

している。比較的長い期間の脳死症例に時に出血や壊死の増加が見られるのも、血管造影で循環停止が証明されても完全な脳虚血ではないことを示唆している(Schröder 1983)。

6-2 肉眼的所見

脳死の肉眼的所見の特徴は、脳浮腫、脳全体の軟化、灰白質の黒色変性で、しばしば壊死した小脳扁桃ヘルニアを伴い、最終的には自己融解する(Oehmichen 1994)。このような変化は脳で均一に生じるのではない。上部脳幹、間脳、小脳が最も早く溶けるのに対して、大脳や延髄は比較的温存されやすい(Leestman 2001)。静脈怒張による脳表のうっ血や、時には皮質の静脈、上矢状静脈洞、静脈流出路に血栓が見られる。クモ膜下出血も死因とは無関係に見られることが多い。冠状断ではうっ血と明らかな皮質内出血があり分水嶺領域にしばしば見られる。白質は灰色で軟らかく血管周囲の出血を伴っており、これも脳死に至った原因とは無関係に見られる所見である。生田らによる臨床的脳死患者84例の剖検では、脳橋被蓋に二次性の出血を伴う著明な脳圧亢進状態を認め、自己融解がとくに脳幹に著明であった(Ikuta 1993)。氏平らは臨床的脳死患者66例の剖検で、肉眼的には脳浮腫、うっ血、ヘルニア、クモ膜下出血などを認め、自己融解は大脳皮質、視床、脳幹被蓋、小脳顆粒層、下垂体で最も著明であったと報告している(Ujihira 1993)。

6-3 顕微鏡的所見

氏平らの66例の脳死の病理組織では、大脳皮質、基底核、小脳、脳幹の神経細胞の

細胞質は蒼く影のように変化し、白質は髄鞘染色で粗鬆化、グリア細胞の核は縮小して核濃縮型細胞死を起こしていた。小脳皮質顆粒層の自己融解と下垂体前葉の壊死は全例で明らかだった。壊死組織やその周囲に反応性のアストロサイトの増生や細胞浸潤は認められない。8例で大脳と脳幹の表層に層状になった好中球の浸潤があり、一過性あるいは部分的に再循環があったものと思われる。組織学的には脳死症例は、心停止による脳症や死後長時間を経過している検死例とは異なっていた(Ujihira 1993)。

脳に広範に自己融解が生じている一方で、脳死後4日で約40%の症例で視床下部だけは生存していた可能性が指摘されている(Ikuta 1993)。横田らは厚生省脳死判定基準で脳死と判定された6例を対象に、心停止2～6時間後に剖検を施行した。その結果、下垂体前葉に関しては全例に壊死組織の中に正常腺管構造が認められ、視床下部の神経細胞は変性が高度であるものの壊死に陥っていない細胞もあった。いずれの症例も最終的には心停止に至ったことから、これらの細胞も壊死への経過の中にあると推察している(Yokota 1991)。

脳死ではないが、心停止後植物状態で生存した症例の神経病理像は虚血に対して選択的に障害されやすい部位を示唆している。大脳皮質と線条体は視床に比べ低酸素・虚血に弱く、視床は脳幹に比べ弱い。それに対して脊髄は脳の全ての部分が大きく障害されても温存されている(Taraszewska 2002)(Cole 1987)。

6-4 'respirator brain'

脳死の病理所見で特徴となっている自己

融解は、しばしば‘respirator brain’と称されている。この用語は誤解を招きやすい。自己融解は人工呼吸器によって生じたのではなく、脳循環停止の結果である。脳細胞が死んで脳が自己融解をし始める間に、脳以外の臓器組織は人工呼吸器と生命維持手段で死を免れている。この病的状態が‘respirator brain’を作っているのである。‘respirator brain’はもろいだけでなくホルマリン固定でも堅くならないので、脳の固定の遅れは診断に影響しない(Moseley 1976) (Leestman 2001)。脳死の病理所見は脳で必ずしも均一ではなく、相当な部分が‘respirator brain’の像を呈していても一部比較的損なわれていない部分が存在しうる。

6-5 長期脳死例の病理所見

4歳半で髄膜炎に罹患し脳死と診断され20年生存し続けた長期脳死例の剖検では、脳は石灰化した球状の構造物で、脳重は750g、石灰化した殻と嚢胞状の隙間から成り、神経要素は全く認められなかった(Repertinger 2006)。体全体の有機的統合は脳がなくても維持されるという問題を投げかけた症例である。長期脳死を論じる場合、その症例がどのような基準によって脳死判定とされたかが重要で、無呼吸テストが行われているか否か、どれだけの脳幹反射が検査されているか、補助検査に何をを用いているかなどの詳しい検討が必要である。この点についてShewmonの論文に対する厳しい反論がある(武下 2007)。

引用文献

- Aoki K, Uchihara T, Tsuchiya K, et al: Enhanced expression of aquaporin 4 in human brain with infarction. *Acta Neuropathol (Berl.)* 106: 121-4, 2003
- Back SA, Luo NL, Borenstein NS, et al: Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 21: 1302-12, 2001
- Bayir H, Kochanek PM, Kagan VE: Oxidative stress in immature brain after traumatic brain injury. *Dev Neurosci* 28: 420-31, 2006
- Benarroch EE: Neuron-astrocyte interactions: partnership for normal function and disease in the central nervous system. *Mayo Clin Proc* 80: 1326-38, 2005
- Bernat JL: How much of the brain must die in brain death?. *J Clin Ethics* 3: 21-6, 1992
- Blomgren K, Zhu C, Wang X, et al: Synergistic activation of caspase-3 by m-calpain after neonatal hypoxia-ischemia: a mechanism of ‘pathological apoptosis’? *J Biol Chem* 276: 10191-8, 2001
- Blomgren K, Hagberg H: Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic Biol Med* 40: 388-97, 2006
- Buonocore G, Perrone S, Bracci R: Free radicals and brain damage in the newborn. *Biol Neonate* 79: 180-6, 2001
- Cheung EC, Melanson-Drapeau L, Cregan SP, et al: Apoptosis-inducing factor in neuronal cell death propagated by Bax-dependent and Bax-independent mechanisms. *J Neurosci* 25: 1324-34, 2005
- Choi DW: Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 7: 369-79, 1987
- Chu X, Fu X, Zou L, et al: Oncosis, th

