

## 脳血流評価を用いた脳死補助検査の世界的現状と課題に関する研究

### 研究分担者

横堀将司 日本医科大学大学院医学研究科 救急医学分野 教授  
小笠原邦昭 岩手医科大学医学部 脳神経外科学 教授  
宮本享 京都大学医学部附属病院 病院長

### 研究協力者

佐々木真理 岩手医科大学 超高磁場MRI診断・病態研究部門 教授  
畑澤 順 大阪大学 核物理研究センター 特任教授

#### 研究要旨:

わが国の脳死判定基準には深昏睡、両側瞳孔散大、対光反射および角膜反射の消失、自発呼吸停止、平坦脳波が必須項目として含まれる。しかし、臨床的制限により診察や検査が完遂できず、法的脳死判定が十分に遂行できない症例が存在する。例えば眼外傷における瞳孔対光反射の確認が不可能である場合などがそれにあたる。また、体外式膜型人工肺（Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO）や経皮的心肺補助法（Percutaneous Cardiopulmonary Support: PCPS）を用いている患者においても、無呼吸テストができないために脳死判定が施行できない。制限される脳死判定の臨床所見や検査を代替すべく、脳死の補助検査が求められている所以である。

補助検査は主として脳血流検査および電気生理学的検査に大別される。特に脳波はわが国の法的脳死判定では必須とされているが、国際的コンセンサスにおいては、脳波は脳幹機能を検査できないため、これを判断基準とすべきでないとの記載がある。一方、国際的には脳循環停止（Cerebral Circulatory Arrest: CCA）が脳死判定の絶対的所見とする意見が主流を占め、ゆえに脳死判定の補助検査としての脳血流検査の担う役割は大きい。

脳血管撮影は歴史的に数多くの報告が存在する。また、その感度特異度の高さから、脳血流補助検査のスタンダードとされている。一方、近年普及しつつある CT 血管造影（CTA）や MR アンギオグラフィ（MRA）については、それらの臨床的データの少なさから、現状では脳血流停止を評価するための補助検査として使用しないことが提案されている。

一方、我々には、わが国の脳死判定基準の歴史や国際コンセンサスとの整合性を図り、補助検査を活用することが求められている。今回我々は、脳死下臓器提供にかかわる 5 類型施設（大学附属病院、日本救急医学会指導医指定施設および救命救急センター、日本脳神経外科学会基幹施設又は連携施設、日本小児総合医療施設協議会会員施設）にアンケート調査を行ったが、全施設の 98.3%が補助検査として CT アンギオグラフィ（CTA）が可能、また 86.3%において MR アンギオグラフィ（MRA）が可能という回答を得た。これは脳血管撮影が可能という施設（83.0%）よりも多かった。また、脳死判定の補助検査で選択されうるモダリティも、第一選択が CTA、第二選択は CT 灌流画像（CTP）が選択されうるとの結果を得た。これは 5 類型のどの施設にもかかわらず、一様の結果であった。

我が国の CT、MRI の普及率は先進国で最も高い（2017 年 OECD）。今回の結果は、CT や MRI が非（低）侵襲であり、我が国でも普及していることが大きな理由であると考えられる。我が国における医療環境を生かした補助検査のあり方を検討すべきである。

#### A. 研究目的

わが国の脳死判定基準には深昏睡、両側瞳孔散大、対光反射および角膜反射の消失、自発呼吸停止、平坦脳波が必須項目として含まれる。しかし、患者状態により上記診察や検査が完遂できず、法的脳死判定が十分に遂行できない症例が一定数存在する。

例えば眼外傷における瞳孔対光反射の確認が不可能

である場合などがそれに該当する。また、体外式膜型人工肺（Extracorporeal Membrane Oxygenation: ECMO）や経皮的心肺補助法（Percutaneous Cardiopulmonary Support: PCPS）を用いて生命維持を行っている患者においても、無呼吸テストの手順が明確になっていないことから脳死判定が遂行できない現状がある。制限される脳死判定検査を代替すべく、補助的診断法の確立が求

められている所以である。

2020年に脳死判定に関する新しいコンセンサス (Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria、以下コンセンサス)<sup>1</sup>が発表された。これによると、解消できない要因により脳死判定に関わる臨床検査を完遂できない場合に、脳血流検査や電気生理学的検査などの補助検査を施行するべきであるとしている<sup>1</sup>。

脳血流を測定する補助検査には、脳血管造影・放射性核種血管造影法・放射性核種灌流シンチグラフィー・経頭蓋ドプラ超音波・CT血管造影法 (CTアンギオグラフィ)・磁気共鳴血管造影法 (MRアンギオグラフィ)などが列挙されるが、これらは、わが国では依然、脳死の補助検査として普及していない。

本研究では、まず、調査1) 脳死判定における脳血流評価を用いた補助検査の現状を過去の文献より調査する。また、調査2) 脳死下臓器提供にかかわる、いわゆる5類型施設における画像診断による脳死補助検査の実態を調査し、世界と我が国との隔たりについて整理する。

## B. 研究方法

### 調査1) 脳死判定における脳血流評価を用いた補助検査の世界的現状の調査

2022年7月までに出版された、臨床の原著や総説、症例報告をMEDLINEより検索した。Brain death、Ancillary test、Cerebral blood flowをキーワードとし、英文にて通読できる論文を一次検索した。それら論文の要約を通読し、今回の研究の趣旨に合うものを選択した。さらに上記検索論文の参考文献を参考に、選択するにふさわしい文献を二次的に渉猟した。

