

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(厚生労働科学特別研究事業)

現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例
における脳死判定代替法の確立に向けた研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横田 裕行
(日本体育大学大学院保健医療学研究科)

令和5(2023)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における 脳死判定代替法の確立に向けた研究 -----	3
横田 裕行	

II. 分担研究報告書

小児の脳死診断における補助診断法としての脳血流検査に関する研究 -----	33
荒木 尚	

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 -----	40
園生 雅弘	

小児における脳死判定代替法（特に ABR）に関する研究 -----	46
種市 尋宙	

ECMO装着時における脳死判定の研究 -----	50
内藤 宏道、黒田 泰弘	

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 -----	56
横堀 将司、小笠原 邦昭、宮本 享	

脳血流の視点からの脳死判定の研究に関する研究 -----	67
小笠原 邦昭	

現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における 脳死判定代替法の確立に向けた研究 -----	69
宮本 享	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 -----	73
----------------------	----

I . 総括研究報告書

現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における脳死判定代替法の確立に向けた研究

研究代表者 横田 裕行 日本体育大学大学院保健医療学研究科 研究科長、教授

研究要旨：

法的脳死判定の際に使用される現在の脳死判定基準では、眼球損傷、聴覚障害、頸髄損傷を有する場合は、脳幹反射が評価できないために脳死判定ができず、その結果として臓器提供の意思があっても脳死下臓器提供ができない。このような場合、海外では脳血流や誘発電位等の補助検査を利用して脳死判定を行っている。本研究では、現在の脳死判定基準では脳死診断ができない上記のような病態や無呼吸テストが施行できない体外式膜型人工肺（ECMO）が装着されている場合であっても、脳死判定を可能とし、患者や家族の脳死下臓器提供への意思を反映できる手法を検討することを目的とした。脳死判定のゴールドスタンダードと言われる脳血流停止を画像診断上確認できれば、上記のような病態であっても脳死判定が可能であり、本邦においてはどのような画像診断が適切か、また脳幹機能消失の評価を電機生理学的に確認する誘発電位は脳死判定の補助検査としてどのように位置づけられるかを検討した。さらに、ECMO 装着例で現在の脳死判定基準では自発呼吸消失の評価ができない症例でも、脳死判定が可能となるような手法を提示することとした。検討の結果、現在の脳死判定基準では脳死診断ができない上記のような病態であっても、補助検査を行う前には通常の臨床検査を可能な限り行うことが前提として、脳血流停止の評価や誘発電位を補助検査として使用することで、脳死の判定が可能であると結論した。画像診断で脳血流の停止を評価する方法として5類型施設を対象とした調査ではCTAが最も適切とされ、次いでCTA+CTP、MRAであったが、高磁場で行うMRAでは実際の検査は困難であると考えられた。誘発電位では聴性脳幹反応（ABR）と体性感覚誘発電位（SEP）を当時に行うことで、脳幹反射の補助検査として代替可能であることが示された。また、ECMO 装着下であっても、今回の研究で示した方法によって自発呼吸消失の確認が可能であると考えられた。

研究分担者（順不同）

宮本 享 京都大学医学部附属病院
病院長
小笠原邦昭 岩手医科大学脳神経外科学
教授
黒田 泰弘 香川大学医学部救急災害医学
講座 教授
園生 雅弘 帝京大学医学部神経内科学講座
主任教授
荒木 尚 埼玉医科大学医学部 教授
内藤 宏道 岡山大学病院救命救急科
准教授

種市 尋宙 富山大学学術研究部医学系
小児科学 講師
横堀 将司 日本医科大学大学院医学研究科
教授

研究協力者（順不同）

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
畑中 裕己 帝京大学医学部神経内科学講座
准教授

A. 研究目的

改正臓器移植法が施行されて13年になり、新型コロナウイルス感染拡大の中で脳死下臓器提供数は一時的に減少したが、全体的な傾向としては徐々に増加している。しかし、その数は年間100例に及ばず、欧米諸国に比較すると依然として極めて少ない。その理由は脳死下臓器提供が可能な施設である5類型と言われる医療施設側の体制整備の課題も存在するが、法的脳死判定自体の課題、すなわち眼球損傷、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脳死下臓器提供ができない例が少なからず存在することも指摘されている。また、そのような場合であっても法的脳死判定が可能であれば、脳死下臓器提供数は増加するとの報告もある（平成14年度ヒトゲノム・再生医療等研究事業研究班報告）。

このような場合、海外では補助検査を利用して脳幹反射の代替を行うが、本邦ではそのような対応はとられていない。そこで本研究では、現在の脳死判定基準では脳死診断ができない、例えば眼球損傷、聴覚障害、頸髄損傷症例や無呼吸テストが施行できない体外式膜型人工肺（ECMO、Extra-Corporeal Membrane Oxygenation）装着症例でも脳死が確認でき、患者や家族の脳死下臓器提供への意思を反映できる代替的な手法を検討することを目的とした。すなわち、本研究は脳死下臓器提供への本人の生前意思や家族の意思を実現し、結果的に脳死下臓器提供が増加することに資するものである。

B. 研究方法

本研究では①画像診断としての脳血流評

価の検討、②電気生理学的な検討、③ECMO装着例での無呼吸テストの検討、④小児例での検討を行うこととした。検討方法はこれらの課題に関して専門的な検討を行うため、前述のような研究分担者と研究協力者の研究体制を組織して検討を行った。また、それぞれの研究班体制の進捗状況や研究結果を確認するために研究代表者である横田裕行が担当して班会議を行った。

① 画像診断での脳血流評価からの検討 （宮本、小笠原、横堀）

上記3名の分担研究者に加えて、脳血流の専門家である岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門佐々木真理教授、大阪大学免疫学フロンティア研究センター 畑澤順特任教授に研究協力者として加わって頂き、検討を行った。

脳血流測定の方法は様々存在するが、海外ではこれらの方法を使用した脳死判定が既に行われており、それぞれの測定法で補助検査としての脳血流、すなわち脳血流停止の判断が確立されている。したがって、本研究班では様々に存在する脳血流測定で、脳血流停止と判断される所見を文献的考察で呈示することではなく、本邦で法的脳死判定を行う場合に補助検査として脳血流評価を行う場合は、どのような測定方法を選択すべきかという視点で検討を行うこととした。

そのため、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5類型施設（大学附属病院長宛：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）を対象にアンケートを行った。そのため、厚生労働省健康局難病対策課移植医療対策推進室長名で5 類型施設に関連する日本脳神経外科学会理事長、日本救急医学会代表理事宛てにアンケートへの協力要請の文書、および合わせて本研究班から五類型施設長あてのアンケート協力依頼の文書を送付した（資料1）。

アンケートは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 による回答とした。なお、質問紙の内容は以下に記す。・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 つから選択することとした。すなわち、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）を以下の8 つから選択するもので、選択肢は①カテーテルを用いた脳血管撮影：(4 vessels DSA) ②CT アンギオグラフィ (CTA) ③CT 灌流画像 (CTP) ④MR アンギオグラフィ (MRA) ⑤MR 灌流画像 (MRP) ⑥SPECT (123I-IMP) ⑦SPECT (99mTc-HMPAO) ⑧SPECT (99mTc-ECD) とした。また、上記が全て検査可能とした場合には脳死判定の補助検査としてどの検査が優先されるかという設問とした。

② 電気生理学的手法での検討 (園生)

脳血流班と同様に関連学会（日本脳神経外科学会、日本救急医学会）の協力を頂き、脳死判定における補助検査としての誘発電位の信頼性や普及性を考慮した場合、

補助検査としてどのような種類の誘発電位が適切であるかに関するアンケート調査を実施した。

アンケート調査は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。

さらに、自施設データの再検討を行った。具体的には2003年に報告している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。また、文献的検討では 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い誘発電位の脳死判定における有用性について検討した。

③ ECMO 装着例での無呼吸テストの検討 (黒田、内藤)

現状では ECMO 装着症例は通常は無呼吸テストでの評価ができないので、本邦の脳死判定基準では自発呼吸消失の判断は困難である。ECMO 装着症例は海外ではポンプフローを低下させて動脈血液中の二酸化炭素分圧を上昇させて、自発呼吸の有無を評価するが、本邦においてもそれが可能であるか、臨床上の課題はないか等々の検討を

行った。

④ 小児例での検討（荒木、種市）

（ア）脳血流の視点から（荒木）

小児脳死判定における補助検査としての脳血流画像診断の位置づけを検討するために、過去の論文から検討することとした。検討項目としての①最新の画像診断機器から CBF/CBV 測定パラメータを決定し、成長や脳局所に伴う小児脳血流の変化、② CTA/CTP による脳死診断のための撮像方法、③小児の脳死診断における CTA/CT の位置付けとした。

（イ）誘発電位の視点から（種市）

法的脳死判定で「検査することが望ましい」という位置づけがされている聴性脳幹反応（ABR）が、小児脳死判定の際の補助検査としての位置づけを検討するため、過去に行われた 70 例の小児法的脳死判定事例を後方視的に検討した。

C. 研究結果

① 画像診断での脳血流評価からの検討

（宮本、小笠原、横堀）

5 類型施設（大学附属病院長宛：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）を対象にアンケートを行い、360 施設より回答を得た。



図 1：回答における 5 類型施設の割合

回答における 5 類型施設は大学附属病院：119 施設（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%）であった（図 1）。

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%）と回答した（図 2）。

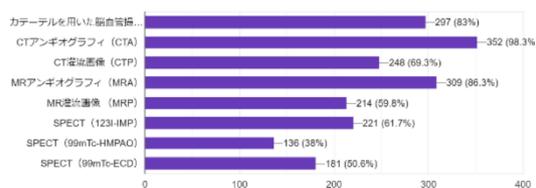


図 2：

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あるいは脳血管撮影は選択する順位は低かった。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以下の如くであった。(カッコ内は回答者数)

・脳血管撮影：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)。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)であった。

このように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する結果であった。以上、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%)であった。

② 電気生理学的手法での検討(園生)

(ア) 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3に示した。

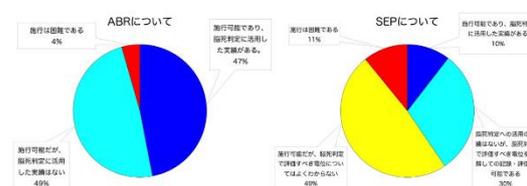


図3：アンケート結果

ABRについては、96%の施設で施行可能で、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%であった。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。

(イ) 自施設データの再検討

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 の結果から、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%、ABRⅢ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、ABRⅡ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、非脳死の診断感度は当然全て 100% (脳幹反射が残存しているとは脳死と診断されない) だが、特異度は最も高い咳反射でも 74%、いずれかの脳幹反射としても 79%であった。即ち、非脳死症例の中でも 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は、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 ECMO 装着例での無呼吸テストの検討 (黒田、内藤)

ECMO 装着下では自発呼吸消失の確認 (無呼吸テスト) を行う際には、PaCO₂ レベルは ECMO の二酸化炭素除去量に依存す

るため、無呼吸テスト施行時に呼吸器の停止と同時に、ECMO sweep ガス流量の減量が必要であり、その詳細を報告書にまとめた (資料 2)。

④ 小児例での検討 (荒木、種市)

(ア) 脳血流の視点から (荒木)

小児脳死判定における脳血流の位置づけを過去の論文から検討し、最新の画像診断機器から CBF/CBV 測定パラメータを決定し、成長や脳局所に伴う小児脳血流の変化について検討した。また、CTA/CTP による脳死診断のための撮像方法を渉猟し、小児の脳死診断における CTA/CTP について検討した。

それらの結果、SPECT 評価による脳血流で ASL は脳虚血の病態に使用すべきではないので、脳死の補助診断として脳血流の評価には ASL は適切ではないとされた。すなわち、脳腫瘍やてんかんなどの頸動脈の血流が本来正常であった病態ではよいが、脳主幹動脈に異常がある、すなわち脳血流停止が想定される場合には適応されるべきでないので、使用すべきでないと結論された。

(イ) 誘発電位の視点から (種市)

過去、70 例の小児法的脳死判定の中で 2 例が臓器提供のプロセスに課題があったので、後方視的に検討した。1 例目は ABR のⅡ波が長期にわたり消失せず、約 10 か月後にⅡ波が消失し、脳死下臓器提供に至った症例である。2 例目は同様にⅡ波の消失を 8 日目に確認した症例である。過去の報告においても脳波が平坦化しても ABR のⅡ波が残存する場合がある。現在の法的脳死判定記録書や医学的検証フォーマットの

ABR の項目には「① I 波のみ」、「② I～V 波すべて消失」、「③その他」になっており、修正する必要も含めて検討する必要が示された。

D. 考察

本邦における脳死の判定には昭和60年に作成されたいわゆる竹内基準が使用されており、平成22年7月に施行された改正臓器移植法でも同基準で法的脳死判定を行うことになっている。しかしながら、同基準では判定不可能な症例が臨床現場では少なからず存在する。例えば、重症頭部外傷で眼球損傷を有する症例や頸椎・頸髄損傷例、あるいは疾病等で高度の視覚障害を有する場合は脳死判定の必須項目である脳幹反射を評価することができず、またECMO装着症例では現在の無呼吸テストでの評価が困難であることから法的脳死判定を行うことができない。したがって、このような症例が脳死状態に至った際には脳死下臓器提供への生前意思が明らかで、家族が臓器提供を承諾している場合でも、法的脳死判定ができないが故に、それらの意思を有効に生かせず、脳死下臓器提供はされないのが現状である。これら患者の生前意思を実現できないことは「臓器の移植にかかわる法律」第二条（基本理念）にも反することになる。ちなみに、平成11年厚生省厚生科学研究費特別研究事業「脳死判定上の疑義解釈に関する研究（竹内一夫班長）」では、脳死判定における電気生理学的検査に関して、補助検査としての意義は認めているが、現在の脳死判定には使用されていない。上記のような症例においても脳死判定が可能となれば脳死下臓器提供数は約3割

増加すると言われており（平成14年度ヒトゲノム・再生医療等研究事業研究班報告書）おり、上記のような病態で法的脳死判定ができない場合でも、補助検査を用いることで法的脳死判定が可能となることが既に述べられている。

① 画像診断での脳血流評価からの検討

最新のエキスパートコンセンサスの中では、脳血管撮影、DSA や TCD などの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。現在、海外では脳循環停止（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で、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。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。

また、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、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、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とされている。また、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、病態を可視化して、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。

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6時間後まで継続的に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。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、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。

このように脳血流の完全なる停止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。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手法や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

アンケート調査の結果では、感度・特異度が高く、世界的にも多く施行されてきた脳血管撮影(DSA)を標準的補助検査として位置付けることが妥当と考えられた。しかし、わ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。わが国におけるCTやMRIの普及率は高い。2018年のOCEDのデータによると、わが国のCT、MRI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。この結果にもあるように、わが国における普及率の高さと、低侵襲性、安全性、脳血流評価における信頼性が、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。

② 電気生理学的手法での検討

(ア) 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

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。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、前述のように脳波は不要ということが主張されている。しかしこれは全脳死の定義からして不合理である。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事は、反応

＝運動性出力で判定するという事となるが、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、脳死でなくても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。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。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いて、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。

(イ) 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。自施設データで示された、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、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、延髄が中枢である咳反射、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 の両者の消失を確認すべきと考えるものである。

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。

また、前述の小児例で問題となった ABR II 波については、末梢神経の成分も含まれるため、II 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と考えている。

