫理とイスタンブール宣言

免疫抑制療法の進歩により拒絶反応がほとんど抑制されると相対的に組織適合性の比重は低下し、腎臓さえ提供されれば移植が成功する時代になった。科学や医学の進歩は一方では患者に福音をもたらせたが、他方ではその負の財産として臓器売買や渡航移植を助長し、倫理感が問われることになった(28)。1987年、世界保健機関(WHO)の総会で臓器移植のガイドライン制定の実施が提言され、1991年にそのガイドラインが制定された。詳細については紙面の都合で省略するが、2008年に国際移植学会主催でトルコのイスタンブールで「臓器取引と移植ツーリズムに関する倫理委員会」が開催された(29)。その主旨は、臓器売買の禁止、渡航移植の禁止、一言でいえば自国民の移植は、自国で実施し解決しなさいということである。事実この声明が今回の「臓器の移植に関する法律」の改正の後押しの一因になったことは、皮肉にもペリーの黒船の到来の状況に似ている(29)。

#### 2. Donor Action(臓器提供推進活動)

わが国の臓器移植においては、その成績は欧米諸国と遜色ないが、前述べたように臓器の提供、特に死体臓器の提供が極め少ない。国際移植学会、およびWHO(世界保健機構)は、自国の移植は自国で完結するように勧告を出した。

今までの臓器提供推進活動の一連の流

れを見ると、初期の頃は、家族からの厚意の申し出にはじまり、次に脳専門医、救急医、および移植医などの個々の医師の努力とボランティアに支えられ臓器提供が推進された。その後移植コーディネーターが脚光を浴び舞台に立ったが、わが国の保守的な社会情勢からコーディネーターのみでは十分に力を発揮することはできなかった。

その解決策として病院開発モデルが考案され、移植医と臓器移植コーディネーターは協力して病院開発が実施された。その目的は、一言で、提供病院における職員の「臓器移植および臓器提供に対する意識改革と高揚」であった。さらに病院全体の意識レベルが高まったところで、提供病院に Donor Action Committee (臓器提供推進委員会)を設置してベルギーの Donor Action Foundation (臓器提供推進財団。これは、臓器提供を推進するための教育機関である。いかにすれば臓器提供が増えるかを研究して、そのプログラムを作成し、そのノウハウを欧米諸国に普及させている。)が作成した Donor Action Program の日本版を導入する。すなわち、いままで個々にボランティア活動に支えられていた臓器提供推進活動を組織化することにより、提供にかかわる人々のストレスや仕事量の軽減を図り、効果的な臓器提供を勧めていくことがその狙いである(30,31)。

実際にわが国の死体腎の6割は、Donor Actionを導入した地域から提供されている。日本の現状を考えれば、国家的に Donor Action を推進しなければならない時期に来ている(16-23)。

さらに臓器提供遺族に対するグループ・ケアも大切であり、今後さらに臓器移植を推進普及させるためにはこのようなきめの細かいバックアップが不可欠である(32)。

#### 3. 慢性腎不全治療と医療経済

透析人口は2008年末現在28万人を超え、

人口100万人あたりの透析患者数は、2,200人を超え世界で群を抜いている(33)。その背景には自立者支援法(更生医療)による経済保障の存在が大きく、国民総医療費約32兆円のうち、この対症療法に約1兆数千億円が費やされている。さらに深刻なことは、その増加速度は鈍ったが、現在でも年間約7,500例の透析患者が増えて、いまだプラトーに達していない。早急に対策を練らなければ、早晩経済的面や物的資源から見ても破綻せざるをえない医療となることは目に見えている。その一対策として国家プロジェクトのレベルで、QOLが高く、経済効率の高い腎移植にある程度シフトしなければ、本来透析療法しか適応のない患者も本治療を受けることが困難となる。

最近、わが国においてどうやら厚生医療の一環として透析患者の増加率を減らす試みとしてCKD (chronic kidney disease.

慢性腎臓病) の治療が一般の医療に浸透してきており、腎移植医療にも応用されてきた。

#### E. 文献

- (1) Murray JE, Harrison JH: Surgical management of fifty patients with kidney transplants including eighteen pairs of twins. *Am J Surg* 15: 205-218, 1963
- (2) Calne RY, Alexandre GPJ, Murray JE: A study of the effect of drug in prolonging survival of homologous renal transplants in dog. *Ann New York Acad Sci* 99: 743-761, 1962
- (3) Borel JF, Feurer C, Grbler HU et al: Biological effects of cyclosporin A. A new antilymphocytic agent. *Agent Action* 6: 468-475, 1996
- (4) Calne RY, White DJG, Thiru S et al: Cyclosporin A in patients receiving renal allograft from cadaver donors. *Lancet* II: 1323-1327, 1978
- (5) Mizuno K, Tsujino M, Takada M et al: Studies on Bredinin I: Isolation, character

ization and biological properties. *J Antibiot* 27: 161-166, 1974

(6) Lee WA, Gu L, Nelson PH et al: Bioavailability improvement of mycophenolic acid through amino ester derivization. *Pharm Res* 7: 161-166, 1997

(7) Ochiai T, Nakajima K, Nagata M et al: Studies of the induction and maintenance of long term graft acceptance by treatment with FK506 in heterotopic cardiac allotransplantation in rats. *Transplantation* 44: 734-738, 1987

(8) Alexandre GPJ, et al: ABO incompatible living donor renal homografts. *Neth J Med* 28; 231-234, 1985.

(9) Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. The Japanese ABO-incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 4;1089-1096,2004.

(10) Takahashi K, Saito K. Present status of ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. *Xenotransplant* 13:118-122,2006.

(11) Takahashi K. ABO-incompatible organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 12:409-414, 2007.

