

3 ドイツ、カナダ、スイスの基準

3-1 ドイツの基準

編集責任者の告示：連邦医師会 連邦医師会の学術的助言

脳死判定基準（第3版1997年）臓器移植法による補足を含む（Deutsches Ärzteblatt 1998；95(30)：A-1861-8

前書き

1997年12月1日に施行された臓器移植法により連邦医師会は多くの新たな課題に直面した。

連邦医師会は、第16章第1節第1項により、第3章第1節第2項による死の判定基準における医学的知識の水準と、第3章第2節第2項による大脳、小脳、脳幹の全ての機能の不可逆的喪失の判定についての手順を設定している。

第5章第1節は、1997年に連邦医師会の学術的助言によって公表された“脳死の判定基準”第3版の正式な補完事項を必要としている。挿入した文は、それぞれの段落の中で太字印刷によって分かりやすく示されて

いる。

序文

以下の指針は、脳死の判定に責任を負う医師にとって、義務を負うことになる決定の根拠となるものである。

脳死によって、自然科学上—医学上、人の死が判定される。死の外見上の確実な徴候が医師によって判定されれば、それによって脳死も証明される。

意識消失（昏睡）、脳幹反射消失と呼吸停止（無呼吸）という前提条件、決められた観察時間または適切な補完検査により、医師は正確に脳死の判定を行い記録する。

集中治療病棟においては、脳死は機器による補完的診断法を用いなくても診断できる。小児期における特殊性については第4節中に、一次性テント下病変の特殊性については注6に記述している。

定義；診断

脳死は、大脳、小脳、脳幹の全ての機能の不可逆的喪失として定義づける。その際、呼吸、心臓と循環機能は人工的に維持されている。

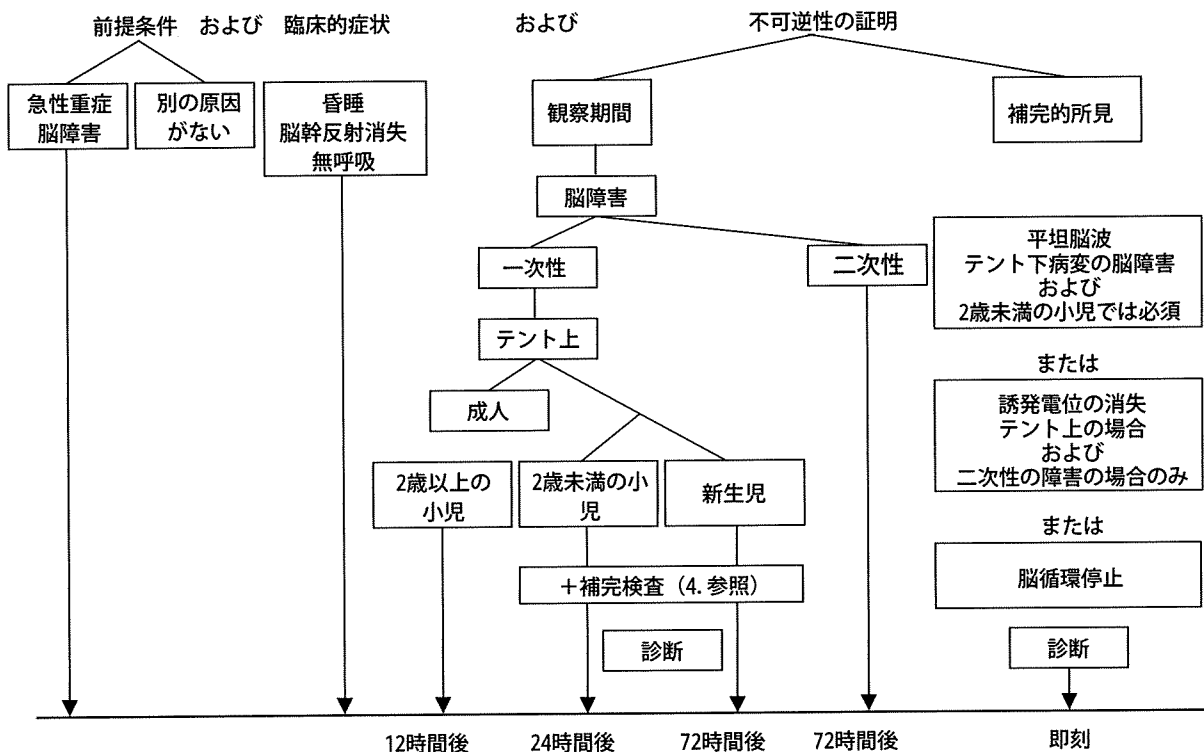


図 脳死—診断

脳死の診断には、

- ▶ 前提条件を満たしていること
- ▶ 臨床的徴候 意識消失（昏睡）、脳幹反射消失、呼吸停止（無呼吸）の判定
- ▶ 臨床的欠損症状の不可逆性の証明

診断の手順は、図を参照

1. 判定に際しての前提条件

1.1. 急性かつ重症の一次性または二次性脳障害が存在すること

一次性脳障害では、テント上とテント下障害とを区別する（注1）。

1.2. 検査期間中に脳機能消失の可能性のある原因または付随する原因の除外

中毒、中枢神経作用薬、筋弛緩薬、一次性の低体温、循環ショック、内分泌性、代謝性、または、炎症性疾患の際の昏睡の除外（注2）。

2. 脳機能消失の臨床的徴候（注3aと3b）

2.1. 意識消失（昏睡）；

2.2. 散瞳薬なしに両側の対光反射の消失-完全瞳孔散大まで；

2.3. 眼球頭反射の消失；

2.4. 角膜反射の消失；

2.5. 三叉神経領域の痛覚刺激に対する反応の消失；

2.6. 咽頭および気管反射の消失；

2.7. 自発呼吸の消失（注3b）；

その他の神経学的および植物的症候を考慮しなければならない（注4）。

前提条件（1を参照）を満たし、かつ必要とされる全ての臨床的徴候（2を参照）を満たしていることを、二人の認定医（注5）が各々個別に判定、記録しなければならない。

3. 臨床的欠損症状の不可逆性の証明

一次性テント上または二次性脳障害の場合に臨床的欠損症状の不可逆性を、

▶ 測定時間中にさらに臨床的観察を行う（3.1.を参照）、

▶ 補完検査を行う（3.2.を参照）、のいずれかで証明しなければならない。一次性のテント下脳障害の場合には、脳死は、まず平坦脳波または脳循環停止で判定される（注1参照）。