さらに、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。

③ ECMO 装着例での無呼吸テスト

ECMO(体外式膜型人工肺)装着下でも法的脳死判定は可能である。ECMO 装着下では自発呼吸消失の確認(無呼吸テスト)を行う際に、PaCO₂ レベルは ECMO の二酸化炭素除去量に依存するため、無呼吸テスト施行時に、呼吸器の停止と同時に、ECMO sweep ガス流量の減量が必要であり、その詳細を報告書案(資料 2)にまとめた。

また、V-V ECMO と V-A ECMO で対応の相

違についても記載した。

④ 小児例での検討

(ア) 脳血流の視点から

小児脳死判定における脳血流の位置づけを過去の論文から検討した。その際に、ASLは脳虚血の病態に使用すべきではないので、脳死の補助診断として脳血流の評価にはASLは適切ではない。すなわち、脳腫瘍やてんかんなどの頸動脈の血流が本来正常であった病態ではよいが、脳主幹動脈に異常がある場合には使用してはいけないため、ASLは脳血流に使用すべきではないことが述べられた。荒木尚分担研究者からもASLは報告書には記載しないことが述べられた。

(イ) 誘発電位の視点から

小児脳死判定の際の補助検査としての誘発電位の位置づけを本邦における過去の小児臓器提供事例から検討した。その結果、ABRのⅡ波が長期にわたり消失せず、約10か月後にⅡ波が消失し、脳死下臓器提供に至ったケースや同様にⅡ波の消失を8日目に確認したケースがあることが示され、Ⅱ波の位置付けに関して検討すべきことが示された。

前述のように本研究班の園生雅弘分担研究者から脳死でも末梢神経由来の波形が混じることがあるⅡ波は残存する場合があります、Ⅲ波からが脳幹由来なので項目を見直す必要があると考えられた。

E. 結論

様々な理由で法的脳死判定の脳幹反射の評価ができない場合においても、脳血流の停止の確認、あるいは誘発電位である ABR

や SEP で脳幹機能の評価することで、脳死判定が可能であると考えられた。ただし、補助検査を行う前には通常の臨床検査を可能な限り行うことが前提である。

脳血流の停止を確認する画像検査に関しては CTA が最も選択されるべき検査法と評価され、次いで CTA+CTP、MRA であった。しかしながら、脳死とされ得うる病態である対象患者は人工呼吸器が装着され、昇圧薬等の投与量調整のために様々な医療機器が装着されていることを想定すると高磁場の環境で検査する MRA での評価は適切でないと考えられた。

誘発電位に関しては ABR) と体性感覚誘発電位 (SEP) については、自験例を含めて脳死判定の補助検査として有用であることが示された。SEP/ABR のいずれか、ないし両者の脳幹成分が保たれている場合は、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され、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位置付けられることが示された。なお、ABR のみでは、延髄が中枢である咳反射、咽頭反射残存例で ABR 脳幹成分が消失している場合があり、SEP の両者の消失を確認することが必要である。

また、ECMO 装着下においても自発呼吸消失の確認 (無呼吸テスト) を行うことが可能であることが示され、その手順や方法についても検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (論文)

・横田裕行

1. 横田裕行：救急医療施設における終末期医療—三次救急医療施設の立場から—終末期医療、安楽死・尊厳死に関する総合的研究 中央大学出版部、編者：只木誠、Gunnar Duttge、2021年3月 p263～p272
2. 横田裕行，三木保，間瀬光人監修「小児頭部外傷の診断と治療」荒木尚編集。中外出版 2021年11月
3. 富永直樹，横田裕行，他：救急医療における安全な鎮静・鎮痛。日本医師会雑誌 2021；150(4)：651-654
4. 横田裕行：新型コロナウイルス感染拡大と在宅医療。日本在宅救急医学会誌 2021；5(1)：7-12
5. Arai Masatoku, Kim Shiei, Ishii Hiromoto, Yakiguchi Toru, Yokota Hiroyuki: Portal Venous Gas in Adults : Clinical Significance, management, and Outcome of 25 Cosecutive Patients Journal fo Nippon Medical School 2021；88(2)：88-96
6. Hirano Yohei, Kondo Yutaka, Hifumi Toru, Yokobori Ahoji, Kanda Jun, Shimazaki Jyunya, Hayashida Kei, Moriya Takashi, Yagi Masaharu, Takauji Shuhei, Yamaguchi Junko, Okada Yohei, Okano Yuichi, Kaneko Hitoshi, Kobayashi Tatsuho, Fujita Motoki, Okamoto Ke, Tanaka Hiroshi, Yaguchi Arino Hiroyuki Yokiota : Machine learning-based mortality prediction model for heat-related illness, Scientific reports, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88581-1>, 2021年4月
7. 中山文彦，松本尚，久城正紀，斎藤伸行，益子一樹，八木貴典，横田裕行：多発外傷における鈍的胸部大動脈損傷治療のタイミング。日本救急医学会雑誌 2021；32：130-137
8. 横田裕行：脳死下臓器提供の諸問題と解決策～厚生労働省研究班から～。脳死・脳蘇生 2021；33：27-34
9. 横田裕行：新型コロナウイルス感染症流行時における救急現場での心肺蘇生法について。日本医師会雑誌 2020；149(9)：1603～1603
10. 横田裕行：高齢者外傷の特徴と治療 J. Geriat. Med. 2020；58(11)：977～982
11. 重田健太、横堀将司、横田裕行：交通外傷 メカニズムから診療まで 胸部外傷 名古屋大学出版 2020年 p.147～p.164
12. 渥美生弘、横田裕行：臓器提供ハンドブック へるす出版 2019年
13. 横田裕行：法的脳死判定とプットフォーール INTENSIVIST 2020；12(3)：469-475
14. 横田裕行：救急・集中治療における終末期への対応 日本医師会雑誌；148(10)：1996-1997

・荒木尚

1. 荒木尚：小児版臓器提供ハンドブック，編著，へるす出版，東京，2021
2. 荒木尚：頭部外傷。今日の小児診療指針第17版。医学書院 2020：pp28-29

3. 荒木尚：児童虐待に特徴的な身体所見
脳神経外科の特徴. 救急医学. 2020 44
巻：pp 1412-1421
 4. Araki T Simulation-based training
for determination of pediatric
brain death for healthcare
providers. Brain death, Organ
donation and
transplantation. Oxford University
Press, 2020 : in press
- 黒田泰弘
1. Akiyama K, Kuroda Y, et al.
Association between physical
restraint requirement and
unfavorable neurologic outcomes in
subarachnoid hemorrhage J
Intensive Care 2021;9(1):24.
 2. Yoshihisa Fujinami, Yasuhiro
Kuroda, et al. Malocclusion of
Molar Teeth Is Associated with
Activities of Daily Living Loss
and Delirium in Elderly Critically
Ill Older Patients Journal of
Clinical Medicine 2021 10 2157
 3. Toru Hifumi, Yasuhiro Kuroda, et
al. Variability of extracorporeal
cardiopulmonary resuscitation
practice in patients with out-of-
hospital cardiac arrest from the
emergency department to intensive
care unit in Japan. Acute Med
Surg. 2021;8(1): e647.
 4. Tsutomu Mitsui, Yasuhiro
Kuroda, et al. Cerebral blood
volume increment after
resuscitation measured by near-
infrared time-resolved
spectroscopy can estimate degree
of hypoxic-ischemic insult in
newborn piglets. Scientific
reports. 2021;11(1):13096.
 5. Toru Hifumi, Yasuhiro Kuroda, et
al. The association between
neuromuscular blockade use during
target temperature management and
neurological outcomes. Am J Emerg
Med. 2021;46:289-294.
 6. Kanako Otomune, Yasuhiro Kuroda,
et al. Neurological outcomes
associated with prehospital
advanced airway management in
patients with out-of-hospital
cardiac arrest due to foreign body
airway obstruction. Resuscitation
plus 2021
 7. Akihiko Inoue, Yasuhiro Kuroda, et
al. Extracorporeal cardiopulmonary
resuscitation for out-of-hospital
cardiac arrest in adult patients.
Journal of the American Heart
Association 2020;9: e015291.
 8. Yasuhiro Kuroda, Kenya Kawakita.
Targeted temperature management in
post-cardiac arrest syndrome.
Journal of Neurocritical Care 13
(1): 1-18, 2020
 9. Hifumi T, Kuroda Y, et al. High
early phase hemoglobin level is
associated with favorable
neurological outcome in patients
with severe traumatic brain
injury. Am J Emerg Med. 2020 May
6: S0735-6757(20)30293-X.
 10. Kuroda Y. Post cardiac Arrest
Syndrome Springer Neurocritical
Care Kinoshita edit 2019. 165-173
 11. Toru Hifumi, Yasuhiro Kuroda, et
al. Association between rewarming
duration and neurological outcome
in out-of-hospital cardiac arrest
patients receiving therapeutic
hypothermia. Resuscitation. 170-
177, 146:2020
 12. Diagnostic Reliability of Headset-
Type Continuous Video EEG
Monitoring for Detection of ICU
Egawa S, Kuroda Y, et al.
Patterns and NCSE in Patients with
Altered Mental Status with Unknown
Etiology. Neurocrit Care.
2020;32(1):217-225.

13. Keisuke Jinno, Yasuhiro Kuroda, et al. Association Between Prehospital Supraglottic Airway Compared With Bag-Mask Ventilation and Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category 1 in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest Circulation Journal 2019 Nov 25;83(12):2479-2486.
 14. Okazaki T, Kuroda Y, et al. Targeted temperature management guided by the severity of hyperlactatemia for out-of-hospital cardiac arrest patients: a post hoc analysis of a nationwide, multicenter prospective registry. Ann Intensive Care. 2019 Nov 19;9(1):127.
 15. Katsuya Nagafuchi, Yasuhiro Kuroda, et al. Chest Compression Depth and Rate - Effect on Instructor Visual Assessment of Chest Compression Quality - Circ J. 2019 Jan 25;83(2):418-423.
- 園生雅弘
1. Hamada Y, Kanbayashi T, Takahashi K, Kamiya H, Kobayashi S, Sonoo M (corresponding). Weak shoulder and arm sparing signs in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2022;in print.
 2. Kurokawa K, Sonoo M (corresponding), Yamamoto T, Yamada H, Hemmi S, Tomoda K, et al. Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy following Ciguatera poisoning. Muscle Nerve 2022;in print.
 3. Sonoo M, Kanbayashi T, Shimohata T, Kobayashi M, Idogawa M, Hayashi H. Estimation of the true infection rate and infection fatality rate of coronavirus disease 2019 in each country. Journal of Infection and Public Health 2022;15:210-213.
 4. Furukawa Y, Miyaji Y, Kadoya A, Kamiya H, Chiba T, Hokkoku K, Hatanaka Y, Imafuku I, Miyoshi K, Sonoo M (corresponding). Determining C5, C6 and C7 myotomes through comparative analyses of clinical, MRI and EMG findings in cervical radiculopathy. Clin Neurophysiol Pract 2021;6:88-92.
 5. Sonoo M, Idogawa M, Kanbayashi T, Shimohata T, Hayashi H. Correlation between PCR Examination Rate among the Population and the Containment of Pandemic of COVID-19. Public Health 2021;191:31-32.
 6. Sonoo M, Uesugi H, Ogawa G, Hokkoku K, Kanbayashi T, Higashihara M, et al. Appropriate window width for the “clustering index method” in the tibialis anterior muscle. Muscle Nerve 2021;63:89-95
 7. Takahashi K, Oishi C, Hamada Y, Nishiyama K, Sonoo M (corresponding). The influence of right-left error in the placement of the Cc electrode in tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs). Clinical Neurophysiology Practice 2021;6:215-218.
 8. Miyaji Y, Kobayashi M, Oishi C, Mizoi Y, Tanaka F, Sonoo M (corresponding). A new method to define cut-off values in nerve conduction studies for carpal tunnel syndrome considering the presence of false-positive cases. Neurol Sci 2020;41:669-677.
 9. Sonoo M. Far-field potentials in the compound muscle action potential. Muscle Nerve 2020;61:271-279.
 10. Sonoo M, Takahashi K, Hamada Y, Hokkoku K, Kobayashi S. Split-finger syndrome in amyotrophic

- lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:1235-1236.
11. Sonoo M, Ogawa G, Hokkoku L, Stålberg E. Updated Size Index (SI) valid for both neurogenic and myogenic changes. Muscle Nerve 2020;62:735-741.
 12. Sonoo M. Paradoxical wrist flexion: A new test to detect functional weakness of the upper limb. eNeurologicalSci 2020;22:100302.
 13. Kanbayashi T, Yamauchi T, Miyaji Y, Sonoo M (corresponding). Interaction of cathodal and anodal stimulations in nerve conduction studies. Muscle Nerve 2019;59:713-716.
 14. 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
- ・種市尋宙
1. 種市尋宙. 小児版臓器提供ハンドブック. 監修令和元年度厚生労働科学研究費補助金移植医療基盤整備研究事業「小児からの臓器提供に必要な体制整備に資する教育プログラムの開発」研究班. 東京:へるす出版: 2021. 被虐待児の除外. p33-35.
 2. 高崎 麻美, 種市 尋宙, 高井 奈美, 大橋 未来, 八木 信一, 富山市立学校新型コロナウイルス感染症対策検討会議. コロナウイルス感染症2019流行下における幼児のマスク着用状況と保護者の認識. 日本小児科学会雑誌 2021; 125(11) : 1581-1584.
 3. 寺下 新太郎, 種市 尋宙, 高崎 麻美, 加藤 泰輔, 伊藤 貞則, 野口 京, 足立 雄一. MRI 検査時の鎮静に関する共同提言を活用した医療安全推進のための取り組み. 日本小児科学会雑誌 2021; 125(11) : 1591-1597.
 4. 堀江貞志, 種市尋宙, 齊藤悠, 和田拓也, 倉本崇, 田中朋美, 足立雄一. 著明な脳浮腫と出血性脳梗塞を生じた糖尿病性ケトアシドーシスの1小児例. 小児内科 2021; 53(4) : 694-699.
 5. 大山 昇一, 赤嶺 陽子, 福原 里恵, 荒堀 仁美, 石毛 崇, 石崎 優子, 伊藤 友弥, 江原 朗, 日下 隆, 種市 尋宙, 濱田 洋通, 平本 龍吾, 儘田 光和, 道端 伸明, 坂東 由紀, 金城 紀子, 松原 知代, 平山 雅浩, 日本小児科学会働き方改革検討ワーキンググループ. これからの小児科医がめざす小児保健・医療の方向性. 日本小児科学会雑誌 2021 ; 125 (3) : 540-544.
 6. 種市尋宙. 【コロナ禍と子どもの健康-日常を取り戻すために】学校行事を復活させる感染対策と医療専門職の役割. 保団連 2021; 1353: 16-21.
 7. 種市尋宙. 子どもたちの視点で考える新型コロナウイルス感染症～子どもたちの日常を取り戻したい～. 子どものからだと心 白書 2021; 17-19.
 8. 種市尋宙. 子どもたちにとっての新型コロナウイルス感染症. クレスコ 2021; 246:12-17.
 9. 種市尋宙. 小児救急における脳蘇生と治療の限界について考える-脳死とは何か こどもの脳死下臓器提供と被虐待児除外に関する検討. 第34回日本小児救急医学会学術集会; 2021 June 18-20:
 10. 種市尋宙. 小児脳死下臓器提供と終末期医療のあり方を考える. 第17回京都小児救急疾患研究会; 2021 Feb 4: 京都 (オンライン) .
 11. 種市尋宙. 小中学校コロナ感染対策提言. CareNeTV ; 2021 July 7:東京 (オンライン) .
 12. 種市尋宙. 新型コロナウイルス感染症と子どもたちの生活. ラジオ NIKKEI 小児科診療 UP to DATE ; 2021 Sep 14.
 13. 種市尋宙. 今日の小児治療指針 第17版. 東京:医学書院; 2020. 1 救急医療 熱中症; 18-19.
 14. 種市尋宙. 【児童虐待を学ぶ】臓器