(12) Takahashi K: ABO-incompatible kidney transplantation – Establishing a Scientific Framework- Elsevier, Amsterdam, p1-93, 2001.

(13) 高橋公太 腎移植の歴史とその現状 高橋公太編 腎移植のすべて メディカル・ビュー社 東京 p2-3, 2009.

(14) 社団法人 日本臓器移植ネットワーク ホームページ 2009.

(15) 日本移植学会: 2008年症例登録統計報告). *移植*44:539-591,2009.

(16) 高橋公太編 腎移植連絡協議会からの提言、Donor Action program –われわれは今何をすべきか- 日本医学館 東京 p1-81.2003.

- (17) 高橋公太編 腎移植連絡協議会からの提言 献腎移植を公平に受けるためには 一数と地域格差の解消へー 日本医学館 東京 p1-71.2000.
- (18) 高橋公太編 腎移植連絡協議会からの提言 臓器提供を増やすにはードナー・アクション・プロトコルー 日本医学館 東京 p1-52.2001.
- (19) 高橋公太編 腎移植連絡協議会からの提言 献腎移植を増やすにはー献腎提供運動は意義あるボランティア活動であるー 日本医学館 東京 p1-63.2001.
- (20) 高橋公太編 腎移植連絡協議会からの提言 Donor Action program ーわれわれは今なにをすべきかー 日本医学館 東京 p1-81.2003.
- (21) 高橋公太編 腎移植連絡協議会 臓器提供をしやすい環境づくり ー自発的な提供意思の抽出はいかにあるべきかー 日本医学館 東京 p1-52.2005.
- (22) 高橋公太編 腎移植連絡協議会からの提言 臓器移植の増加へのプロセスー臓器提供を増やすにはー日本医学館 東京 p1-72.2006.
- (23) 高橋公太編 腎移植連絡協議会からの提言 本邦における臓器配分のルールの現状と理想 ー公平・公正とはー 日本医学館 東京 p1-66.2006.
- (24) 町野 朔 臓器移植法改正問題について 日本臨床 63:1915-1921.
- (25) 町野 朔 長井 圓 山本輝之編 臓器移植法改正の論点 信山社 東京 2004.
- (26) 武下 浩 小児脳死の仮題 臨床麻酔 31:49-57,2007.
- (27) 武下 浩、竹内一夫、加藤浩子、監修、脳死判定基準ーとくに小児の脳死についてー真興交易(株)医書出版部 東京 P1-111.2009.
- (28) 長谷川友紀 移植と倫理的問題 高橋公太編 腎移植のすべてメディカル・ビュー社 東京 p503-505, 2009.
- (29) 日本移植学会アドホック翻訳委員会 臓器取引と移植ツーリズムに関するイスタンブール宣言 国際移植学会2008.
- (30) 篠崎尚史 ドナーアクションプログラム 高橋公太編 腎移植のすべてメディカル・ビュー社 東京 p40-42, 2009.
- (31) 秋山正人 移植コーディネーターの役割: ドナーコーディネーターの役割 高橋公太編 腎移植のすべてメディカル・ビュー社 東京 p43-45, 2009.
- (32) 小野 元 グリーフケアの意義 高橋公太編 腎移植のすべてメディカル・ビュー社 東京 p52-53, 2009.
- (33) 日本透析医学会:図説 わが国の慢性透析療法の現況2008年12月31日現在, 1-107, 2009.

【付記】 本研究の一部は「平成21年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較」によりなされたものであり、ここに感謝の意を表したい。

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

脳死判定基準—小児から成人まで—

研究分担者 町野 朔 上智大学法学部法学研究科教授  
研究協力者 武下 浩 山口大学名誉教授

研究要旨

本研究では、2000年に公表された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」（小児基準）が今日においても、その内容が妥当かどうかを文献的に検討した。脳死の考え方は小児も成人も変わらず、脳機能の不可逆的消失をもって脳死とする。脳死は臨床的概念であり、判定基準の骨格は臨床的神経検査である。このことは10年を経過した今日でも変わらない。小児脳死の特徴は、成人と比較して原疾患において二次性病変の比率が高く、長期脳死となる頻度が高い。原疾患と関連する小児脳死の病態生理は小児脳死を理解する上で重要である。長期脳死という病態が認識されるようになり、脳死を人の死とする考えが批判されたが、脳死の考え方を変えるものではない。判定基準の検査項目の中核は、深昏睡、脳幹反射の消失、厳密な無呼吸テストによる自発呼吸の不可逆的消失の確認である。脳幹反射については毛様脊髄反射に問題があり、不必要な検査である。補助検査としては脳電気生理学的検査、脳循環検査が用いられるが、小児基準でも成人と同様に脳波検査を必須としたことは国際的にも妥当である。2回行う判定の間隔は年齢が若いほど長くするのが国際的傾向である。また、小児基準が12週未満を除外したことが不適切であるという文献的証拠は見当たらない。

A. 研究目的

本研究の目的は、2000年に公表された修正年齢12週以上6歳未満の小児に適用可能な厚生省研究班小児基準が、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、小児を含む脳死判定基準に今後どのような変革が起きる可能性があるかを国際的視野に立って文献的に調査することにある。

B. 研究方法

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, Pathophysiology, EEG, Evoked Potential, Test の組み合わせをキーワードとしてPubMed - MEDLINEで検索した。和

文で英文抄録が付いているものも集録した。1996年から2007年までの論文を集め、英文抄録としては全部で5383件あったが、うち473件を抄録集に収めた。和文については、医学中央雑誌から脳死、小児をキーワードとして2000年から2007年まで、全部で2086件あった。そのうち259件を抄録集に収めた。抄録集への採否は研究分担者(武下)が本報告書の趣旨に合うものを選んだ。内容別分類を行い、英文ではConcept(18), Pathophysiology(141), Diagnosis(70), Test(121), Others(123)、和文では病態生理(56)、診断(37)、検査(75)、その他(91)とした。なお、これらの文献の著者、題(抄録なし)、発表雑誌(本)は、近く武下浩のホームページに掲載される。

