

200934012B

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

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者 田中 紘一

平成22（2010）年 3月

目 次

I. 総合研究報告	
再生・移植医療の現状と将来に向けての国際比較 -----	1
田中 紘一 (財団法人先端医療振興財団 先端医療センター長)	
II. 分担研究報告	
1. 小児における脳死判定基準に関する研究 -----	9
武下 浩 (宇部フロンティア大学大学院教授・香川学園理事長)	
竹内 一夫 (杏林大学名誉教授)	
2. 臓器移植における法的問題の研究 -----	97
町野 朔 (上智大学法学部法学研究科)	
3. 移植後拒絶反応制御の動向調査 -----	101
奥村 康 (順天堂大学医学部アトピー疾患研究センター)	
4. 再生医療・移植医療における倫理関係の情報収集と実態調査 -----	105
加藤 俊一 (東海大学医学部基盤診療学系再生医療科学)	
5. 再生医療分野における情報収集と実態調査 -----	109
安波 洋一 (福岡大学医学部再生・移植医学)	
6. 移植医療分野における情報収集と実態調査 -----	113
猪股 裕紀洋 (熊本大学大学院医学薬学研究部)	
7. 移植医療分野における情報収集と実態調査 -----	119
小林 英司 (自治医科大学 先端医療技術開発センター)	
8. 再生医療分野における情報収集と実態調査 -----	129
木内 哲也 (名古屋大学大学院医学系研究科)	
9. 移植医療分野における情報収集と実態調査 -----	139
阿曾沼 克彦 (熊本大学大学院医学薬学研究部)	
10. 再生医療分野における情報収集と実態調査 -----	143
浅原 孝之 (先端医療振興財団 先端医療センター研究所血管再生グループ)	
11. 再生医療分野における情報収集と実態調査 -----	147
松山 晃文 (先端医療振興財団 先端医療センター研究所 膝島肝臓再生研究グループ)	
12. 再生医療の知財・特許の国際比較 -----	161
竹田 英樹 (先端医療振興財団 知的財産担当専門役)	
13. 再生医療ビジネスの情報収集と実態調査 -----	167
遠藤 康浩 (株式会社ポラリス Rx)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	177
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	189

I. 総合研究報告

田中 紘一

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）
（総合）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

研究代表者 田中 紘一 財団法人先端医療振興財団 先端医療センター長

研究要旨

本研究では、平成19～21年度に下記の調査を行った。

- ・小児における脳死判定基準に関する研究
- ・臓器移植における法的問題の研究
- ・再生医療・移植医療における倫理関係の情報収集と実態調査
- ・再生医療分野における情報収集と実態調査
- ・移植医療分野における情報収集と実態調査
- ・移植医療認定施設と機能評価の国際比較
- ・再生医療の知財・特許の国際比較
- ・再生医療ビジネスの情報収集と実態調査

我が国の臓器移植法を法律及び倫理面から国際比較を行うことで、改正のあるべき方向を探ることとした。さらに小児脳死判定について、2000年に公表された厚労研究班の判定基準が今日においても妥当か、また改正すべき点があるか調査した。臓器移植法改正後は、その施策の直面する法律的諸問題を検討し、今後も取り組むべき課題を明らかにした。倫理面では、脳死移植の法的整備が遅れたため生体移植に依存する状況が続いていたが、国際比較の結果、倫理面の整備はほぼ十分である。臓器移植推進は諸外国の方が進んでいて、今後、教育の活動や社会の意識改革、啓蒙事業を進める必要がある。再生医療は、我が国の臨床開発プロジェクト数が欧米と比べると著しく劣るが研究論文数は優位である。従って、我が国への再生医療へのアカデミアの関心は高いが、企業の取り組みや基盤整備、審査体制が遅れているといえる。今後、加速化への障害の克服と大企業参入が重要である。