3.1. 観察時間

脳死の不可逆性は、臨床的欠損症状が、

▶ 成人と2歳以上の小児の場合、一次性脳障害では12時間以上、二次性脳障害では3日以上、経過して変化がないと確認されたときに初めて証明される（2を参照）。

3.2. 補完検査

補完検査だけでは、脳機能消失の不可逆性を証明できない。臨床的欠損症状の不可逆性（2を参照）は、経過観察による以外に

- ▶ 平坦脳波
- ▶ 誘発電位の消失
- ▶ 脳循環停止

のいずれかで、代わりに証明される。

3.2.1 脳波

脳波の標準誘導で平坦脳波を示せば（注6）、脳機能消失の不可逆性はさらなる観察時間なしに判定できる。

3.2.2. 誘発電位

一次性テント上および二次性脳障害の場合には、一定の条件下で短潜時聴性脳幹

反応(FAEP)または体性感覚誘発電位(SEP)で脳および高位脊髄成分、脳内成分の消失が認められたら、観察期間を延ばさなくても脳機能消失の不可逆性を証明できる(注7)。

3.2.3. 脳循環停止

脳循環停止は、十分な血圧のもとで、超音波ドプラー検査または脳血流シンチグラフィにより証明される(注8)。脳循環停止の証明があれば、脳機能停止の不可逆性はさらなる観察期間なしに判定できる。

脳障害の種類を診断、あるいは治療法の決定のために行われる選択的血管造影(注8)で脳循環停止が証明されたら、脳循環停止の不可逆性はさらなる観察期間なしに判定できる。

脳の全機能が不可逆性に消失しているにもかかわらず、大きな開放性頭蓋骨-脳外傷や、二次性脳障害で頭蓋内圧が著しく上昇しないときには脳循環は部分的に保たれうる。その場合は、脳機能消失の不可逆性は経過観察によるか、神経生理学的所見により証明されなければならない。

4. 2歳(の誕生日)までの小児の場合の特殊性

未熟児(最終月経後37週未満)：指針の根拠となっている脳死判定の概念は今まで適用されていない。

満期産新生児(0~28日)、乳児(29~365日)、2歳(の誕生日)までの小児(366~730日)：1.の前提条件、2.の臨床的欠落症状が適用される。臨床的欠損症状の観察時間は、その原因に関係なく、

- ▶ 満期産新生児では最低72時間、
- ▶ 乳児と小児では最低24時間である。

臨床的欠落症状の不可逆性は、

- ▶ 平坦脳波(注6)、
- ▶ 短潜時聴性脳幹反応(FAEP)(注7)、
- ▶ 経頭蓋超音波ドプラー検査による脳循環停止(注8)

のうちの2つの検査をその都度追加的に実施する場合にのみ証明される。

血流シンチグラフィは、補完検査として一度だけ、欠落症状についての2回目の臨床的判定後に実施される。

臨床的欠落症状の不可逆性の証明についての文献報告は、脳波を使う場合と比較して、今までに極僅かしかなく、

- ▶ 6カ月児において、FAEPまたは経頭蓋超音波ドプラー検査を用いるもの、
- ▶ 1カ月児において、血流シンチグラムを用いるものだけである。

注1：脳障害の種類

一次性脳障害とくに頭部外傷、頭蓋内出血、脳梗塞、脳腫瘍、急性閉塞性水頭症は、直接かつ形態的に傷害を与える。一次性テント下病変では一連の徴候の特殊性から、平坦脳波(注6)または脳循環停止(注8)の証明を必ず行わなければならない。

二次性脳障害は代謝性変化により間接的に脳に傷害を与え、低酸素血症や心原性の循環停止、長期にわたるショックなどの結果生じる(注解を参照)。

注2：限定的な前提条件

既往歴と所見から、1.2.に記載された要因のいずれでも観察時点で欠損症状を説明できないことが保証されなければならない。欠損症状との関連において持つ中枢神経作用薬の重要さは、

- ▶ 投与された薬剤と投与以前にあった所見との関係、
- ▶ 解毒薬の作用、
- ▶ 脳血流検査

によって評価される。
ここで論じている脳障害では、現在のところ一定の所見に対する薬剤の影響に関して、ほとんどの中枢神経作用薬で濃度と作用の関係はない。疑わしい場合には、脳死診断の中で、脳循環停止が証明されなければならない。

注3a：昏睡と脳幹反射消失の検査

ここで云う昏睡レベルとは、繰り返し適切な痛覚刺激を与えても閉眼状態で他の脳の反応がない意識消失として定義づけられている（注4）。

眼窩上神経起始部の強い圧迫または鼻粘膜への痛覚刺激によって運動性反応や自律神経反応も生じない（注意：頭蓋骨損傷）。

眼球頭反射では急速に受動的に頭部を横に回旋すると（注意：頸椎不安定性）、正常でみられる眼球の反対側への運動（人形の目現象）が失われ、他のあらゆる眼球運動も消失する。代わりに、両側の冷水による前庭反射を実施してもよいが、その場合にもあらゆる眼球運動が消失しなければならない。左右に水を注入する間隔は5分である。

咽頭を何度もヘラで触ることによる咽頭反射や、気管チューブの中に気管分岐部まで到達するカテーテルを使って刺激を与える咳反射テスト。

注3b：無呼吸テスト

無呼吸テストは、脳死判定には必須である。無呼吸テストは、高二酸化炭素血症の生理学的作用にもとづき、脳機能消失の最後の臨床的検査としてまず実施してよい。今まで健康であった人が、 $\text{PaCO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ で自発呼吸が出現しないときには、中枢性呼吸停止とみなされる。少なくとも60mmHgの高二酸化炭素血症は、人工呼吸器を外すか、または低換気による酸素・ガス交換障害によって作ることができる。十分な酸素化は気管内部への酸素吹送法または十分な酸素での人工呼吸によって保証されなければならない。

心肺疾患が基礎にあって二酸化炭素分圧 $\geq 45\text{mmHg}$ で順応している患者では、無呼吸テストのために普遍的に認められる値は存在しない。これらの場合、脳幹の機能消失は、追加的に装置を用いた検査によって裏