なお、本文で脳死判定基準、小児判定基



準というときは一般的で、小児基準というときは班研究による基準<sup>1)</sup>を指し、厚生省基準というときは1985年に公表された基準<sup>2)</sup>とその改訂版ともいうべき補遺<sup>3)</sup>を含んだ内容を意味する。

## C. 結果

本研究は、小児判定基準の特定領域、個別、細部にわたる検討ではなく、判定基準の全体像と小児脳死の病態生理を含めた俯瞰像を得ることが目的なので、主要項目についてまとめて記述する。

### 1 脳死の考え方

#### 1-1 脳死は脳機能の不可逆的消失

脳死判定基準の古典とされるハーバード大学基準の最初の論文は、不可逆的昏睡という題がついており、脳死を無反応、無反射、無呼吸と特徴づけた。この論文は脳死の概念を最初に提示したものとして現在でも高く評価されている。時期をほぼ同じくして、(旧)日本脳波学会の脳死に関する委員会が、脳死の脳には脳幹を含み、脳死は回復不可能な脳機能の喪失であるとしたことは、当時としては画期的であった。両基準はその後いくつかの改変を受けるが基本的考えは今も変わらず、厚生省基準も(旧)日本脳波学会基準の延長線上にある<sup>3)</sup>。

#### 1-2 脳死診断の基本は神経検査

世界的にほぼ共通した脳死の考え方は、脳死は脳機能の不可逆的消失であり、ここでいう脳には脳幹が含まれており、その機能は臨床的に神経所見により診断可能ということである。しかし、臨床所見だけでは十分でないとは判断されるときは、脳電気生理学的検査、脳循環検査、画像診断などが参考にされることは世界共通である。近年におけるこれら諸検査の技術的進歩は著しく、脳死診断への応用も広く行われていて、その有用性を検討した論文は多い。

しかし、脳死診断の根幹は依然として臨床的神経検査であり、先端的機器を用いた検査法も神経検査にとって代わることはできない。

#### 1-3 予め決めておくべき脳死の診断項目

脳死を解剖学的に分類してしばしば脳幹死、全脳死という表現がなされる。脳死を脳機能の不可逆的消失とする概念は、日々蓄積される脳死診断の経験とあいまって、脳死は意識を構成する能力と呼吸中枢を含む脳幹機能の不可逆的消失である<sup>4)</sup>とするプラグマチックな見解が提唱されても不思議ではない。脳死の診断は純粋に医学的知見に基づいて行われるが、従来の死の判定が呼吸停止、心停止、瞳孔散大と対光反射の消失で行われたように、あらかじめ決められた条件が満たされれば脳の死とすると決めておくべきことである。

### 2 小児脳死の疫学

小児脳死を論じる場合、年齢区分は重要である。国際的に小児は18歳未満とされているが、厚生省基準は6歳以上では成人と異なるところがなく6歳未満を除外したので、わが国の小児基準は6歳未満の小児に適用できる基準となっている。ちなみに、現行法では15歳未満の小児はドナーとなれない。15歳以下の小児のドナー意思表示は認められないからであり、臓器移植法改正の論点である。

#### 2-1 小児脳死の発生頻度

乳幼児までを含む脳死の疫学的調査には、現在二つの問題がある。①小児のどの年齢層を対象としているのか、②どのような脳死判定基準を用いて脳死としているか、である。自発呼吸の不可逆的消失の確認には厳密な無呼吸テストが必須であるが、無呼吸テストをしていなくても他の判定項目が満たされておれば臨床的脳死として発表される場合がある。

発生頻度については、米国で最も症例数

が多いとみられるLoma Linda大学小児病院ICUにおける死亡例の28%が脳死で、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、年間17歳以下の小児脳死発生数は1800例と推定されている<sup>5)</sup>。

## 2-2脳死の原疾患

原疾患については、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（6歳未満）では、一次：二次=57：43と成人に比較し二次性脳障害の比率が高い。

小児脳死の原疾患は、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。北米でも外傷性が最も多く30%を占め、次いで中枢神経感染症(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<sup>6)</sup>。小児脳死の場合、窒息、溺水、乳児突然死症候群などの低酸素脳症に関連した二次性脳傷害が多く、一次性脳障害では頭部外傷以外に中枢神経感染症、急性脳症などが含まれるのも特徴である。

## 3 小児脳死の病態生理

小児では外傷をはじめとした不慮の事故の比率が高く、脳血管障害が少なく、急性脳症としてまとめられる原疾患が多いのが成人との大きな差である。

以下に述べる原疾患は、脳死状態に陥り判定が可能とされている病態を列記したのであって、臓器移植を前提とする法律に基づく脳死判定の対象になるとは限らない。たとえば、わが国では被虐待児に対して移植ドナーを前提とする脳死判定は、日本医師会、日本小児科学会ともに現在のところ否定的である。

## 3-1低酸素・虚血性脳症

新生児は年長児に比し低酸素・虚血に弱いという研究結果は多い。反面、頭蓋骨の縫合線が開いており泉門も開存しているので、頭蓋内圧上昇によるヘルニアと還流圧の減少というカスケードは生じにくい。そのために低酸素・虚血性脳症は乳幼児の方が新生児に比し脳死になる率が高いともいわれている<sup>7)</sup>。低酸素・虚血性脳症の原因には乳幼児突然死症候群や窒息、溺水があり、特定の灰白質と白質の壊死を起こす。視床、基底核の傷害は最も予後が悪く、重症の灰白質傷害は最終的には多嚢胞性脳症になる<sup>8)</sup>。