研究分担者：所属機関	杏林大学	所属機関	自治医科大学先端医療技術開発センター
氏名	竹内 一夫	氏名	小林 英司
所属機関	香川学園	所属機関	名古屋大学大学院
氏名	武下 浩	氏名	木内 哲也
所属機関	上智大学法学部	所属機関	熊本大学大学院
氏名	町野 朔	氏名	阿曾沼 克弘
所属機関	順天堂大学医学部	所属機関	財団法人先端医療振興財団
氏名	奥村 康	氏名	浅原 孝之
所属機関	東海大学医学部	所属機関	財団法人先端医療振興財団
氏名	加藤 俊一	氏名	松山 晃文
所属機関	福岡大学医学部	所属機関	財団法人先端医療振興財団
氏名	安波 洋一	氏名	竹田 英樹
所属機関	熊本大学大学院	所属機関	株式会社ポラリスR x
氏名	猪股 裕紀洋	氏名	遠藤 康浩

A. 研究目的

我が国では臓器移植法の改正時期であり、WHO及び国際移植学会は臓器移植に関する新指針を示した時期でもある。このような背景の元で臓器移植について法律、倫理、推進の取り組みに関する国際比較を行うことにより、法改正で検討すべき事及び臓器移植推進の基盤整備と社会整備に取り組む方向を示す。

再生医療実現の加速化は期待されているが、まだ研究段階にあるものから産業化の段階までまちまちである。米国、欧州、さらに新興諸国の再生医療の現状と産業、行政、アカデミアの取り組みと成果について国際比較を行い各国の抱えている問題を明らかにして再生医療の実現化に貢献する。

B. 研究方法

1. 移植医療の国際比較

- ・国内外移植関連学会に出席し、意見・情報交換、対象国の実態と問題点・課題を調べる。移植推進活動、教育活動について、いくつかの国に出張して現地調査を行った。
- ・各国の法専門家に情報提供していただく
- ・国際移植学会（TTS）、WHO主催の学会に出席し、両者の指針・宣言に至る経緯を調べ、この指針・宣言への各国の対応を調査する。
- ・WEBで米国、欧州の移植データベースと我が国のデータベースを比較する。
- ・移植の活発な国に出張し、関係者にインタビューして活動状況を検討する。
- ・各国の生体間移植の倫理について学会を通じて調べる。
- ・免疫寛容研究の実情を文献から調べる。

2. 再生医療の国際比較

- ・再生医療の実施医師側が国で実現する上

での規制、審査体制、資金、企業との連携を調査する。

- ・世界で実現している再生医療の実情を調べる。
- ・再生医療特許と知財についてトムソンロイターに調査委託する。
- ・我が国での再生医療の知財取得を調べる。（倫理面での配慮）

移植未発達国の調査では、情報発信と調査手法を慎重に行う。

生体ドナー調査は調査の倫理指針に配慮した。

C. 研究結果

臓器移植に関する国際比較の結果、我が国は法改正によって国際基準に近づくが、まだいくつかの課題も抱えている。小児の脳死判定は平11年度の小児における脳死判定基準に関する研究班の判定基準を基礎にすることが妥当であるが今後とも評価を継続しなければならない。国際移植学会による臓器移植のイスタンブール宣言は、各国に移植の指針を示したが、我が国では倫理的にはこれを遵守しているが「自給自足」については、さらに基盤整備と啓蒙活動が先進国より劣っている。我が国では生体間移植が盛んであるが、ドナー保護の取り組みのさらなる推進とドナー補償の検討が求められている。

ヒト細胞をはじめとする再生医療に関する特許出願は、日米欧でその制度、審査業務が大きく異なることが明らかとなった。これは再生医療実現の各国の違いに原因の一つがある。本研究では再生医療の国外状況の調査について定量化が可能なパラメーターに焦点を絞って国際比較を行い、再生医