- e possible cell death pathway in astrocytes after focal cerebral ischemia. *Brain Res* 1149: 157-64, 2007
- Cole G, Cowie VA: Long survival after cardiac arrest: case report and neuropathological findings. *Clin Neuropathol* 6: 104-9, 1987
- Dallas M, Boycott HE, Atkinson L, et al: Hypoxia suppresses glutamate transport in astrocytes. *J Neurosci* 27: 3946-55, 2007
- Delivoria-Papadopoulos M, Mishra OP: Mechanism of perinatal cerebral injury in fetus and newborn. *Ann N Y Acad Sci* 900: 159-68, 2000
- Dewar D, Underhill SM, Goldberg MP: Oligodendrocytes and ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 263-74, 2003
- Dheen ST, Kaur C, Ling EA: Microglial activation and its implications in the brain diseases. *Curr Med Chem* 14: 1189-97, 2007
- Dienel GA, Hertz L: Astrocyte contributions to bioenergetics of cerebral ischemia. *Glia* 50: 362-88, 2005
- Flowers WM Jr, Patel BR: Radionuclide angiography as a confirmatory test for brain death: a review of 229 studies in 219 patients. *South Med J* 90: 1091-6, 1997
- Flowers WM Jr, Patel BR: Accuracy of clinical evaluation in the determination of brain death. *South Med J* 93: 203-6, 2000
- Flowers WM Jr, Patel BR: Persistence of cerebral blood flow after brain death. *South Med J* 93: 364-70, 2000
- Giffard RG, Swanson RA: Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes. *Glia* 50: 299-306, 2005
- Giza CC, Griesbach GS, Hovda DA: Experience-dependent behavioral plasticity is disturbed following traumatic injury to the immature brain. *Behav Brain Res* 157: 11-22, 2005
- Ikuta F, Takeda S: Neuropathology required from "brain death". *Rinsho Shinkeigaku* 33: 1334-6, 1993
- Inoue H, Okada Y: Roles of volume-sensitive chloride channel in excitotoxic neuronal injury. *J Neurosci* 27: 1445-55, 2007
- Johnston MV: Excitotoxicity in perinatal brain injury. *Brain Pathol* 15: 234-40, 2005
- Jardine DS, Winters WD, Shaw DW: CT scan abnormalities in a series of patients with hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome. *Pediatr Radiol* 27: 540-4, 1997
- Káradóttir R, Cavelier P, Bergersen LH, et al: NMDA receptors are expressed in oligodendrocytes and activated in ischaemia. *Nature* 438: 1162-6, 2005
- Kimelberg HK: Current concepts of brain edema. Review of laboratory investigations. *J Neurosurg* 83: 1051-9, 1995
- Kolb B, Gibb R, Gorny G: Cortical plasticity and the development of behavior after early frontal cortical injury. *Dev Neuropsychol* 18: 423-44, 2000
- Laine FJ, Shedden AI, Dunn MM, et al: Acquired intracranial herniations: MR imaging findings. *AJR* 165: 967-73, 1995
- Leestman JE, Hughes JR, Diamond ER: Temporal correlates in brain death. EEG and clinical relationships to the respirator brain. *Arch Neurol* 41: 147-52, 1984
- Leestman JE: Pathological characteristics of respirator brain. 3. Neuro pathology of brain death In: Wijdicks EFM, ed. *Brain death*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 51-7
- Malenka RC, Nicoll RA: Long-term potentiation—a decade of progress? *Science* 285: 1870-4, 1999
- Marmarou A: Pathophysiology of traumatic brain edema: current concepts. *Acta Neurochir Suppl* 86: 7-10,

2003

- Marmarou A, Signoretti S, Fatouros PP, et al: Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries. *J Neurosurg* 104: 720-30, 2006
- Martin LJ: Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury (Review). *Int J Mol Med* 7: 455-78, 2001
- McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV: Neurotoxicity of N-methyl-D-aspartate is markedly enhanced in developing rat central nervous system. *Brain Res* 459: 200-3, 1988
- McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, et al: Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 23: 3308-15, 2003
- McQuillen PS, Ferriero DM: Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol* 30: 227-35, 2004
- Minghetti L, Ajmone-Cat MA, De Bernardis MA, et al: Microglial activation in chronic neurodegenerative diseases: roles of apoptotic neurons and chronic stimulations. *Brain Res Brain Res Rev* 48: 251-6, 2005
- Mizuguchi M, Hayashi M, Nakano I, et al: Concentric structure of thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy. *Neuroradiol.* 44: 489-93, 2002
- Moseley JI, Molinari GF, Walker AE: Respirator brain. Report of a survey and review of current concepts. *Arch Pathol Lab Med* 100: 61-4, 1976
- 長嶋達也: 小児の脳浮腫—その病態. *神経研究の進歩* 50: 281-90, 2006
- Nielsen S, Nagelhus EA, Amiry-Moghaddam M, et al: Specialized membrane domains for water transport in glial cells: High-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 17: 171-180, 1997
- Oehmichen M: Brain death: neuropathological findings and forensic implications. *Forensic Sci Int* 69: 205-19, 1994
- Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA et al: Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: pharmacology, mechanisms and prevention. *J Neurosci* 13: 1441-53, 1993
- Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, et al: Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 36: 170-4, 2007
- Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, et al: Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J* 18: 1291-3, 2004
- Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis. *J Biol Chem* 280: 13906-12, 2005
- Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatr Nephrol* 22: 778-84, 2007
- Raff MC, Barres BA, Burne JF, et al: Programmed cell death and the control of cell survival; lessons from the nervous system. *Science* 262: 695-700, 1993
- Repertinger S, Fitzgibbons WP, Omojola MF, et al: Long survival following bacterial meningitis-associated brain destruction. *J Clin Neurol* 21: 591-5, 2006
- Rosenblum WI: Cytotoxic edema: monitoring its magnitude and contribution to brain swelling. *J Neuropathol Exp Neurol* 66: 771-8, 2007
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, et al: Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 262-5, 2002
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Krishna S: Water transport becomes uncoupled

- ed from K+siphoning in brain, bacterial meningitis, and brain tumours: Immunohistochemical case review. *J Clin Pathol* 56: 972-5, 2003
- Sanker P, Roth B, Frowein RA, et al: Cerebral reperfusion in brain death of a newborn. Case report. *Neurosurg Rev* 15: 315-7, 1992
- Schaller BJ: Influence of age on stroke and preconditioning-induced ischemic tolerance in the brain. *Exp Neurol* 205: 9-19, 2007
- Schröder R: Later changes in brain death. Signs of partial recirculation. *Acta Neuropathol* 62: 15-23, 1983
- Shiomi M, Togwa M, Ishikawa J, et al: Neuroradiological findings in the acute stage of influenza encephalopathy. *Nippon Rinsho*. 64: 1887-95, 2006
- Skoff RP, Bessert D, Barks JD, et al: Plasticity of neurons and glia following neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats. *Neurochem Res* 32: 331-42, 2007
- Springer JE: Apoptotic cell death following traumatic injury to the central nervous system. *J Biochem Mol Biol* 35: 94-105, 2002
- Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM: Astrocyte influences on ischemic neuronal death. *Curr Mol Med* 4: 193-205, 2004
- 武下浩: 小児脳死の課題. *臨床麻酔* 31: 49-57, 2007
- Tanaka K: Role of glutamate transporters in astrocytes. *Brain Nerve* 59: 677-88, 2007
- Taraszevska A, Zelman IB, Ogonowska W, et al: The pattern of irreversible brain changes after cardiac arrest in humans. *Folia Neuropathol* 40: 133-41, 2002
- Ujihira N, Hashizume Y, Takahashi A: A clinico-neuropathological study on brain death. *Nagoya J Med Sci* 56: 89-99, 1993
- Unterberg AW, Stover J, Kress B, et al: Edema and brain trauma. *Neuroscience* 129: 1021-9, 2004
- Vekrellis K, McCarthy MJ, Watson A, et al: Bax promotes neuronal cell death and is downregulated during the development of the nervous system. *Development* 124: 1239-1249, 1997
- Yager JY, Shuaib A, Thornhill J: The effect of age on susceptibility to brain damage in a model of global hemispheric hypoxia-ischemia. *Brain Res Dev Brain Res* 93: 143-54, 1996
- Yager JY, Wright S, Armstrong EA, et al: The influence of aging on recovery following ischemic brain damage. *Behav Brain Res* 173: 171-80, 2006
- Yang Z, Levison SW: Hypoxia/ischemia expands the regenerative capacity of progenitors in the perinatal subventricular zone. *Neuroscience* 139: 555-64, 2006
- Yokota H, Nakazawa S, Shimura T, et al: Hypothalamic and pituitary function in brain death. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31: 881-6, 1991
- Zaidi AU, Bessert DA, Ong JE, et al: New oligodendrocytes are generated after neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rodents. *Glia* 46: 380-90, 2004
- Zhang S, Boyd J, Delaney K, et al: Rapid reversible changes in dendritic spine structure in vivo gated by the degree of ischemia. *J Neurosci* 25: 5333-8, 2005
- Zhu C, Wang X, Xu F, et al: The influence of age on apoptotic and other mechanisms of cell death after cerebral hypoxia-ischemia. *Cell Death and Differentiation* 12: 162-7