- 提供と児童虐待. 救急医学
2020;44(11): 1470-1475.
15. 種市尋宙. 子どもの発達と事故予防. 国民生活 2020; 94(6): 1-3.
 16. 種市尋宙. 学会委員会企画 10年後、このシンポが「レガシー」になるために. 「こどもの脳死下臓器提供における被虐待児除外を再考する」. 第56回日本移植学会総会; 2020 Oct 23; 秋田 (オンライン).
 17. 種市尋宙. シンポジウム 法改正から10年を迎えたわが国の小児の脳死下臓器提供～次の10年に向けて社会が目指すべき方向とは～ 脳死下臓器提供における被虐待児除外の課題解決に向けて. 第48回日本救急医学会学術集会; 2020 Nov 19; 岐阜 (オンライン).
 18. 種市尋宙. 命の授業 (中学校の部). 学んで救えるこどもの命 PH Japan プロジェクト 第4回 プログラム; 2020 Nov 21, 東京 (オンライン).
 19. 種市尋宙, 板沢 寿子, 堀江 貞志, 野村 恵子, 足立 雄一, 坂下 裕子. 急性の経過でこどもを喪失した家族へ渡すグリーンカードの意義. 日本小児救急医学会雑誌 2019; 18 (1) : 6-11.
 20. 村上 将啓, 種市 尋宙, 田中 朋美, 草開 祥平, 志田 しのぶ, 山崎 秀憲, 小池 勤, 藤田 友嗣, 足立 雄一. エチレングリコール中毒に対し血液透析とホメピゾールを併用した救命した小児. 日本小児科学会雑誌 2019; 123(6): 1032-1037.
 21. 種市尋宙. 小児の救急・搬送医療 急性腎障害 (急性腎不全) 小児内科 2019 ; 51 増刊号 : 648-651.
 22. 種市尋宙. 児童の臓器提供・臓器移植を考える. Organ Biology 2019;26(2): 23-29.
 23. 種市尋宙. わが国における小児臓器提供の課題とその解決. 日本臨床腎移植学会雑誌 2019;7 (1) :44-50.
 24. 種市尋宙. 事故・外因性原因別アプローチ 溺水. 小児科 2019; 60(5): 795-801.
- ・内藤宏道
1. Iida A, Fujiwara Y, Nojima T, Naito H, Nakao A, Mikane T. Cardiac Arrest Due to Liquid Nicotine Intoxication: A Case Report. Acute Medicine & Surgery. 2021;8(1):e720.
 2. Oda Y, Naito H*, Nojima T, Nakao A. Refractory gastric ulcer due to undisclosed use of topical diclofenac epolamine patches. Acute Medicine and Surgery. 2021;8(1):e710.
 3. Aokage T, Seya M, Hirayama T, Nojima T, Iketani M, Ishikawa M, Terasaki Y, Taniguchi A, Miyahara N, Nakao A, Ohsawa I, Naito H*. The effects of inhaling hydrogen gas on macrophage polarization, fibrosis, and lung function in mice with bleomycin-induced lung injury. BMC Pulm Med. 2021;21:339.
 4. Obara T, Yamamoto H, Aokage T, Igawa T, Nojima T, Hirayama T, Seya M, Ishikawa-Aoyama M, Nakao A, Motterlini R, Naito H*. Luminal administration of a water-soluble carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) mitigates ischemia/reperfusion injury in rats following intestinal transplantation. 2021; Online ahead of print.
 5. Tamura N, Obara T, Yamada T, Nojima T, Nakamura S, Koide Y, Takaoka M, Naito H, Nakao A. Adult Scurvy Presenting with Painful Purpura on the Legs. Intern Med. 2021;Online ahead of print.
 6. Inoguchi K, Hongo T, Naito H, Nakao A. A Rare Case of Pelvic Abscess Due to Spontaneous Non-traumatic Bladder Rupture. Cureus. 2021;13(10): e18913.
 7. Naito H*, Tsukahara K, Takao S, Yorifuji T, Nakao A. Reusable Medical Isolation Gowns with Liquid Barrier: Washing Gowns in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic

- Era? JMA Journal. 2021;5(1):107-108.
8. 内藤宏道*塚原紘平, 青景聡之, 中尾篤典. ECMO 装着下における脳死判定のあり方. 救急医学. 2021;45:1331-1336.
 9. Ochi M, Iida A, Takahashi Y, Tanaka M, Saito H, Naito H, Mikane T, Fuke S. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Diagnosed during Hospitalization for Cardiac Arrest. Acta Med Okayama. 2021;75(4):517-521.
 10. Nakamura S, Naito H*, Yamada T, Sakoda N, Nakao A. The Diagnosis of Delayed Expanding Traumatic Pseudoaneurysm of Thoracic Aorta Caused by Self-Inflicted Penetrating Injury with Crossbow Bolt: A Case Report. International Journal of Surgery Case Reports. 2021;88:106474.
 11. Obara T, Naito H*, Tsukahara K, Matsumoto N, Yamamoto H, Yorifuji T, Nakao A. Short or Irregular Sleep Duration in Early Childhood Increases Risk of Injury for Primary School-Age Children: A Nationwide Longitudinal Birth Cohort in Japan. 2021;18(18):9512.
 12. Naito H*, Yumoto T, Yorifuji T, Nojima T, Yamamoto H, Yamada T, Tsukahara K, Inaba M, Nishimura T, Uehara T, Nakao A. Association between Emergency Medical Service Transport Time and Survival in Patients with Traumatic Cardiac Arrest: A Nationwide Retrospective Observational Study. BMC Emergency Medicine. 2021;21:104.
 13. Egi M, Ogura H, Yatabe T, Naito H (184rd of 226 authors), et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). J Intensive Care. 2021. 25;9(1):53. & Acute Medicine & Surgery;2021;8:e691.
 14. Hongo T, Naito H*, Fujiwara T, Naito T, Homma Y, Fujimoto Y, Takaya M, Yamamori Y, Nakada T, Nojima T, Nakao A, Fujitani S, In-Hospital Emergency Study Group. Prevalence and predictors of direct discharge home following hospitalization of patients with serious adverse events managed by the rapid response system in Japan: a multicenter, retrospective, observational study. Acute Medicine & Surgery. 2021;8:e690.
 15. Aoshima K, Yamaoka H, Nakamura S, Nojima T, Naito H, Nakao A. Right Hemiplegia Following Acute Carbon Monoxide Poisoning. Cureus. 2021;13(7): e16738.
 16. Obara T, Nojima T, Uehara T, Nakao A, Naito H. Potentially Misleading Radiograph: Developmental dysplasia of the hip. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2021;15(8): RJ01-RJ02.
 17. Habu H, Takao S, Fujimoto R, Naito H, Nakao A, Yorifuji T. Emergency dispatches for suicide attempts during the COVID-19 outbreak in Okayama, Japan: A descriptive epidemiological study. Journal of Epidemiology. 2021; 31(9):511-517.
 18. Nojima T, Obara T, Tsukahara K, Nakao A, Naito H. Unrecognized Orbital Images Cause Diagnostic Confusion: Silicone Oil and Implanted Silicone Encircling Bands. Case Reports in Emergency Medicine. 2021; 2021:9940395.
 19. 小原隆史, 塚原紘平, 上田浩平, 内藤宏道, 頼藤貴志, 中尾篤典. 非特定警戒地域における新型コロナウイルス流行下の小児救急搬送の状況変化. 小児救急医学会雑誌. 2021;20(1):70-72.
 20. Kosaki Y, Maeyama H, Nojima T, Obara T, Nakao A, Naito H. Carbon Monoxide Poisoning During Pregnancy Treated with Hyperbaric Oxygen. Clin Case Rep. 2021;00:e04138.
 21. Hifumi T, Inoue A, Takiguchi T, Watanabe K, Ogura T, Okazaki T,

- Ijuin S, Zushi R, Arimoto H, Takada H, Shiraishi S, Egawa Y, Kanda J, Nasu M, Kobayashi M, Sakuraya M, Naito H, Nakao S, Otani N, Takeuchi I, Bunya N, Shimizu T, Sawano H, Takayama W, Kushimoto S, Shoko T, Aoki M, Otani T, Matsuoka Y, Homma K, Maekawa K, Tahara Y, Fukuda R, Kikuchi M, Nakagami T, Hagiwara Y, Kitamura N, Sugiyama K, Sakamoto T, Kuroda Y, on behalf of the SAVE - J II Study Group. Variability of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation practice in patients with out-of-hospital cardiac arrest from the emergency department to intensive care unit in Japan. *Acute Medicine & Surgery*. 2021; 8(1):e647.
22. Obata K, Naito H*, Yakushiji H, Obara T, Ono K, Nojima T, Tsukahara K, Yamada T, Sasaki A, Nakao A. Incidence and Characteristics of Medical Emergencies Related to Dental Treatment: A Retrospective Single Center Study. *Acute Med Surg*. 2021; 8(1):e651.
23. Nishimura T, Naito H, Nakao A, Nakayama S. Characteristics of self-inflicted injury among suicidal patients: analysis of nation-wide trauma registry. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2021; 6(1):e000694.
24. Inoue H, Nishimura T, Nojima T, Naito H. Takotsubo Cardiomyopathy Caused by Carbon Dioxide Intoxication. *Cureus*. 2021;13(3):e14179.
25. Iida A, Naito H, Nojima T, Yumoto T, Yamada T, Fujisaki N, Nakao A, Mikane T. State-of-the-art methods for the treatment of severe hemorrhagic trauma: selective aortic arch perfusion and emergency preservation and resuscitation—what is next?. *Acute Med Surg*. 2021; 8(1):e641.
26. 上田浩平, 内藤宏道, 中尾篤典, 頼藤貴志. 岡山市における新型コロナウイルス感染症による救急搬送の影響. *岡山県医師会報*. 2021;1554.
27. Nojima T, Naito H*, Obara T, Tsukahara K, Nakao A. Plastic Bronchitis in a Five-Year-Old Boy Treated Using Extracorporeal Membrane Oxygenation; a Case Report. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2021; 9(1): e16.
- 横堀将司
1. 横堀将司, 荻野暁, 西大樹: VR (バーチャルリアリティ) システムを用いた救急救命教育. *救急救命士ジャーナル* 2021;1(2) 62-69
2. 横堀将司, 上路健介, 藪田遼: VRによる医師・医学生を対象とした医学教育の最先端. *メディチーナ* 2021;58(6) 868-873
3. 横堀将司: VRを用いた Off the Job Training の展開～机上の学問を変える～. 第24回日本臨床救急医学会総会・学術集会 2021年6月12日
4. Shoji Yokobori: Heatstroke management during the COVID-19 epidemic: recommendations from the experts in Japan. *Acute Medicine & Surgery* 2020;7(1):e560
5. Shoji Yokobori, Tomoaki Yatabe, Yutaka Kondo, Kosaku Kinoshita: Efficacy and safety of tranexamic acid administration in traumatic brain injury patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care* 2020;8:46
6. 横堀将司、横田裕行: 脳波モニター: 臨床的意義. *ICUとCCU* 2020;44(6):385-391
7. 横堀将司: 【生理学】脳圧と脳灌流血流の生理学 脳生理の特殊性を知り治療に生かす. *Intensivist* 2020;12(1)3-9

資料 1

令和 4 年 9 月 10 日

一般社団法人 日本脳神経外科学会
理事長
宮本 享 殿

厚生労働省健康局難病対策課
移植医療対策推進室長 西嶋康浩
(公 印 省 略)

令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業
「現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における
脳死判定代替法の確立に向けた研究」
法的脳死判定における脳血流補助検査に係わる調査ご周知のお願い

謹啓

貴学会におかれましては、平素より法的脳死判定に係わる学術的支援にご協力を賜りありがとうございます。

今般、臓器移植医療対策のあり方に関する提言（令和 4 年 3 月）において、現行運用されている法的脳死判定マニュアルにおける議論がなされ、眼球、角膜の高度損傷や欠損がある場合や新規医療技術である体外式膜型人工肺（ECMO）を装着した状態においては法的脳死判定が施行できないという課題が指摘されたところです。これについては、今までの研究結果や、脳血流検査等の取扱いを含めた海外の状況等、知見やエビデンスの収集・整理を行った上で、我が国において法的脳死判定に補助検査を導入することの是非について検討を行うこととなりました。

これを受け、令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業「現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における脳死判定代替法の確立に向けた研究」（研究代表者 横田裕行 日本体育大学大学院教授）におきまして、5 類型施設における脳血流補助検査施行に関する調査を行うこととなりましたので、貴学会所属施設に広くご周知をいただき、ご協力賜りますようお願いいたします。

なお、回答に付きましては別紙、厚生労働行政推進調査事業研究班の依頼文章および調査用紙をご参照いただきご対応いただきますようお願いいたします。

敬白

令和4年〇月〇日

法的脳死判定関連施設（5 類型関連施設）
施設長殿

令和4年度厚生労働行政推進調査事業
「現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における
脳死判定代替法の確立に向けた研究」研究班

研究代表者	横田裕行	（日本体育大学）
研究宮分担者	宮本 享	（京都大学）
	小笠原邦昭	（岩手医科大学）
	横堀将司	（日本医科大学）
研究協力者	佐々木真理	（岩手医科大学）
	畑澤 順	（大阪大学）

法的脳死判定における脳血流補助検査に係わる調査のお願い

謹啓

貴施設におかれましては、脳死下臓器提供の推進に御理解、御協力を賜り厚くお礼申し上げます。

今般、厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員会（令和4年3月）において、これまでの臓器移植に関する施策を振り返り、課題を整理するとともに、臓器移植を一層推進するための方策について検討を行い取りまとめがなされました。この中で、現行運用されている法的脳死判定マニュアルにおける問題点に関する議論がなされ、眼球、角膜の高度損傷や欠損がある場合や新規医療技術である体外式膜型人工肺（ECMO）を装着した状態においては法的脳死判定が施行できないという課題が指摘されたところです。これについては、同委員会において、今までの研究結果や、脳血流検査等の取扱いを含めた海外の状況等、知見やエビデンスの収集・整理を行った上で、法的脳死判定において補助検査をどのように位置付けるのが適当か検討し、その結果を踏まえてガイドライン及び法的脳死判定マニュアルに現行では法的脳死判定が施行できない事例に対する対策の追加等の改訂を行うことが適当であるとの結論に至りました。

上記を踏まえ、今般、令和4年度厚生労働行政推進調査事業「現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における脳死判定代替法の確立に向けた研究」として、5 類型施設における脳血流補助検査施行に実行可能性について調査をすることとなりました。貴施設におかれましては、ご多忙の折恐縮ではございますが、上記に係わるアンケート調査にご協

力を賜りますようお願いいたします。なお回答期限は令和4年10月31日（月）までとさせていただきます。

なお、回答に付きましては添付調査用紙、あるいは調査用紙に記載のある URL もしくは QR コードをご参照いただき、ご回答いただきますようお願いいたします。

謹白

【本件に関するお問合せ】

令和4年度厚生労働行政推進調査事業

「現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における脳死判定代替法の確立に向けた研究」

研究班 事務局（日本医科大学 救急医学教室 内）

担当：広瀬

E-mail: hirose@nms.ac.jp

Tel 03-3822-2131

Fax 03-3821-5102

令和4年度厚生労働行政推進調査事業
「現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における
脳死判定代替法の確立に向けた研究」 研究班