付けられなければならない（3を参照）。胸部外傷または類似の外傷のために無呼吸テストが行えない場合にも、このことはあてはまる。無脳症の場合にも、脳死診断学の範囲で呼吸停止が証明されなければならない。

注4：その他の神経学および植物的徴候

脳死において体循環と呼吸とが保たれていれば、脊髄反射と四肢の運動（例えば、Lazarus徴候）、脳神経の末梢の一部の伝導性や顔面筋の筋電図上での末梢性興奮と自発放電は一過性に維持されるか繰り返される。脳幹を経由する瞬き反射（睫毛反射）は、臨床的に脳幹反射の消失とともに消失する。血圧上昇や発熱による診断上の制限は判っていない。脳死の始まりとともに、環境温や呼吸する空気の温度に応じて、体の深部温は低下する。尿崩症になる時点はさまざまであるが、尿崩症がないからといって脳死の診断は除外されない。

母親が脳死になっても妊娠の継続は阻害されない。妊娠は、内分泌的に胎盤によって維持され、母親の脳によって保たれるものではない。

注5：二人の検査者における資格要件

脳死を判定し記録する二人の医師は、“追加教育内容についての指針”により、高度脳障害患者の集中治療における複数年の経験がなければならない。

脳死は、最終的に改善できない心臓と循環の停止後に、認可された医師により、外見上確実な死の徴候（例えば、死斑、死後硬直）で間接的に証明することができる。

注6：脳波検査

脳波は、ドイツ臨床神経生理学会の指針に準拠して導出され、これに習熟した医師によって監督、判定されなければならない。①記録は、30分以上連続して、申し分なく判読可能で、アーチファクトが少ないこと②皿電極または針電極で導出。針電極は、分極の影響を示すことがあるので、アンプと電極の組み合わせから技術的に安定した脳波導出がほどよく長い時間にわたり保証されなければならない。

③電極は、10:20電極法に従って装着すること。導出プログラムは、例えば、Fp1-C3、

F3-P3などのように、2倍の電極間隔での計測も含まなければならない。参照記録を伴うデジタルシステムでは、描出のために上述の推奨を考慮したプログラムが用いられなければならない。

④電極間抵抗は1kΩから10kΩの間で、できるだけ等しく低くなければならない。抵抗の測定は、基準電極と接地電極を含むこと。抵抗値は初めと終わりに書類に記録する。1kΩ未満の抵抗は、液体や電極・ゲルブリッジによって引き起こされる。

⑤記録は、標準フィルターの調整：下限周波数0.53Hz（時定数0.3秒）、上限周波数70Hzで、急傾斜のフィルター側面を持つデジタルシステムの場合、それに応じてより高い周波数域で記録する。より低い周波数の検出のために、0.16Hz以下の下限周波数域（時定数1以上）で、10分以上記録されなければならない。

⑥導出は、5または7μV/mmの感度で開始しなければならない。評価するにあたって基礎となる30分以上の断片的脳波を、より高い感度で、部分的には2μV/mm以上の感度で記録する。デジタル脳波技術では、2μV/mmの分析での評価が可能だろう。装置の調整は、予想される信号の振幅の高さに応じた信号で、例えば、2μV/mmの感度では20μVで導出しなければならない。この単位信号は、導出の開始時と、変更ごとに、終了時に、記録しなければならない。相応に小さい単位信号が使用できなければ、標準の調整で単位信号を記録するとともに感度変更をしたことをその都度記録する必要がある。

⑦脳波装置の雑音レベルは、2μVまで脳波電位を確実に区別できるほどに低くなければならない。

⑧導出はEEG導出8チャンネル以上で行うこと。心電図によるアーチファクト以外のものを確実に同定して、脳波と区別しなければならない。

⑨導出開始時に、個々のアンプの性能を（電極を触れることにより生じる）アーチファクトの分析により調べる。

注7：多モダリティー誘発電位

この検査は、ドイツ臨床神経生理学会の指針に準拠して、この方法に習熟した医師により行われ明確に記録されなければならない。

ない。

以下の短潜時聴性脳幹反応の基準（FAEP-Muster）によって、一次性テント上および二次性脳障害の場合には、前提条件によって臨床的欠損症状の不可逆性を証明できる：

▶ 全成分の最終的に両側の消失を伴う波形の進行性の連続的な消失、

▶ 片側または両側のI波またはIおよびII波が保たれていて、III-IV波の進行性の連続的な消失、

▶ 孤立性に保たれたI波またはIおよびII波

刺激：

検査した刺激極性、メーカーによって指定された周波数帯を持つ保護されたヘッドホーン（代わりに空気圧式のヘッドホーンを使用する場合は、ゴム管の中の経過時間で潜時を補正しなければならない）。

▶ クリック刺激100μ秒の持続、刺激頻度10-15Hz、奇数の反復割合（ungerade Wiederholungsrate）。

▶ 陰圧および陽圧刺激は別々に伝え貯蔵される；これが技術的に不可能であれば、陰圧刺激のみが用いられる。

▶ 音圧95dB HL；反対側の耳には、クリック音圧より30dB低く流される。

分析時間：

10m秒、アーチファクトの区別のためには、（50Hz）20m秒。

フィルター調整：（6dB/オクターブフィルターの際に）：下限周波数100-150Hz、上限周波数3000Hz。

電極位置：

頭頂（Cz）、同側の耳朶あるいは乳様突起に基準電極（針電極での導出の際に、耳道からI波をよりよく同定する）

電極：

皿電極または針電極。電極抵抗は5kΩを超えてはならない。

加算平均：

1000 - 2000。

各測定で波形に再現性があるかを証明するために、少なくとも1回は反復しなければならない。

効果的にアーチファクトを減らすように注意すること。

高位脊髄の体性感覚誘発電位（SEP）は、頭側から尾側に進む循環停止に対応して、

必ずしも同時ではないが、脳波や短潜時聴性脳幹反応とともに消失する。頸髄障害がなければ一次性テント上および二次性脳障害の場合、前提条件により以下のSEP基準（SEP-Muster）で臨床的欠損症状の不可逆性を証明できる：