検索式は以下の通り。

Search number #	Query	Search Details	Results
4	#1 AND #2 AND #3	("brain death"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "death"[All Fields]) OR "brain death"[All Fields]) AND ("ancillaries"[All Fields] OR "ancillary"[All Fields]) AND "test"[All Fields]) AND ("cerebrovascular circulation"[MeSH Terms] OR ("cerebrovascular circulation"[All Fields] AND "circulation"[All Fields]) OR "cerebrovascular circulation"[All Fields] OR ("cerebral"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "flow"[All Fields]) OR "cerebral blood flow"[All Fields])	48
3	Cerebral Blood Flow	"cerebrovascular circulation"[MeSH Terms] OR "cerebrovascular circulation"[All Fields] AND "circulation"[All Fields] OR "cerebrovascular circulation"[All Fields] OR ("cerebral"[All Fields] AND "blood"[All Fields] AND "flow"[All Fields]) OR "cerebral blood flow"[All Fields]	88,785
2	Ancillary test*	("ancillaries"[All Fields] OR "ancillary"[All Fields]) AND "test"[All Fields]	4,948
1	Brain Death	"brain death"[MeSH Terms] OR ("brain"[All Fields] AND "death"[All Fields]) OR "brain death"[All Fields]	87,712

### 調査2) 我が国における脳死判定補助画像検査の意識調査

脳死判定における補助的画像検査の選択について、脳死下臓器提供にかかわる、いわゆる5類型施設 (大学附属病院院長宛：82病院、日本救急医学会指導医指定施設：144施設、および救命救急センター：295施設、日本脳神経外科学会基幹施設又は連携施設：858施設、日本小児施設総合医療施設協議会会員施設：38施設) に調査を行った。

これについては5類型施設の各学会・協議会事務局に、それぞれの学会・協議会に属する施設長に対して回答を呼びかけるように依頼した。インターネットを用いて電子的質問紙のURL (QRコード) を送付、あるいはFAXによる回答の回収を試みた。

なお、質問紙の内容は以下である。

- ・メールアドレス
- ・施設名
- ・都道府県
- ・回答者
- ・5類型区分

・現状、脳死判定の脳血流補助検査として施行可能である画像検査 (複数選択可)：以下の8つから選択。

1. カテーテルを用いた脳血管撮影：(4 vessels DS A)
2. CTアンギオグラフィ (CTA)
3. CT灌流画像 (CTP)
4. MRアンギオグラフィ (MRA)
5. MR灌流画像 (MRP)
6. SPECT (123I-IMP)
7. SPECT (99mTc-HMPAO)
8. SPECT (99mTc-ECD)

・下記検査をすべて施行可能であろうと仮定した場合、貴院が選択する順位 (1位-8位)。また、第一選択としたものについてその理由。

(下記1-8を順位付け)

1. カテーテルを用いた脳血管撮影：(4 vessels DS A)
2. CTアンギオグラフィ (CTA)
3. CT灌流画像 (CTP)
4. CTA+CTP
5. MRアンギオグラフィ (MRA)
6. MR 灌流画像 (MRP)
7. MRA+MRP
8. SPECT

## C. 研究結果

### 調査1) 脳死判定における脳血流評価を用いた補助検査の世界的現状の調査

別表に各脳血流検査の利点、欠点、および各種検査の脳死診断における感度/特異度についてまとめた。以下に各検査の特徴について記載する。

### Digital Subtraction Angiography (DSA)/脳血管造影 (four vessels study)

両側の内頸動脈と椎骨動脈が頭蓋底に入る部位で途切れ、また外頸動脈が造影されることで、陽性所見 (脳死) と診断される。脳血流の有無を知る補助検査のゴールドスタンダードとされる検査である<sup>2</sup>が、一方で血管造影室まで患者の移送が必要であること、腎障害を惹起しうる造影剤の使用が必須であること、また検査に技術を要し、侵襲的であること、血液のうっ滞所見による偽陰性の可能性があることが欠点とされる。臨床的に脳死と判断された症例に限っての検討になるが、感度、特異度は共に100%とされている<sup>3-5</sup>。撮像法としてはDSAが推奨されている。

### 核医学検査

DSAを施行することができない場合の補助検査の代替として、以下の核医学検査が用いられる。

- 1) ラジオアイソトープ血管造影法 (Radionuclide angiography)

Flowersらは、臨床的脳死のクライテリア（遷延性意識障害、脳幹反射消失、無呼吸）を満たした症例206例および臨床的脳死が疑われたがクライテリアを満たさなかった9例においてラジオアイソトープ血管造影法を施行した結果を後方視的に検討し、感度98.5%、特異度56%で

Study	TP	FP	FN	TN	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Abdel et al., 2008	13	0	0	0	1.00 (0.75, 1.00)	Not estimable		
Azevedo et al., 2000	20	0	2	75	0.91 (0.71, 0.99)	1.00 (0.95, 1.00)		
De Freitas et al., 2006	204	0	66	0	0.76 (0.70, 0.81)	Not estimable		
Dominguez-Rodriguez et al., 1995	49	0	0	26	1.00 (0.83, 1.00)	1.00 (0.87, 1.00)		
Dosemeci et al., 2004	57	1	4	38	0.93 (0.84, 0.96)	0.97 (0.87, 1.00)		
Duroco et al., 1998	124	0	6	0	0.96 (0.90, 0.98)	Not estimable		
Fari et al., 1994	22	0	15	0	1.00 (0.85, 1.00)	1.00 (0.78, 1.00)		
Hadiari et al., 1999	81	0	3	63	0.96 (0.90, 0.99)	1.00 (0.93, 1.00)		
Hassler et al., 1988	25	0	8	0	0.78 (0.58, 0.89)	Not estimable		
Kuo et al., 2006	34	0	10	57	0.77 (0.62, 0.89)	1.00 (0.94, 1.00)		
Lampi et al., 2002	64	3	0	0	0.96 (0.85, 0.99)	Not estimable		
Newell et al., 1989	12	0	0	0	1.00 (0.74, 1.00)	Not estimable		
Orban et al., 2012	22	0	0	0	1.00 (0.85, 1.00)	Not estimable		
Paulin et al., 1995	8	7	0	0	0.53 (0.27, 0.79)	Not estimable		
Petty et al., 1990	21	0	5	26	0.81 (0.61, 0.93)	1.00 (0.87, 1.00)		
Poularas et al., 2006	40	0	5	20	0.89 (0.78, 0.96)	1.00 (0.83, 1.00)		
Powers et al., 1989	18	3	3	0	0.66 (0.64, 0.97)	0.00 (0.00, 0.71)		
Su et al., 2014	46	2	17	8	0.73 (0.61, 0.83)	0.75 (0.35, 0.97)		
van Velthoven et al., 1988	26	0	3	9	0.90 (0.73, 0.96)	1.00 (0.66, 1.00)		
Wenschuh et al., 2012	65	0	6	0	0.92 (0.83, 0.97)	Not estimable		
Wang et al., 2008	62	0	19	0	0.83 (0.75, 0.89)	Not estimable		
Zymanski et al., 1991	104	0	7	29	0.94 (0.87, 0.97)	1.00 (0.88, 1.00)		