## 3-2外傷性脳傷害

小児の外傷性脳傷害には交通事故、転落などの直接外傷によるものと、乳児揺さぶり症候群(shaken baby syndrome)がある。後者は解剖学的要因が関係して6ヶ月未満の乳児に多い。硬膜下血腫やくも膜下出血、びまん性軸索損傷、脳挫傷などが主たる病理像である。硬膜下出血や脳挫傷に伴う著明な脳浮腫が著明な頭蓋内圧の上昇を来し脳死の原因となる。乳児で脳幹や頭頸部接続部位に軸索損傷がおこると脳死になりうる<sup>9)</sup>。

## 3-3急性脳症

急性脳症は本邦において長期に脳死状態を維持している症例に多い原因疾患である。インフルエンザや水痘などのウイルス感染の最も重篤な合併症である。種々の病型があり症例ごとの鑑別は必ずしも容易でない。ミトコンドリアの代謝障害によって引き起こされるライ症候群は、細胞傷害性脳浮腫から脳死に至ることがある。出血性ショック脳症症候群や急性壊死性脳症ではウイルス感染により過剰な炎症性サイトカインが産生、放出され、血液脳関門の障害による血管原性浮腫を来す<sup>10)</sup>。

### 3-4細菌性髄膜炎

起炎菌は出生直後～4ヶ月未満では出生時の垂直感染によるB型溶連菌と大腸菌が多く、4ヶ月～5歳になるとインフルエンザb型菌、肺炎球菌が主となる。脳脊髄液に移行した起炎菌は毒性因子を産生、放出し、炎症性サイトカインが産生され、血液脳関門の透過性を亢進させる。その結果、蛋白質や好中球がくも膜下腔に移行し強い炎症反応を引き起こし、脳浮腫や頭蓋内圧亢進が起こる<sup>11)</sup>。脳死に発展する可能性には脳ヘルニアがあり、小脳のびまん性腫脹で上方のテントヘルニアと下方へ扁桃ヘルニアを起こした症例報告がある<sup>12)</sup>。

## 4 長期脳死

### 4-1長期脳死とは

脳死の初期には脳死を人の死とする理由として、しばしば、脳死に陥ると大多数の例で約1週間以内に心停止にいたることがあげられた。その説明は、脳はいろいろな臓器機能を統合する役割を担っており、脳が死ぬと脱統合の結果として心停止にいたるという考えであった。しかし、現在では脳死と判定されて1週間はもちろん30日以上も「生存」する例がある。脳死と判定されてから長期にわたって生存する例を長期脳死例という。

### 4-2小児に多い長期脳死

長期脳死例は国の内外を含め小児に発生頻度が高い。小児基準の研究では、30日以上生存例が21.6%(25/116)あった<sup>1)</sup>。chronic brain death は、米国のShewmonが脳死と判定された後1週間以上「生存」した157例をまとめた論文の表題として使った用語である。中には10年にわたり生存した例が報告されている。しかし、彼の論文で扱われた症例は脳死と診断されても自発呼吸の消失を厳密なテストで確認していないものや、脳死診断に必要な脳幹反射がどの程度まで検査されたか不明な症例が多

く、学術的とはいえないメディアでしか扱われていない症例も含まれている<sup>13)</sup>。

4-3脳死診断から心停止までの期間が長くなるのは何故か

このような症例が増えた大きな理由は集中治療医学の発展と普及にある。しかし、それでは説明が付かないような症例がしばしばみられる。人工呼吸と栄養・水分補給のレベルだけで「生存」し続ける症例である。当初循環動態の維持や尿崩症の治療に必要なカテコールアミンや抗利尿ホルモンから離脱でき、更には脳死と診断されて後も身長が伸びる症例がみられる。その意味では心血管系は呼吸と異なり中枢の調節がなくても調律を維持することは容易であるといえる。

4-4 積極的支持療法を必要としなくなる理由

①脳死は高位脊髄横断損傷に迷走神経切断が加わったものとも考えられる(spinal man)。この場合、脊髄レベルでのいろいろな調節機構が働くと想定される。小児の長期脳死では高位脊髄横断損傷後のように胸腰髄に起始する交感神経系と骨盤内蔵神経で血行動態が制御されている可能性がある<sup>14)</sup>、②副腎皮質刺激放出ホルモン(CRH)や成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)は末梢組織でも産生され、CRHは心筋細胞を含めて消化管や胸腺などで発現することも知られている<sup>15)16)</sup>。古典的な神経内分泌系とは無関係に、末梢組織から分泌されるホルモンがautocrine/paracrine機構を介して何らかの作用を発揮していることも考えられる。

### 4-5脊髄由来の体動

脳死では脊髄反射や脊髄由来の自発運動が観察される。この意味では最初のハーバード大学基準が脳死の条件としてあげた無反射は脊髄反射を除くとすべきであったことになる。注目すべきは脊髄由来の体動の出現頻度が小児では高いことである。

ただし、長期脳死では観察時間が長いために頻度として高くなるのかも知れない。いずれにせよ脳死で上位中枢からの抑制性影響がなくなったためと推測される<sup>17)</sup>。

## 5 脳死判定基準—小児から成人まで

### 5-1 年齢による除外

小児基準では修正齢12週未満を除外し、6歳未満に適応できる基準となっている。修正齢12週未満を除外した理由として、発達学上の観点から一つは脳幹反射が成人と同じでよい、他の一つは脳波の発達が適切な時期を選んだためである(詳細は検査項目を参照)。欧米の基準は新生児まで含む傾向にあるが、新生児、乳児早期を含むには国際的にも時期が早すぎると判断した。

### 5-2 前提条件と対象・除外例

前提条件としては、①原因が明確で、脳死に至る病態が確認されていること、②深昏迷、③人工呼吸が行われていることは、成人も小児も変わらない。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。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。

