

電気生理学的、特に誘発電位を用いた脳死判定代替法に関する研究

研究分担者 園生 雅弘 帝京大学医学部神経内科学講座 主任教授
研究協力者 畑中 裕己 帝京大学医学部神経内科学講座 准教授

研究要旨：

聴性脳幹反応(ABR)、体性感覚誘発電位(SEP)が、5類型施設において施行可能であるかについてアンケート調査を行い、ABRは96%、SEPは89%の施設で施行可能との回答を得た。ただしSEPについて脳死判定において評価すべき電位を理解している施設は半分以下にとどまった。自データにおいて、SEP/ABRの残存脳幹機能検出感度は、臨床的脳幹反射よりも高く、特に、いずれかの脳幹反射が保たれている例ではすべて誘発電位脳幹成分が保たれていたことから、ABR(3波以降)と正中神経SEP(N18電位と耳朶基準P13/14電位)を、いずれかの脳幹反射が記録不能な場合の代替として用いることは妥当であると結論した。また、ABRの2波は末梢の聴神経由来という説が有力であり、2波のみの残存、特に1波の下行脚上のノッチ様の2波の残存については、脳死を否定する根拠とはならないと考えられる。

A. 研究目的

日本での脳死下臓器提供数は、改正臓器移植法施行後も、欧米・アジア諸国に比較して極めて少ない。その理由には様々なものがあるが、眼球損傷、聴覚障害、頸髄損傷などで脳幹反射が評価できないために現行の基準とは脳死と判定できない例があることもその一因である。本研究では、1) 聴性脳幹反応(ABR)、体性感覚誘発電位(SEP)の2つの代表的誘発電位検査が、5類型施設において施行可能であるかについてアンケート調査、2) 自データの再検討、3) 誘発電位を中心とする電気生理学的検査の脳死判定における有用性についての文献レビュー、の3つの手法によって、誘発電位検査が脳幹反射を代替できる可能性について検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. アンケート調査: 2023年1月に「法的脳死判定における誘発電位検査に係わる調査」を5類型施設対象に行なった。アンケート内容としては、各施設において、ABR、および、SEPを、脳死判定に活用した実績(脳死とされ得る状態の診断も含む)があるか、施行可能だが脳死判定に活用した実績はないか、施行は困難かを尋ねた。SEPについては、SEP施行可能と答えた施設に対して、脳死判定で評価すべき電位を理解しての記録・評価が可能かについても尋ねた。アンケート配布にあたっては、日本脳神経外科学会宮本理事長、日本救急医学会坂本代表理事にもご尽力いただいた。

2. 自データの再検討: 2003年に報告している¹⁾非脳死昏睡ないし脳死状態の患者でのSEP/ABR・脳幹反射のデータについて、再検討を行なった。

3. 文献的検討: PubMedにおいて“brain death”, “somatosensory evoked”, “auditory brainstem”な

どをキーワードとして文献検索を行なった。その他の既に把握していた手持ち文献も加えて、誘発電位の脳死判定における有用性について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究について、帝京大学倫理委員会にて承認を得ている(帝倫22-164号)。

C. 研究結果

1. アンケート調査: 47都道府県の249施設から回答を得た。その5類型における内訳は、大学附属病院: 75施設(30%)、日本救急医学会 指導医指定施設: 26施設(10%)、日本脳神経外科学会基幹プログラム施設: 75施設(30%)、救命救急センター認定施設: 69施設(28%)、日本小児総合医療施設協議会会員施設: 4施設(2%)であった。

ABR、SEPそれぞれについてのアンケート結果を図1に示した。ABRについては、96%の施設で施行可能であり、うち約半数は脳死判定への活用実績があった。これに対しSEPでは、脳死判定への活用実績がある施設は10%にとどまったが、施行可能と答えたのは合計89%に達した。しかし、施行可能ではあるが、脳死判定で評価すべき電位についてはよくわからないとの答えが全体の49%に達した。