法的脳死判定における脳血流補助検査に係わる調査

本調査は、5 類型施設において法的脳死判定の補助検査として各種脳血流検査を活用するにあたり、貴施設における各種検査モダリティの使用の可否を調査するものです。

得られたデータは、個人情報を切り離れたうえで取りまとめ、研究報告書等に記載されることをご了承ください。なお、各施設からえ得られた情報にて診療報酬や各種補助金の増減に使用されることはございません。

本用紙を FAX いただくか (FAX : 03-3821-5102)

下記 URL (QR コード) にてご回答ください

<https://forms.gle/RZgp1zNvmMhj7LCR8>



回答期限：令和4年10月31日（月）まで

法的脳死判定における脳血流補助検査に係わる調査（1/2 枚目）

1. 貴施設名（所在地）： _____（ _____ ）都道府県

2. 回答者名： _____

3. メールアドレス： _____@_____

4. 貴施設の5類型区分（実務を行う方において最も当てはまる主たるもの1つに☑）

- 1. 大学附属病院
- 2. 日本救急医学会 指導医指定施設
- 3. 日本脳神経外科学会基幹プログラム施設
- 4. 救命救急センターとして認定された施設
- 5. 日本小児総合医療施設協議会会員施設

5. 貴施設において現状、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、以下のうちどれですか？（複数選択可）

- カテーテルを用いた脳血管撮影：（4 vessels DSA）
- CT アンギオグラフィ（CTA）
- CT 灌流画像（CTP）
- MR アンギオグラフィ（MRA）
- MR 灌流画像（MRP）
- SPECT（¹²³I-IMP）
- SPECT（^{99m}Tc-HMPAO）
- SPECT（^{99m}Tc-ECD）

法的脳死判定における脳血流補助検査に係わる調査（2/2 枚目）

貴施設名： _____

6. 貴施設において、下記モダリティのすべてが可能であった場合、また法的脳死判定の補助診断として下記すべてを選択するとできた場合、貴施設の状況を鑑み、貴施設が選択する順位を数字（1-8 位）でご記載ください。

また、第一選択としたものについてその理由をお聞かせください。

- （ 位）カテーテルを用いた脳血管撮影：（4 vessels DSA）
- （ 位）CT アンギオグラフィ（CTA）
- （ 位）CT 灌流画像（CTP）
- （ 位）CTA+CTP
- （ 位）MR アンギオグラフィ（MRA）
- （ 位）MR 灌流画像（MRP）
- （ 位）MRA+MRP
- （ 位）SPECT

第一選択とした理由

以上です、ありがとうございました。

令和 4 年度厚生労働行政推進調査事業
「現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における
脳死判定代替法の確立に向けた研究」 研究班

体外式膜型人工肺（ECMO）装着時法的脳死判定（案）

I. 体外式膜型人工肺（ECMO）装着時の法的脳死判定の基本事項

体外式膜型人工肺（ECMO）装着時でも判定基準が満たせる場合は法的脳死判定が可能である。ECMO は主に 2 種類の方式が使用されている：V-A ECMO (Veno-Arterial ECMO；静脈脱血—動脈送血)，V-V ECMO (Veno-Venous ECMO；静脈脱血—静脈送血)。通常の法的脳死判定基準（ECMO 装着なし）と同様の方法が基本である。

V-A ECMO 装着時には血圧の基本条件に平均血圧での確認が必要な場合がある。

ECMO 装着時，対象者で自発呼吸消失の確認（無呼吸テスト）を行う際には，呼吸器の停止と同時に，ECMO sweep ガス流量の減量が必要である。

II. ECMO 装着時の無呼吸テスト

[1] 基本条件

1) PaCO₂ レベル

①自発呼吸の消失の確認（無呼吸テスト；以下，テスト）開始前は 35～45mmHg であることが望ましい。

②自発呼吸の不可逆的消失の確認には 60mmHg 以上に上昇したことの確認が必要である。

2) 収縮期血圧もしくは，平均血圧のいずれかで下記を確認する。

●収縮期血圧

- ・1 歳未満 $\geq 65\text{mmHg}$
- ・1 歳以上 13 歳未満 $\geq (\text{年齢} \times 2) + 65\text{mmHg}$
- ・13 歳以上 $\geq 90\text{mmHg}$

●平均血圧

- ・1 歳未満 $\geq 45\text{mmHg}$
- ・1 歳以上 13 歳未満 $\geq (\text{年齢} \times 1) + 45\text{mmHg}$
- ・13 歳以上 $\geq 60\text{mmHg}$

●備考：必要に応じ ECMO 血流量の変更を行っても良い。

3) 時間経過

PaCO₂ の適切な上昇が必要であり，人工呼吸を中止する時間の長さには必ずしもとらわれなくてよい。

4) 血圧，心拍，酸素飽和度のモニターなど

テスト中は下記の測定器やモニターを装着し，動脈血採血が迅速にできるよう準備する。

- ①観血式血圧計（血圧の測定と動脈血の採血のため）
- ②心電図モニター

③パルスオキシメーター

5) テストの中止

酸素化能低下（目安は SpO₂ が 85%未満）・血圧低下等により継続が危険と判断した場合はテストを中止する。

6) 実施の除外例

低酸素刺激によって呼吸中枢が刺激されているような慢性重症呼吸不全の症例ではテストを実施しない。

7) 第 1 回目, 第 2 回目とも他の判定項目を全て行った後に行う。

8) 望ましい体温

直腸温, 食道温等の深部温: 35°C以上

[2] テストの実施法

1) 血圧計, 心電図モニター及びパルスオキシメーターが適切に装着されていることを確認する。

2) 100%酸素で人工呼吸し, ECMO sweep ガスの酸素濃度を 100%とする（少なくとも 10 分間）。

3) PaCO₂ レベルを確認する。おおよそ 35~45mmHg であること。

4) 人工呼吸器を中止し, ECMO sweep ガス流量を 0.5~1.0L/min を目安に減量する。

5) ●気管内に挿入したカテーテルより, 6L/分の 100%酸素を投与する。

①気管内吸引用カテーテルを気管内チューブの先端部分から気管分岐部直前の間に挿入する。

吸引用カテーテルは余剰の酸素が容易に外気中に流出するように, 気管内チューブ内径に適した太さのものを選ぶ。

②マーカー等を使用しカテーテル先端が適切な位置にあることを確認する。

③気管内にカテーテルを挿入する方法の代替として, 人工呼吸器やバルブを用いて PEEP を付与する方法を行ってもよい。

●ECMO sweep ガスは酸素濃度 100%を維持する。

6) 動脈血ガス分析は V-V ECMO であれば, 1 か所のサンプリングでよい。V-A ECMO では, ①ECMO 回路の人工肺後と, ②患者の動脈血のうち ECMO 送血部から遠位（推奨: 右橈骨動脈）を含む 2 か所でサンプリングする。

動脈血ガス分析を 2~3 分ごとに行う（6 歳未満では, 採血をテスト開始から 3~5 分後に行い, 以後の採血時間を予測する）

7) PaCO₂ が 60mmHg 以上になった時点で無呼吸を確認する。

V-A ECMO では, 2 か所のサンプリング部位の両方が 60mmHg 以上になった時点で無呼吸を確認する必要がある（図参照）。

- 8) 自発呼吸の有無は胸部，または腹部に手掌をあてるなどして慎重に判断する。なお，6歳未満の小児においては目視による観察と胸部聴診を行う。
- 9) 無呼吸を確認し得た時点でテストを終了する。

[3] テストの中止

低酸素，低血圧，著しい不整脈により，テストの続行が危険であると判断された場合。なお，中止する際に行った動脈血ガス分析において， PaCO_2 が 60mmHg (V-A ECMO では2か所) を超えていた場合は，テストの評価は可能である。

[4] 記録

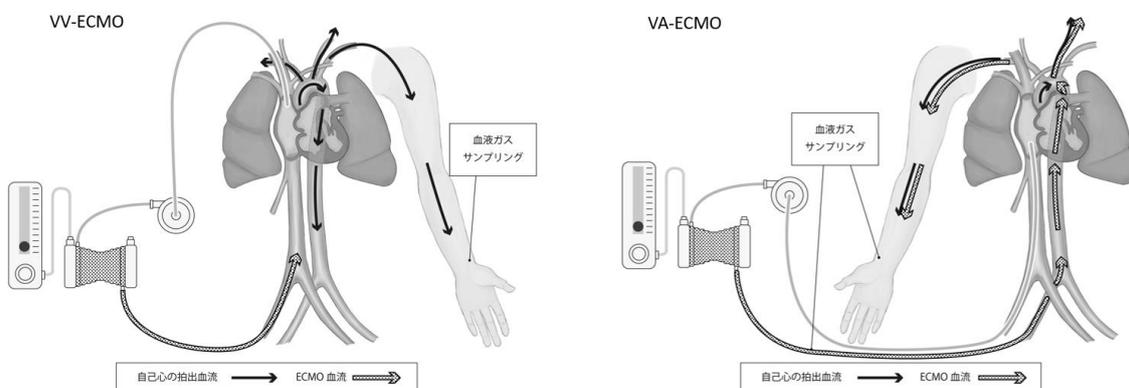
下記の記録を診療録に記載，あるいは貼付し，必要な項目を脳死判定記録書に記入する。

- 1) テストの開始時刻，および終了時刻
- 2) 動脈血液ガス分析の測定時刻，及び結果
- 3) 血圧，及びパルスオキシメーター値の測定結果
- 4) テスト中に認められた異常（心電図異常等）があれば，異常とその処置

○備考：

- ・無呼吸テストが安全に施行できない場合，代替として補助検査を検討しても良い。
- ・ECMO 機器の本体を脳波測定装置からできるだけ距離をあけて検査を行うなどの工夫を行う。
- ・Sweep ガス流量の減量で十分に PaCO_2 レベルが上昇しない場合に，ECMO 回路への二酸化炭素の添加を検討しても良い（ブレンダーを用いて混合し，二酸化炭素濃度 5%程度に調整して投与する方法，二酸化炭素と酸素の混合ガスを添加する方法など各施設で安全に施行できる方法を検討する）。

図：



ECMO 装着時の無呼吸テスト時の血液ガスのサンプリング部位。V-V ECMO では、患者の動脈血 1 か所でサンプリングを行う。V-A ECMO では、①ECMO 回路の人工肺後、②ドナーの動脈血のうち ECMO 送血部から遠位（推奨：右橈骨動脈）の 2 か所でサンプリングを行う。

Ⅱ. 分担研究報告書

小児の脳死診断における補助診断法としての脳血流検査に関する研究

研究分担者 荒木 尚 埼玉医科大学医学部 教授

研究要旨:

わが国の脳死判定基準には脳血流検査に関する記載はないが、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)小児の脳死判定及び臓器提供等に関する調査研究報告書:「脳血流検査班」(分担研究者:畑澤順)の報告によれば、小児の脳死判定基準の議論の過程において「単光子放射断層撮影(SPECT)、CT 灌流画像、MRI 灌流画像による脳血流検査は、法的脳死判定の補助検査として十分な精度を有する」とされ、具体的数値として「SPECT 脳血流検査は、正常の1%の残存血流を診断」、「CT 灌流画像、MRI 灌流画像による脳血流検査は、2.5%の残存血流を診断」可能と報告されている。元来脳死診断における脳血流検査の感度は多様であり、感度 100%の「絶対的」検査としての報告は少ない。小児の脳死診断における脳血流検査として CT Angiography が用いられることが最も多く、内外の報告から同検査に関する最新の知見について文献的にまとめ、考察を加えることにより指針の構築に資する提言を行う。

A. 研究目的

テクノロジーの発展に伴い、脳血流、脳灌流、脳血流速度測定等が可能となり、脳死判定の補助検査に関する研究がなされてきた。脳死診断における原則として、補助検査は患者の交絡因子が脳死診断の妨げになる場合において、簡便性、経済特性、可動性、合併症、侵襲の有無等について勘案され、医療施設の環境に即した検査が用いられている。しかし、あくまで補助検査は神経学的所見および無呼吸テストに代わる診断法とはならないことが前提となる。

小児の脳死判定における補助検査としての脳血流検査については、平成21年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)小児の脳死判定及び臓器提供等に関する調査研究報告書:「脳血流検査班」(分担研究者:畑澤順)、米国 Guidelines for the determination of brain death in infants and children: An update of the 1987 Task Force recommendation が良く知られている。今回の研究では小児の脳死診断における補助検査、特に脳血流測定について文献的考察を行い、最新知見を踏まえて考察及び検討を行う。

B. 研究方法

小児の脳死診断における補助検査法としての脳

血流検査の位置付けについて文献検索を実施するため、PubMedを用い、1960年-2023年の期間に公表された英文医学文献を対象とした。キーワードとして:pediatric, children, brain death, neurologic death, neonates, angiography, cerebral blood flow, perfusion等のキーワードを設定した。該当した論文の抄録を総覧し本研究に資する考察と考えられた論文について抄読し、対象年齢、原疾患、脳血流測定方法、測定結果、考察についてまとめ、特に小児の脳死判定における脳血流検査に関する考察と限界などについてまとめた。

(倫理面への配慮)

文献検索による考察であり倫理的な問題はない

C. 研究結果

I. 正常小児の脳血流

Settergrenらの報告が最も古典的な研究であり、生後11日から15歳までの年齢の小児において全身麻酔下に脳血流測定を行い、成人より高値であることを指摘している。年齢とともに脳血流は緩徐に変化すると考えられており、小児24名を対象としたPETによる脳血流評価の結果、新生児の局所CBFおよびCMRO2は低値であるものの、1歳以降増加し3-8歳でピークに至り、8歳以上ではほぼ成人値となることが推測されている。また大脳皮質と髄質で

はCBF変化に違いがあり、大脳皮質において年齢変化が顕著であり3-4歳がピークになるという報告もある。年齢変化に関してはTCDを用いて中大脳動脈内の脳血流速度を測定した研究が多くみられる。新生児を起点として6-10歳では4倍程度の速度となる。10歳以降では低下が認められ、成人時には10歳時点より40%程度減少すると結論されている。ただしTCDは全脳あるいは局所脳血流の直接測定ではない限界がある。Chironらは42名の小児対象に、SPECTやXenonCTを用いて正常脳血流を測定し、生下時50ml/100g/minが5歳児には71ml/100g/minでピークを迎えるとしている。またWintermarkらは生後6か月児40ml/100g/minであり2-4歳で130ml/100g/minへ上昇、7-8歳で50ml/100g/minとなり定常化したと述べている。その他、脳血流の男女比較も行われ、成長発達に伴い月経までは性差は認めないものの、月経以降のCBFは男児で低下が認められている。また脳局所の発生学的成熟と局所CBFは相関があり、中枢神経系の成長が与える脳局所の機能予後は年齢に依拠するという説を裏付けるものと考えられる。

結論として、小児のCBFは年齢変化が顕著であり成人とは異なる解釈が必要である。特に年齢により大きく測定値が変化することは念頭に置かれなくてはならない。また既存の臨床研究は、用いられたCBF測定法が各々異なることやCBF絶対値の検出には言及されていないことなど、研究の限界について十分理解した上で参考にしなければならない。現時点では、小児年齢、特に乳児におけるCBFの絶対値に明確な見解は定まっておらず、脳死診断の際の補助検査の位置付けについては慎重な検査応用と測定結果の解釈が求められる。

II. 小児の脳死診断における補助検査(総論)

脳死診断における補助検査のガイドラインは各国で異なり、2002年国際調査では、世界の33%、ヨーロッパの38%の国が補助検査を義務付けている。2011年米国「乳幼児の脳死判定に関するガイドライン」では、脳死診断に補助検査は必須ではないと明記されている。100%の感度特異度を有する補助検査は存在せず、脳死診断においては偽陰性に比べ偽陽性は容認されることはない。