年齢による除外としては、小児基準では修正齢12週未満を除外している。体温は深部温35℃未満を除外する。多くの基準で代謝性・内分泌性疾患、薬物中毒等が除外されている。その理由は回復の可能性を否定できず、判定が困難な場合があるからである。小児脳死の場合、細菌性髄膜炎や急性脳症などの感染症や頭部外傷の中には虐待による脳障害もある。これらをドナーとして扱ってよいかどうかは、本来判定基準とは関係がなく脳死判定は可能である。ドナーとするには適切でないということと、脳死判定ができるか否かは別問題である。

### 5-3 判定前の望ましい条件

脳死判定を行う前の条件として、厚生省基準では、成人で体温32℃以上(深部温)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℃以上となっているので、小児を含めて35℃以上とすればよい。

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、年齢不相応の低血圧を避けるとするのが医学的には適切な言い方である。

## 6 脳死判定の神経検査

班研究による小児脳死判定基準と米国小児脳死判定基準(Task Force, 1987)基準を表1に示す。

### 6-1 深昏迷

不可逆性昏迷はすべての基準に共通している。Japan coma scaleで300、Glasgow coma scaleで3の確認は最も重要である。小児についてはJapan coma scaleの小児版がある。

昏迷あるいは無反応性の確認には疼痛刺激を加えて四肢の運動反応がないことを確認する。顔面の知覚と顔面の運動反応については、角膜反射の消失を確認し、上眼窩縁に強い圧力を加えて顔をしかめる反射の出現の有無をみる。運動反応を検査するとき、脊髄由来の体動がみられることがある。筋弛緩薬が使用されていると運動反応は減退するので、神経筋刺激装置を用いて筋弛緩効果が脳死判定に影響しない程度であることを確認する。

小児基準では12週未満を除外しているので、検査上の問題はほとんどないと思われるが、乳児で完全な無受容性、無反応性の確認は容易でない場合がある<sup>6)</sup>。少して

も診断に不安があれば、補完の目的で脳波、脳循環検査を加えるのが国際的常識である。厚生省基準では必須項目として脳波が入っている。

## 6-2 瞳孔と脳幹反射の消失

### 6-2-1 瞳孔

厚生省基準、小児基準ともに瞳孔径は4mm以上となっている。この値は調査結果から導かれた値で、瞳孔径の記述をしている判定基準では4mm以上になっているものが多い。瞳孔の形は円形、楕円形、不整形などいろいろである。角膜外傷、網膜出血、顔面浮腫、眼瞼癒合などがあると瞳孔径の変化が捉えがたい<sup>6)</sup>。

### 6-2-2 脳幹反射

厚生省基準では、成人、小児ともに対光反射、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。米国基準 (Task Force) では吸啜反射と乳探し反射も入っている<sup>18)</sup>。

脳幹反射のうち5つは受容器あるいは効果器に眼球が関与している。これらの反射の中樞は、頭側から尾側に向かって系統的に検査できる。対光、角膜、眼球頭及び(あるいは)前庭、咽頭及び(あるいは)咳反射は、多くの国の判定基準に含まれている<sup>19)</sup>。検査に際して乳児前期では体が小さいための困難性、使用中の器具(保育器を含む)・モニタ類によるアクセス障害など、反射の受容器刺激、効果器観察を困難にする要因が多い。

脳幹反射検査には眼球の関与が大きいだけに、眼球、角膜の損傷を伴う顔面外傷(特に強い浮腫)で、瞳孔、眼球偏位の観察、角膜の刺激が困難なときは脳死判定が難しくなる。現行法では、このようなときは脳死判定を見合わせることになっている。また、鼓膜の損傷があつて前庭反射ができないとき、たとえ片側であっても脳死判定はできない。

### 6-2-3 毛様体脊髄反射

この反射は、神経検査を重視する点で先駆的であったミネソタ基準が採用している。反射経路に脊髄の関与が大であるところから項目として入れるのに反対の意見があり、米国においてもミネソタ基準以外では必要とされていない。本来の刺激部位は頸部なので三叉神経領域ではないが、脊髄が関与している三叉神経核をどうみるか意見が分かれるのであろう。刺激部位は三叉神経領域とするのが理にかなっている<sup>20)</sup>。現在までに行われた検証で他の脳幹反射が消失していて毛様体脊髄反射が残存していた例はなかった。臨床的に脳死と診断されるが、判定項目のうち毛様体脊髄反射のみが陽性であった2例が報告されているが、後日消失している<sup>21)</sup>。必要性の少ない反射である。

### 6-2-4 小児に特有な反射

吸啜反射・乳探し反射は米国の基準に入っている。この二つの反射は生後3ヶ月までに消失するという意見と生後1年間を通じて存在するという意見とがある<sup>22)</sup>。月齢によってオプションとしての実施も考えられるが、この二つの反射は急性の脳障害児では、容易に消失するといわれている(村松 私信)。

## 7 平坦脳波

小児基準では成人の基準と同様に脳波検査が必須項目になっており、平坦脳波でなくてはならない。通常感度10 $\mu$ V/mmで記録し、一部分感度を上げて2 $\mu$ V/mmとして記録し、脳波計の内部雑音(2~3 $\mu$ V/mm)以上の脳波がまったく認められないことを確かめる。平坦は誤解を招くので脳電氣的無活動(electrocerebral inactivity; ECI)と称されている。小児基準では修正齢12週以降の乳児が脳死の判定対象であるが、脳波検査の実施にあたっては日本臨床神経生理学会による改訂臨床脳波検査基準2002(日本臨床神経生理学会 2003)に準拠