▶ Fzを基準として、皮質の一次成分の消失の際に、N13成分の消失（第2頸髄以上と推測できる）

▶ 頭蓋外の基準電極と体性感覚野からの導出では、遅くともN11/P11成分の後で一連の遠隔電場電位の障害

刺激：

矩形波刺激、持続時間0.1 - 0.2m秒、周波数3 - 5Hz、刺激強度2 - 3mAで、運動神経の上で陰極を近位に

分析時間：

上肢の神経刺激の場合には40 - 50m秒、刺激に対する反応が足りないときには2倍にすること。

フィルターの調整（6dB/オクターブフィルターの場合）：

皮質SEPの下限周波数5 - 10Hz、脊髄SEPでは20 - 50Hz；上限周波数は1000 - 2000Hz。

電極位置：

基準電極Fz：Erbの点、椎骨棘突起C7およびC2、皮質C3'、C4'；

基準電極手：C3'、C4'。

電極の種類：

皿電極または針電極。電極抵抗は5kΩを超えてはならない。

加算平均：

512 - 2048。

少なくとも1回は反復する。

効果的にアーチファクトを減らすように注意すること。

注8：脳循環停止

不可逆性の脳機能喪失は主に脳循環停止の結果である。しかしながら、重症の開放性の頭蓋 - 脳外傷の場合や、ごく稀に二次性の脳障害で頭蓋内圧上昇が脳循環停止に至らない程度であっても脳循環停止が起こることがある。この場合には、脳機能停止の不可逆性は、経過観察または神経生理学的所見によって証明しなければならない。

経頭蓋超音波ドプラー検査：

この方法に専門的に習熟している検査者

によって、脳底動脈の経頭蓋超音波検査と頭蓋外の脳を栄養する動脈の検査により証明される。脳循環停止は、以下の所見の一つが30分以上の間隔で2回以上の検査で両側性に得られれば証明される：

①順行性と逆行性の成分、あるいは50cm/秒未満の小さな収縮早期の頂点を伴う二相性の血流（振動性の血流）、それ以外として中大脳動脈、頭蓋内内頸動脈、その他の描出しうる頭蓋内の動脈と頭蓋外の内頸動脈と椎骨動脈で収縮期および拡張期血流のないこと

②脳底動脈の経頭蓋超音波検査で血流信号がないこと、これは同一検査者が、以前に明らかに描出した頭蓋内血流信号の消失を証明し、同じく頭蓋外の脳を栄養する動脈で脳循環停止が証明できる場合にのみ、脳循環停止の確かな所見として証明されうる。

脳血流シンチグラフィ：

診断の確実性には、テクネシウム99m-ヘキサメチルプロピレンアミノキシム（HMPAO）のような放射性薬剤が用いられなければならない。

静的シンチグラフィでは、親水性の放射性同位元素が何時間以上も脳に取り込まれ保持されるので、濃度によって組織血流が把握される。薬理作用や代謝によって放射性薬剤の取り込みがないことはあり得ない。

シンチグラフィでの脳死の判定基準は、脳血管と脳灌流と脳組織への蓄積が描出されないことである。シンチグラフィは、いろんな断面で行わなければならない断層撮影法を用いてもよい。放射性薬剤の1回投与で、まず腹側の大きな頭蓋内血管が描出され、次いで組織血流の検出のための静的シンチグラフィとなる。

品質管理は、*in vitro*で薄層クロマトグラフィを用いて、印をつけた量（可能な限り90%以上）の測定で行う。さらに、*in vivo*での品質管理は胸郭と腹部のシンチグラフィで放射性薬剤の生理学的分配の検査を行う。

血管造影：

選択的動脈造影に対する適応の考え方は、治療結果の可能性が前提となる。

3.2.3.に対応して、選択的血管造影では、両側頸動脈と椎骨脳底動脈の循環の描出が行われなければならない。その際に、注入された造影剤の脳底部での、あるいは大き

な脳動脈の起始部での明白な停止が認められれば脳循環停止である。その際に、カテーテルの位置を記録し、十分な平均動脈圧、成人では $>80\text{mmHg}$ 、思春期までの小児では $>60\text{mmHg}$ を満たしていなければならない。

注釈

臨床的あるいは補完検査所見に疑いがあれば、いつでもさらなる観察と処置が行われる。

数分と限られた脳の蘇生時間は、原則的に心臓の蘇生時間よりも短い。心電図で心室細動あるいは心静止と記録された心停止の不可逆性についての時間は、条件により大きく変化するために設定されていない。いずれにせよ、心臓の循環停止により、心停止の不可逆的状態よりも早く脳死に至る。

死亡時刻

死亡時点は、死にゆく時点ではなく、すでに死に至っている状態をいう。死亡時刻として、脳死判定（診断）と記録を完結する時刻を記録する。

適用範囲と記録

脳死の証明によって記述された死の判定は、その後に医学的に可能となる臓器摘出に左右されない。脳死の診断をするに至った臨床的所見、装置を用いて施行した補完検査所見、脳死診断に影響を及ぼしうるすべての状況を、日付と時刻ならびに検査を行った医師達の名前とともに記録しなければならない。所見の記録は、記録用紙（雛型を参照）に記載し、患者の診療録に保管しなければならない。

外見上確実な死の徴候による間接的な脳死の証明もまた二人の医師によって確証されなければならない。この確証（“移植法による死亡した提供者の臓器と組織の摘出指示”を参照）は、役所に提出する死亡証明書（検死証明書）とともに保管されなければならない。

場所、時刻、親族と率先して会話ができた人の名前に関する記録は不可欠である。

脳死判定に至る記録

姓 _____ 名 _____ 生年月日： _____ 年齢： _____
病院名： _____
検査日： _____ 時刻： _____ 記録番号： _____

1. 前提条件

- 1.1 診断名 _____
一次脳障害： _____ テント上（病変） _____ テント下（病変） _____
二次脳障害： _____
事故/疾病発症の時点： _____
- 1.2 次の判定と所見を、はい、または、いいえで教えてください。
中毒 除外された： _____
筋弛緩 除外された： _____
一次性低体温 除外された： _____
代謝性または内分泌性の昏睡 除外された： _____
ショック 除外された： _____
収縮期血圧 _____ mmHg

2. 脳機能消失の臨床的徴候

- 2.1 昏睡 _____
2.2 瞳孔 散大/中等度散大
対光反射 両側 消失した _____
2.3 眼球頭反射（人形の目現象）
両側 消失した _____
2.4 角膜反射 両側 消失した _____
2.5 三叉神経-疼痛-反射 両側 消失した _____
2.6 咽頭-/気管-反射 消失した _____
2.7 PaCO₂ _____ mmHgでの無呼吸テスト 達成された _____