米国ガイドライン

補助検査は基本的に必須とせず、神経所見に代替しうる指標としないことを前提にしている。

- ① 患者背景の状態から神経所見や無呼吸テストが完了できない
- ② 神経所見の解釈に確信が持てない
- ③ 投与薬品の影響が懸念される
- ④ 検査待機時間の縮減

以上の際には補助検査を用いても良いとされる。

脳血流途絶を証明する検査のうち、4-vessel angiographyをゴールドスタンダードとするが、乳幼児には実施困難な場合も多く、移動の危険性等も存在する。現実的には脳波と核医学検査を行うことが多い。CTAに関する言及はない。

英国ガイドライン

修正例2か月未満の乳児に対する補助検査の実施は推奨されない。英国国内では16歳未満の小児に対しCTAを用いた経験が乏しいことから、公式なガイドラインとして補助検査としてのCTAに関する位置づけは行わない。臨床現場における個別判断については症例の背景に応じて実施できる。MRAに関しても同様、脳死診断における補助検査としての有用性について認識はされつつある。以上から小児の脳死診断における補助検査としての脳血流測定に関するコンセンサスは存在しない。

1. 脳血管撮影

現在も脳血管撮影はゴールドスタンダードとされるが、カテーテル位置や造影剤注入速度により画質が変化する等の技術的限界がある。侵襲的であり、実施者の経験値も必要になるため簡便性に富む検査とは言えない。4-vessel studyによる脳血流途絶を確認することが求められるため、画像解釈も議論が分かれる。近年では、比較的非侵襲的な画像診断法に置き換わりつつある小児脳死診断における脳血管撮影に関する報告は少ない。

2. 核医学的検査法

放射性核種を用いた血管造影(RA)は、脳死診断の補助検査として用いられる。18トリウムで脳波が消失した小児患者のRAにて正常脳血流が示さ

れたことから、脳死判定においてはRAが脳波よりも正確であると考えられてきた。一方、RAは後頭蓋窩の血流を完全に検出できない限界があることから、偽陽性の可能性が常に存在する。

RAは非侵襲的、移動可能、高い感度、至便性に優れるが、脳血流停止の診断に基準はなく感度も一様ではない。前述の通り、乳幼児例では脳血流が残存する例も稀ではなく解釈が容易ではない。

RAによる脳血液循環は早期のdynamic phaseにより評価され、その後脳に特異的な核種 (technetium-99m pertechnetateやTc-99m glucoheptonate, tc-99m DTPA) の取り込みを静止画像で評価する。Dynamic phaseでは核種の静脈内投与後、動脈相における脳活動 (cerebral activity) は最初数秒間認められ、脳活動のピークから6-8秒間に矢状静脈洞 (sagittal sinus activity) の活動性が得られる。Early phaseに何の活動も描出されない場合は頭蓋内圧亢進あるいは低心拍出量による脳血流量が未検出と判断される。多くの核種の半減期は数時間であるため、数時間後にstatic phaseが撮影され、脳実質の核種取り込みが確認される。現在、Tc-99m HMPAOを使ったSPECTが使用される。この物質は脂肪親和性が強く、静脈内投与法に依存しないため脳実質の静的画像がより正確に得られる。

RAの精度や再現性について多くの報告があり、他の検査法との感度比較が行われている。基礎実験では、脳死における脳血流停止の機序は脳灌流圧低下による血管平滑筋・脳実質から血管収縮物質の放出が起点とされているが、脳死患者の脳血流停止診断時のCPPは20-30mmHg、その後45-50 mmHgとなった例が報告され、脳死患者の脳血流停止の機序は、多くの場合著明な頭蓋内圧亢進の結果と考えられる。Holtzmanらは4例 (8か月から3歳) に認めている。

新生児のRAは特異度に問題がある。未熟児や正常満期産で神経学的異常ない状態でも脳血流は低下することがある。PETは高額、施設に限られるなどの制約があるが、Meyerらは18歳の外傷後7日目の脳死患者についてdynamic PETを施行し、脳組織への核種取り込みの消失を認めた。またMedlockらは受傷11日目の2カ月の臨床的脳死乳児に測定を施行し皮髄境界に正常糖代謝を示す所

見を得たが、剖検によると脳は広範な壊死及び皮質に単核球浸潤を認めたことから、糖代謝は同細胞の活動性を反映した結果であり、神経細胞の活動ではないと考察されている。

3. CT Angiography

脳死診断におけるCT脳血管撮影 (CTA) の応用については多くの知見があり、成人領域では英国、カナダなどでガイドラインが作成されているが、小児年齢では同様の指針は存在しない。また、成人例においても、脳血流停止の判定基準には未だコンセンサスが存在せず、現在4,7,10-point scoring systemを用いて判断されることが多い。同様に小児に関する知見も乏しく、特に乳幼児では大泉門開存や縫合離解などの影響について検討を要するという指摘が多い。小児例でも、概して4-point scoring systemの脳死診断の感度は85-90%であるが、近年Almsらは成人と同じscoring systemを小児例に用いた検討を行い、4-point scoringが最も感度が高く、評価者間格差も最小であったと報告した。頭蓋内圧亢進による血流途絶は小児例では遅延する傾向にあることや、4-point scoring systemでは前方循環の評価しかできない限界があるため異論も少なくないことから、「静脈相における中大脳動脈M4、前大脳動脈A3、後大脳動脈P2、脳底動脈、内大脳静脈、大脳静脈の血流」評価が最も妥当であると結論している。ただし特異度に関して十分な検討は行われていないことから、補助検査としてのCTAの位置付けには、小児脳死例を対象としたscoring system、血管構造に関する更なる研究が求められるところである。

小児例に対しては放射線被曝線量や造影剤に伴う合併症等についても注意を要する。また画像解釈に於いて、stasis fillingという造影効果が認められることがあるため、頭蓋底近傍の脈管における造影効果に類似した所見は、血流ではないため注意が必要である。

4. CT灌流画像

正常小児の脳血流は80-120ml/100g/minであるとされてきたが、同時に活動性のある脳組織の最低脳血流は15ml/100g/minと考えられている。脳死

診断の基準となる閾値は未知であり、一方正常脳血液量(4-5ml/100g)に比し1ml/100g以下の脳血液量を示す場合、脳灌流は存在しないと解釈できるといふ文献もある。

XenonCTによる評価は有用であり、定量が可能でありかつ局所的な血流評価に優れる。XenonCTによる未熟児の検討では42乳児中24例が平均12mL/min/100g、PETによる未熟児の検討では平均7-11mL/min/100gであった。脳死の8例報告では平均1.6±2.0mL/min/100gであり、9例(1ヵ月-11歳)報告では、1.29±1.6mL/min/100gであった。以上からXenonCTによる脳死患者の脳血流は総じて2mL/min/100g以下と考えられる。成人脳死例では1.6±2.0mL/min/100gが標準的、小児10例報告で1.3±1.6mL/min/100g相当とした報告もある。昏睡状態にある小児患者の脳血流が平均33.5±16.3mL/min/100gであったことから、脳死患者では明らかに低下していることが理解できる。脳損傷の乳幼児患者を対象とした測定では12mL/100g/minあるいは7-11mL/100g/minなどの報告がある。

Wangらは小児の脳死患者を対象として脳血流および脳血液量を計測し、同基準の妥当性を証明している。CTAに加えてCTP測定を行うことで、脳血流停止の診断がより確かになり感度の増加と偽陰性率を低下させることが出来ると考えられる。しかしながら脳死診断におけるCTAの感度は概して成人小児例合わせて85%程度であり、補助検査の精度としてはやはり十分とは言えない。特にstasis fillingのような所見を得た場合には、CTPを同時に行うことでより確かな補助検査となりうる。

脳死判定後に脳血流が存在した報告も数多く認められる。Drakeらは1986年臨床的に脳死と判定された47例中15例に核医学検査上正常脳血流を確認した。ただし第1回目の脳死判定の際、脳波上何らかの活動性が残存した可能性が指摘されている。2-3日後の再検査では脳血流停止しており、研究の精度に疑問が残る。新生児でも脳死診断後、XeCT上脳血流残存を認めた報告があるが、臨床的な脳死診断の精度が低い例では特に脳血流が残存している可能性は否定できない。ただし多くの場合1-2日後の再検時には脳血流停止が認められるため、緩徐な脳血流減少が推察される。さらに、乳幼児の

場合、縫合離開による代償機構が機能するため慎重な判断が必要となる。

5. PET

最後にPETであるが、従来の検査法と比較して高額、施設が限られるなどの制約があるため、あくまでも参考程度の位置付けとなっている。Meyerらは18歳の外傷後7日目の脳死患者についてdynamic PETを施行し、脳組織への核種の取り込みが消失した所見を認めたことから、広範な脳代謝の停止を報告した。またMedlockらは受傷11日目の2カ月の臨床的脳死乳児に対してCBF測定を施行し、皮髄境界に正常糖代謝を示す所見を得た。剖検にて脳は広範な壊死を呈すると同時に皮質に単核球の浸潤を認めており、糖代謝の所見は同細胞の活動性を反映した結果であり、神経細胞の活動ではないと述べており、PET結果の解釈の困難さが伺える。

D. 考察

1968年Harvard Medical SchoolのAd Hoc Committeeによる報告以来50年が経過し、脳死の概念の理解は国際的にも広く受容されつつある。大脳及び脳幹の不可逆的損傷は神経学的検査によって診断されるが、臨床所見を主体とする臨床判断であり、脳血流検査を含む補助検査により補完され一般的である。脳死判定の項目全体が履行できない場合や評価が不十分な場合、脳血流検査は重要な役割を果たしている。核医学的脳血流検査には概して2種類あり、非脂肪親和性の核種を用いた核医学的血管撮影と脂肪親和性のある核種を用いた脳実質撮影である。脳死所見と判定するための技術的なガイドラインは関連学会で検討されているが現在コンセンサスは存在しない。脳死判定における脳血流検査の有用性が報告されている一方、臨床的に脳死判定を受けた症例の中で、依然として脳血流が持続する、あるいは電気的活動が遷延する症例の報告は存在しており、脳死診断の定義が一律に反映できない現象が存在する現実を浮き彫りにしている。これら相反する結果については、真摯に検証される必要があり、特に臨床検査と補助検査の感度の相違や補助検査の結果が示す解剖学的意義または臨床所見との相違、また脳血流

と機能消失との関係性など、症例の背景により個別に解釈される必要があることは言うまでもない。

小児患者における特徴のひとつとして、大泉門開存や縫合離解は脳血流検査の結果に大きな影響を与えている可能性が高い。頭蓋骨の連続性(減圧術に伴う骨欠損や泉門の開存、縫合離解など)と脳死診断におけるCTA所見との関係性について検討がなされ、頭蓋骨連続性がない乳児の脳死診断の補助検査として10-point、7-point、4-point scoring systemを用いたところ、動脈相、静脈相双方とも閉鎖した頭蓋骨を有する乳児に比べて著しく感度が低いことが明らかとなっている。特に2歳未満の乳児の診断感度が低いことから、泉門開存や縫合離解が存在する乳児あるいは減圧術により骨欠損のある小児患者におけるCTAの使用は適当ではない可能性が高い。加えて乳幼児は成人に比して体血圧が低いこともあり、比較的早期の頭蓋内圧亢進であっても脳灌流が途絶しやすく、その分重篤な転機となる可能性もあることを念頭に置く必要もある。

その他、小児脳死診断における補助検査の有用性に関する検討を行う上での注意点や限界として、

- ① 臨床的に適切な脳死判定が行われているか
- ② 他の補助検査の有用性との比較検討はなされていない
- ③ CT上往々にして偽性くも膜下出血等の紛らわしい所見が認められることがある
- ④ 脳死診断がなされた患者に対してCTAが実施されるため、真の特異度は評価できない
- ⑤ 脳死診断とCTA実施の間に時間が経過するほど、脳内環境の変化から脳血管の造影効果に変化する可能性がある。脳死診断早期では造影効果を認めた血管領域であっても、時間経過とともに血流途絶する経過は稀ではない。通常脳死診断後6時間以内の実施を推奨する研究もある。

小児の脳死診断は原則として臨床所見により行われるべきであるが、補助検査を要する場合もある。CTAは迅速に実施でき、至便性、侵襲性の面からも優れた検査であり、また実施者による手技のばらつきに関する懸念も存在しない。現時点で、小児の脳死診断における補助検査の有用性に関する

コンセンサスは存在しないが、今後の研究の蓄積により、動脈相・静脈相等撮影のタイミングを含め、scoring systemが確立される見通しは高い。

E. 結論

小児の脳死診断における補助検査としての脳血流測定的位置付けについて検討した。文献検索上小児年齢において最も多く用いられてきた脳血流検査は核医学的脳血流測定であるが、近年CTAの有用性に関する報告が散見される。複数のscoring systemの感度について検討されており、小児脳死診断における4-point scoring systemの妥当性を論じたものが多い。10-point scoringでは感度が低く、7-point scoringでは検者間解釈にばらつきが多く認められた等の理由による。特に乳幼児では泉門開存や縫合離解など年齢相応の特徴から、特異的ともいえる結果と考察される。また造影のタイミングとしては脳血流速度の遅延を考慮して、静脈相における4-point scoring systemにより血管途絶を確認することが好ましいと考えられる。限界としてCTA結果の特異度は不明なままであることや、特異的な血管構造、あるいは造影所見などについて検討課題が残されているため、小児の脳死診断における補助検査としての脳血流検査が高い信頼性を有するためには、さらなる知見の蓄積が必要な状況であるということが出来る。

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
特になし

2. 学会発表

1. 荒木尚:謙虚に学ぶAHTの基礎知識.第13回日本小児救急医学会教育研修セミナー(22/12/4 WEB)
2. 荒木尚: 小児脳死下臓器提供における課題特に被虐待児の除外について -改訂ガイドライ

- ンの要点- 第12回小児頭部損傷研究会。(22/12/3 WEB)
3. 荒木尚:虐待による乳幼児頭部外傷Abusive Head Traumaの発生機序と治療.第1回埼玉県警察学校研修会.(22/11/29 埼玉)
 4. 荒木尚:小児脳死下臓器提供における被虐待児除外の問題点と対策-改訂ガイドラインの要点- 第39回こども病院神経外科医会。(22/11/12 奈良)
 5. 荒木尚:いのちと心の授業.救命救急の現場から-私の中学時代を振り返って-文京第六中学校 (22/11/11)
 6. 荒木尚: グローバルネットワークを活用した小児脳死と臓器提供に関する国際的シミュレーション教育の可能性-日印伊を繋ぐ倫理観の共有-第50回日本救急医学会総会・学術集会。(22/10/20)
 7. Araki T: Simulation-based training for determination of pediatric brain death for healthcare providers. 1st International Conference DONARTE 2022 (Messina, Italy 22/10/2)
 8. Araki T: Issues in Pediatric Brain Death and Organ Donation with Special Reference to Organ Donation from Abused Children.1st International Conference DONARTE 2022 (Messina, Italy 22/10/1)
 9. 荒木尚:小児の脳死と臓器提供これまでの歩みと改訂ガイドラインの要点. 聖隷浜松病院臓器提供講演会.(22/9/22 浜松)
 10. 荒木尚: 小児脳死下臓器提供における課題特に被虐待児の除外について.日本脳神経外科学会第81回学術総会 (22/9/28 横浜WEB)
 11. 荒木尚: 小児脳死下臓器提供における課題特に被虐待児の除外について.第35回日本小児救急医学会脳死判定セミナー (22/7/29 WEB)
 12. 荒木尚. いのちと心の授業. 救命救急の現場から-私の中学時代を振り返って-文京第八中学校(22/7/9)
 13. 荒木尚: 小児脳死下臓器提供における課題特に被虐待児の除外について.第36回日本神経救急学会(22/6/25 WEB)
 14. 荒木尚: 小児脳死下臓器提供における課題特に被虐待児の除外について.第34回日本脳死・脳蘇生学会(22/6/19 WEB)
 15. 荒木尚:虐待による乳幼児頭部外傷Abusive Head Traumaの発生機序と治療. 第32回北陸小児救急・集中治療研究会(22/5/28 WEB)
 16. 荒木尚:小児の脳神経外傷. 日本小児神経外科学会ウェブセミナー(22/6/9 WEB)
 17. Araki T: Simulation-based training for determination of pediatric brain death. The 187th Asian Congress of Neurological Surgeons. (22/4/6WEB)
 18. Araki T: Simulation-based training for determination of pediatric brain death for healthcare providers. Updates on Brain Death Certification and Organ Donation programme: Restoring Life beyond the pandemic. (22/3/20 WEB)
 19. 荒木尚:小児脳死下臓器提供における課題特に被虐待児の除外について. ばんだね病院臓器移植WEB講演会(22/3/15 WEB)
 20. 荒木尚:身体的虐待による器質的脳損傷の発生機序と治療. 第45回日本脳神経外傷学会 (22/2/26 奈良)
 21. 荒木尚:救急・終末期における臓器提供の選択肢提示と家族支援-聴き取り調査の知見から-令和3年度第2回長崎県移植情報担当者協議会(22/2/18 長崎WEB)
 22. 荒木尚:小児の脳死下臓器提供の現状と課題-特に虐待除外の考え方-.第27回日本脳神経外科救急学会(22/2/4 東京WEB)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 - 3.その他
特になし