あったと報告している<sup>6</sup>。腎機能障害を惹起するような造影剤を使用せずとも検査が可能である反面、脳幹部分の血流評価が困難であること、放射性同位元素の使用に関する制限があることが欠点である。

脳死患者は、頭蓋内の集積が見られない、いわゆる集積無描出 (hollow skull/empty light bulb sign) が特徴的である<sup>7,8</sup>。また、外頸動脈の相対的な血流上昇による Hot nose signが見られる<sup>9</sup>。

## 2) SPECT (single-photon emission computed tomography)

放射性核種をラベルされた物質が細胞に取り込まれることにより、脳循環代謝を可視化する方法である。脳死患者では頭蓋内に放射性物質の蓄積がないことが脳死診断の根拠となる。Radionuclide angiographyと同様に、腎機能障害を惹起しうる造影剤を使用しなくとも脳循環代謝の評価が可能であるが、Planar imaging (面による撮像) であると脳幹部分の血流評価が困難であること、また画像化に検知器のある部屋まで移送が必要であること、放射性同位元素の使用に関する専門的知識が必要であることが欠点である<sup>10</sup>。なおPlanar法による感度は77.8%、特異度は100%、SPECTでは感度88.4%、特異度100%とされている<sup>11</sup>。トレーサーは<sup>123</sup>I-MPTC-99m HMPAOもしくは<sup>99m</sup>Tc-ECDを用いるのが一般的である。

## 経頭蓋超音波ドプラ検査

脳血管造影やシンチグラフィの代替として、頭蓋骨の薄い部位 (エコーウインドウ) からエコープローブを用いて脳血管流速を描出する、経頭蓋超音波ドプラ検査 (Transcranial Doppler Ultrasonography: TCD) を利用する場合には以下の方法が提案されている<sup>1</sup>。

1) 2回の評価を少なくとも30分は間隔を空けて行う。およそ1割の症例でエコービームが入りにくい場合 (側頭骨が厚い等の問題からエコービームが頭蓋内に入らない) が存在することに注意する。エコーウインドウがあるかどうかは以前にドプラ信号が確認できたか否かで判断でき、ドプラ信号が消失したことで脳血流停止と判定しうる。したがって、経頭蓋超音波ドプラ検査による脳血流停止の評価は少なくとも経過中2回の評価が必要である。

2) 検査は、椎骨脳底動脈系と内頸動脈系の循環両方を含むため、左右両側の前大脳動脈や中大脳動脈を描出する前方から、さらには、椎骨脳底動脈を描出しうる後方から行うべきである。

3) 拡張期の逆流を伴う二層性の血流波形と収縮期の突出した波形を脳死判定に用いる (いわゆる to and fro を示す所見)。

Changらの22研究、1671例のメタアナリシスによると、感度は90% (95% CI, 0.87-0.92)、特異度は98% (95% CI, 0.96-0.99) との報告がある<sup>12</sup> (表)。TCDはベッドサイドで簡便に検査可能であり、造影剤も不要であるが、前述の如くエコービームが頭蓋内に入らない例が10%程度存在すること、また、検者には専門的知識を要することなどがデメリットである。

なお小児症例での有用性を証明した研究は無いため、小児のBD/DNC判定には用いるべきではないと結論されている<sup>1</sup>。

表: 脳死判定補助検査における TCDの感度、特異度  
TP: True Positive, FP: False Positive, FN: False Negative, TN: True Negative

## CTA/CTP (computed tomography angiography/perfusion)

特に先進国で普及しているモダリティであり、比較的短時間での撮像が可能である<sup>13</sup>。頭蓋内動脈、もしくは深部静脈の血管描出の欠如が陽性所見となり、陰性、陽性の判断については比較的容易である。一方、腎毒性のある造影剤を用いる必要があること、CT室への患者の移送の必要があること、血液のうっ滞所見による偽陰性の可能性があることが問題点として列挙される<sup>1</sup>。近年脳死判定の補助診断としてのCTAの有効性を検討した多くの研究が報告されているが、それらの感度の報告については52-97%と幅がある<sup>1,7,14-28</sup>。

また、脳死が疑われてから12時間以内に施行された症例のほうが、感度が良かったとする報告<sup>15</sup>、あるいは2相による撮影が良いとする報告もある<sup>16,29</sup>。前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈、脳底動脈、椎骨動脈、直洞、両側内大脳静脈の描出の有無によりスコア化している評価法も存在する。

また、CTA単独の感度96.3%を、Perfusion CT (CTP) を併用することで100%に上昇させる取り組みも存在する<sup>30</sup>。なお、このCTA・CTPを取り入れた診断アルゴリズムは世界で初めてポーランドの脳死判定アルゴリズムの中に取り入れられた (図)。

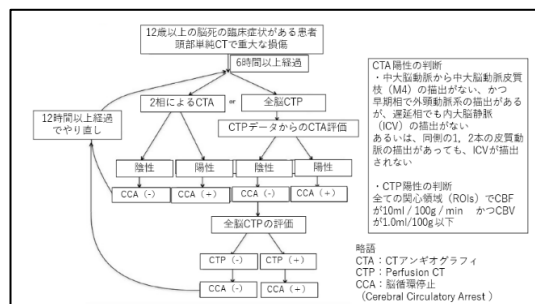


図: ポーランドの脳死判定アルゴリズムでのCTアンギオグラフィの活用

また、我が国からの報告においては、Uwanoらが digital phantomを用いた実験をおこなっている<sup>31</sup>。これによると、CTPとMRPは5%以下の脳循環を診断可能であった。