3. 3.1あるいは3.2による不可逆性の証明

- 3.1 観察時間
上記の徴候は、ここで記録されている検査の時点まで _____ 時間前から持続する。
さらに観察が少なくとも12/24/72時間必要である。 はい _____ いいえ _____
- 3.2 補完検査
3.2.1 平坦脳波、30分間導出された。 はい _____ いいえ _____ 日付 _____ 時刻 _____ 医師 _____
3.2.2 短潜時聴性脳幹反応 III-V波が両側で消失した。
はい _____ いいえ _____ 日付 _____ 時刻 _____ 医師 _____
正中神経刺激による体性感覚誘発電位が両側で消失した。
はい _____ いいえ _____ 日付 _____ 時刻 _____ 医師 _____
- 3.2.3 脳循環停止が両側で次の検査で確定された：
超音波ドプラー検査： _____ 血流シンチグラフィ： _____ 脳血管造影： _____
日付 _____ 時刻 _____ 検査を行った医師 _____

最終診断：

上記所見の結果をもとに、記録用紙番号 _____ とともに、脳死すなわち患者の死亡が確定される：

日付 _____ 時刻 _____ . 検査を行った医師： _____

名前

署名

3-2 カナダの基準

脳死診断のためのガイドライン(Guideline for the Diagnosis of Brain Death)
Canadian Neurocritical Care Group
Can. J. Neurol. Sci. 1999; 26: 64-66

脳死は、呼吸機能を含む全ての脳幹機能の消失を伴った不可逆的な意識能力(Capacity for consciousness)の消失と定義される。脳死はたとえ心拍動があっても、脊髄機能が残存していても、それ自体個人の死と同じものである。

臓器移植やドナーからの臓器摘出のためのガイドラインは別の問題であり、この論文ではそれについて論及しない。それらの手順は、各々の地方および施設のガイドラインを尊重すべきである。一般的な規則としては、脳死判定を行う者は、移植医療チームに入ってはいけない。

脳死は経験豊かな医師が、医学的に認められた基準に従って臨床的になされるべきものである。従って、以下に述べるガイドラインは最新の医学的な情報や経験をもとに推奨されるものである。更なる知識の集積によって、将来修正が加えられることも期待される。脳死診断は社会的重要性を持つゆえに、脳死診断に臨床的経験を豊富に持つ医師に相談することが推奨される。脳死の診断は、通常、臨床的診断基準だけで充分である。しかし、その診断基準の適応が適切でない、あるいは適応できない特殊な状況もある。こういった状況については、次の項「特殊な状態」と「臨床検査」で言及する。

ガイドライン

- 1) 脳死を引き起こした病因を明らかにし、可逆的な可能性のある原因を除外する。(Comment 2 参照)
- 2) 患者は深昏睡状態で、体のあらゆる部位の刺激に対しても脳神経系の反応がみられない。また痙攣、異常運動、脳に由来する除皮質あるいは除脳運動(decerebrate movement)といった体動を認めてはならない。(1a参照)
- 3) 脳幹反射の消失。(1b 参照)
- 4) 人工呼吸器を一定時間外したときに無呼吸が確認できる。(1c 参照)
- 5) これまで示した状態(1~4)が、適当な間

隔を置いた後の再診断でも確認できる。

6) 臨床的診断基準を適応するに当たり混乱をもたらすような要因がないこと。(1c, 2, と Special Circumstances 参照)

コメント (Comments)

1. 脳機能の停止 (Cessation of brain function)

臨床的脳機能の停止とは、深昏睡、無呼吸、脳幹反射の消失で定義される。

a) 昏睡 (Coma)

患者の自発的な行動や侵害刺激に対する反応の有無を観察すべきである。特に、体のいかなる部分への刺激に対しても脳神経系の運動性反応はあってはならない。つまり、自発的な動き、誘発された体動(ディスキネジア、除皮質硬直、除脳硬直あるいは脳に由来するてんかん発作)はみられないはずである。しかし、脊髄反射は脳死においてもみられるかもしれない。

b) 脳幹反射

対光反射、角膜反射、前庭反射及び咽頭反射は消失していなければならない。瞳孔は、中間位もしくは散大し光に反応しない。アトロピンや対光反射を遮断するような薬物が患者に使用されていないか、注意すべきである。前庭反射を調べるには、頭部を30度挙上した状態でカロリック刺激を用いて行う。成人では、最低でも50mlの氷水を使用すべきである。左右を調べるには、最低5分の間隔をあける。角膜刺激に対して顔をしかめたり、気管内吸引や咽頭刺激に反応する場合は脳死とはいえない。

c) 無呼吸

無呼吸テストは血液ガス分析を必要とする。呼吸中枢を刺激するのに十分なPaCO₂のレベルである60mmHg以上に保つことが勧められている。また無呼吸テスト終了時の動脈血あるいは毛細管血液はpH<7.28のアシドーシスであることが示唆されている。無呼吸テストを行うにあたって次のようなことが推奨されている:

- ① 深部温は最低でも32.2℃、(36.5℃以上が望ましい)それによって十分なPaCO₂の上昇が得られる。(患者の体温はできるだけ正常に近

い値を保つよう充分注意する。またCO₂が蓄積している患者にこのテストを行うのは適切ではない。)

- ② 収縮期血圧は、成人では90mmHg以上、幼小児では年齢相応な正常範囲の血圧であるべきである。
- ③ 患者の循環血液量は維持されなければならない。
- ④ 無呼吸テストの開始前のPaCO₂の値は40±5mmHgである。
- ⑤ 開始前は100%酸素で充分酸素化を行い、PaO₂を200mmHg以上にしておく。

人工呼吸器を停止して行う無呼吸テストの際には、気管に挿入し先端を気管分岐部に固定したカニューラから100%酸素を流しておくことが勧められている。動脈血の酸素分圧、二酸化炭素分圧およびpHは、8~10分毎に調べる。テスト中8~10分間にわたって呼吸が観察されないか、PaCO₂が60mmHgを超えるようであれば無呼吸テストは陽性である。

2. 不可逆性 (Irreversibility)