その他自由意見として、現場負担を増やさないと欲しいというものがかなり見られた。

2. 自データの再検討: 重篤な意識障害101例の、非脳死昏睡67記録、脳死状態53記録でのSEP、ABR、脳幹反射所見が得られた。その結果を表1に示す。SEPのN18消失は脳死診断における感度100%、特異度82%という高い有用性を示した。耳朶基準電極でのP13/14消失も感度96%、特異度87%、ABR III波以降の消失は感度100%、特異度78%、誘発電位すべての総合では感度96%、特異度93%であった。なお、ABR II波は脳死例でも5記録(9%)で残存していた。

臨床的脳幹反射消失は、感度は当然全て100%（脳幹反射が残存している場合は脳死と診断されない）だが、特異度は最も高い席反射でも74%、いずれかの脳幹反射としても79%であった。即ち、非脳死記録のうちの21%では脳幹反射すべてが消失していた。

非脳死例についての脳幹反射と誘発電位所見の関係を表2に示した。いずれの脳幹反射についてもその保持例において、誘発電位両者消失例は見られなかった。SEPとABRに分けた場合、ABRについては咳反射保持の5例、咽頭反射保持の4例でIII波以降消失の脳死と区別できない所見を呈した。

3. 文献的検討:

(1) ABRの2波について

明らかに臨床的に脳死と思われた症例でもABRの2波は残存するという報告は多数存在する²⁻⁵。2波が末梢の聴神経由来とする説は以前から多くの研究者によって出されており⁶⁻⁸、十分認められている説と考えられる。

「小児における脳死判定代替法の研究」班の種市班員から、ABR2波の残存のために脳死判定ができない例があることが報告された（図2左）。帝京大学での自験例（図2中）、文献報告例（図2右）など、いずれも2波は1波の下行脚上のノッチ様に認められるのが特徴である。少なくともこのような1波下行脚上のノッチ様の2波は、脳死を否定する所見と解釈しなくてよいと、以上の文献検討より結論した。ABRで確実に脳幹由来なのは3波以降である。

(2) SEPと脳死判定

正中神経SEPで脳幹由来と通常考えられるのはP13/14成分だが、脳死でもP13/14 complexのうちP13電位は残存するという報告がかなりあり、SEPの脳死判定への応用を阻む要因となっていた⁹。

園生らはこの脳死でも残存するP13様電位は下部頸髄起源でIcP13と呼ぶべきもので¹⁰、内側毛帯の伝導開始が主な起源であるP13/14電位¹¹とは区別されるべきであること、頭皮上に広く分布するN18電位は延髄楔状束核由来であり¹¹⁻¹³、脳死判定に役立つことなどを示してきた¹⁴。SEP/ABRの脳死判定における有用性は他の著者も報告しており、脳死の臨床的診断基準を全て満たすが、誘発電位が保たれていることで脳幹機能が残存していることが判明する例も少数あることも指摘されている⁵。

以上、ABRとSEPを併用することにより、延髄・橋・中脳の脳幹各レベルを評価することが可能となり（図3）、脳死判定への活用が期待される。特にSEPのN18電位、耳朶基準電極でのP13/14電位は、従来客観的評価が困難であった延髄機能を見ることができる方法であり、かつN18の発生源である楔状束核は呼吸中枢に隣接していることも注

目される。

(3) 脳死判定基準の国際比較について

近年、各国の脳死判定基準を比較し、国際的統一を目指そうという提言が報告されている^{15,16}。ここでは、Recommendations and Suggestionsとして「脳波は成人におけるルーチンの補助検査として行うことはもはや勧められない」、「脳波を行うのなら、SEP、ABRと組み合わせて行われるべきである」と報告されている¹⁶。これは英国の脳死のみならず、全脳死の立場をとる米国でも事実上脳波検査は不要としてきた近年の流れの延長にあるものと言える¹⁷。これに対して、一次的後頭蓋窩病変では臨床的な反応は失われても、脳波、場合によっては意識も保たれる可能性を示唆して、補助検査不要については慎重に考えるべきというレターが投稿されている¹⁸。