CTAやMRA単独ではなく、CTA+CTPやMRA+MRPとの組み合わせによる、補助診断がより正確な脳死診断の一助になる可能性を示唆している。

**MRI/MRA/MPR (magnetic resonance imaging/angiography/perfusion)**

MRI/MRAも、CTA同様、わが国では広く普及しているモダリティである。MRIについては1.5テスラ (T) あるいは3Tによる撮像の報告が多い<sup>4, 32-34</sup>。脳血流の程度を評価できるのみならず、通常のMRI撮影で大孔ヘルニア、テント切痕ヘルニア等、詳細な解剖学的評価が可能となる。拡散強調画像 (DWI) においてADC値の全体的な低下を示すとされ、感度、特異度は共に100%であったという<sup>33</sup>。また、核医学検査同様、ガドリニウム造影にて外頸動脈の相対的な血流増加に伴ういわゆる“MR hot nose sign”や頭皮の造影増強効果が見られることもある<sup>32, 35</sup>。頭蓋内血管のFlow voidの消失も脳循環停止の所見となる<sup>32</sup>。

MRAについては、頭蓋内動脈像の欠損の有無で判定することとなる。とくに、流速のある脳血流を画像化するため、血流のうっ滞に左右されないこと、CTや核医学検査を用いず、被ばくがないことが利点である。また、腎機能障害を惹起しないガドリニウム造影剤により、より正確な撮像が可能である<sup>36</sup>。

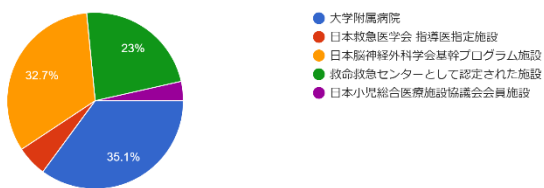
MRI/MRAの欠点としては、MRI室にまで患者の移送を要すること、また、撮影のために非磁性医療機器を用いる等の配慮が必要であり、人工呼吸器やシリンジポンプ等の医療機器への配慮が必要であることである<sup>1</sup>。またMRI特有のモーションアーチファクトの問題もある。CTA撮影よりも長時間の撮像時間を要し、集中治療室から離れる時間も長くなるため患者急変のリスクも考慮しなくてはならない<sup>37</sup>。なお、感度は93-100%<sup>34, 36, 38, 39</sup>、特異度は100%<sup>34, 38</sup>とされており、CTAと遜色ない診断精度であるといえる。

上記CTAとMRAは、脳死判定の補助診断では比較的新しいモダリティである。最新のコンセンサスでは、現状では依然その有効性が不明確であるとの判断から、脳血流停止を評価するための補助検査として単独で使用しないように提案されている<sup>1</sup>。コンセンサスの中でも、CTAを補助検査とする検証を優先的に行ない、さらにエビデンスを集積すべきであるとしている<sup>1</sup>。

**調査2) 我が国における脳死判定における補助画像検査の意識調査**

調査2) は360施設より回答を得た。

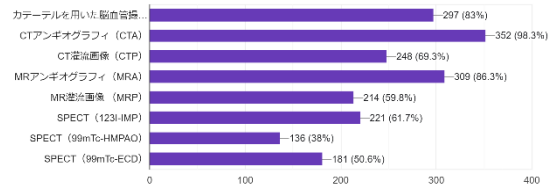
( )



図：回答における5類型施設の割合  
大学附属病院：119施設 (全体に占める割合35.1%)

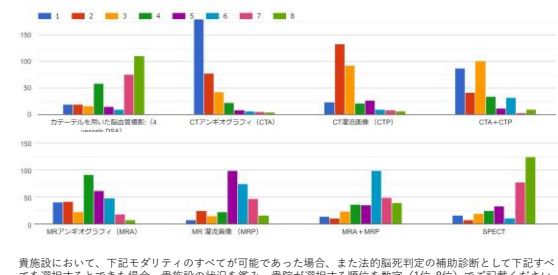
- 日本救急医学会 指導医指定施設：19施設 (5.6%)
- 日本脳神経外科学会基幹プログラム施設：111施設 (32.7%)
- 救命救急センター：78施設 (23.0%)
- 日本小児総合医療施設協議会会員施設：12施設 (3.5%)

また、施設において現状、脳死判定の脳血流補助検査として施行可能であるものはどれか、という質問に対しては、CTアンギオグラフィ (CTA) が352施設 (98.3%)、次いでMRアンギオグラフィ (MRA) が309施設 (86.3%)とを示した。



図：施設において現状、脳死判定の脳血流補助検査として施行可能であるモダリティ (複数回答可)

また、各施設において脳死判定の補助検査を選択する順位については、CTAが第一選択として最も多く (180施設)、次いでCTA+CTP (CTP：132施設)、MRA (39施設)が続いた。また第2選択についても、CTP、CTA、あるいはCTA+CTPなどのCT関連のモダリティが多かった。一方、



SPECTあるいは脳血管造影は選択する順位は低かった。

また、第一選択で各モダリティを選択した理由についての記載は下記の如くであった。

(カッコ内は回答者数)

・脳血管造影

実際の脳血行動態の観察が可能、鋭敏、明瞭である (11)  
呼吸器装着中など、集中治療管理を継続しつつ施行可能 (4)

エビデンスの高さ、報告の多さ (2)

緊急で施行可能 (1)

・CTA

簡便にできるため、慣れている、安全性が高い、短時間 (135)

MRIと異なり人工呼吸下、シリンジポンプ使用下でも施行可能 (20)

ICUからの動線がよい (8)

24時間撮影が可能 (3)

実際の血行動態を反映している (2)

医療費の問題 (1)