脳機能の停止とは、次のような場合の不可逆性で定義できる。昏睡の原因が分かっているそれが神経細胞死の原因となりうる場合。脳幹機能の停止はすべての脳幹機能を含み、時間を経ても変わらないこと。可逆的な脳機能障害は除外されることである。薬物中毒（特にバルビツレート、鎮静薬、睡眠薬）、治療可能な代謝性疾患、低体温（32.2℃以下）、ショックおよび末梢神経や疾患による筋肉障害または筋弛緩薬の使用によるものは除かれるべきである。症例によっては、神経画像診断(Neuro-imaging)が構造的な原因や解剖学的な損傷の範囲を確定するのに役立つかもしれない。

脳の機能が不可逆であることを確認するためにも、誤診の可能性を減らすためにも再評価は必要不可欠である。病因にもよるが、再評価の間隔は短くて2時間、長くて24時間である。脳虚血（心停止後）による脳死の確認には、通常24時間が推奨されている。臓器移植の目的で脳死宣告が行われる状況下では、再評価の間隔時間はそれぞれの法規に明記されている。

特別な状況 (Special circumstances)

新生児および年少小児 (Neonate and young children)

胎生齢52週以上の小児（生後2ヶ月以上）では、成人の診断基準が適用される。乳児以下の症例では、この臨床診断基準のみで脳死診断を行うのは不十分である。成人で用いられ、小児にも当てはめることのできる基本的な教義は次のようなものである：

- ① 治療可能あるいは可逆的な状態を除外することの重要性である。特に、中毒、代謝異常、鎮静薬や筋弛緩薬の影響、低体温ならびに低血圧などである。
- ② 臨床検査における診断基準を満すべきである（概略は前述のCommentsで述べた）
- ③ 不可逆性は一定の間隔をおいた再評価によって確認されなければならない。

次のようなことが勧められている。

- a. 新生児（妊娠38週以上）と生後7日から2ヶ月までの乳児は、臨床診断と放射性核種による脳血流検査が行われるべきである。
- b. 2ヶ月から1歳の子どもは、少なくとも24時間の間隔をあけて2回の検査と脳波の測定でよいとされている。もし、同時に施行された放射性核種による脳血管撮影で脳動脈が確認できなければ、二回目の検査と脳波測定は必要ない。
- c. 1歳以上の年長児では、観察時間は少なくとも12時間でよいとされている。

しかし、低酸素性脳症による昏睡では少なくとも24時間以上の観察が必要とされている。未熟児における、臨床診断基準の適応の妥当性についてははっきりしていない。より整備されたガイドラインが必要である。当然このグループの脳死診断を実証するには追補的な確認テスト、すなわち脳灌流(brain perfusion)を調べたりするものが必要である。

臨床的診断基準が用いられない場合 (Inability to apply the clinical criteria)

これまでに述べてきたような臨床診断基準が適用できないようなことが臨床の現場で生じることがある。すなわち、眼球や中耳、内耳への外傷、ニューロパチー(cranial neuropathy)や重症肺疾

患、重篤な代謝性、内分泌障害である。このような場合の最も信頼できる脳死診断方法は、脳灌流の消失を証明することである。脳死に似た病体を呈することがある。たとえば低体温、薬物中毒、筋弛緩薬や抗コリン剤の使用そしてショック状態である。このような病態は除外するか、脳死診断を行う前に改善しておくべきである。血圧が維持できていれば、脳灌流を調べるための信頼できる臨床検査が脳死診断を確認する方法として用いられる。

臨床検査 (Laboratory tests)

臨床的診断基準だけでも脳死は確実に診断するものであるが、その診断を支持するためのいくつかの特別なテストがある。このテストについて、以下に述べる。

脳血管撮影

選択的な4-vessel studyはヨード系造影剤を高圧で前、後の循環系（左右総頸動脈、左右椎骨動脈）に注入することで行なわれる。この場合、平均動脈圧が80mmHg以上であることを確認する必要がある。脳死では、まれに上矢状洞の充満が見られる以外に頭蓋内での血流(intracranial perfusion)は見られない。このような所見は、脳死を確認するのに十分なものになる。

放射性核種によるスキャン (Radionuclide scannig)

これは脳血管撮影に代わるものとして、脳血流の測定に徐々に用いられ始めているものである。2つの平面画像(Two-planar imaging)を使用する。それらの画像は、脳血液関門を容易に通過できるラジオアイソトープ（例えばテクネシウム-99m ヘキサメチルプロピレンアミンオキシシン[^{99m}Tc-HMPAO]）を使用して得られるものである。脳死では、脳実質に欠損像が見られる。これとは別に、アルブミンに標識した^{99m}Tcを静脈内に急速投与し、ガンマカメラでイメージする方法もある。脳死では、^{99m}Tc-HMPAOが脳実質に浸透しないか、同位元素で標識したアルブミン投与後に見られる動脈相が描出されない。上矢状静脈洞の描出が見られることもある。

経頭蓋超音波検査 (TCD)

2Hzの超音波計測器を用いて、頭蓋内血管を両側に探査する方法で、中、前大脳動脈と椎骨動脈、脳底動脈を検査できる。拡張期あるいは反射血流の消失、小さな収縮期ピークが脳死では見られるという報告がある。TCDのシグナル消失で脳死とみなすことはできないが、10%の症例で頭頂窓からの探査ができないと言われている。この検査は、かなり経験を積んだ者が行ない評価すべきである。

その他の画像診断 (Other imaging test)

MRI検査もかなり有望ではあるが、これ単独で確認テストとするには十分な研究とその有効性が現時点では明らかではない。MRIやCTを用いた神経系の画像診断は、症例によっては、脳の構造的変化や損傷部位の大きさを確認するには役立つかもしれない。

電気神経生理学的検査

(Electroneurophysiological tests)

脳波検査はある程度の確認検査としての価値を持ち、特殊な症例たとえば年少小児においては、無呼吸テストに変わるものかも知れない。しかし、脳波は脳幹機能を充分評価し得るものではないし、それ単独で脳死の確認テストとして使用してはいけない。聴覚および体性知覚誘発電位試験の利用も今後有望であるが、その有効性については十分に検証されていいその上、技術的な正確さに負うところが大きく、その測定と評価に関してはかなりの熟練と経験の豊富さが要求される。

アトロピンテスト (Atropine test)