することが望ましい<sup>23)</sup>。

大府らは、小児脳死の判定における記録上の問題点を指摘している。基準では電極間距離を7cm以上、4導出、単極、双極というが、たとえば標準小児の出生時頭囲は30cmであり、7cm以上あけることは不可能なので追加導出が必要になる<sup>24)</sup>。

Task Forceの基準によると1歳未満小児での脳波検査を2回行うことになっているが、最初にECIがあれば臨床的脳死診断を支持しているとみなしている。1歳以上では適切な観察時間中に神経所見の変化がなければ、脳波検査をする必要はない。低体温や薬物の影響がないことを確かめるのは当然である。低体温では平坦に近い脳波(suppression)は24℃以下でないとみられない。小児の痙攣抑制によく用いられるフェノバルビタールは、血中レベルが20~25μg/ml以下であれば、脳波、無呼吸テスト、脳幹反射に及ぼす影響は少ないとされている<sup>25)</sup>。

## 8 自発呼吸の消失

### 8-1 厳格な無呼吸テスト

無呼吸テストは少なくとも先進諸国では共通しており、血液ガス分析を必須としている。しかし、Wijdicksが収集した80ヶ国の資料<sup>26)</sup>をみると、一定のPaCO<sub>2</sub>レベルを要求している国は39カ国で、人工呼吸をはずしてみる国は20カ国である。その他の国では判定基準あるいはガイドラインに明確に記載されていない。かつて厚生省判定基準の原文では人工呼吸器を外すだけで血液ガス分析を必須としていない。血液ガス分析装置の普及とともに具体的にPaCO<sub>2</sub>の値を決めた経緯を考えると、その国の医療水準が大きく影響していることがわかる。しかし、記載が明確でない国の中には脳波、脳循環検査を必須とする国もある。

### 8-2 無呼吸テストの留意点

厚生省基準では、無呼吸テストを行うときの前提条件として望ましい体温、血圧、血液ガス値が示されているが、発症前から肺機能障害がある場合や発症後の肺合併症のため、適切な呼吸管理にもかかわらず望ましい血液ガス値を得がたい症例がある。このようなときは専門的呼吸管理の知識と経験が必要である。テスト中は低酸素、低血圧、不整脈に備えて、血圧、心電図、パルスオキシメータを装着し状態の変化に備える。テストを行うか否かは総合的判断が必要で、著しい低血圧、不整脈などがみられたときはテストを中止する。中止するときは直前に採血して血液ガス分析を行う<sup>27)</sup>。

問題は小児基準における到達すべきPaCO<sub>2</sub>レベルである。一般には60mmHgとされているが、乳幼児ではさらに80mmHgあるいはそれ以上に高くしなければならないという報告もある。その根拠は60mmHgより明らかに高い値で自発呼吸が出現したという症例報告による。症例としては二次性病変、後頭蓋窩病変、年少幼児、乳児が主なので、このような症例では要注意である<sup>28)~31)</sup>。

無呼吸テストが行えないような状態で、呼吸中枢の反応性をみる臨床的方法はないが、脳幹部を含む脳循環検査で血流がないことを確認して代用することも考えられる。

## 9 観察時間

### 9-1 観察時間

脳死判定は通常一定の間隔をおいて2回行われる。診断を確実にするため、その間に神経所見に変化があってはならない。1回目と2回目との時間間隔を具体的に明示してある基準(たとえば厚生省基準)と、そうでないもの(たとえば米国神経学会基準)とがある。脳死の考え方において成人と小児で差がないところから、成人

の基準を使用できるとする論文が多いが、成人よりも長い観察時間を設けている基準も少なくない<sup>32)</sup>。また、乳幼児の年齢によって観察時間を定めている基準もある。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<sup>33)34)</sup>。ちなみに、米国のTask forceの基準では2ヶ月以上1歳未満では24時間、1歳以上18歳未満では12時間以上で、18歳以上では観察時間は特に決めていない。

#### 9-2 観察時間と補助検査の組み合わせ

観察時間を補助検査と組み合わせた基準もある。ドイツ基準によると2歳以上の一次性病変で天幕上病変ならば12時間、2歳以下、新生児では補助検査をすれば前者で24時間、後者で72時間となっている。二次性病変では72時間が必要である<sup>35)</sup>。小児では年齢に応じた観察時間を設けるのが一般的であり、補助検査も必須とされる年齢層(米国のTask Force基準における1歳未満、ドイツ基準における2歳未満)がある。補助検査によって観察時間を短縮できるとする考え方は以前からある。

#### 10 複数医師による脳死判定

複数の医師による判定は経験と知識を互いに補完し、診断を確実にするという点で必須であり、担当医師(医師団)以外に各病院は委員会を組織して当該病院の脳死判定が組織として円滑に行われ、倫理上、法律上問題が起きないように万全を期す必要がある。多くの基準で脳死判定は施設が指名する複数の医師によって行われ、しばしば専門が指定されている。判定医の専門については、わが国では脳死の原疾患から脳神経外科医が多いが、救急・集中治療医、麻酔科医も判定に関わっている。重要なのは専門の名称よりも判定医の経験である。米国の場合、神経内科医(neurologist)の関与が大きいように思われる。American Academy of Neurologyと雑誌Neurologyは脳死研究で評価が高い。何人の医師が判

定に関わっているかは国際的にばらつきが大きい。基準に医師数の記載のない国から最高4名(トルコ)までである。

#### 11 機器による検査

脳死に関連して脳機能の測定・診断のためにいろいろな機器が用いられる。大別して電気生理学的手法、脳循環代謝の測定に分かれる。いずれの分野でも近年の技術進歩は目覚しく、脳死研究の分野別発表論文数では高い比率を占めている。しかし、どれをとっても神経所見に代わるものではない。