・CTA+CTP

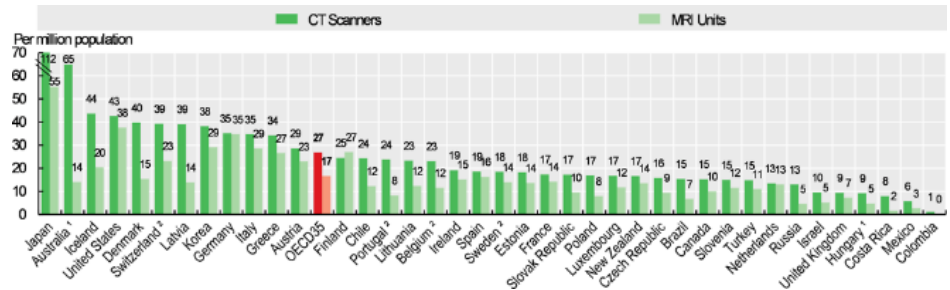
- 簡便にできるため、慣れている、安全性が高い、短時間、低侵襲 (45)
- MRIと異なり人工呼吸下、シリンジポンプ使用下でも施行可能 (17)
- CTA+CTPが最も情報が多く同時施行が可能 (4)
- ICUからの動線がよい (3)
- 24時間撮影が可能 (3)
- 医療費の問題 (2)
- 実際の血行動態を反映している (1)

CTP

- 検査の簡便さ 短時間 低侵襲 (15)
- 人工呼吸患者やシリンジポンプなど持つ患者でも安全 (5)
- 情報量の豊富さ (2)
- ICUからの動線のよさ (1)

・MRA

- 簡便にできるため、慣れている、安全性が高い、短時間、低侵襲 (34)
- 信頼性が高い (2)
- 造影剤やアイソトープが不要で費用が安い (2)



・MRP

- 最も簡易に施行できる (4)

・MRA+MRP

- 患者負担が少ないため、最も低侵襲 (5)
- 今までの実績 (2)
- MRIでのT2WIやFLAIR画像も参考になるため (1)
- 重症患者でも安定して施行できる (1)
- 24時間いつでも施行可能 (1)

・SPECT

- 安全性、非侵襲性 (7)
- 信頼性、適格性 (6)

類型施設ごとの評価

5類型すべての施設からの検討で、CTAを第一選択とする意見が最多であった。また、CTAを選択した施設は以下の割合であり、ほぼ半数の施設において、補助検査でCTAを第一選択のモダリティとして許容するとの意見であった。

脳死の補助検査として、CTAを第一選択として選択した施設

- ・大学附属病院：62施設 (52.5%)
- ・日本救急医学会 指導医指定施設 および救命センター 59施設 (60.2%)
- ・日本脳神経外科学会基幹プログラム施設：50施設 (44.2%)
- ・日本小児総合医療施設協議会会員施設：7施設 (58.3%)

D. 考察

補助検査における脳血流検査の活用

最新のエキスパートコンセンサスの中では、脳血管撮影や、DSA、TCDなど、補助検査で脳血流が示された場合には、脳死と判定しないよう推奨している<sup>1</sup>。しかし、補助検査で脳血流が残存するにも関わらず、臨床評価と無呼吸テストから脳死と繰り返し判定される場合には時期を改めて再評価するか、脳死判定をせずに別の終末期医療を検討するよう提案している<sup>1</sup>。

現在、脳循環停止 (cerebral circulatory arrest : CCA) の確認は脳死診断のためのスタンダードという位置づけとなっており、コンセンサスの中では脳血管造影を補助検査の標準的基準とするように提案されている<sup>1</sup>。脳血管撮影はそのほかの脳血流補助検査の精度を検証する研究における比較対象として利用できるものであるとの記載もある。

補助検査を要する状況

最新のエキスパートコンセンサス<sup>1</sup>では補助検査は次の場合に行うべきとされている

- ①無呼吸テストを含めて、必要最小限の臨床検査の全てを完了できない場合
- ②解消できない交絡因子がある場合 (Confounding conditions) すなわち、特定の薬物の使用、代謝異常、心肺機能の不安定性により脳死判定や臨床的評価自体の確実性が乏しい場合
- ③脊髄反射と確実に診断できない動きがある場合や脊髄を介した運動評価判定が確実に行えない場合

上記に該当する状況にあっても、補助検査を行う前には通常の臨床検査を可能な限り完遂するよう推奨している。また、患者家族に対して脳死の病態の理解を促すために補助検査を利用し、病態を可視化し、より詳細かつ分かりやすい説明を行うことも提案されている<sup>1</sup>。

本邦の現状と国際コンセンサスとのギャップ

わが国の脳死判定における歴史においては、1974年に日本脳波学会が脳死および脳幹の不可逆的機能停止をもって脳死とした脳死判定基準を作成した。その後、1985年に現在も使用されている厚生省(当時)「脳死に関する研究班」から脳死判定基準(いわゆる、竹内基準)が公表された。その後、原疾患を脳の急性一次性粗大病変に限定し、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自発呼吸停止、④平坦脳波、⑤上記①～④を満たし、さらに六時間後まで継続的にこ

これらの条件を満たされていること、とした。同時に脳血管造影上の脳循環停止を参考条件として記載している。

すなわち、現在のわが国の脳死判定においては脳波測定が必須検査とされている一方、脳血管造影は依然、補助検査とされている。

一方、わが国における法的脳死判定では必須とされている脳波検査ではあるが、世界的には、脳死判定において脳波検査を要する国は70か国中22か国に過ぎない。また最新のコンセンサスにおいては、脳波など電気生理学的検査をルーチンで用いないよう提案されており<sup>1</sup>、この点について、わが国の基準と国際コンセンサスの間にはギャップがあるといえる。世界的には前述の如く、脳循環停止の証明を脳死判定の基準としている報告が多く、今後わが国においても脳血流評価はその重要性が増すと思われる<sup>40</sup>。