アトロピン2mgを投与して心拍数が増加しないということは、迷走神経の緊張が消失していることの確認となり、脳幹下部の機能障害を確認するのに役立つ。役立ちはするが、アトロピンテスト単独で脳死の確認テストとするには不十分である。瞳孔や脳波への抗コリン剤の影響があるので、このテストは臨床診断や脳波検査が終了した後に行なうべきである。ちなみに、このテストは自律神経のニューロパチーや自律神経系が除神経された心臓移植患者には無効である。

3-3 スイスの基準

スイスにおける脳死診断基準 (Guideline; Swiss Academy of Medical Sciences)

1. 脳死の診断 (Diagnosis of brain death)

1.1 臨床所見 (Clinical signs)

心停止を除いて、もし主な病変が脳に明らかに存在すれば、次の7つの条件を満たすことによって脳死は診断できる。

- a) 深昏睡
- b) 両側の瞳孔散大、対光反射消失
- c) 眼球頭反射(oculocephalographic)および前庭反射(vestibulo-ocular)の消失
- d) 角膜反射の消失
- e) 疼痛刺激に反応しない
- f) 咳、嚥下反射の消失
- g) 自発呼吸の喪失

1.2 脳死と診断するまでの観察時間 (period)

臓器の摘出に関する脳死判定には、以下に述べるような観察時間において2回の臨床診断を行わなければならない。

- a) 5歳以上の小児および成人では、次のような条件を満たせば観察時間は6時間でよい。

昏睡の原因が明らかで、薬物中毒、代謝性因子が除外できる場合。

神経系の感染症の疑い、特に頭蓋の多発性神経根炎(polyradiculitis cranialis)があってはならない。心肺蘇生や移動時に使用される中枢神経系の鎮静薬の影響もあってはならない。

- b) 5歳未満では、次のような場合の観察時間は24時間である。

昏睡の原因が明らかな場合。薬物中毒の疑いがなく、代謝性の障害も除外できる場合。

頭蓋の多発性神経根炎等の神経系感染症の疑いが無い場合。

もちろん中枢神経系に作用する鎮静薬の影響があってはならない。

- c) 次のような場合は、成人でも小児でも観察間隔を48時間とする。

昏睡の原因がはっきりしない場合。

代謝性、中毒性の検査ができない場合。

- b) や c) の条件下で定められる観察時間は、脳血管造影によって脳循環停止が証明されれば臓

器移植手術の目的で短縮することができる。頭蓋の多発性神経根炎の患者は、脳死診断をおこなうのにPoints II 3.5 (EEG, CT, TCD, MRI etc) 3.6 (Cerebral angiography) に示した補助的検査が必要である。a) の場合、6時間未満の観察時間では許されない。

1.3 脳死診断を行う医師に求められること

臨床診断は次のような専門的な資格のある医師2名で行わなければならない。

- a) 神経内科あるいは脳外科の専門医 (FMH Swiss Medical Association; スイス医師会認定) または同等の医師。
- b) 麻酔科、内科、外科、小児科、あるいは集中治療部の施設長などの専門医師。

治療を行っている主治医が上記の条件を満たせば、最初の脳死診断を行う可能性がある。その場合、しかるべき観察時間の後に行われる2回目の診断は、全く別の専門医によって行われなければならない。二人のうち一人は神経内科あるいは脳外科の専門医であることが望ましい。

1.4 報告書(Documentation)

臨床所見や無呼吸テストの結果は、書面で記録されなければならない。”Protocol on Brain Death”を使用することができる。

1.5 補助検査(Supplementary investigation)

個々の補助検査は、それだけでは脳死診断の基準とは見なされない。このことは、脳波検査、聴覚誘発電位、体性知覚誘発電位、運動誘発電位、持続頭蓋内圧測定、アトロピンテストにあてはまる。これらの補助検査は追加的な情報を得るために用いることができ、とくに頭蓋の多発性神経根炎が疑われる場合は必須である。経頭蓋的超音波検査(TCD)、MRI血管造影検査、CT血管造影検査、SPECTやPETは、脳循環停止を証明することができる。しかし、これらの補助検査を行うことで臓器摘出に必要な観察時間を短縮してはならない。

1.6 脳血管撮影(Cerebral angiography)

脳血管撮影は次のような場合、脳死診断を行うのに必要である。

- a) 顔面頭部の外傷があり、脳幹反射のうち特に

瞳孔検査、眼球頭反射、前庭反射や角膜反射が曖昧な場合。

- b) 頭蓋性の多発性神経根炎が疑われる場合。
- c) 危機的な循環虚脱によって摘出臓器に損傷が及ぶリスクのある場合、脳血管撮影を行うことで観察間隔を6時間に短縮することができる。
- d) 観察間隔を短縮できるのは、先に述べた5歳未満の小児や昏睡の原因のはっきりしない症例などである。

7 研究発表

1) 国内

論文発表

武下 浩

「脳死判定基準—小児から成人まで」
日本医事新報 別刷 第444号
(2009年6月27日発行) 61-64頁

2) 海外

なし

2. 臓器移植における法的問題の研究

町野 朔

A. 研究目的

わが国の臓器移植法改正のあるべき方向を探るため比較法検討を行っていたが、臓器移植法の改正後は、その施行の直面する諸問題の検討を行った。

B. 研究方法

国会に提案された臓器移植法改正の諸案、国内外の臓器移植法の運用状況を調査した。

(倫理面への配慮)

既に公表されている文献、インターネット情報の分析が中心であるので、個人情報の保護、インフォームド・コンセントなど、個人の権利の保護、倫理的問題などは生じない。

C. 考察と結論

改正臓器移植法はまだ、多くの問題を抱えているが、比較法的検討を基礎とするなら次のようになる。

(1) 臓器移植法は脳死を人の死であることを明確にすべきである。

(2) 小児の脳死判定には『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」小児における脳死判定基準 平成11年度』(2000年)を基礎にすることが妥当である。

(3) ①本人のOpt-Outの不存在と②遺族のOpt-Inによる臓器提供を認めるべきである。この点、改正法の態度は妥当である。

(4) 改正法の「親族優先提供」の解釈に当たっては、その濫用を防ぎ、現場での混乱を回避するためにも、親族の範囲を配偶者・親子に限定すべきである。

(5) 虐待死した児童からの臓器の提供が行われないよう適切な措置をとるべきだとする改正法は、異状死体の届出義務(医師法21条・33条の2)の遵守によって行われるべきである。児童虐