これらの検査に対し外国ではさまざまな用語を用いて表現している。それぞれの考え方を反映し、どのような目的で脳死診断に活用しているか、脳死診断の中でどのように位置づけているが異なる。厚生省基準は、脳死診断の中核は神経所見であるという立場から補助検査(ancillary test)と称してきた。内容的には電気生理学的検査、脳循環検査をさすが、同基準では脳波は必須項目に入っているので脳波を補助とは云い難い。外国の基準では確認検査(confirmatory test)といわれる場合が多いが、ドイツでは補完的(ergänzende)といわれている。

小児においても機器による諸検査も大切であるが、神経検査を繰り返し行って経過をみることの方が重要とされている<sup>5)</sup>。米国Task Forceの小児基準では脳波、脳シンチグラフィ検査が採用されている。カナダは臨床神経学的検査のみでは判定が困難な場合に利用するべきであるとしている<sup>36)</sup>。脳死判定のための補助検査は多いほどよいというものではない。患者・施設にかかる負担や検査所見の判断や信頼度などを考えると、確実に脳死を診断するのに必要な検査にとどめるべきである。

#### D. 考察

厚生省基準は、1985年に公表されて6年目に文献的検討を加えた改訂が出された。そのときの最大の改正点は無呼吸テスト

に対する血液ガス分析の導入であった。今回の文献的検討は小児基準が公表されて10年経過して、再検討を要する段階に入ったことによる。結論的にいえば、2000年に出された小児基準を12週以上6歳未満の小児に適応することは不適切であるという報告はなかった。厚生省基準における血液ガス分析導入のように大きな変革はなく、マイナーな改正をしてより洗練されたものにするだけで十分である。

小児脳死の診断が技術的に難しいのは、体格が小さく神経検査を含めて検査がしにくいからである。基礎的事項では、小児が発育途上にあること、脳への侵襲に対して成人よりも抵抗性が強いとする見方があること、疫学、病態生理学的に成人とは若干の差異があることに留意が必要である。

法改正に伴って脳死の定義を再検討する動きがあるが、脳死状態が存在することは紛れもない臨床的事実であり、現在の脳死判定基準が満たされれば回復はまったく望めないということで十分である。「脳死」という用語を改め、定義しなおす必要はないだろう。脳死は臨床的存在であり、臨床的概念であり、臨床診断である。

脳死を人の死とする理由として、脳は脳以外の臓器機能の制御と統合に中心的役割を果たしており、脳機能が廃絶する（脳死）と短期間で心停止にいたることがあげられた。しかし、長期脳死がしばしばみられるようになってこの考えは通用しなくなったのである。長期脳死の存在は間違いなく、脳機能が失われても、酸素と栄養が供給されれば脊髄・臓器・組織でそれぞれの機能を維持するだけの制御・統合機能を発揮することを示唆するものである。それを人が生きていくとするかどうかは別の次元の問題である。ただし、全脳機能は回

復することなく、重要な脳機能である呼吸中枢の廃絶のみが人工呼吸器に依存していることに留意する必要がある。

したがって、無呼吸テストは極めて重要な判定項目であり、厳密な無呼吸テストが行われていない脳死判定は評価が低いといわざるを得ない。一般の臨床では無呼吸テストを行わないで臨床的脳死としている場合が多い。臓器移植法に則って行われる厚生省基準による判定では、全ての神経検査結果が基準に合致し、脳波上電氣的無活動が確認された後に行う無呼吸テストをしていない状態を臨床的脳死としている。

なぜ無呼吸テストが行われないのか。厳密な無呼吸テストが導入された当初、その侵襲性が問題にされたこと、テストを行っても次の対応（移植のドナー、治療の停止、縮小など終末期への対応）に結びつかないからである。前提条件、対象・除外例を守っておれば、あえて無呼吸テストをする必要を認めないというのが日常臨床の実情であろう。特に小児の場合、家族の前でテストすることに心情的抵抗を感じる医師は少なくないと思われる。

## E. 結論

二年にわたる研究の結論は、①成人も小児も脳死の考え方は同じであるが、年齢によって観察時間及び/あるいは補助検査に差がある、②厚生省基準（5歳未満を除外）に年齢関連の項目を加えるだけで、成人から小児まで判定基準は統一される（検査時の深部体温35℃以上とし、毛様脊髄反射は不要）、③現時点で、小児脳死判定基準が12週以上6歳未満を対象としていることが不適切であるという報告は見当たらなかった。