脳死判定における脳血流検査

Study	No. of patients	% of patients with no CBF
Radionuclide angiography		
Ashwal et al., 1977	11	91%
Ashwal and Schneider, 1979	5	100%
Holtzman et al., 1983	18	56%
Schwartz et al., 1984	9	100%
Coker and Dhillon, 1986	55	96%
Drake et al., 1986	42	64%
Ashwal et al., 1989	9	100%
Singh et al., 1994	26	77%
Parker et al., 1995	30	87%
Ashwal et al., 1997	18	72%
Transcranial Doppler		
Glasier et al., 1989	9	89%
Messer et al., 1990	11	100%
Jalili et al., 1994	7	71%
Qian et al., 1998	17	100%
Cerebral Angiography		
Parvey and Gerald, 1976	4	100%
Schwartz et al., 1984	9	100%
Xenon computed tomography		
Ashwal et al., 1989	10	100%

Wijdicks Brain Death: LWW

Wang et al. Neuroradiology(2022)64:1661-1669

Cerebral blood vessels and perfusion in the pediatric brain death: five cases studied by neuroimaging

- CBF: 0.00-9.52ml/100g/min (mean value 4.9±1.69)
- CBV: 0.00-1.34ml/100g/min(mean value 0.3±0.20)
- CTA : 造影剤注入時期など基準がない
 - 4 point scale? 10 point scale?
 - Stasis filling の解釈について
- CTP : CTAと同時にを行うと診断感度が上がり、偽陰性が減る
 - 10ml/100g/minをneuronal necrosisの指標として設定
 - CBV 1ml/100g以下を遠流停止の閾値と提唱
 - 脳死診断の感度としてはCTAよりも優れる
 - ROIを置く脳局所により所見に相違があることを容認できるか
- ASL : PLD timeに関する基準がない 知見不足

正常児童の脳血流測定

References	Method	n	Age	CBF(ml/100g/min)	Age of peak CBF	Subjects
Settergren et al 1980	10% NO	70	11d-15y	Mean 65	-	Before elective surgery
Ogawa et al. 1990	Xenon injection	16	5-15 year	92.1±21.5	-	
Chiron et al. 1992	Xe-133 SPECT	42	2d-19y	50-71	5 year	Neurological problems
Takahashi et al. 1999	PET	24	10d-16y	-	7 year	Moyamoya, craniosynostosis
Vivalala 2002	TCD	9	12-17	75.2±15.2		Healthy volunteers
Wintermark 2004	CT-perfusion	53	7d-18y	40-130-50	2-4 year	TBI, headache, seizure, meningitis, those with normal CT were included
Satterswaite et al. 2014	MRI-ASL	922	8-22y	-	<10 year	Healthy
Carsin-Vu et al. 2018	MRI-ASL	84	6m-15y	50-69	2-3 year	Headache, seizures
Paniukov et al. 2019	MRI-ASL	96	2-7y	~3.2/year	7 year	

小児重症頭部外傷例における脳血流測定

References	Method	n	Age	CBF(ml/100g/min)	Time after TBI	TBI severity
Kasoff et al. 1972	Xe injection	10	9m-12y		Hrs-2m	GCS<8
Mulzelaaret al. 1989	Xe 133 inhalationinj	32	3-18y	GO 48.8±24.8 PO 34.7±9.9	Within 72h	GCS<7
Sharples et al. 1995	10% NO	17	2-16y	Low CBF PO	Within 24h	GCS<8
Skippenet et al. 1997	Xe-CT	23	3m-16y	Mean 49.6±14.6		GCS<8
Adelson et al. 1997	Xe-CT	30	0-8	Mean 55 PO 9.9	Adm>Day9	GCS<8
Adelson et al. 2011	Xe-CT	95		Mean 32 GO 46 PO 18	Adm>Day9	GCS<8
Sharples et al. 1995	10% NO	21	2-16y	Day1 40-60ml/100g/min	6-57h	GCS<8
Mulzelaaret al. 1989	Xe133-phenylephrine	26	8-18y	No correlation	Before and after 36h	GCS<7
Vivalala 2006	TCD	28	5-15y	Impaired autoregulation PO	Within 72h	GCS<9
Freeman et al. 2008	TCD-phenylephrine	37	8m-16y	Impaired autoregulation <4y	Within 72h	GCS<13
Chalwate et al. 2009	TCD	36	8m-16y	Impaired autoregulation PO	Within 72h	GCS<9
Brady et al. 2009	PRx	21	3m-15y	PRx associated with survival		GCS<8
Young et al. 2016	PRx	12	3m-13y	PRx correlates with 6m O		GCS<8
Lewis et al. 2015	PRx	36	6m-16y	PRx correlates with O		GCS<8

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、特異度は最も高い膝反射でも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

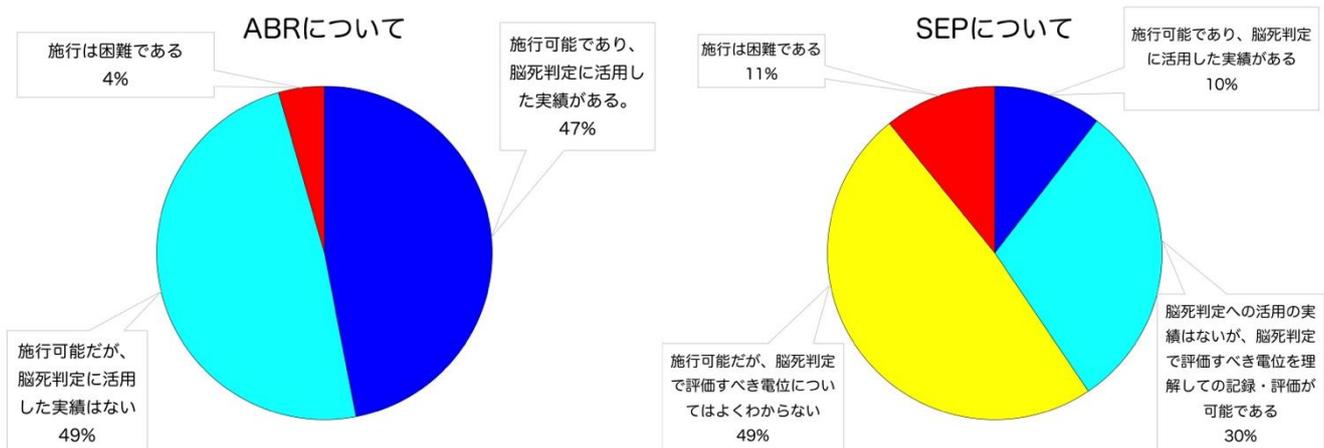


表1 誘発電位と臨床的脳幹反射の脳死診断における特異度と感度の比較(文献1)より

	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

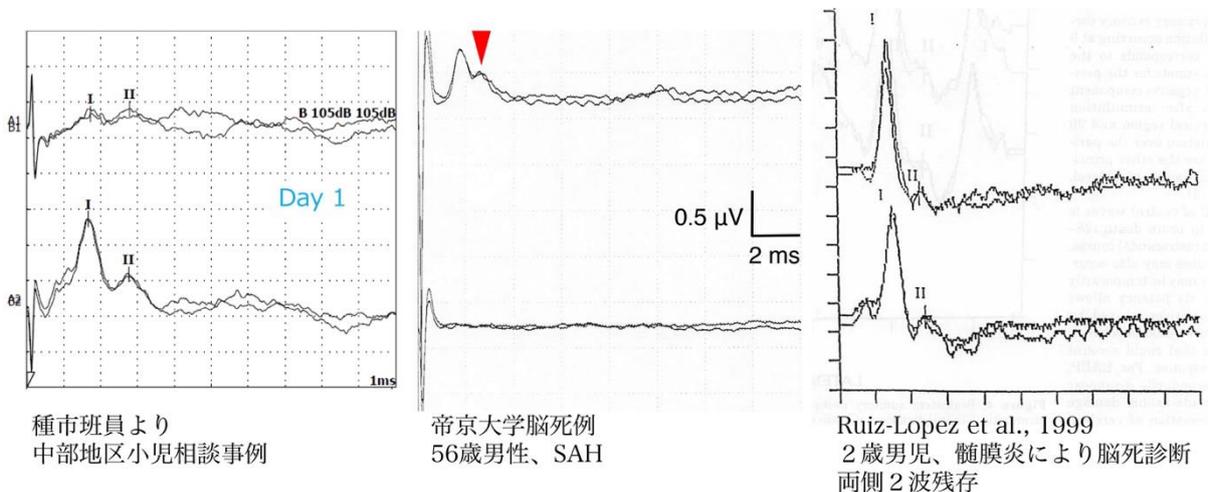
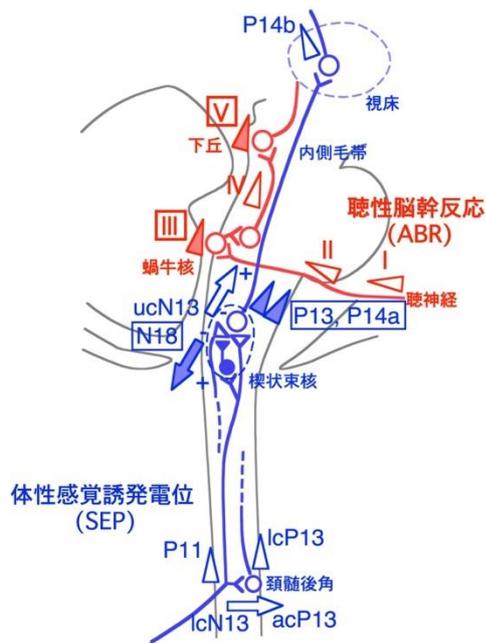
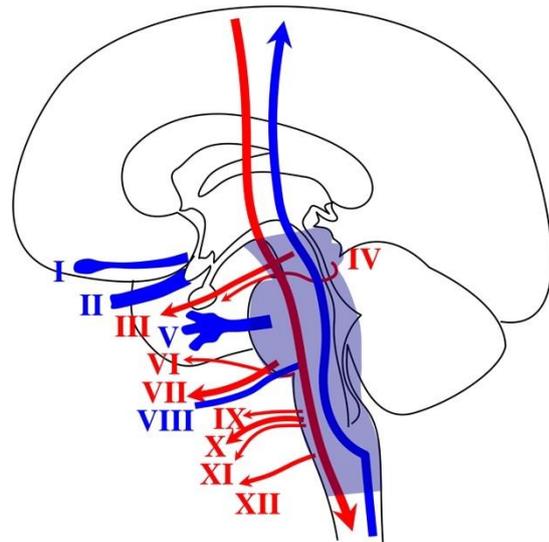


図3 ABR・SEP 発生源と脳幹



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。

小児における脳死判定代替法（特に ABR）に関する研究

研究分担者 種市 尋宙 富山大学学術研究部医学系小児科学 講師

研究要旨：

小児の脳死判定における聴性脳幹反応 (ABR) の現状と意義について評価した。わが国における 18 歳未満の脳死下臓器提供件数は改正法施行後、2023 年 3 月末まで 74 例である。その中で、ABR の II 波が残存し、家族からの申し出や同意があるにも関わらず、法的脳死判定に進むことができず、時間を要した症例が少なくとも 2 例あった。過去の文献を見ても脳死事例において II 波が残存する症例が 5～10% 存在することが小児、成人とも報告されている。その一方で、わが国の脳死判定に関わる記録フォーマットでは ABR が補助検査とされているにも関わらず必須検査と同等の記載欄が設けられ、わが国の小児提供事例における 8 割弱が ABR を実施している現状がある。時に ABR の結果が予想外の展開をもたらすことがあり、脳死事例において必ずしもすべての波が消失しているわけではない。日常診療から広く実施し、その特性を各施設が理解し、データ、エビデンスを蓄積していくことが今後の脳死判定の精度向上に重要である。

A. 研究目的

わが国における脳死下臓器提供は様々な要因で諸外国（とくに欧米）に比して少ない状況が続いている。2010 年、臓器移植法が改正され、小児事例における脳死下臓器提供が認められるようになったが、当初の 5 年間は年間数例で推移した。徐々に提供数は増えてきているが、現場では様々な課題が指摘されている。脳死判定のあり方もその一つである。

とくに、脳死判定における補助検査として聴性脳幹反応 (ABR) があり、本研究ではそこに着目し、評価を行う。

ABR は音刺激によって誘発された電位を頭皮上から検出する検査法であり、聴力検査だけでなく、脳幹機能や病巣診断にも活用できる汎用性の高い電気生理学的検査の一つとされている。外耳道を通した音刺激により 10 ミリ秒以内に I 波～VII 波が検出され、その振幅をもって評価する。汎用性が高く、各施設で日常から使用されている検査方法であることから、脳死判定の補助検査として位置づけられている。

本研究では、小児の脳死判定、特に補助検査としての聴性脳幹反応 (ABR) の立ち位置、有用性について、過去の事例や文献的評価を実施し、評価をする。

B. 研究方法

2022 年末まで、18 歳未満の小児脳死下臓器提供事例はおおよそ 70 例である。

- ① その中で情報提供が得られた事例の中から ABR の評価が問題となった事例を抽出し、課題を評価する。
- ② わが国の脳死判定における ABR の表記状況について、各種マニュアルや報告書などを評価する。
- ③ わが国における小児事例の ABR 実施率を検証会議実施例における過去のデータをもとに評価する。

最終的に文献的考察を加え、わが国の小児脳死判定における ABR について知見をまとめ、今後の

小児における脳死判定のあり方について検討する。（倫理面への配慮）

各情報を扱う際は個人情報の扱いに配慮し、事例特定が行われないよう注意した。

C. 研究結果

日本臓器移植ネットワーク (JOT) ホームページにおいて 18 歳未満の小児事例における脳死下臓器提供件数を検索すると、2010 年 7 月に改正法施行後、2023 年 3 月末までに 74 例である（10 歳代事例を含める）。コロナ禍の影響を受けたものの、小児における脳死下臓器提供は改正法施行後、徐々に増加傾向にある (図 1)。