D. 考察

(1) 脳死判定における電気生理学的検査の位置付けについて。

米国のガイドラインにおいては、「脳幹を含む脳全体のすべての“機能”が不可逆的に停止した個人は死んでいる」と定義されている。ここで細胞活動が組織化され目的を持っているときに“機能”しているとされる¹⁹。誘発電位の成分は、感覚伝導路の活動をみたものであり、組織化され目的を持った活動なので、“機能”の定義にあてはまる。さらに、誘発電位は薬物などに影響されにくいということに加えて、臨床的脳幹反射は、入力→中枢→出力の3つが必要だが、誘発電位は、入力→中枢の2つだけでよいので、出力の障害された状況でも評価できるという利点を有する。このことが自データで示された、誘発電位が臨床的脳幹反射よりも残存脳幹機能検出における感度が高いことに対応しているものと考えられる。

ちなみに、前記の近年の脳死判定基準の国際標準化の試みにおいて、脳波は不要ということが主張されている¹⁶。しかしこれは全脳死の定義からしておかしい。すなわち、脳が機能しているか否かを臨床的に判定するということは、反応＝運動性出力で判定するという事となる。これは、感覚を観測者が臨床的に観察することはできないためである。ここで、すべての運動性出力は脳幹を経由するので、脳幹が障害されれば運動性出力の手段が絶たれてしまい、大脳の生死は臨床的に判断できなくなる（図4）。大脳皮質のまとまった細胞の活動は、意識を生ずる可能性があるという点で“機能”であると言える。従って、大脳皮質機能を直接観察する脳波は全脳死の定義から必須であって、その省略を主張する米国を中心とする国際的潮流の方が間違っているとも考えられる²⁰。とりわけ脳死についての国民的コンセンサスが得られるまで長い議

論があり、かつ脳波のような検査機器が十分に普及して、国民のそれへの信頼度も高い日本においては、脳波の省略は議論すべき段階ではないと考えるものである。

(2) 誘発電位による脳死判定の代替の可能性について

SEP/ABRの脳死判定における有用性は過去の報告で十分に示されている。とりわけ自データで示された、いずれかの脳幹反射が保たれている例ではすべてSEP/ABRのいずれか、ないし両者の脳幹成分が保たれていた事実は重要であり、いずれかの脳幹反射が観察不能であっても、誘発電位を記録すれば脳幹機能残存を見逃すことはないことを示唆しており、誘発電位が脳幹反射観察不能の場合の脳幹機能検出の代替法として用いることが正当化されることを意味している。なおABRのみでは、延髄中枢である咳反射・咽頭反射残存例でABR脳幹成分が消失しているケースが見られたので、この目的のためにはABRとSEPの両者の消失を要求すべきと考えるものである。

今回のアンケートから、返答のあった施設のうち、ABRは9割以上、SEPでも9割近くで施行可能であることが示された。ただしSEPについては、評価すべき電位を理解している施設は半分以下であり、脳死判定でのSEPの有用性自体が十分に理解されておらず、その記録法も十分に修得されていない現状も明らかとなった。SEPを上記の目的で脳幹反射の代替として用いるためには、SEP検査法についての十分な講習などが必要と考えられる。

また、SEPのN18電位と耳朶基準P13/14電位は延髄機能を客観的に評価できる手段として有用であり、その施行を義務付ける必要はないが、無呼吸テスト前に延髄機能消失を確認して無呼吸テストを安心して施行できるようにするために、主に脳死となりうる状態における補助検査としての施行を推奨することは、考慮されてもよいと考えられる。

E. 結論

- 1) ABR(3波以降)と正中神経SEP(N18電位と耳朶基準P13/14電位)を、いずれかの脳幹反射が記録不能な場合の代替として用いることは妥当である。
- 2) ABRについては、2波のみの残存、特に1波の下行脚上のノッチ様の2波の残存については、脳死を否定する根拠と考える必要はない。

文献

- 1) 畑中裕己, 園生雅弘, 清水輝夫, 他. 脳死判定における誘発電位と脳幹反射の特異性・感受性の比較. 臨床脳波 2003; 45: 717-24
- 2) Goldie WD, Chiappa KH, Young RR, et al. Brainstem auditory and short-latency

somatosensory evoked responses in brain death. *Neurol* 1981; 31: 248-56.