文献

- 1)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
- 2)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
- 3)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
- 4) Shemie SD, Doig C, Dickens B, et al: Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum recommendations. CMAJ 174: S1-S6, 2006
- 5) Ashwal S: Clinical diagnosis and confirmatory tests of brain death in children. In: Wijdkes EFM, ed. Brain Death. New York, NY: Lippincott Williams & Wilkins, 2001
- 6) Ashwal S, Serna-Fonseca T: Brain death in infants and children. Crit Care Nurse 26: 117-28, 2006
- 7) Ashwal S, Schneider S: Brain death in the newborn. Clinical, EEG and blood flow determinations. Pediatrics 84: 429-37, 1989
- 8)Roland EH, Poskitt K, Rodriguez E, et al: Perinatal hypoxic-ischemic thalamic injury: clinical features and neuroimaging. Ann Neurol 44: 161-6, 1998
- 9) Geddes JF, Hackshaw AK, Vowles GH, et al: Neuropathology of inflicted head injury in children. I. Patterns of brain damage. Brain 124: 1290-8, 2001
- 10) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichimiya T, et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. Acta Neurol Scand. 115(4 Suppl): 45-56, 2007
- 11) Tunkel AR, Scheld WM: Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 6: 118-36, 1993
- 12) Roulet Perez E, Maeder P, Cotting J, et al: Acute fatal parainfectious cerebellar swelling in two children. A rare or an overlooked situation? Neuropediatrics 24: 346-51, 1993
- 13) Shewmon DA: "Chronic brain death" Meta-analysis and conceptual consequences. Neurology 51: 1538-45, 1998
- 14) McLachlan EM: Diversity of sympathetic vasoconstrictor pathways and their plasticity after spinal cord injury. Clin Auton Res 17:6-12, 2007
- 15) Kiaris H, Schally AV, Kalofoutis A: Extrapituitary effects of the growth hormone-releasing hormone. Vitam Horm 70: 1-24, 2005
- 16) Heldwein KA, Redick DL, Rittenberg MB, et al: Corticotropin-releasing hormone receptor expression and functional coupling in neonatal cardiac myocytes and AT-1 cells. Endocrinology 137: 3631-9, 1996
- 17) Jains S, DeGeorgia M: Brain death-associated reflexes and automatisms. Neurocrit Care 3: 122-6, 2005
- 18) Task Force for the Determination of Brain Death in Children: Guidelines for the determination of brain death in children. Neurology 37: 1077-8, 1987
- 19)武下浩: 脳死判定基準-本邦ならびに諸外国の現状-. 神経内科 54: 497-505, 2001
- 20)厚生省厚生科学研究費特別研究事業脳死判定上の疑義解釈に関する研究班. 総括研究平成11年度報告書: 脳死判定上の疑義解釈. 日医雑誌 124: 1813-26, 2000
- 21)池田尚人, 有賀徹, 林宗貴他: 脳死判定における毛様脊髄反射の意義-毛様脊髄反射のみ陽性を示した2例-. 脳と神経 51: 161-6, 1999

- 22) 榑原洋一: 小児の発達. 小児科学第2版. 監修 白木和夫、前川喜平 医学書院, 東京 1997, 19-36.
- 23) 日本臨床神経生理学会 臨床脳波検査基準改訂委員会: 改定臨床脳波検査基準 2002 : 臨床神経生理学 31: 222-42, 2003
- 24) 大府正治、満留昭久 : 小児の脳死判定における脳波の問題. 臨床神経生理学 28:109, 2000
- 25) Ashwal S: Brain death in early infancy. J Heart Lung Transplant. 12: S176-8, 1993
- 26) Wijdicks EFM: Brain death worldwide -Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology 58: 21-5, 2002
- 27) 武下 浩: 無呼吸テストのあり方-脳死判定基準の必須項目. 医学のあゆみ 192: 856-8, 1999
- 28) Pollack MM: Clinical issues of brain death in children. Lancet Neurol 6: 88-9, 2007
- 29) Vardis R, Pollack MM: Increased apnea threshold in a pediatric patient with suspected brain death. Crit Care Med 26: 1917-9, 1998
- 30) Brill R, Bigoss D: Apnea threshold and pediatric brain death. Crit Care Med 28: 1257, 2000
- 31) Truog RD, Robinson: WM. Role of brain death and the dead donor rule in the ethics of organ transplantation. Crit Care Med 31: 2391-6, 2003
- 32) 竹内一夫: 小児の脳死判定. 脳神経外科速報 6: 185-8, 1996
- 33) Rowland T W, Donnelly, J H, Jackson, A H et al: Brain death in the pediatric intensive care unit. A clinical definition. Am J Dis Child 137: 547-50, 1983
- 34) Moshé SL, Alvarez, L A: Diagnosis of brain death in children. J Clin Neurophysiol 3: 239-49, 1986
- 35) Mit Ergänzungen gemäß Transplantationsgesetz (TPG): Richtlinien zur Feststellung des Hirntodes. Deutsches Ärzteblatt 95:A-1861-A1865, 1998
- 36) Canadian Council for Donation and Transplantation: Severe brain injury to neurological determination of death: A Canadian Forum. Report and Recommendations. The Canadian Council for Donation and Transplantation. Edmonton, AB, Canada. 2003

## 2. 移植後拒絶反応制御の動向調査

奥村 康

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較

分担研究課題 移植後拒絶反応制御動向調査  
研究分担者 奥村 康 順天堂大学アトピーセンター

研究要旨

臓器移植後に免疫寛容を誘導する試みについて、最新の成果を調べた。臨床上、更なる経験の積み重ねが必要である。

A. 研究目的

臓器移植における免疫寛容誘導の手法は確立されていない。当研究施設においてその手法を模索するとともに、海外での研究の進捗状況を調べる。

B. 研究方法

免疫寛容誘導を図っている研究者との討論、国際学会での発表状況のチェック、文献検索などおこなった。当施設においてヒトの腎臓移植において寛容誘導を試みているが、その実施状況についても言及する。

（倫理面への配慮）

東京女子医大の倫理委員会規定にのっとり実施した。

C. 研究結果

アメリカでは International tolerance Networkを設立され、複数の研究施設で臨床研究が進んでいた。Stanford大学ではCD34+ hematopoietic cellを用いることにより寛容が可能と報じていた。東京女子医科大学では抑制性T細胞を用いることにより、臓器移植後の免疫抑制剤の減量に成功している。

D. 考察

ヒトを対象にして免疫寛容プロトコールの開発に取り組んでいる施設が少ないため、3か所での調査に留まった。副作用が少ない手法の開発には若干の工夫が必要である。

また慢性拒絶反応を抑えるストラテジーの開発が待たれる。

E. 結論

移植免疫における免疫寛容の誘導はようやくヒトを対象にしての研究が本格化したばかりである。そのストラテジーの副作用の評価、慢性拒絶反応の評価などの課題も多い。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hisashi Bashuda, Ko okumura et al.  
Prolongation of the renal allograft survival by anergic cells :advantages and limitations  
Clinical Transplantation, in press

2. 学会発表

奥村 康：臓器移植と免疫寛容  
日本移植学会総会特別講演(東京)  
2009年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

特記事項なし