第5章 小児脳死の原因疾患 加藤 浩子、武下 浩

研究要旨 低酸素・虚血性脳症は周産期で最も多い死因で、未熟児では白質病変、成熟児では特定の灰白質と白質の壊死を起こす。脳室上衣下出血と脳室内出血も未熟児に多く脳死に発展しやすい。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がある。びまん性軸索損傷は乳幼児の外傷性脳傷害で重要な病態で、必ずしも頭蓋内圧上昇を伴わずに脳幹の傷害により死亡する。外傷性脳傷害の補助診断には、血清や脳脊髄液中の神経特異的バイオマーカーの濃度測定が有用である。本邦で報告されている長期臨床的脳死例の原因疾患に急性脳症が散見される。インフルエンザや水痘などのウイルス感染に続発することが多いが、種々の病型があり鑑別が困難な場合は、単に急性脳症として報告されている。細菌性髄膜炎は6歳未満に多く、起炎菌として欧米に多い髄膜炎菌が本邦では少ない。脳浮腫による頭蓋内圧亢進から脳ヘルニアになり脳死に至る。

1 欧米における小児脳死の原因疾患

厚生労働省の人口動態統計によると、14歳未満の小児死亡数の85%は4歳未満で、死因で最も多いのは不慮の事故や交通事故となっている(厚生労働省年報)。欧米における小児脳死の主因も外傷で、次いで溺水、髄膜炎などが挙げられている(Fernández González 2004, Staworn 1994)。小児脳死ドナーが少ないために、細菌性髄膜炎も臓器提供の禁忌ではないとする報告がある(Mirza 2003, Paig 2000)。本邦では長期に臨床的脳死状態で生存している小児症例に急性脳症が多い。欧米で注目されている糖尿病性ケトアシドーシスは日本の小児死亡統計にはみられない。

2 小児脳死の原因疾患の病態生理

2-1 低酸素・虚血性脳症

低酸素・虚血性脳症は周産期で最も多い死因で、その変化は脳の発達や成熟度に大

きく影響される(Chugani 1987)。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ため、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(Ashwal 1989)。

未熟児の脳障害は白質傷害が多いのが特徴で、殆どの症例で周産期低酸素・虚血が原因となっている。白質病変の代表的なものは脳室周囲白質軟化で、この疾患自体で脳死に至ることは少ない。未熟児で白質病変が生じやすい理由として、妊娠第3期(29~40週)では大脳の穿通枝や細小動脈周囲の筋層が発達していないために、側脳室周囲は自己調節機序が働かず還流圧低下や血流減少の影響を受けやすい(Pryds 1991, Rorke 1992)。白質にある未熟なオリゴデンドロサイトが低酸素に弱く、フリーラジカルの傷害を受けやすいことも挙げられて

いる (Volpe 1998)。側脳室周囲白質軟化で死亡した未熟児の壊死巣周辺では、軸索が軸索損傷のマーカーであるβアミロイドタンパクにより広範に染まる (Deguchi 1999)。未熟児の軸索については解明されていない部分が多いが、成人の低酸素・虚血による白質傷害では興奮毒性によるオリゴデンドロサイトの死と同時に軸索も損傷されている (Tekkök 2001)。

未熟児に多いもう一つの病変に脳室上衣下出血と脳室内出血があり、脳死に発展しやすく生存例ではしばしば水頭症を合併する。この疾患は側脳室上衣下、尾状核付近にある胚基質層に分布する細静脈が低酸素に脆弱なために生じる出血性梗塞である。脳室周囲白質軟化が動脈側の障害であるのに対し、脳室周囲の出血性梗塞は静脈性であるのが特徴である。上衣の破綻により出血は脳室内穿破し、脳底部脳槽に進展することが多い。出血性梗塞は白質から流出する延髄静脈が合流してterminal veinに集まる脳室角付近に好発することから、terminal veinの閉塞が静脈梗塞を起こすと考えられている (Volpe 1998, Taylor 1995)。

周産期の橋核や鉤状回におけるpontosubicular neuron necrosis (PSN)は虚血、高酸素血症、低炭酸ガス血症、低血糖などが原因とされており、神経細胞に核の断片化、細胞の萎縮などのアポトーシスが生じグリアの活性化は見られない。Pontosubicular neuronは橋被蓋の網様体や海馬の錐体細胞層などに比べ成熟が遅いものに対して、この部位の脳血管の発達は早く、神経細胞の成熟と血管の発達の不一致が胎児や新生児をPSNにかかりやすくしている。病変部位の周囲には幹細胞に豊富なネスチンが増え

ており、局所の可塑性が活性化されていることが伺える (Takashima 2004-05)。

成熟児の低酸素・虚血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。成熟児の場合、軽度～中等度の低血圧では皮質の壊死からなる傍矢状洞部傷害、癥痕脳回と血管の分水嶺領域の白質の壊死を起こしやすい。出生時の・帯脱出や胎盤早期剥離などの合併症で重度の低血圧にさらされると、基底核、外側視床、海馬、皮質脊髄路の障害が多く、血管の境界領域である大脳皮質や皮質下の白質は概して免れる。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のう胞性脳症になる (Roland 1998)。

2-2 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。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。

びまん性軸索損傷は乳幼児の外傷性脳傷害で重要な病態であり、頭部が急速に加速や減速される時に生じるずり応力の結果起こる。前後の力の直線運動量よりも捻れや回転力の角運動量が損傷として働くことが多い。びまん性軸索損傷自体は必ずしも頭蓋内圧の上昇を伴わない (Lee 1998)。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。びまん性軸索損傷の証明には、死後の標本でβアミロイド前駆蛋白を免疫組織化学的に染色するのが感度の高い方法である (Gleckman 1999, Gorr ie 2002)。

乳児揺さぶり症候群は乳児を過度に揺さぶることにより生じ、びまん性軸索損傷を含めて網膜出血と硬膜下出血が特徴である。解剖学的要因が関係して6ヶ月未満の乳児に多い。虐待が関与していると、虐待による外傷性脳傷害(inflicted traumatic brain injury)と表現されることもある。硬膜下出血に伴う著明な脳浮腫による頭蓋内圧の上昇が脳死の原因となり、顕微鏡的には低酸素・虚血性脳症と同様な所見である。(Geddes 2001)。