- 3) Barelli A, Della Corte F, Calimici R, et al. Do brainstem auditory evoked potentials detect the actual cessation of cerebral functions in brain dead patients? *Crit Care Med* 1990; 18: 322-3.
- 4) Ushio M, Kaga K, Sakata H, et al. Auditory brainstem response and temporal bone pathology findings in a brain-dead infant. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58: 249-53.
- 5) Facco E, Munari M, Gallo F, et al. Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1855-66.
- 6) Moller AR, Jannetta P, Bennett M, et al. Intracranially recorded responses from the human auditory nerve: new insights into the origin of brain stem evoked potentials (BSEPs). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 52: 18-27.
- 7) Garg BP, Markand ON, Bustion PF. Brainstem auditory evoked responses in hereditary motor-sensory neuropathy: site of origin of wave II. *Neurology* 1982; 32: 1017-9.
- 8) Martin WH, Pratt H, Schwegler JW. The origin of the human auditory brain-stem response wave II. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 96: 357-70.
- 9) Anziska BJ, Cracco RQ. Short latency somatosensory evoked potentials in brain dead patients. *Arch Neurol* 1980; 37: 222-5.
- 10) Sonoo M, Mochizuki A, Fukuda H, et al. Lower cervical origin of the P13-like potential in median SEPs. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 185-90.
- 11) Sonoo M, Hagiwara H, Motoyoshi Y, et al. Preserved widespread N18 and progressive loss of P13/14 of median nerve SEPs in a patient with unilateral medial medullary syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100: 488-92.
- 12) Sonoo M, Sakuta M, Shimpo T, et al. Widespread N18 in median nerve SEP is preserved in a pontine lesion. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80: 238-40.
- 13) Sonoo M, Genba K, Zai W, et al. Origin of the widespread N18 in median nerve SEP. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 84: 418-25.
- 14) Sonoo M, Tsai-Shozawa Y, Aoki M, et al. N18 in median nerve SEPs: a new indicator of the

medullary function useful for the diagnosis of brain death. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 374-8.

- 15) Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, et al. Determination of death by neurologic criteria around the world. Neurology 2020; 95: e299-309.
- 16) Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. JAMA 2020; 324: 1078-97.
- 17) Quality Standards Subcommittee of the America Academy of Neurology. Practice parameters for determining brain death in adults (Summary statement). Neurology 1995; 45: 1012-4.
- 18) Machado C. Reader Response: Determination of Death by Neurologic Criteria Around the World. Neurology 2021; 96: 827.
- 19) Medical Consultants on the Diagnosis of Death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the

President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. JAMA 1981; 246: 2184-6.

20) 園生雅弘. 脳死の概念と脳死診断. 脳死・脳蘇生 2009; 21: 51-8.

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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
なし