待の防止については、児童虐待防止法・児童福祉法による対策が、小児臓器移植の問題と関わりなく、より一層の努力によって、続けられるべきである。

(6) 日本の臓器移植医療の確立のためには、次の諸点についての検討が、なお継続されなければならない。

- ① 脳死論
- ② 提供意思表示の内容および主体。
- ③ 犯罪死体からの臓器提供の可否。

D. 研究発表

1) 国内

口頭発表

1. 佐藤雄一郎「生体移植の法的諸問題」第41回日本臨床腎移植学会—腎移植連絡協議会

2. 町野朔「臓器移植法の基礎理論(1)~(3)」臓器移植ネットワーク東日本支部セミナー(2009年10月5日・10月8日・10月9日)

原著論文による発表

1. 佐藤雄一郎「イギリス及びアメリカ合衆国における生体移植」法律時報987号54-58ページ

2. 町野朔「臓器移植法改正案について」第42回日本臨床腎移植学会「移植法案についてのシンポジウム」第41回日本臨床腎移植学会「移植法案についてのシンポジウム」(平成21年1月30日)

3. 町野朔「臓器移植法の展開」『刑事法ジャーナル』20巻2-8頁。

2) 海外

なし

E. 知的所有権の取得状況

該当なし

3. 移植後拒絶反応制御の動向調査

奥村 康

分担研究課題：移植後拒絶反応制御の動向調査

研究分担者：奥村 康 順天堂大学医学部アトピー疾患研究センター
研究協力者：場集田 寿 順天堂大学医学部免疫学講座

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、その理論的背景についても解析を試みた。

(倫理面への配慮)

東京女子医科大学の倫理委員会規程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。東京女子医科大学寺岡らのグループが臨床応用を試みている。多くの症例で免疫抑制剤の減量に成功している。

D. 考察

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。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. 評価

1) 達成度について

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。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

移植分野での免疫寛容誘導という大命題を調査・比較するという点ではユニークなものである。移植を受ける患者に情報を与えるという社会的意義は大きい。

3) 今後の展望について

この分野は多くの施設で基礎研究を行いながら臨床に応用可能なものを拾い上げてゆくものである。早急に回答がでるものではなく、地道な努力

が求められる。

4) 研究施設の効率性について

施設見学、研究者との意見交換、学会発表の内容検討、東京女子医科大学での研究サポートなどの分野で、効率よく研究を進めることが可能であった。

F. 結論

臓器移植後の免疫寛容誘導については、依然として困難な状況であるが、急性拒絶反応の制御という点では期待が持てる。副作用と慢性拒絶反応の克服が課題である。

G. 研究発表

1) 国内

そのうち主なもの

論文発表

場集田 寿：霊長類を用いた臓器移植学的研究
Organ Biology,14,119-127,2007

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

2) 海外

そのうち主なもの

論文発表

・ Nakano N, Nishiyama C, Yagita H, Koyanagi A, Akiba H, Chiba S, Ogawa H, and Okumura K.
Notch signaling confers antigen-presenting cell functions on mast cells.

J.Allergy Clin Immunol 123: 74-81,2009

・ Ito A, Shimura H, Nitahara A, Tomiyama K, Ito M, Kanekura T, Okumura K, Yagita H, and Kawai K.

NK cells contribute to the skin graft rejection promoted by CD4+ T cells activated through the indirect allorecognition pathway.

International Immunology, 20: 1343-1349,2008

H. 知的所有権の取得状況

該当なし

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

加藤 俊一

A. 研究目的

造血幹細胞移植や臓器移植における倫理的諸問題について、国際的な比較検討を行うことによりわが国における指針作成に役立てることを研究目的とした。

B. 研究方法

欧米の研究者と国際学会において情報交換を行い、わが国の臓器移植や造血幹細胞移植に関する倫理指針の妥当性や国際的整合性を検証した。

C. 研究結果

臓器移植に関する日本移植学会の倫理指針は国際的にみて先進的であると評価され、国際移植学会（TTS）や世界保健機関（WHO）の新指針（案）に合致していると考えられる。

また、日本小児血液学会の小児ドナーに関する倫理指針については、国際的にみても他に類をみないもので、欧米の各国から注目されている。

D. 考察

わが国においては脳死移植の法的整備が遅れたために生体臓器移植に依存する状況が続いていたが、倫理面での整備はほぼ十分であると考えられる。造血幹細胞移植についてもとくに小児についての倫理指針は国際的にも高く評価されるものといえる。

E. 評価

1) 達成度について

3年間の研究期間において当初の目的を達成することができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

国内はもとより国際的にも重要な成果であると考えている。

F. 結論

臓器移植や造血幹細胞移植における倫理的諸問題について、主に欧米諸国との比較を行い、生体移植に関するわが国の倫理指針は国際的にも高く評価されるものである。

G. 研究発表

- | | |
|----------------|----|
| 1) 国内 | |
| 2) 口頭発表 | 1件 |
| 原著論文による発表 | 2件 |
| それ以外（レビュー等）の発表 | 2件 |
| 学会発表 | |
| 2) 海外 | |
| 口頭発表 | 1件 |
| 原著論文による発表 | 0件 |
| それ以外（レビュー等）の発表 | 0件 |

そのうち主なもの

論文発表

加藤俊一. 小児期に造血幹細胞移植を受けた長期生存者におけるQOL評価法ガイドライン作成に向けて. 日本小児血液学会雑誌, 2009; 23:161-164.

渡辺 新, 掛江直子, 坂本なほ子, 加藤俊一. 同胞小児ドナーになることの正確な理解に役立つ年齢群別パンフレットの作成. 日本小児血液学会雑誌, 2009; 23:155-160.

加藤俊一. 日本移植学会の倫理指針. 「腎移植のすべて」高橋公太編集, 2009, 506-507.

加藤俊一, 矢部普正編. 「小児の造血細胞移植」, 医薬ジャーナル社, 東京, 2010, pp1-107.

学会発表

加藤俊一. 多様化する造血細胞移植. 第51回日本小児血液学会総会. 2009年11月, 東京.

H. 知的所有権の取得状況

- | | |
|-----------|------|
| 1) 特許取得 | 該当なし |
| 2) 実用新案登録 | 該当なし |
| 3) その他 | 該当なし |

5. 再生移植分野における 情報収集と実態調査

安波 洋一