外傷性脳傷害の補助診断には、血清や脳脊髄液中の神経特異的エノラーゼ、S100Bタンパク質、ミエリン塩基性タンパク質などのバイオマーカーの濃度測定が有用である。いずれのマーカーも虐待の有無に関わらず外傷性脳傷害で上昇するが、虐待による場合は最高濃度に達するのが遅いものとミエリン塩基性タンパク質のみ初期にすでに上昇しているのが特徴である(Berger 2005)。血清のバイオマーカー濃度が最高に到達するまでの時間が長いほど予後不良とされている(Beers 2007)。

外傷性脳傷害後の二次的脳損傷には、サイトカインの脳内産生を介する神経・炎症機序が関与している。インターロイキン1ベータ(IL-1 β)は神経細胞傷害をもたらすのに対し、インターロイキン6(IL-6)は神経栄養素の生合成を調節することから神経保護的に働く。脳脊髄液の神経成長因子の濃度は外傷性脳傷害後の脳損傷を見る上で有用なマーカーであり、これが上方制御され受傷後48時間のIL-1 β の発現が低いと神経学的な予後は良い(Chiaretti 2007)。

2-3 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が、種々の病型があり症例ごとの鑑別は必ずしも容易ではない。脳症では脳炎と異なり髄液検査で炎症所見は認められない。水口らは急性脳症を3つに分類している(Mizuguchi M 2007)。最初のグループはミトコンドリアの代謝障害によって引き起こされる脳症で、古典的ライ症候群がこれに含まれる。ライ症候群はサリチル酸系製剤(アスピリン製剤)の服用が危険因子となることが判っており、急性脳症以外に肝臓のミトコンドリアも障害され肝の脂肪変性を引き起こす。細胞傷害性脳浮腫をもたらす、著明な脳浮腫から脳死に至ることもある。第二のグループ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脳症である。先天性代謝異常に合併するライ様症候群、出血性ショック脳症症候群(hemorrhagic shock and encephalopathy syndrome; HSE症候群)、急性壊死性脳症がこの範疇に入り、非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAID)が増悪因子になりうる。HSE症候群は乳児に多く、インフルエンザ感染に伴って、発熱、ショック、脳症、下痢、DIC(播種性血管内凝固症候群)、肝機能障害、腎機能障害などの症状を来す。急性壊死性脳症は水口らにより提唱された急性脳症で、本邦と台湾の乳児、小児に多いのが特徴である。原因はよく判っていないがインフルエンザAウイルスを始めとしたウイルス感染後に発症することが多い。発熱、意識障害、痙攣などの

症状を呈し、髄液検査で蛋白が著明に増加していると予後不良である (Mastroianni 2006)。急性壊死性脳症の特徴は両側視床、脳幹被蓋、大脳側脳室周囲白質、小脳髄質などに左右対称性に浮腫性変化と点状出血を来し、二次的に神経細胞やグリア細胞が壊死に陥る。神経病理学的には血液脳関門の局所的な崩壊が認められ、灰白質、白質ともに病変部位に炎症細胞の浸潤はない。肝臓、腎臓にも病変がみられ、血管内皮細胞障害による血管透過性亢進が浮腫や壊死をおこすと考えられている (Mizuguchi 1997)。第3のグループは大脳皮質に局限した浮腫を特徴とする熱性痙攣重積型急性脳症で、両側前頭葉を傷害する乳幼児急性脳症も含まれる。テオフィリンが危険因子とされ、痙攣による興奮毒性と遅延性神経細胞壊死が病態と考えられている。てんかんをはじめとした神経学的後遺症を残すが脳死に発展することはない。

2-4 細菌性髄膜炎

この疾患に関しては2007年に日本神経感染症学会が「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」を出しており、起炎菌、症状、治療について詳細にまとめられている(日本神経感染症学会細菌性髄膜炎治療指針作成委員会編、2007)。1999年～2004年の細菌性髄膜炎全国サーベイランスの結果、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。6歳以降は免疫系が成人に近くなり細菌性髄膜炎の頻度は少なく、肺炎球菌が80%を占めインフルエンザ菌は激減する。本邦では起炎菌として欧米

に多い髄膜炎菌が少ないのが特徴である。

病原菌が中枢神経系に侵入する正確な部位は判っていない。脳脊髄液に移行した起炎菌は毒性因子を産生、放出し、IL-1やTNF- α などの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へ導く (Tunke 1993)。脳浮腫は血液脳関門の透過性亢進による血管原性のものと、好中球や細菌から放出される毒性因子による細胞障害性浮腫の両方が関与している。

細菌性髄膜炎はくも膜下腔を走る血管にも大きな影響を及ぼす。血管炎により狭小化し血栓化した動脈は支配下領域に梗塞を作る。脳脊髄液や血管壁由来の液性因子の放出により血管攣縮が器質的狭窄へ導くこともある (Yamashita 1985)。大きな皮質流出血管や硬膜洞の静脈炎により血栓が生じて、二次的に梗塞を起こすこともある (Fitzgerald 2007)。

細菌性髄膜炎では、頭蓋内圧の亢進や脳血管炎により脳血流が影響を受ける。細菌性髄膜炎で重篤な小児の約1/3で脳血流は減少しており、脳浮腫を伴って頭蓋内圧亢進による脳の低還流圧も関係して予後は悪い (Ashwal 1992)。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 (Roulet Perez 1993)。

3 小児脳死の特性

国の内外を含め、長期に臨床的脳死状態を維持している症例の特徴として、小児に

多いことが挙げられる。問題は、これらの症例の多くは無呼吸テストが実施されていないなど、適切な脳死判定を経ていないことである。本邦では厚生省基準が6歳未満を除外しているために、法的脳死判定に準じた脳死判定が積極的に行われないことも関係している。実際に長期脳死が小児脳死の特徴であるか否かは、脳死判定の検証がなされた上で結論すべきである。一方、適切な脳死判定が下された小児の長期脳死例の報告もある（久保山 2000、松石 2001）。小児は成人に比し基礎疾患が少ないとは云え、脳死後も長期に心機能を維持している要素は何なのか判っていない。長期脳死例では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ている症例も散見される。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。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のかもしれない(McLachlan 2007)。脊髄自発運動が見られるのも小児脳死の特徴である。

表5-1 小児脳傷害の特徴

1. 脳の発達段階により低酸素・虚血に対する選択的脆弱部位がある
2. 未熟な脳は成熟脳に比べ低酸素・虚血に耐性が少ない
3. 新生児の頭蓋は柔軟なために重度脳腫脹による脳幹圧迫が避けられると脳死になりにくい
4. 出生後の時期の脳は興奮毒性傷害にとくに脆弱である
 - ・ NMDA受容体は未熟な脳に多い
 - ・ NMDA受容体は新生児の脳では成人に比し活性化されている
 - ・ 生後1年興奮性アミノ酸受容体は皮質に多い
 - ・ 急速なミエリン化とシナプス形成が虚血に対する脆弱性を起こす
5. 乳児揺さぶり症候群は解剖学的要因により6ヶ月未満に多い
 - ・ くも膜下腔が大きく、揺さぶられることによる脳組織の移動が大きい
 - ・ 髄鞘化が未完成で脳実質の水分量が多い
 - ・ 脳表面の血管構築がよわく、架橋静脈が切れやすい
6. 脳傷害に対する可塑性は必ずしも年齢依存性ではない
 - ・ 皮質傷害で機能回復が最も悪いのは在胎期間の終わりから生後1ヶ月で、最も良いのは1～2歳
7. 長期脳死状態を維持している報告例は小児に多い