### 本邦の脳死判定への脳血流検査の適用

前述の如く、脳血流の完全なる欠如が画像的に確認できることで脳死と診断できるという考え方は国際的なスタンダードとなっている。ゆえに、今後脳死判定の補助検査においても脳血流検査が主流となる可能性がある。しかしSPECTやTCD、CTA、MRAは広く普及しつつあるものの、核医学的手法を用いる、あるいは臨床データの集積が不十分であるなど、解決すべき課題も多い。

今回の調査<sup>1)</sup>の結果では、感度特異度の高く、世界的にも多く施行されてきた脳血管造影(DSA)を標準的補助検査として位置付けることも妥当と考えられた。しかし、調査<sup>2)</sup>に見られたように、我が国の実地医療においてはCTやCTA、MRAなどの検査モダリティのほうが選択しやすいことも明確となった。

我が国におけるCTやMRIの普及率は高い。2018年のOECDのデータによると、我が国のCT保有率は人口100万人当たり112台、および55台と世界でも類を見ない高い普及率である。これはOECD加盟35か国平均を大きく上回る(図)<sup>40</sup>。

上記調査結果にもあるように、我が国における普及率の高さによる経験の蓄積と、それによる低侵襲性、安全性の症例経験が、脳死判定補助診断の選択としてCTAを選択させたものと思われる。

また、Uwanoらの、ファントムを用いた基礎的研究の報告<sup>31)</sup>にもあるように、CTPやMRPは脳血流の0-5%をも分別することができるものである。今回、補助検査として選択したい検査として、CTAに次いでCTPを選択した施設が多かったのも、CTAやMRAにCTPやMRPを付加することで、信頼性の高い脳血流検査を施行できることへの期待の表れがあると思われる。

臓器提供したい、というドナーやご家族の意思を尊重すべく、補助検査は決して患者に害があるものであってはならないという認識を医師が持っていることが明らかになったのも、今回の調査において特筆すべき要点かと思われる。

一方、世界的には国際コンセンサスの中でDSAをゴールドスタンダードとする記載がある我が国においてもこのギャップを埋め、我が国の現状に即した脳死判定補助検査の方略を普及させるためには、可及的にCTAやMRA等の脳血流検査を施行し、データをさらに蓄積、検証しつつ、他の脳死判定検査との一致性を確認して行くことが肝要と思われる。

なお、従来、脳死判定の補助検査にかかわる支弁についてはDPCの範囲内では加算はない。急性期医療における終末期医療に対応する体制不備、特に救急・集中治療領域における不可逆的全脳機能不全の診断のための検査等に伴う医療機関の経済的負担が、その後続く選択肢提示とその結果としての脳死下臓器提供が少ない要因の一つになっていることも以前の調査から明らかになっている<sup>42</sup>。

補助検査における基礎的なデータの収集、普及のためにも、より積極的な補助検査が可能となる環境をも構築する必要がある。

また、本研究における文献レビューやアンケートにより得られた知見からは、決して脳血流の評価のみで脳死診断をすることが導き出されるものではなく、あくまで脳血流評価は脳死判定の補完的な位置付けであることを強調したい。

すなわち、できる限り脳死判定の実施可能な項目を遂行することが原則であり、必須項目の検査が行えない場合において脳血流評価を補完的に加えていくことが、脳死判定における脳血流検査の正しい応用であることをここに書き添える。また本研究の結果に加え、我が国における過去の症例検査データなども参考にしつつ、補助診断を取り入れた脳死判定の新しい基準についても検討を進めるべきである。

### E. 結論

わが国における脳死判定の補助検査は電気生理学的検査がその主たるものとされてきた。しかし現在、世界的な潮流として、脳灌流停止の確認は脳死診断の必要十分条件となっている。現時点では、国際的視点からは感度特異度の高く、歴史的にも多く施行されてきた脳血管造影(DSA)を標準的補助検査として位置付けることは妥当と考える。

一方、我が国の現状では、普及したモダリティであるCT、MRIを用いた取り組みを進めていく下地が存在する。またSPECTについても、安全性や信頼性の高さを評価する意見が見られた。

わが国では依然、脳血流検査は脳死判定の補助検査として確立されていないが、今後の活用のために、複数あるモダリティを組み合わせ、更なるデータ蓄積を進めていかねばならない。今回の研究で、世界と日本の相違が改めて明確になったが、我が国特有の医療環境を生かした補助検査の確立が必須である。

### 【参考文献】

1. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. JAMA 2020; 324(11): 1078-97.
2. Bradac GB, Simon RS. Angiography in brain death. Neuroradiology 1974; 7(1): 25-8.
3. Paolin A, Manuali A, Di Paola F, et al. Reliability in diagnosis of brain death. Intensive Care Med 1995; 21(8): 657-62.
4. Kramer AH. Ancillary testing in brain death. Semin Neurol 2015; 35(2): 125-38.
5. Braum M, Ducrocq X, Huot JC, Audibert G, Anxionnat R, Picard L. Intravenous angiography in