療の製品開発を取り巻く状況を明らかにした。結果として日本における再生医療の製品開発状況は諸外国と比較して遅延していることが示された。

D. 考察

臓器移植法の改正で、脳死移植が国際基準に準じるため、臓器移植数の増加が期待されるが、基盤整備や社会への啓蒙活動が欧米より遅れている。小児脳死判定基準は2000年の厚労研究班の基準で妥当と考えられるがこれに基づいて今後さらに検討する必要がある。我が国は生体間移植がまだ優位であるが、今後ドナー保護の充実と補償が重要となる。

再生医療は患者のニーズも高く企業の関心も強いが、研究開発から臨床応用まで様々な段階で技術が急速に発展する可能性もあり、変化が激しい分野である。今後、再生医療実現のためには安全性と有効性を十分評価することが重要であるとともに各国の動向を定期的に的確に調査する必要がある。本研究から日本の再生医療は開発プロジェクト数及び薬事環境のいずれにおいても諸外国と比較して遅れているので、産官学が協力した加速への取り組みが大切である。我が国のベンチャー企業の体力は弱いので、大企業の参入も待たれるところである。

E. 結論

改正臓器移植法で、我が国の脳死移植の増加が期待されるが、今後とも臓器移植の基盤整備と学校教育を含めて啓蒙活動が必要である。小児判定基準、親族優先提供、虐待死したドナーからの臓器提供については、今後とも検討しなければならない。再

生医療は薬事環境の改革と産学官が協力すれば日本が再生医療のリーダーシップを発揮する余地は十分ある。

F. 研究発表

1. Yamada T, Tanaka K, Uryuhara K, Ito K, Takada Y, Uemoto S.

Selective Hemi-Portocaval Shunt Based on Portal Vein Pressure for Small-for-Size Graft in Adult Living Donor Liver Transplantation.

Am J Transplant. 2008; 8: 1-7

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

(1)発明の名称:抗HMG B 1抗体を含む臓器移植拒絶抑制剤

国名:日本

特許番号:PCT/JP2008/052520

取得者名:安波洋一

(2)発明の名称:Inhibition of transplanted islet dysfunction in islet transplantation

国名:EU

特許番号:PCT/JP2006320441

取得者名:安波洋一

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告

1. 小児における脳死判定基準に
関する研究

武下 浩
竹内 一夫

分担研究課題：小児における脳死判定基準に関する研究

分担研究者	武下 浩	宇部フロンティア大学大学院教授・香川学園理事長
	竹内 一夫	杏林大学名誉教授
研究協力者	坂部 武史	山口大学大学院医学系研究科麻酔・蘇生・疼痛管理学分野教授
	下地 恒毅	宇部フロンティア大学大学院教授
	加藤 浩子	有馬温泉病院副院長
	村川 敏介	宇部フロンティア大学大学院人間科学研究科教授
	石田 和慶	山口大学大学院医学系研究科麻酔・蘇生・疼痛管理学分野講師
	河野 理恵	目白大学人間社会学部人間福祉学科講師
	宮坂 勝之	長野県こども病院院長
	阪井 裕一	国立成育医療センター総合診療部部长
	佐藤 栄志	杏林大学医学部脳神経外科講師

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による小児脳死判定基準が、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るれば、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件あったが、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。内容別分類は英文では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。この他報告書の各章の末尾には、その章の引用文献をそえて、読者の便宜を図った。この場合判定基準と直接的関係の少ない文献は抄録集のなかに入れていない。なお、本報告書の特色は、①脳死の病態生理 ②厚生省基準と外国基準との比較 ③小児脳死の周辺課題 ④小児脳死判定基準の俯瞰的把握にある。

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かりやすい。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、明確に分かるとき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、脊髄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。脊髄を経由する反射は脳死でもなお出現する可能性がある

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、当時な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つてある。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る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10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」の用語だけを見ても、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) ということをも提案している。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)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 de

termination 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年が経過しているので、乳幼児について新しい国家的あるいは国際的判定基準を考えるべきであるとしている。

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 200

0) が2000年に公表されて既に7年の歳月が経過しているので、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: 162 3-57, 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: 4
9-57, 2007

Tsai WH, Lee WT, Hung KL: Determinatio
n 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