長期脳死例で時に下垂体前葉機能の一部残存が認められている。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、CRFは心筋細胞を含めて消化管や胸腺などで発現している(Kiaris 2005, Heldwein 1996)。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。

このように小児では脳死になっても条件が良ければ一定期間生体内のホメオスタシスを維持できるが、外部環境に反応することは全くできない。その意味では脳の機能の末梢組織での代償には限界がある。

新生児では大泉門の開存や骨縫合の離開が容易で脳死に発展する脳幹の圧迫が避けられるために脳機能完全停止の不可逆性を決定するのが難しい。新生児脳死の報告例が少なく、基本的資料に乏しいことが、新生児の脳死判定基準が未だに確立されていない大きな理由である。

- Beers SR, Berger RP, Adelson PD: Neurocognitive outcome and serum biomarkers in inflicted versus non-inflicted traumatic brain injury in young children. *J Neurotrauma* 24: 97-105, 2007
- Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, et al: Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg* 103: 61-8, 2005
- Chiaretti A, Antonelli A, Riccardi R, et al: Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *Eur J Paediatr Neurol*, E pub 2007, Sep 18
- Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22: 487-97, 1987
- Deguchi K, Oguchi K, Matsuura N, et al: Periventricular leukomalacia: relation to gestational age and axonal injury. *Pediatr Neurol* 20: 370-4, 1999
- Fernández González N, Fernández Fernández M, Rey Galán C, et al: Pediatric brain death and donation in Asturias. *An Pediatr (Barc)* 60: 450-3, 2004
- Fitzgerald KC, Golomb MR: Neonatal arterial ischemic stroke and sinus thrombosis associated with meningitis. *J Child Neurol* 22: 818-22, 2007
- 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
- Gleckman AM, Bell MD, Evans RJ, et al: Diffuse axonal injury in infants with nonaccidental craniocerebral trauma: enhanced detection by beta-amyloid precursor protein immunohistochemical staining. *Arch Pathol Lab Med* 123: 146-51, 1999
- Gorrie C, Oakes S, Duflou J, et al: Axonal injury in children after motor vehicle crashes: extent, distribution, and size of axonal swellings using beta-APP immunohistochemistry. *J Neurotrauma* 19: 171-82, 2002
- 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
- Kiaris H, Schally AV, Kalofoutis A: Extrapituitary effects of the growth hormone-releasing hormone. *Vitam Horm* 70: 1-24, 2005
- 久保山一敏、吉永和正、丸川征四郎、他. 300日以上脳死状態が持続した幼児の一例. *日救急医学会誌*11: 338-44, 2000
- Lee TT, Galarza M, Villanueva PA: Diffuse axonal injury (DAI) is not associated with elevated intracranial pressure (ICP). *Acta Neurochir (Wien)* 140: 41-6, 1998
- Mastroianni SD, Giannis D, Voudris K, et al: Acute necrotizing encephalopathy of childhood in non-Asian patients: report of three cases and literature review. *J Child Neurol* 21: 872-9, 2006
- 松石豊次郎、山下裕史朗、市川光太郎、他. 小児の脳死. *小児科*42; 880-7, 2001
- McLachlan EM: Diversity of sympathetic vasoconstrictor pathways and their plasticity after spinal cord injury. *Clin Auton Res* 17:6-12, 2007

- Mizuguchi M: Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a novel form of acute encephalopathy prevalent in Japan and Taiwan. *Brain Dev* 19: 81-92, 1997
- Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichimiya T, et al: Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurologica Scand.* 115(4 Suppl): 45-56, 2007
- Mirza D, Hastings M, Reyes J, et al: Organ donation from children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 22: 475, 2003
- 日本神経感染症学会細菌性髄膜炎治療指針作成委員会編: 日本神経感染症学会診療ガイドライン「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」. *神経治療* 24:3-64, 2007
- Paigi JM, Lopez-Navidad A, Lloveras J, et al: Organ donors with adequately treated bacterial meningitis may be suitable for successful transplantation. *Transplant Proc* 32:75-7, 2000
- Pryds O: Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann Neurol* 30: 321-9, 1991
- Roland EH, Poskitt K, Rodriguez E, et al: Perinatal hypoxic-ischemic thalamic injury: clinical features and neuroimaging. *Ann Neurol* 44: 161-6, 1998
- Rorke LB: Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. *Brain Pathol* 2: 211-21, 1992
- 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
- Stawarn D, Lewison L, Marks J, et al: Brain death in pediatric intensive care unit: incidence, primary diagnosis, and the clinical occurrence of Turner's triad. *Crit Care Med* 22: 1301-5, 1994
- Takashima S, Ichinohe A, Itoh M: Pathogenesis and prevention of pontobulbar necrosis. *Neuroembryology* 3: 42-6, 2004
- Taylor GA: Effect of germinal matrix hemorrhage on terminal vein position and patency. *Pediatr Radiol* 25: S37-S40, 1995
- Tekkök SB, Goldberg MP: AMPA/kainate receptor activation mediates hypoxic oligodendrocyte death and axonal injury in cerebral white matter. *J Neurosci* 21: 4237-48, 2001
- Tunkel AR, Scheld WM: Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 6: 118-36, 1993
- Volpe JJ: Neurological outcome of prematurity. *Arch Neurol* 55: 297-300, 1998
- Yamashita T, Kashiwara K, Ikeda K, et al: Three phases of cerebral arteriography in meningitis: vasoconstriction and vasodilation followed by organic stenosis. *Neurosurgery* 16: 546-53, 1985

第6 小児脳死判定基準の周辺課題
河野 理恵、宮坂 勝之、阪井 裕一、武下 浩

研究要旨 現場で脳死判定を行うということは、検査項目の順に従って各検査を的確、確実に実施することに尽き、その行為は全く医学的なことである。しかし、家族にどのような説明を行い、いつの脳死の診断をはじめめるかについては、医師（医師団）の総合的判断にまつところが大きい。この場合、家族への対応は極めて重要である。それは本来臓器移植とは無関係のことで終末期での対応となる。しかし、日本の場合、臓器提供者となるときに限って法的脳死判定の適応となる。現在、論議となっているのは、15歳未満の子どもの意思表示であり、何歳以上で本人の承諾を必要とするかが議論されている。発達心理学的に学童期で死を理解するようになるとされているが、死の理解とドナーとなってよいということとは、非常に大きな差があり、学校教育での脳死臓器移植にかかわる研究もあり、中学生で臓器提供を希望するものもあるというが、現実にはやってみないと分からない。子供のことを最もよく知っている親（親権者）の同意しかないと思われる。脳死を人の死としない限り脳死判定基準をめぐる周辺課題は複雑になる一方である。