- ① その中で本研究における課題である ABR において、II 波が長期にわたって残存した小児症例が知りえた中でも 2 例あった。1 例は 10 歳以上 15 歳未満の事例で、来院後 2 週間で脳波は平坦化し、家族から臓器提供の申し出があった。しかし、ABR は II 波が残存し、その後、II 波が消失するまで 10 か月以上の時間が経過した。

もう 1 例は、6 歳以上 18 歳未満における事例で、ABR の所見以外は脳死とされうる状況であり、臓器提供への家族同意がありながら ABR II 波が残存することで脳死判定に至るまで 1 週間以上の時間を要した (図 2、3、4)。

と、その検査結果一つで誰も同意しない状況を継続することとなり、場合によっては臓器提供を断念するといった状況が生まれている可能性さえあり、わが国は混乱した状況にあると言える。これら混乱の要因の一つとして、脳死事例におけるABRの知見が集積されていない、もしくはそれが現場に共有されていない部分にあると考えられる。

国内の報告においても、大府ら(臨床脳波 42: 487-492, 2000)は米国小児脳死判定特別専門委員会の脳死の判定基準を用い脳死と判定した小児脳死5事例の脳波とABRを経時的に評価し、報告している。脳波が平坦化したからといってABRは様々な反応を見せている。本研究における事例と同様に脳波平坦化の後にI、II波の残存が続く事例も含まれている。畑中ら(臨床脳波 45:717-724, 2003)は成人の脳死53事例において、III波以降の消失は100%で認められるが、II波残存は53例中5例で認められたことを報告している。すべての脳幹反射が消失するような症例においても1割程度II波残存が認められ、それは海外からの報告(Ruiz-López et al. Crit Care Med. 1999)でも同様の状況であり、小児脳死患者と判断された51例中2例でIおよびII波が残存していた。

こうした背景について、現場はどう考えるべきなのか、まだ一定の見解はないが、少なくともそのような背景を理解した上でABR実施の判断をすることが重要である。さらに医学的発展の視点に基づいて、ABRの簡便性、有用性および汎用性を考えれば、その使用を脳死判定のみに限定せず、日常的に中枢神経評価として広く実施し、知見を集積することも重要であり、各施設でABRの実施とその解釈に慣れていくことが小児の脳死を理解する上で重要であろう。100%の精度を持った検査は存在せず、様々な検査手法を併用することで100%に近づけ、より診断精度の高い方法を検討していくことが求められている。その一方で検査が増えることでその結果の解釈に悩む場面もまた生まれる。ABRの負の面にも目を向け、脳死事例におけるその特性の理解も重要である。今後、II波残存症例に対する評価方法についても課題と思われる。

小児の脳死判定における代替検査法として、ABRのみならずSEP(体性感覚誘発電位)などの併用も検討の価値があるかもしれない。小児分野においてSEPは広く実施されているとはいえない状況である。低酸素性脳症、ウイルス性脳症、頭部外傷、脳出血などに対して中枢神経保護戦略として小児分野でも様々な取り組みが進められており、それらの結果を評価する上で、客観的な検査結果に基づいた評価方法が必要である。日常診療からそのような視点でより多くの中枢神経機能評価を進めることが求められている。

E. 結論

ABRは簡便に実施でき、脳死判定における精度は臨床的脳幹反射を評価する手段に比較して高く、その一方で脳死事例において必ずしもすべての波が消失しているわけではない状況がある。そのような事実を各施設で理解し、検査実施有無の判断をする必要がある。また、日常診療からABRに慣れていき、データ、エビデンスを蓄積していくことも重要である。

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

- 日沼 千尋, 荒木 尚, 種市 尋宙, 西山 和孝. 脳死下臓器提供を行う子どもと家族へのケアと支援. 脳死・脳蘇生2022; 34(2): 82-90.
- 渡部 誠一, 種市 尋宙, 大山 昇一, 伊藤 英介, 伊藤 秀一, 祝原 賢幸, 神菌 淳司, 鎌崎 穂高, 小松 充孝, 在津 正文, 杉浦 至郎, 鈴木 博, 田中 文子, 土井 庄三郎, 西内 律雄, 林 泉彦, 坂東 由紀, 江原 朗, 瀧向 透, 竹島 泰弘, 平山 雅浩, 日本小児科学会小児医療提供体制委員会. 小児医療提供体制調査報告2019/2020(小児医療提供体制調査2019と地域振興小児科B調査2020の総括). 日本小児科学会雑誌; 2022; 126(5): 868-884.
- 西山 和孝, 瓜生原 葉子, 多田羅 竜平, 種市 尋宙, 日沼 千尋, 別所 晶子, 荒木 尚. 小児脳死下臓器提供11例の意思決定状況の検討. 日本救急医学会雑誌 2022; 33(2): 85-91.
- 種市尋宙. 【小児だから!!な救急診療事始め】“小児だから”な救急手技・処置・対応 グリーフケア. 救急医学 2022; 46(7): 873-878.
- 種市尋宙. 新型コロナにどう対応したか 子どもの日常を取り戻すために. 保育と保健 2022; 28(1): 51-53.
- 種市尋宙. 【便のトラブル110番 トラブルを解決に導く!薬の選び方と使い方】背景別で解説!排便トラブルを起こしやすいのはどんな患者さん? 小児の便のトラブル. Rp.+ 2022; 21(2): 50-51.
- 種市尋宙. Vaccine Hesitancyの考え方に関する考察 ワクチン忌避という表現は正しいのか. アレルギーの臨床. 2022; 42(3): 215-218.
- 種市尋宙, 八木信一, 堀江貞志, 高崎麻美. コロナ禍で実現した教育委員会と小児科医の連携 ~子どもたちの日常を取り戻す~. 外来小児科 2022 Dec; 25(4): 460-465.

2. 学会発表

- 種市尋宙. 子どものコロナ禍と今そこにある危機. シンポジウム 第125回日本小児科学会学術総会; 2022 Apr 15-17; 福島.
- 種市尋宙. 小児新型コロナウイルス感染症 ~富山における医療と教育の連携~. 第17回日本小児耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会: 2022 July 21-22; 富山.
- 種市尋宙. 子どもたちの脳死下臓器提供と臓器移植 ~学校教育における小児科医の役割~ 第58回日本小児循環器学会 シンポジウム21心臓移植を題材とした学校教育との連携・社会への発信 -今小児循環器医ができること; 2022 July 21-23; 札幌.
- 種市尋宙. コロナ禍における小児救急医的アプローチ ~教育委員会との連携~. 第35回日本小児救急医学会学術集会 シンポジウム; 2022 July 29-31; 東京.

- 堀江貞志, 種市尋宙, 高崎麻美. 口腔内所見が目立たなかった気道熱傷の幼児例. 第35回日本小児救急医学会学術集会; 2022 Jul 29-31(Web開催)
- 種市尋宙. Vaccine Hesitancyへの対応を考える ～わが子のワクチン接種を躊躇する家族たち～. ランチョンセミナー 第54回日本小児呼吸器学会; 2022 Oct 14-15; 千葉.
- 種市尋宙. 海外渡航移植と脳死下臓器提供の現場から伝えるこどもの命. 東葛リベラルアーツ講座; 2022 July 10; 東京.
- 種市尋宙. 子どもたちと生命倫理について考える ～海外渡航移植と国内臓器提供～. 全国養護教諭連絡協議会第24回研修会; 2022 July 26; 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況
 (予定を含む。)
 特になし

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

ECMO 装着時における脳死判定の研究

研究分担者 内藤 宏道 岡山大学病院救命救急科 准教授
黒田 泰弘 香川大学医学部救急災害医学講座 教授

研究要旨：

集中治療領域で呼吸不全、循環不全に対し、ECMO（体外式膜型人工肺）が広く使用されている。欧米では ECMO 装着時でも脳死判定が行われる場合があり、臓器提供されるが、本邦では ECMO 装着時の脳死判定は行われていない。脳死判定を世界的に標準化していく動きがあり、ECMO 装着時の脳死判定に関しても推奨がなされた。この推奨を踏まえ、本邦で ECMO 装着時の脳死判定を行うにあたってのマニュアルを改訂していく必要がある。特に、ECMO 装着時の無呼吸テストの方法などに関して、基準作りが必要である。本邦でも ECMO 装着時の脳死判定が、今後、行われることが期待される。本邦の脳死判定マニュアルに ECMO 装着時での判定に関する記述を加えるための提案を行う。

A. 研究目的

改正臓器移植法の施行後、脳死下臓器提供数は徐々に増加している。しかし、その数は、欧米諸国に比較すると依然として少ない。世界ではECMO装着時の脳死判定がこれまでに多数行われており、国際標準といえる方法も提案された。一方、本邦では、現時点でECMO装着時の脳死判定は行われておらず課題となっている。本邦の脳死判定マニュアルにECMO装着時の脳死判定についての記載を行うべく、海外の文献を参考にし、提案する。

B. 研究方法

海外の文献、特に、2020年にJAMA誌に掲載されたThe World Brain Death Project、脳死/神経学的基準による死(Brain Death/Death by Neurologic Criteria : BD/DNC)に関する国際コンセンサスの中の、「ECMO装着時の脳死判定」に関する記述を参考に、本邦のルールに適合する形で、脳死判定マニュアルの記述を見直す。

（倫理面への配慮）

海外文献などの書類からの、マニュアルの改訂作業であり、必要としない。

C. 研究結果

ECMO装着時の脳死判定において、本邦のマニュアルで特に欠如している部分は、ECMO装着時の無呼吸テストの記述と、平均血圧の記述に関

して、である。特に注意を要するECMO装着時の無呼吸テストの際には、人工呼吸器の停止とECMOの設定変更によりPaCO₂を上昇させ、同時に胸郭の動きを目視し、無呼吸を確認する。ECMO装着患者ではPaCO₂はECMOの二酸化炭素除去量に大きく依存し、sweepガス流量で規定される。無呼吸テストを行うためにはsweepガス流量を1L/min以下に下げていく必要がある。高度の呼吸不全では無呼吸テスト施行時の低酸素血症やテスト後の無気肺を予防するために無呼吸テスト時にPEEPの付加を検討する。ECMOを装着していない場合と同様、無呼吸テスト施行中は低酸素血症・循環動態の変化に十分に注意する必要がある。平均血圧についても海外の文献が参考になる。本邦でのECMO装着時の脳死判定のマニュアル(案)を別紙に記述した。

D. 考察

ECMO装着時の法的脳死判定については本邦では一例も行われていないのが現状である。本邦で脳死判定は、厚生労働科学研究費特別研究班による法的脳死判定マニュアルに則って行われる。しかし、法的脳死判定マニュアルにはECMO装着時の脳死判定に関する記載はなされていない。一方で、国際コンセンサスではECMO装着時での脳死判定は可能であると記載され、具体的な方法も示されていた。本邦のマニュアル(案)を記載する

にあたり参考とした。

E. 結論

海外の事例や方法から学びながら、本邦でもECMO装着下の脳死判定を標準化していくことが、今後の課題である。

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。

体外式膜型人工肺（ECMO）装着時法的脳死判定（案）

I. 体外式膜型人工肺（ECMO）装着時の法的脳死判定の基本事項

体外式膜型人工肺（ECMO）装着時でも判定基準が満たせる場合は法的脳死判定が可能である。ECMO は主に 2 種類の方式が使用されている：V-A ECMO(Veno-Arterial ECMO；静脈脱血—動脈送血)，V-V ECMO(Veno-Venous ECMO；静脈脱血—静脈送血)。通常の法的脳死判定基準（ECMO 装着なし）と同様の方法が基本である。

V-A ECMO 装着時には血圧の基本条件に平均血圧での確認が必要な場合がある。

ECMO 装着時，対象者で自発呼吸消失の確認（無呼吸テスト）を行う際には，呼吸器の停止と同時に，ECMO sweep ガス流量の減量が必要である。

II. ECMO 装着時の無呼吸テスト

[1] 基本条件

1) PaCO₂ レベル

①自発呼吸の消失の確認（無呼吸テスト；以下，テスト）開始前は 35～45mmHg であることが望ましい。

②自発呼吸の不可逆的消失の確認には 60mmHg 以上に上昇したことの確認が必要である。

2) 収縮期血圧もしくは，平均血圧のいずれかで下記を確認する。

●収縮期血圧

- ・1 歳未満 $\geq 65\text{mmHg}$
- ・1 歳以上 13 歳未満 $\geq (\text{年齢} \times 2) + 65\text{mmHg}$
- ・13 歳以上 $\geq 90\text{mmHg}$

●平均血圧

- ・1 歳未満 $\geq 45\text{mmHg}$
- ・1 歳以上 13 歳未満 $\geq (\text{年齢} \times 1) + 45\text{mmHg}$
- ・13 歳以上 $\geq 60\text{mmHg}$

●備考：必要に応じ ECMO 血流量の変更を行っても良い。

3) 時間経過

PaCO₂ の適切な上昇が必要であり，人工呼吸を中止する時間の長さには必ずしもとらわれなくてよい。

4) 血圧，心拍，酸素飽和度のモニターなど

テスト中は下記の測定器やモニターを装着し，動脈血採血が迅速にできるよう準備する。

①観血式血圧計（血圧の測定と動脈血の採血のため）

②心電図モニター

③パルスオキシメーター

5) テストの中止

酸素化能低下（目安は SpO₂ が 85%未満）・血圧低下等により継続が危険と判断した場合はテストを中止する。

6) 実施の除外例

低酸素刺激によって呼吸中枢が刺激されているような慢性重症呼吸不全の症例ではテストを実施しない。

7) 第 1 回目, 第 2 回目とも他の判定項目を全て行った後に行う。

8) 望ましい体温

直腸温, 食道温等の深部温: 35°C以上

[2] テストの実施法

1) 血圧計, 心電図モニター及びパルスオキシメーターが適切に装着されていることを確認する。

2) 100%酸素で人工呼吸し, ECMO sweep ガスの酸素濃度を 100%とする（少なくとも 10 分間）。

3) PaCO₂ レベルを確認する。おおよそ 35~45mmHg であること。

4) 人工呼吸器を中止し, ECMO sweep ガス流量を 0.5~1.0L/min を目安に減量する。

5) ●気管内に挿入したカテーテルより, 6L/分の 100%酸素を投与する。

①気管内吸引用カテーテルを気管内チューブの先端部分から気管分岐部直前の間に挿入する。

吸引用カテーテルは余剰の酸素が容易に外気中に流出するように, 気管内チューブ内径に適した太さのものを選ぶ。

②マーカー等を使用しカテーテル先端が適切な位置にあることを確認する。

③気管内にカテーテルを挿入する方法の代替として, 人工呼吸器やバルブを用いて PEEP を付与する方法を行ってもよい。

●ECMO sweep ガスは酸素濃度 100%を維持する。

6) 動脈血ガス分析は V-V ECMO であれば, 1 か所のサンプリングでよい。V-A ECMO では, ①ECMO 回路の人工肺後と, ②患者の動脈血のうち ECMO 送血部から遠位（推奨: 右橈骨動脈）を含む 2 か所でサンプリングする。

動脈血ガス分析を 2~3 分ごとに行う（6 歳未満では, 採血をテスト開始から 3~5 分後に行い, 以後の採血時間を予測する）

7) PaCO₂ が 60mmHg 以上になった時点で無呼吸を確認する。

V-A ECMO では, 2 か所のサンプリング部位の両方が 60mmHg 以上になった時点で無呼吸を確認する必要がある（図参照）。

- 8) 自発呼吸の有無は胸部，または腹部に手掌をあてるなどして慎重に判断する。なお，6歳未満の小児においては目視による観察と胸部聴診を行う。
- 9) 無呼吸を確認し得た時点でテストを終了する。