図1アンケート結果

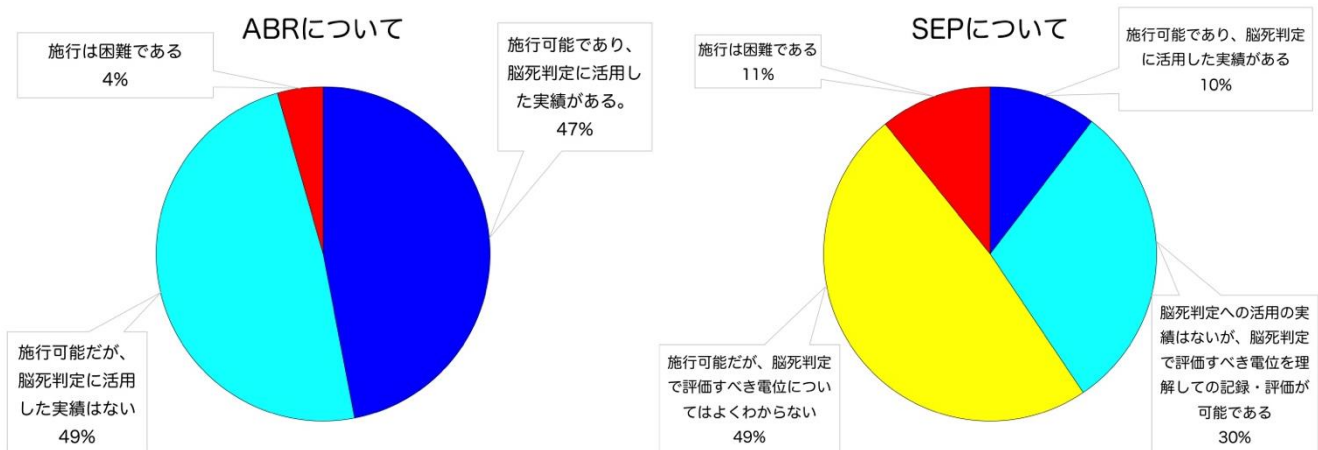


表1 誘発電位と臨床的脳幹反射の脳死診断における特異度と感度の比較(文献1より)

	非脳死 (n=67)		脳死 (n=53)	
	残存記録数	特異性	残存記録数	特異性
N18	55/67	82%	0/53	100%
P13/14 (非頭部基準電極)	59/67	88%	31/53	42%
P13/14 (耳朶基準電極)	58/67	87%	2/53	96%
N20	20/67	30%	0/53	100%
SEP (N18もしくはP13/14耳朶)	61/67	91%	2/53	96%
ABR I波以降	60/67	90%	9/53	83%
ABR II波以降	60/67	90%	5/53	91%
ABR III波以降	52/67	78%	0/53	100%
SEPもしくはABR(III波以降)	62/67	93%	2/53	96%
臨床的脳幹反射				
咳反射	49/66	74%	0/52	100%
咽頭反射	38/61	62%	0/53	100%
角膜反射	30/67	45%	0/52	100%
前庭反射	11/40	28%	0/43	100%
毛様体脊髄反射	19/66	29%	0/51	100%
眼球頭反射	20/67	30%	0/53	100%
対光反射	22/67	33%	0/52	100%
上記の脳幹反射いずれか	53/67	79%	0/53	100%

表2 非脳死例の臨床的脳幹反射保持例・消失例における、誘発電位所見(文献1より)

	保持例			消失例		
	SEP 残存	ABR 残存	SEPもしくは ABR 残存	SEP 残存	ABR 残存	SEPもしくは ABR 残存
咳反射	48/49	44/49	49/49	12/17	7/17	12/17
咽頭反射	38/38	34/38	38/38	18/23	13/23	18/23
角膜反射	30/30	29/30	30/30	31/37	23/37	32/37
前庭反射	10/11	11/11	11/11	25/29	14/29	25/29
毛様体脊髄反射	19/19	19/19	19/19	41/47	32/47	42/47
眼球頭反射	19/20	20/20	20/20	42/47	32/47	42/47
対光反射	21/22	21/22	22/22	40/45	31/45	40/45
全脳幹反射のいずれか	52/53	47/53	53/53	9/14	5/14	9/14