1 死の概念理解

今日までの心理学において、子どもを対象とした「死の概念理解」に関する研究は、生命に対する畏敬の念の教育のため、発達に伴う生と死の概念理解を解明するため、重篤な病気をもつ子どもたちとのコミュニケーション方法を探索するため、少年犯罪の生起要因を探究するためなどの理由から多角的に行われている。それでは、子どもが大人と同じように「死」を理解する年齢は何歳なのだろうか。また、その理解の発達はどのような過程をたどるのであろうか。ここでは、国内外において実施されている子どもに対する「死の概念理解」の研究を文献的に概観しながら、子どもが「死」を理解する年齢、及びその発達過程を把握することを試みる。最後に、子どもを対象とした死の概念理解の研究における「死」の内容について触れることにする。

1-1 国外文献から

古くはNagy (1948) による子どもを対象とした死の概念の発達に関する研究が有名であり、多くの研究で引用されている。その研究では、ハンガリー人の3～13歳の子ども378人に「死とは何か」を文章、絵、面接などで表現させた結果から、子どもにおける死の概念の発達過程を次のような3段階で説明している。まず、5歳以下の子どもは死を取り返しのつかない不可逆的なものとは受け止めていない。次に、5～9歳の子どもは死を偶然の事件と捉えている。そして最終段階の9歳以上になると、子どもは大人と同じように、死は自然の法則によって生起するものであり、不可避であると考える傾向に至る。そして、生命あるものはいずれ活動が停止することを理解し、現実的な死の概念を有するとしている。

また、直接的な死の概念研究ではないが、発達心理学の父と呼ばれるPiaget (1926) は、無生物にも生命や意識、感覚などを認

めるアニミズムという子ども特有の生命観の観点から、生きているものについての概念の発達過程を4段階で述べている。幼少の4～5歳はすべてのものに生命を認める時期、次に、6～7歳は動くものすべてに生命を認める時期、8～11歳は自己の力で動くものに対して生命を認める時期、最後に12歳以上は動物だけに生命を認める時期というものである。生命観の概念は死の概念と表裏をなしていると考えられるため、この研究は子どもにおける死の概念理解の解釈にも十分な示唆をもたらしているだろう。さらにこの結果は、“保存の概念”などの実験結果を基にPiagetが提唱している子どもの認知発達段階（①感覚運動期（2歳まで）、②前操作期（2～7歳）、③具体的操作期（7～11歳）、④形式的操作期（12歳以上））と酷似しており、Koocher（1974）が指摘するように、子どもにおける生と死の概念理解は、子どもの論理的考え方、世界の捉え方などの認知発達段階に比例すると推察される。

加えて、Speeceら（1984）は、1934年から50年間に発表された死の概念に関する文献のレビューを行い、7歳までの多くの子どもが“体の機能停止（例：死んだら人は動かない）”、“死の不可逆性（例：死んだら生き返らない）”、“死の普遍性（例：誰にでも死は訪れる）”という死の概念を理解するようであるとしている。

このように、子どもにおける死の概念理解に関する外国の研究では、子どもたちはおよそ7～9歳で死を大人と同じレベルで理解しているように見受けられる。確かに国外の研究ではそのような年齢で「死」を理解するとされているようだが、生命や倫

理の問題を扱う際には国ごとの宗教観、文化的背景、経済状態などを踏まえることが重要であろう。なぜなら、子どもたちが「死」を見聞したり、直接誰かの「死」を経験したりする際には、彼らの生育している環境の独自性が多分に影響を与えていると推測されるからである。そのため、日本の子どもたちが「死」をどのように理解しているのか明らかにするためには、日本の子どもたちを対象に実施された「死の概念理解」の研究を把握する必要がある。

1-2 国内文献から

近年、日本で行われた子どもにおける「死の概念理解」の研究を概観する。仲村（1994）は、3歳～13歳までの205名の子どもたちに対して個別に面接を行い、「“死”や“死ぬ”という言葉から思い浮かべる言葉を教えてください。」「誰でも人は死にますか」など9つの質問を中心に子どもの死の概念理解についての検討を行った。その結果、3～5歳の子どもたちは、まだ生と死が未分化であり、死の意味そのものが分かっていない段階であるが、6～8歳では、ほぼ死の現実的意味を理解していると結論付けている。また、9～11歳になると「誰でも死ぬ」という“死の普遍性”について全ての子どもが理解していることを明らかにした。

また、佐藤ら（1999）は、凶悪少年事件の増加、家族構成の変化を発端に、現代の社会環境で生きる子どもの生命や死に関する意識及び認識を明らかにする研究を行っている。小学1年生から3年生までの児童629名にアンケート調査を実施した結果、「動物や人間はいつか死ぬと思うか」とい

う“死の普遍性”を問う質問において、小学2、3年生（8、9歳）ではほぼ80%が「動物も自分もいつかは死ぬ」と認識していることが明らかになった。また、この“死の普遍性”は、人やペットとの死別体験を経験している子どもの方が高い認識率を示していた。佐藤らはこの研究でのすべての結果を踏まえ、子どもにおける死生観の教育は小学3、4年（9、10歳）が適切であると指摘している。

この他、岡田（1990）は小児ターミナルケアの側面から、Piaget（1926）の認知的発達理論に基づき小学1～6年生 69名を対象に死の概念の発達研究を実施した。その結果、「死んだ人間はお腹が空くか」「死んだ人間は目を開ければ見えるか」などの“死の不動性”を問う項目において、前操作期段階（4～7歳）ですでに7割の子どもたちがこれを理解していることを明らかにした。同様に、「死んでもまた生き返ることができるか」などの“死の不可逆性”を問う項目においても、前操作期段階ですでに7割の子どもたちがこれを理解していると述べている。さらに、「人間には、死ぬ人と死なない人がいるか」などの“死の普遍性”を問う項目において、前操作期段階（4～7歳）では5割、具体的操作期（7～11歳）では約8割の子どもたちから「はい」という回答が得られている。これらの結果を踏まえ、学童期における小児の死の概念発達は全体として認知的発達に伴っており、前操作期段階から具体的操作段階で発達を遂げていることが明らかにされている。概して、具体的操作期になれば、人間の死という概念が確立しているのではないかと推察される。

津野ら（2002）は、子どもにおけるいのちの教育の観点から、小学校3～6年生90名に対して、生と死の概念の認識とその発達過程の検討を行った。当初、津野らは3年生ではまだ死ということがよくわかっていないのではないかという疑問をもって研究に臨んだ。しかしながら、3年生で死やいのちについて真剣に考えようとする姿が見られており、いのちの授業への学習意欲も高かったという結果が得られた。そのため、3年生（9歳）は死を学ぶのに適した年齢であるとみなしている。

加えて、すべての生命に死が訪れるという“死の普遍性”と死ねば生き返ることはできないという“死の非可逆性”について子どもの概念発達を検討した高木ら（2005）は、小学1年生から中学2年生までの3719名を対象として研究を行った。その結果から、死の普遍性と絶対性の理解は7歳で深まり、9歳以降で認識が確立すると結論づけている。

このような日本における子どもを対象とした死の概念についての研究を藤井（2002）は“体の機能停止”“死の不可逆性”“死の普遍性”“死の原因”“死後観”という構成要素ごとにまとめ、報告している。その結果、日本においては、ほぼ7歳頃になると死の概念を理解すると解釈され、国外の文献をもとに、重篤な病気の子どもたちは同年齢の健康な子どもよりも年少で死を理解することも記載している。