- brain death: report of 140 patients. *Neuroradiology* 1997; 39(6): 400-5.
6. 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* 1997; 90(11): 1091-6.
  7. MacDonald D, Stewart-Perrin B, Shankar JJS. The Role of Neuroimaging in the Determination of Brain Death. *J Neuroimaging* 2018; 28(4): 374-9.
  8. Abdel-Dayem HM, Bahar RH, Sigurdsson GH, Sadek S, Olivecrona H, Ali AM. The hollow skull: a sign of brain death in Tc-99m HM-PAO brain scintigraphy. *Clin Nucl Med* 1989; 14(12): 912-6.
  9. Kalra SS, Chizinga M, Ataya A. The 'hot nose' sign in brain death. *QJM* 2020; 113(5): 365-6.
  10. Facco E, Zucchetta P, Munari M, et al. 99mTc-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 1998; 24(9): 911-7.
  11. Joffe AR, Lequier L, Cave D. Specificity of radionuclide brain blood flow testing in brain death: case report and review. *J Intensive Care Med* 2010; 25(1): 53-64.
  12. Chang JJ, Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malkoff MD, Alexandrov AV. Diagnostic Accuracy of Transcranial Doppler for Brain Death Confirmation: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37(3): 408-14.
  13. Shemie SD, Lee D, Sharpe M, Tampieri D, Young B, Canadian Critical Care S. Brain blood flow in the neurological determination of death: Canadian expert report. *Can J Neurol Sci* 2008; 35(2): 140-5.
  14. Brasil S, Bor-Seng-Shu E, de-Lima-Oliveira M, et al. Computed tomography angiography accuracy in brain death diagnosis. *J Neurosurg* 2019: 1-9.
  15. Garrett MP, Williamson RW, Bohl MA, Bird CR, Theodore N. Computed tomography angiography as a confirmatory test for the diagnosis of brain death. *J Neurosurg* 2018; 128(2): 639-44.
  16. Sawicki M, Solek-Pastuszka J, Jurczyk K, et al. Original Protocol Using Computed Tomographic Angiography for Diagnosis of Brain Death: A Better Alternative to Standard Two-Phase Technique? *Ann Transplant* 2015; 20: 449-60.
  17. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soulillou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(4): 641-7.
  18. Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, et al. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 2007; 33(12): 2129-35.
  19. Rieke A, Regli B, Mattle HP, et al. Computed tomography angiography (CTA) to prove circulatory arrest for the diagnosis of brain death in the context of organ transplantation. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13261.
  20. Shankar JJ, Vandorpe R. CT perfusion for confirmation of brain death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(6): 1175-9.
  21. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, et al. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(8): 1566-70.
  22. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. *J Neuroradiol* 2006; 33(2): 90-5.
  23. Bohatyrewicz R, Sawicki M, Walecka A, et al. Computed tomographic angiography and perfusion in the diagnosis of brain death. *Transplant Proc* 2010; 42(10): 3941-6.
  24. Welschehold S, Kerz T, Boor S, et al. Computed tomographic angiography as a useful adjunct in the diagnosis of brain death. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(5): 1279-85.
  25. Lanfermann H, Schober O. Imaging of Irreversible Loss of Brain Function. *Rofo* 2016; 188(1): 23-6.
  26. Welschehold S, Kerz T, Boor S, et al. Detection of intracranial circulatory arrest in brain death using cranial CT-angiography. *Eur J Neurol* 2013; 20(1): 173-9.
  27. Marchand AJ, Seguin P, Malledant Y, Taleb M, Raoult H, Gauvrit JY. Revised CT angiography venous score with consideration of infratentorial circulation value for diagnosing brain death. *Ann Intensive Care* 2016; 6(1): 88.
  28. Orban JC, El-Mahjoub A, Rami L, Jambou P, Ichai C. Transcranial Doppler shortens the time between clinical brain death and angiographic confirmation: a randomized trial. *Transplantation* 2012; 94(6): 585-8.
  29. Sahin H, Pekcevik Y. CT angiography as a confirmatory test in diagnosis of brain death: comparison between three scoring systems. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21(2): 177-83.
  30. Bohatyrewicz R, Pastuszka J, Walas W, et al. Implementation of Computed Tomography Angiography (CTA) and Computed Tomography Perfusion (CTP) in Polish Guidelines for Determination of Cerebral Circulatory Arrest (CCA) during Brain Death/Death by Neurological Criteria (BD/DNC) Diagnosis Procedure. *J Clin Med* 2021; 10(18).
  31. Uwano I, Kudo K, Sasaki M, Christensen S, Østergaard L, Ogasawara K, Ogawa A. CT and MR perfusion can discriminate severe cerebral hypoperfusion from perfusion absence: evaluation of different commercial software packages by using digital phantom. *Neuroradiology* 2012; 54: 467-474.
  32. Young GB, Shemie SD, Doig CJ, Teitelbaum J. Brief review: the role of ancillary tests in the neurological determination of death. *Can J Anaesth* 2006; 53(6): 620-7.
  33. Selcuk H, Albayram S, Tureci E, et al.

- Diffusion-weighted imaging findings in brain death. *Neuroradiology* 2012; 54(6): 547-54.
34. Sohn CH, Lee HP, Park JB, et al. Imaging findings of brain death on 3-tesla MRI. *Korean J Radiol* 2012; 13(5): 541-9.
  35. Orrison WW, Jr., Champlin AM, Kesterson OL, Hartshorne MF, King JN. MR 'hot nose sign' and 'intravascular enhancement sign' in brain death. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(5): 913-6.
  36. Luchtmann M, Beuing O, Skalej M, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography in brain death. *Sci Rep* 2014; 4: 3659.
  37. Gastala J, Fattal D, Kirby PA, Capizzano AA, Sato Y, Moritani T. Brain death: Radiologic signs of a non-radiologic diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2019; 185: 105465.
  38. Karantanas AH, Hadjigeorgiou GM, Paterakis K, Sfiras D, Kommos A. Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death. *Eur Radiol* 2002; 12(11): 2710-6.
  39. Ishii K, Onuma T, Kinoshita T, Shiina G, Kameyama M, Shimosegawa Y. Brain death: MR and MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17(4): 731-5.
  40. Heran MK, Heran NS, Shemie SD. A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci* 2008; 35(4): 409-19.
  41. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) health care activities 2019。 <https://www.oecd-ilibrary.org/sites> 2022年11月2日 閲覧
  42. 委員会報告：脳死下臓器提供におけるアンケート調査～脳死判定を目的とした転院搬送の考察をふまえて～*日本救急医学会雑誌* 2022. 33(8) 421-435.