図2 ABR II波残存例

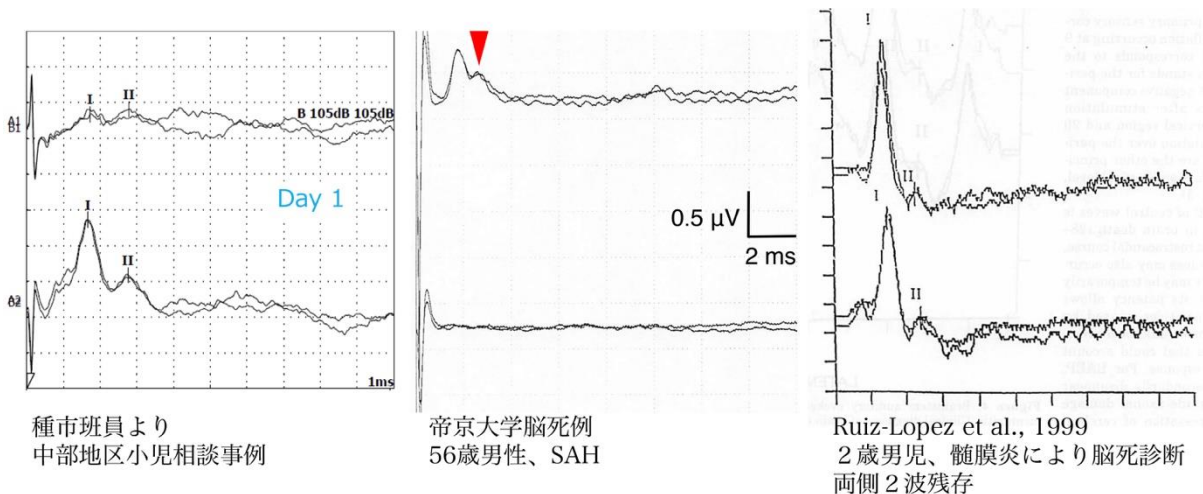
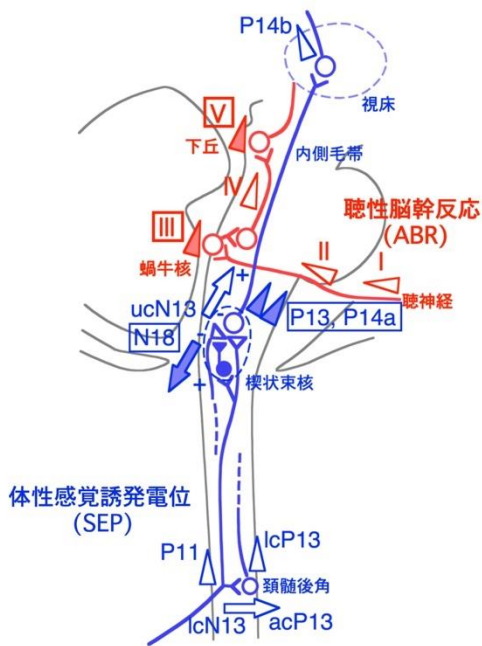
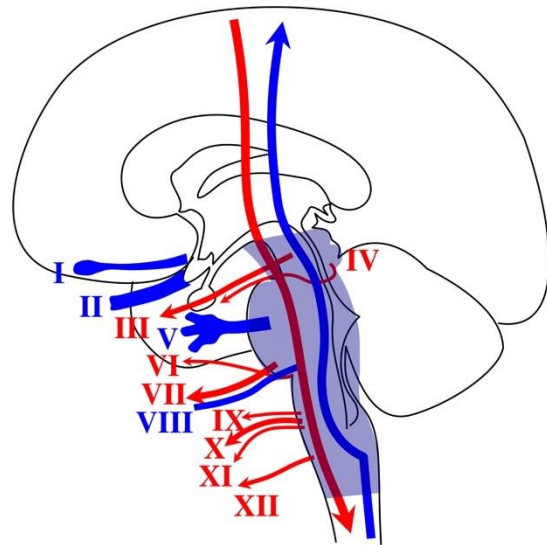


図3 ABR・SEP 発生源と脳幹



ABR3波は橋の蝸牛神経核、5波は中脳下丘が主な起源と考えられる。正中神経 SEP の N18 電位は延髄楔状束核、耳朶基準電極での P13/14 電位 (P13, P14a) は、楔状束核から発する内側毛帯起始部由来でやはり延髄が主な発生源とされる¹¹⁾。

図4 脳の感覚性入力・運動性出力と脳幹障害



大脳と直接つながる脳神経2つ(嗅神経、視神経)はいずれも感覚神経である。運動性の脳神経、脊髄への運動性出力はすべて脳幹を経由するので、脳幹が障害されると運動性出力の手段はすべて絶たれてしまい、大脳の生死を臨床的に判断することは不可能となる。