[3] テストの中止

低酸素，低血圧，著しい不整脈により，テストの続行が危険であると判断された場合。なお，中止する際に行った動脈血ガス分析において， PaCO_2 が 60mmHg (V-A ECMO では2か所) を超えていた場合は，テストの評価は可能である。

[4] 記録

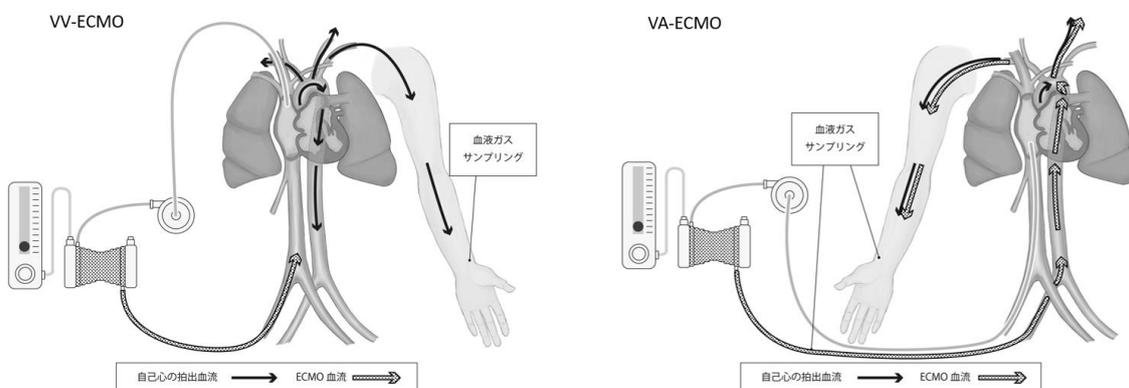
下記の記録を診療録に記載，あるいは貼付し，必要な項目を脳死判定記録書に記入する。

- 1) テストの開始時刻，および終了時刻
- 2) 動脈血液ガス分析の測定時刻，及び結果
- 3) 血圧，及びパルスオキシメーター値の測定結果
- 4) テスト中に認められた異常（心電図異常等）があれば，異常とその処置

○備考：

- ・無呼吸テストが安全に施行できない場合，代替として補助検査を検討しても良い。
- ・ECMO 機器の本体を脳波測定装置からできるだけ距離をあけて検査を行うなどの工夫を行う。
- ・Sweep ガス流量の減量で十分に PaCO_2 レベルが上昇しない場合に，ECMO 回路への二酸化炭素の添加を検討しても良い（ブレンダーを用いて混合し，二酸化炭素濃度 5%程度に調整して投与する方法，二酸化炭素と酸素の混合ガスを添加する方法など各施設で安全に施行できる方法を検討する）。

図：



ECMO 装着時の無呼吸テスト時の血液ガスのサンプリング部位。V-V ECMO では、患者の動脈血 1 か所でサンプリングを行う。V-A ECMO では、①ECMO 回路の人工肺後、②ドナーの動脈血のうち ECMO 送血部から遠位（推奨：右橈骨動脈）の 2 か所でサンプリングを行う。

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)¹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¹。

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・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²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³⁻⁵。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-Roldan 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	0.86 (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 (0.55, 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	66	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⁶。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^{7,8}。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⁹。

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¹⁰。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¹¹。トレーサーは¹²³I-MPTC-99m HMPAOもしくは^{99m}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¹。

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す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¹² (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¹。

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¹³。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¹。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^{1,7,14-28}。

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¹⁵、あるいは2相による撮像が良いとする報告もある^{16,29}。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³⁰。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)。

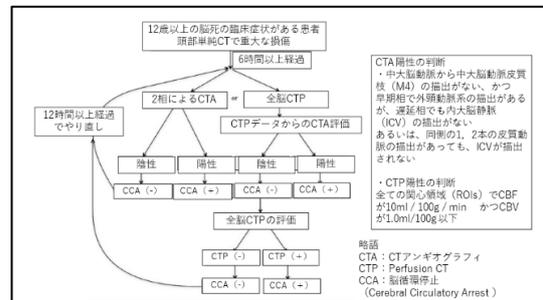


図: ポーランドの脳死判定アルゴリズムでのCTアンギオグラフィの活用

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³¹。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^{4, 32-34}。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³³。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^{32, 35}。頭蓋内血管のFlow voidの消失も脳循環停止の所見となる³²。

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³⁶。

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¹。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³⁷。なお、感度は93-100%^{34, 36, 38, 39}、特異度は100%^{34, 38}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¹。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¹。

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。

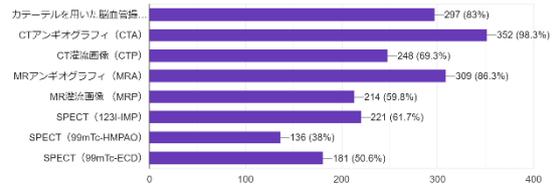
()



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%)

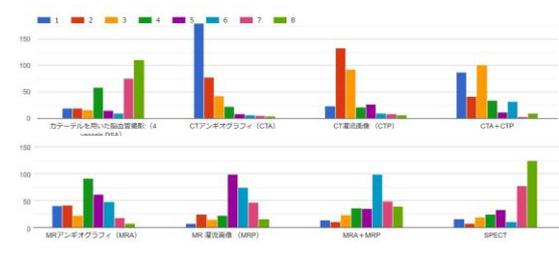
- 日本救急医学会 指導医指定施設：19施設 (5.6%)
- 日本脳神経外科学会基幹プログラム施設：111施設 (32.7%)
- 救命救急センター：78施設 (23.0%)
- 日本小児総合医療施設協議会会員施設：12施設 (3.5%)

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、



貴施設において、下記モダリティのすべてが可能であった場合、また法的脳死判定の補助診断として下記すべてを選択することができた場合、貴施設の状態を鑑み、貴院が選択する順位を数字 (1位-8位) でご記載ください。

SPECTあるいは脳血管撮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)

・脳血管撮影

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

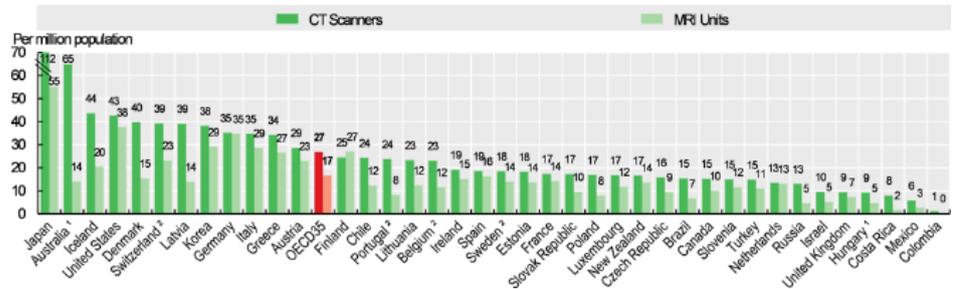
- ・大学附属病院：62施設 (52.5%)
- ・日本救急医学会 指導医指定施設 および救命センター 59施設 (60.2%)
- ・日本脳神経外科学会基幹プログラム施設：50施設 (44.2%)
- ・日本小児総合医療施設協議会会員施設：7施設 (58.3%)

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¹。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¹。

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¹。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¹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¹。

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¹、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⁴⁰。

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¹⁾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²⁾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)⁴⁰。

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³¹⁾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⁴²。

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 ^{1,2}
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 ³
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 ⁴
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 ⁵
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 ⁶⁻²¹
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 ^{22,25} / 100 ^{22,23}

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

脳血流の視点からの脳死判定の研究に関する研究

研究分担者 小笠原 邦昭 岩手医科大学 教授

研究要旨：

わが国においては脳死判定基準を患者状態により十分に遂行できない症例が一定数存在する。本研究では、当施設で過去に行った放射性核種灌流シンチグラフィー(single-photon emission computed tomography: SPECT)による脳死判定に関する研究論文をreviewし、その有用性についてまとめた。1. くも膜下出血による重症意識障害と脳温度の関係では、「体幹深部温度に比して脳温度が高い」場合は脳死ではなく、「体幹深部温度に比して脳温度が低い」場合には脳死状態と考えられ、これは脳自身が発する代謝熱とそれをwash outする脳血流のバランスによると考えられ、脳血流測定による脳死診断の可能性が示唆された。2. くも膜下出血による重症意識障害における脳温度と脳循環の関係では、temperature reversalは脳死を示し、それは脳内の血流停止を意味し、これを脳血流SPECTで確認できた。以上から脳温度の連続測定あるいは脳血流SPECTによる脳血流測定は脳死判定に有用と思われた。

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。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)1が発表された。これによると、解消できない場合に、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。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、当施設で過去に行った放射性核種灌流シンチグラフィー(single-photon emission computed tomography: SPECT)による脳死判定に関する研究論文をreviewし、その有用性についてまとめる。

B. 研究方法

過去25年にわたり行った当施設での脳血流SPECTに関する論文をreviewし、まとめる。

(倫理面への配慮)

当施設で倫理委員会および患者家族の同意のもとに行った研究で、しかもすでに論文化されているので、新たに倫理審査および患者家族からの同意は不要である。

C. 研究結果

1. くも膜下出血による重症意識障害と脳温度の関係(Otawara Y, Ogasawara K, Kubo Y, Tomitsuka N, Ogawa A, Suzuki M. Brain and systemic temperature in patients with severe subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol. 2003;60:159-64;)

重度意識障害(Japan coma scale: 200-300)のくも膜下出血患者31症例を対象とした。入院直後に脳室ドレナージを挿入し、脳室カテーテルの先端で脳温度を連続モニターした。

体幹深部温度は膀胱に留置したカテーテルで

連続測定した。温度モニターの開始直後から「体幹深部温度に比して脳温度が低い」4例は既に脳死状態であり、死亡した。温度モニターの開始直後は「体幹深部温度に比して脳温度が高かったが、その後脳温度は下がり体幹深部温度以下になった」12例は、温度モニターの開始当初はまだ脳死ではなかったが、最終的に脳死となり、死亡した。温度モニター期間中を通じて、常に「体幹深部温度に比して脳温度が高かった」15例中、5例は脳動脈瘤再破裂、全身合併症等で死亡したが、これらの合併症のない10例は何らかの障害をもったが、生存した。

以上から、「体幹深部温度に比して脳温度が高い」場合は脳死にはなく、「体幹深部温度に比して脳温度が低い」場合には脳死状態と考えられ、これは脳自身が発する代謝熱とそれをwash outする脳血流のバランスによると考えられ、脳血流測定による脳死診断の可能性が示唆された。

2. くも膜下出血による重症意識障害における脳温度と脳循環の関係(Otawara Y, Ogasawara K, Yukawa H, Tomitsuka N, Kubo Y, Ogawa A, Suzuki M. Brain temperature and cerebral blood flow imaging in patients with severe subarachnoid hemorrhage Surg Neurol. 2003;60:549-52)

重度意識障害(Japan coma scale: 200-300)のくも膜下出血患者に対し、入院直後に脳室ドレーナージを挿入し、脳室カテーテルの先端で脳温度を連続モニターした。さらに、脳血流SPECTを用い、経時的に脳血流量を測定した。

2例で温度モニターの開始直後は、体幹深部温度に比して脳温度が高かったが、その後脳温度は下がり体幹深部温度以下になった(temperature reversal)。temperature reversal前は脳死状態にはなく、脳血流SPECT上脳内の血流が認められた。一方、temperature reversal後は脳死となり、脳血流SPECT上トレーサは脳内には認められず、頭蓋骨の外側の軟部組織のみが描出される”hollow skull sign”を呈していた。

結論として、temperature reversalは脳死を示し、それは脳内の血流停止を意味し、これを脳血流SPECTで確認できた。

D. 考察

1つめの研究では、「体幹深部温度に比して脳温度が高い」場合は脳死にはなく、「体幹深部温度に比して脳温度が低い場合には脳死状態と考えられ、これは脳自身が発する代謝熱とそれをwash outする脳血流のバランスによると考えられ、脳血流測定による脳死診断の可能性が示唆された。2つめの研究では、temperature reversalは脳死を示し、それは脳内の血流停止を意味し、これを脳血流SPECTで確認できた。

これらのデータから、脳温度の連続測定あるいは脳血流SPECTによる脳血流測定は脳死判定に有用と思われた。

E. 結論

脳温度の連続測定あるいは脳血流SPECTによる脳血流測定は脳死判定に有用と思われた。

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

現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における脳死判定代替法の確立に向けた研究

研究分担者 宮本 享 京都大学医学部附属病院 病院長

研究要旨：

脳死下臓器提供にかかわる 5 類型施設を対象に、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についてアンケートを行った。その結果、脳死判定の脳血流補助検査として施行可能な検査としては、CT アンギオグラフィ(CTA)が第一選択として最も多く、CT 灌流画像(CTP)などの CT 関連の画像診断を適切と考える施設が多かった。

A. 研究目的

脳死下臓器提供数は徐々に増加しているが、その数は、臓器移植の需要と比して明らかに少ない。一方、眼球損傷・聴覚障害・頸髄損傷などのために脳幹反射が評価できず、法的脳死判定自体ができない例が存在することも指摘されている。上記のような理由で法的脳死判定が実施できない場合における代替検査の可能性を検討し、ガイドライン及び法的脳死判定マニュアルの改訂を行うことを本研究の目的とした。

B. 研究方法

脳死下臓器提供にかかわる5類型施設(大学附属病院82施設・日本救急医学会指導医指定施設:144施設・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)を対象としてアンケート調査を行った。

アンケートの内容は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を、8つの選択肢(①カテーテルを用いた脳血管撮影:(4 vessels DSA) ②CTアンギオグラフィ(CTA) ③CT灌流画像(CTP) ④MRアンギオグラフィ(MRA) ⑤MR灌流画像(MRP) ⑥SPECT(123I-IMP) ⑦SPECT(99mTc-HMPAO) ⑧SPECT(99mTc-ECD))から選択を求めた。また、検査可能とした場合には脳死判定の補助検査としてどの検査を優先して選択するかについて尋ねた。

(倫理面への配慮)

特記事項すべき事項なし

C. 研究結果

脳死判定の脳血流補助検査として施行可能な検査はCTアンギオグラフィ(CTA)352施設(98.3%)、MRアンギオグラフィ(MRA)309施設(86.3%)の順であった。

脳死判定の補助検査については、CTAが第一選択として最も多く(180施設)、次いでCTA+CT灌流画像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関連の画像診断が多かった。

D. 考察

MRAについては人工呼吸器が装着されている場合の検査や循環管理のための薬剤投与等からの困難性から、実際は施行困難であるとの意見が多かった。SPECTあるいは脳血管撮影については、安全性、信頼性、適格性については高い評価であったが、選択する割合は低かった。

脳死下臓器提供への生前意思が明らかで、家族が臓器提供を承諾している場合でも、法的脳死判定が出来ないが故に、それらの意思を有効に生かせず、脳死下臓器提供ができない事例が存在しており、代替検査に基づく法的脳死判定マニュアルの改訂が必要と考えられた。

E. 結論

脳死下臓器提供にかかわる5類型施設においては、脳死判定の脳血流補助検査として、CTP、CTAなどのCT関連の画像診断を適切と考えていることが多いという傾向が示された。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当事項なし

2. 学会発表

該当事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当事項なし

2. 実用新案登録

該当事項なし

3. その他

該当事項なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	なし				

厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

現在の脳死判定基準で脳死判定が困難な事例における
脳死判定代替法の確立に向けた研究

令和4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横田 裕行（日本体育大学大学院保健医療学研究科）

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1221-1