これに関連して、国外と国内の子どもにおける死の概念の研究を概観した高柳ら（2003）は、10歳頃から大人とほぼ同じ死の概念をもつようになるとみなしている。

このように日本における子どもを対象と

した死の概念研究を概観していくと、およそ7歳くらいから死の理解が始まり、10歳前後で大人と同じような概念に達すると解釈される。しかしながら、35名の幼児を対象にした竹中ら（2004）の研究では、“死の不動性”は4歳7ヶ月から、“死の不可逆性”は3歳9ヶ月から、“死の普遍性”は4歳3ヶ月から理解し始めているという結果もあり、かなり幼少の子どもでも「死」についての理解は始まっている可能性も指摘されている。また、病気で入院している子どもたちの中には、3歳10ヶ月という年少児でさえも死の不安を口にすることがあるという。また、仲村（1994）が述べるように、家族や身近な人の死を体験した子どもたちは、死について考える比率が高くなるようである。そのため、子どもが死の概念を理解する一般的な年齢はあるものの、その子どもがおかれた状況によって、死の概念理解の年齢が年少になる場合があることも同時に認識しておく必要がある。

1-3 子どもが脳死を理解できるか

これまで述べてきた国外、国内の子どもに対する「死の概念理解」の研究のほとんどで扱われてきた「死」の内容は、病死や事故死のようないわゆる「一般的な死」の形態を想定していたと考えられる。なぜなら、そのような死は家族やペットに生じうる死の形であり、テレビやゲームなどで見聞できる身近な死の形だからである。

しかしながら、「死」には様々な形態がある。その特殊な死の形態の1つは「脳死」であろう。この「脳死」は、脳の全機能が失われているものの、人工呼吸器で呼吸がひいては循環が維持されている状態で

ある。このような状態はかなり特別なものであるため、これまでの子どもにおける「死の概念理解」の研究で取りあげられることはなかった。大人でも脳死の正確な理解は容易でないから、学童期の子どもが理解できるとは思えない。子どもに死とは何かを理解させ、いのちの大切さを教育する試みは大切である。

中学校3年の総合学習で脳死臓器移植に関する教育を行っている星井ら（2007）によると、講演後のアンケートに対し87%が臓器移植に賛成し、42%が臓器提供を行うとし、62%が脳死を死とすると回答したという。もっとも中学校教科書にはドナーカードの記載があるので移植を全く知らなかったわけではない。これらの数値は健康な子どもに対する授業の後なので、そのまま実際の移植に結び付けることはできないが、この種の研究者は死の学校教育の重要性を指摘している。脳死臓器移植に関する子ども（小中学生）や保護者の意識調査を行った報告をみると、脳死臓器移植に関する死の教育は学校、家庭、地域社会が関与すべきで、この場合、子どもの死に対する不安や恐怖心に配慮し、生きることの意味や希望・夢といったポジティブな意思や感情を育てることを目標に含める必要があるとしている（山崎 2001）。わが国で比較的なおざりにされてきたいのちや生きることの大切さを、死を通して教育することは、脳死臓器移植の理解に役立つであろう。

1-4子どもの意思表示

小児の脳死臓器移植に関連して、ドナーとなる子どもの意思表示が問題となっている。日本小児科学会の調査によると、子ど

もの死の理解は大人が想像するよりも低い年齢で可能であると思われる。このことに関係して子どものドナーの場合も、6～12歳なら本人の意思を確認すべきであるとする論議がなされた（森岡、杉本の論文インターネット）。そのためには死の教育が重要であると述べられている。しかし、これは健康な子どもに対して脳死にいたったときに他の子どもを助けるために臓器を提供するかどうかの話である。子どもに対して積極的に「脳死」という言葉を提示した上での「死の概念理解」ができるか否かの問題であろう。

子どもの権利条約にみるように、小児の自由な意思を尊重することが基本的重要性を持つことに誰も異論はない。しかし、何歳の小児で、死や臓器移植を理解できるかについては直接的にせよ間接的にせよ極めて難しい問題である。年齢区分よりも家庭環境、教育環境、成熟度が大きな決定因子になると思われる。発達心理学では、7歳までの大部分の小児が死の三大要素である不可逆性、機能消失性、普遍性を理解しているといわれるが意志力となると問題はもっと広い視座を必要とするであろう。

点滴や静脈穿刺の説明とは違って、今、健康な小・中学生に脳死になった場合にドナーとなるかどうかを移植のことまで説明して同意を得ることなどは不可能である。それではどうすればよいか、親権者の同意による以外にないと思われる。成人ですらドナーが少ないので、子どもの場合はさらに困難を伴うことは当然である。

2 子どもの終末期医療と脳死判定

2-1救急医療における「終末期」

終末期とは突然発症した重篤な疾病や不慮の事故などに対して適切な医療の継続にもかかわらず死が間近に迫っている状態で、救急医療の現場では以下1)～4)のいずれかのような状況を指す（日本救急医学会 2007）。

なお、以下1)～4)の判断については、主治医と主治医以外の複数の医師（以下、「複数の医師」という）により客観的になされる必要がある。

すなわち、死が間近に迫っている状態で、

- 1) 不可逆的な全脳機能不全（脳死診断後や脳血流停止の確認後なども含む）と診断された場合
- 2) 生命が新たに開始された人工的な装置に依存し、生命維持に必須な臓器の機能不全が不可逆的であり、移植などの代替手段もない場合
- 3) その時点で行われている治療に加えて、さらに行うべき治療方法がなく、現状の治療を継続しても数日以内に死亡することが予測される場合
- 4) 悪性疾患や回復不可能な疾病の末期であることが、積極的な治療の開始後に判明した場合

脳死は1)の状態では終末期にあるといえる。しかし、問題は長期脳死例であり、且長期化の傾向をたどると、比較的安定した状態となり、肺炎などで急性に全身状態が悪化しない限り終末期とはならない。日本医師会が定義する終末期の類型のいずれにも当てはめることも難しくなる（日本医師会 2007）。

2-2 小児集中治療の立場から

小児集中治療とは、重症の小児患者に対して呼吸循環管理を中心とする全身管理を行いながら、病院の総力を結集して患者の診療と家族のケアを行う医療である。ここで留意すべきは、小児集中治療には一般小児集中治療と新生児集中治療と二つあることで、両者の間には診療体制に若干の差がある。その差の原因は、新生児集中治療が未熟性への対応を旗頭にしているところにあると思われる。日本では新生児集中治療が著しく発展してきたのに対して、小児集中治療はまだ揺籃期にある。厚生省研究班小児基準では12週未満を除外しているので新生児は問題にならないが、一般小児集中治療が整備されていないことと、小児脳死の研究班が全国的に小児脳死の症例を調査したときに症例の蒐集が容易でなかったこととは無縁でないと考えられる。

不幸にして小児が現在実施可能ないかなる治療をもってしても回復不能な重症脳障害から脳死状態に至った場合、小児集中治療に従事する医療者がまず最初に行うべきは、脳死の診断を行い、集中治療を継続することが患者や家族の利益になるのか否かを自らに問うことであろう。呼吸・循環管理が大きく進歩した現在、集中治療の現場において日常頻繁に遭遇する「どこまで治療を行うべきか？治療により患者の得られるものは何で、失うものは何か？」という問題を討議すべきである。このことは成人の脳死の場合も同じであるが、小児集中治療では高度先進医療の側面とともに患者、家族の精神面のケアが重要視され、“High Tech, High Touch”といわれていることを脳死判定者はもちろんのこと、広く移植