#### 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



別紙1：脳死判定の補助検査としての脳血流検査

検査	陽性所見	利点	欠点	感度 / 特異度 (%)
脳血管撮影 (DSA / Conventional)	頭蓋内血管の無描出	・脳血流補助検査の参照基準となる	・患者搬送が必要 ・造影剤を用いることによる腎機能障害 ・侵襲的 ・技術を要する ・血液のうっ滞所見による偽陰性の可能性	100/100 <sup>1,2</sup>
ラジオアイソトープ血管造影法	頭蓋内の放射線無検知	・ベッドサイドで撮像可能* ・腎機能障害を惹起しない	・脳幹部分の血流評価が困難 ・放射性同位元素の使用に関する制限	98.5/56 <sup>3</sup>
ラジオアイソトープシンチグラフィ	頭蓋内において放射性核種をラベルされた物質が取り込まれない	・ベッドサイドでの撮像可能*	・Planar imaging (面による撮像) だと脳幹部分の血流評価が困難 ・SPECT に関しては検知器のある部屋まで移送が必要 ・放射性同位元素の使用に関する制限	Planar: 77.8/100 SPECT: 88.4/100 <sup>4</sup>
経頭蓋ドップラーエコー	初回検査：拡張期の逆流を伴う二層性の血流波形と収縮期の突出した波形 二回目の検査でドップラー(信号)の消失 (経過中二回の検査を要する)	・ベッドサイドで簡便に検査可能 ・造影剤が不要 ・前方循環、後方循環ともに撮像可能	10%の患者においてエコービームが頭蓋内に入らない ・検査は専門的知識を要する	90/98 <sup>5</sup>
CT アンギオグラフィ	頭蓋内動脈、もしくは深部静脈の無陰影	・普及している方法 ・比較的短時間での撮像可能	・患者の移送が必要 ・造影剤を用いることによる腎機能障害 ・血液のうっ滞所見による偽陰性の可能性	52-97/ 100 <sup>6,21</sup>
MR アンギオグラフィ	頭蓋内動脈像の欠損	・放射線を用いない ・血流のうっ滞に左右されない。 ・ガドリニウム造影剤により、正確な撮像が可能	・患者の移送を要する ・撮影のために非磁性医療機器を用いる等の配慮が必要	93-100 <sup>22,25</sup> / 100 <sup>22,23</sup>

1. Paolin A, Manuali A, Di Paola F, et al. Reliability in diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 1995; 21(8): 657-62.
2. Braum M, Ducrocq X, Huot JC, Audibert G, Anxionnat R, Picard L. Intravenous angiography in brain death: report of 140 patients. *Neuroradiology* 1997; 39(6): 400-5.
3. 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* 1997; 90(11): 1091-6.
4. Joffe AR, Lequier L, Cave D. Specificity of radionuclide brain blood flow testing in brain death: case report and review. *J Intensive Care Med* 2010; 25(1): 53-64.
5. Chang JJ, Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malkoff MD, Alexandrov AV. Diagnostic Accuracy of Transcranial Doppler for Brain Death Confirmation: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37(3): 408-14.
6. Sawicki M, Solek-Pastuszka J, Jurczyk K, et al. Original Protocol Using Computed Tomographic Angiography for Diagnosis of Brain Death: A Better Alternative to Standard Two-Phase Technique? *Ann Transplant* 2015; 20: 449-60.
7. Sahin H, Pekcevik Y. CT angiography as a confirmatory test in diagnosis of brain death: comparison between three scoring systems. *Diagn Interv Radiol* 2015; 21(2): 177-83.
8. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soullillou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19(4): 641-7.
9. Quesnel C, Fulgencio JP, Adrie C, et al. Limitations of computed tomographic angiography in the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 2007; 33(12): 2129-35.
10. Rieke A, Regli B, Mattle HP, et al. Computed tomography angiography (CTA) to prove circulatory arrest for the diagnosis of brain death in the context of organ transplantation. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13261.
11. Shankar JJ, Vandorpe R. CT perfusion for confirmation of brain death. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34(6): 1175-9.
12. Garrett MP, Williamson RW, Bohl MA, Bird CR, Theodore N. Computed tomography angiography as a confirmatory test for the diagnosis of brain death. *J Neurosurg* 2018; 128(2): 639-44.
13. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, et al. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30(8): 1566-70.
14. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. *J Neuroradiol* 2006; 33(2): 90-5.
15. Bohatyrewicz R, Sawicki M, Walecka A, et al. Computed tomographic angiography and perfusion in the diagnosis of brain death. *Transplant Proc* 2010; 42(10): 3941-6.
16. Welschehold S, Kerz T, Boor S, et al. Computed tomographic angiography as a useful adjunct in the diagnosis of brain death. *J Trauma Acute Care Surg* 2013; 74(5): 1279-85.
17. Lanfermann H, Schober O. Imaging of Irreversible Loss of Brain Function. *Rofo* 2016; 188(1): 23-6.
18. Welschehold S, Kerz T, Boor S, et al. Detection of intracranial circulatory arrest in brain death using cranial CT-angiography. *Eur J Neurol* 2013; 20(1): 173-9.

19. Marchand AJ, Seguin P, Malledant Y, Taleb M, Raoult H, Gauvrit JY. Revised CT angiography venous score with consideration of infratentorial circulation value for diagnosing brain death. *Ann Intensive Care* 2016; 6(1): 88.
20. Orban JC, El-Mahjoub A, Rami L, Jambou P, Ichai C. Transcranial Doppler shortens the time between clinical brain death and angiographic confirmation: a randomized trial. *Transplantation* 2012; 94(6): 585-8.
21. MacDonald D, Stewart-Perrin B, Shankar JJS. The Role of Neuroimaging in the Determination of Brain Death. *J Neuroimaging* 2018; 28(4): 374-9.
22. Karantanas AH, Hadjigeorgiou GM, Paterakis K, Sfiras D, Komnos A. Contribution of MRI and MR angiography in early diagnosis of brain death. *Eur Radiol* 2002; 12(11): 2710-6.
23. Sohn CH, Lee HP, Park JB, et al. Imaging findings of brain death on 3-tesla MRI. *Korean J Radiol* 2012; 13(5): 541-9.
24. Luchtmann M, Beuing O, Skalej M, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography in brain death. *Sci Rep* 2014; 4: 3659.
25. Ishii K, Onuma T, Kinoshita T, Shiina G, Kameyama M, Shimosegawa Y. Brain death: MR and MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17(4): 731-5