にかかわる医療者すべてが認識しておく必要がある。

国立小児病院小児ICUは1994年10月に設立され、年間300人弱の入院があり死亡率は7.3%である。昨年(2006)の死亡時の状況をみると、手術直後に死亡した(手術死)3名を除く14名の死亡患者のうち、死亡時に心肺蘇生を行った患者はわずかに2名で、他の12名は延命医療を行わない(withholding)か、または呼吸循環の維持を中止した(withdrawal)症例である。この間の看取りについては家族の同意の下にきわめて慎重に行われている。小児集中治療では、このような基本的姿勢に立って小児の脳死臓器移植を論じる必要がある(阪井1992,1999)。

小児脳死には成人と同様に二つの問題が付きまどっている。一つは脳死の診断方法であり、生後12月未満では特に観察時間を長くとるか、補助検査を必須とするガイドラインが多いように思われる。他の一つは“自然”に呼吸が停止することを不可能にしている集中治療において、医療側や家族が死は何時かを定めるのを助けるという重要な哲学的問題である(Wolfgang 2001)。ここでは臓器移植は一義的ではない。ただ、救命救急領域における終末期医療の中で一つのオプションとして提示し、高率の臓器提供が行われているという事実がある(鹿野 2006)。このようなことが小児で行えるかどうかは判らない。医療側と家族との間にゆるぎない信頼関係がなくては不可能である。家族が将来性のある最愛の子どもの脳死を死として受け入れ難いのは当然で、医師、看護師にとっても若い命であるが故に成人の場合よりさらに受け入れ難いものがある(Wolfgang 2001)。

引用文献

- 藤井裕治：子どもが考える「死の概念」の発達．ターミナルケア 12: 88-92, 2002
- 星井桜子, 森田研, 荒木義則：脳死と臓器移植についての学校教育が子どもの意思決定に与える影響．日本小児科学会雑誌 111:365, 2007
- 鹿野恒, 山崎圭, 佐藤朝之, 遠藤晃生, 佐藤真澄, 牧瀬博, 大宮かおり, 菊池雅美, 小野美和子, 中山久枝：救命救急領域における終末期医療のなかでのオプション提示．脳死・脳蘇生 18:74, 2006
- Koocher GP: Talking with children about death. Am J Orthopsychiatry 44(3): 404-11, 1974
- Nagy M: The child's theories concerning death. Journal of Genetic Psychology 73: 3-27, 1948
- 仲村照子：子どもの死の概念．発達心理学研究 5: 61-71, 1994
- 日本医師会「第X 次生命倫理懇談会」：終末期医療に関するガイドライン．2007
- 日本救急医学会「救急医療における終末期医療のあり方に関する特別委員会」：救急医療における終末期医療に関する提言（ガイドライン）．2007
- 岡田洋子：学童期にある小児の死の概念発達に関わる要因の検討．天使女子短期大学紀要．11: 21-36, 1990
- Piaget J, 大伴茂（訳）：児童の世界観，同文書院，東京，1926
- 阪井裕一，宮坂勝之：Pediatric ICU の必要性．小児科診療55: 578-83, 1992
- 阪井裕一：小児ICUと救急医療システム．日本医師会雑誌 122: 1357-60, 1999
- 佐藤比登美, 齊藤小雪：現代の子どもの死の意識に関する研究．小児保健研究 58: 515-526, 1999
- Speece M. W, & Brent S. B: Children's understanding of death: A review of three components of a death concept. Child Development 55: 1671-86, 1984
- 高木慶子, 近藤靖宏, 原実男, 宮先啓子, 山下文夫, 西本義之, 赤澤正人, 伊藤博, 伊藤玲子, 服部洋介, 古田晴彦, 松本信愛：子どもの成長に寄与する, 「いのち」の教育のあり方（子どもの死生観についての発達段階に関する意識調査）ヒューマンケア実践研究支援事業研究成果報告書 2005, 109-132.
- 高柳奈, 辻尾佳澄：犯罪によってきょうだいと死別したこどもの人間的成長をどう支援するか．関西学院大学社会学部紀要 95: 255-68, 2003
- 竹中和子, 藤田アヤ, 尾前優子：幼児の死の概念．看護学統合研究 5: 24-30, 2004
- 津野博美, 石橋尚子：子どもの生と死の認識といのちの教育．子ども社会研究 8: 23-39, 2002
- Wolfgang W: 小児における脳死の概念と生理学的な診断(Concept and physiological Diagnosis of brain death in children).小児の脳神経 26:301, 2001
- 山崎裕二：三鷹市・武蔵野市の小中学生及び保護者の脳死・臓器移植に関する意識調査．日本赤十字武蔵野短期大学紀要 14:107-119, 2001

第7章 脳死判定基準の検査項目
石田 和慶、村川 敏介、武下 浩

脳死判定基準について世界的に広く容認されている考えは、本報告書で述べたような脳死といわれる状態が臨床的に存在するという事実である。その状態は臨床的に行い得る神経所見と無呼吸テストで診断できる。脳幹反射は基準によって差があるが、それぞれの重要度には差がない。可能な限り施行すべきであるが、もし、顔面外傷などで実施が不可能なときは補助検査を併用する。問題になるのは、無呼吸テストの施行が難しいときで、検査の理論的背景は全く違うが脳幹を含む脳循環検査をする以外にないであろう。わが国では法で定められた検査を施行しなければならないが、脳幹機能検査の一部が欠けるときの対応ができないところに問題がある。補助検査を含めた医師（医師団）の総合診断による判定ができないことは改善が望まれる。世界的にみても不思議がられる点で、外国からみると日本の医師は信頼されていないのではないかという意見が多い。

1 深昏睡

不可逆性昏睡はすべての基準に共通している。しかし昏睡（coma）とあるだけで内容の明確でない基準もある。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の小児版があるが、「深昏睡」については成人と同じなので、特に変更の必要はない。

昏睡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、角膜反射は綿棒先で刺激して角膜反射、下顎反射の消失を確認し、上眼窩縁、爪床、側頭下顎関節レベルの結節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必要がある。これらで反応があってはならない。運動反応を検査するとき、Lazarus sign で代表されるような自発運動や誘引と思われるものがあって起こる運動がみられることがある。これらは後述するが脊髄由来である。また、筋弛緩薬が使用されていると運動反応は減退する。下顎反

射はかつて厚生省基準を作成するときに予備的調査の項目に入れてあったが、使用される頻度が少なかったので削除された経緯がある。

昏睡に関して、厚生省判定基準では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。しかし、新生児、乳児期前半の小児で、皮膚知覚、視覚、聴覚刺激（刺激は月齢の高いものと同様でよい）を行って、完全な無受容性、無反応性の確認を行うことは容易でない場合がある（Ashwal 2006）。もし、少しでも診断に不安があれば、脳波、脳循環検査が必要である。この点については厚生省研究班小児基準では脳波を必須としている。

2 脳幹反射

脳幹機能の指標として反射は重要である。厚生省基準では、対光反射、角膜反射、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。小児基準でも成人と同様の反射があげられているが、米国基準