

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班」

脳死判定上の疑義解釈

平成11年度報告書

脳死判定上の疑義解釈

目次

脳死判定上の疑義解釈

はじめに	1813
判定基準における脳幹反射	1813
判定項目が完全に満たされないときの対応策	1813
1. 他の脳幹反射による補完法	1814
2. 補助検査による補完法	1815
3. 2回の判定間隔を長くする補完法	1815
補助検査	1815
1. 誘発電位検査	1815
(1) 脳幹反射の経路と誘発電位	1815
(2) 聴性脳幹反応 (auditory brainstem response: ABR)	1817
(3) 短潜時体性感覚誘発電位 (short-latency somatosensory evoked potentials: SSEP)	1819
2. 脳循環検査	1821
(1) 脳死判定における脳循環検査法の特徴	1821
(2) 脳循環検査法	1821
(3) わが国における脳循環測定の実況	1824
3. 補助検査に関する包括的考察	1824
判定間隔	1825
結語	1825

●はじめに

1997年(平成9)の臓器移植法施行から1年5か月経過して、1999年3月にわが国最初の脳死臓器移植が行われた。法的脳死判定は厚生省脳死判定基準(以下、厚生省基準と呼ぶ)、いわゆる竹内基準に準拠することになっている。しかし、これまで臓器提供の意思が明示されながら、患者の身体的条件により判定基準の必須項目(脳幹反射)を完全には満たすことが困難で、法的脳死判定を断念せざるをえなかった事例が発生した。このような事例のなかには、治療方針の決定などの目的で通常行われる検査法により「脳死」と判断されても、「法的脳死判定」¹⁾を行う場合には、法令により「脳死」の判定方法が限定されているため、法的脳死判定ができない場合が含まれている可能性がある。

このような場合に、医学的に補助検査(厚生省基準において、聴性脳幹反応を必ずしも必須ではないが施行することが望ましい検査として「補助検査」と呼んでいる。ただし、以下では、特に断らない限り、「補助検査」とは、診断学における病歴や身体所見以外に用いる検査、いわゆる臨床検査を指すこととする)による補完などの対応策が考えられるかどうかを検討(疑義解釈と称する)するため、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班」が組織された(1999年10月)。研究班では厚生省基準の基本的考え方の範囲内での対応策について脳幹反射を中心に討議することを目的

として、過去に遭遇あるいは今後予想される事例に対し、神経内科学、脳神経外科学、神経耳科学、神経眼科学、神経生理学、神経放射線医学、集中治療医学、救急医学などの立場から多面的検討を加えた。特に、判定項目の全部または一部が、確実に実施できないときの対応として、補助検査の有用性と限界についての知見をまとめることとした。

●判定基準における脳幹反射

厚生省基準では、中脳から延髄に至る脳幹について頭側から尾側に向かって系統的に検査できるように、対光反射、角膜反射、毛様体脊髄反射、眼球頭反射、前庭反射、咽頭反射、咳反射の7つを必須の脳幹反射として取り入れている。脳死判定でどの脳幹反射をいくつ検査すればよいかについて、共通した一定の見解はない。しかし、対光反射、角膜反射、眼球頭反射および(あるいは)前庭反射、咽頭反射および(あるいは)咳反射は多くの国の判定基準に網羅されている(表1)。毛様体脊髄反射の採用は少ない。下顎反射、迷走神経を評価するアトロピン・テスト、眼球圧迫による徐脈反射を採用する基準もある。

●判定項目が完全に満たされないときの対応策

厚生省基準はすべての検査を行えた場合に

表① 外国および1990年代の主要論文にみられる脳幹反射

検査の種類 国名・論文	対光 反射	角膜 反射	毛様体 脊髄反射	眼球頭 反射	前庭 反射	咽頭 反射	咳反射	備考
オーストラリア・ニュージーランド(1998改訂)	○	○			○	○	○	脳神経領域で疼痛刺激に対する反応なし
カナダ(1999, Canadian Neurocritical Care Group)	○	○			○	○	○	欠けるときは脳血流検査
ドイツ	○	○		○		○	○	
韓国(1993, 大韓医学協会, 2000, 法律施行)	○	○	○	○	○	○	○	
日本(1985, 厚生省研究班による基準)	○	○	○	○	○	○	○	
スウェーデン(1987)	○	○		○				脳神経支配の筋肉に自発運動がない。瞬目反射(twinkle reflex), 眼球圧迫あるいは頸動脈洞マッサージによる心拍数の変化がない
米国(1981, 大統領委員会)	○	○		○	○	○		これらが調べられないときは補助検査が必要
米国(Wijdicks, 1995: American Academy of Neurology; AAN)	○ 両側	○		○ 両側	○ 両側	○	○	下顎反射項目のどれかが欠けると補助検査が必要
英国	○	○			○	○	○	脳神経関与の運動反応なし
Paolinら(1995, イタリア) ^{*1}	○	○	○	○	○			
Van Norman(1999, 米国) ^{*2}	○	○		○	○	△	△	咳反射あるいは咽頭反射
Dobbら(1995, 米国) ^{*3}	○	○		○	○	○	○	全部満たさないときは個別に判断する。もし疑わしければ血管造影か血流検査をする。前提条件が守られ無呼吸テストをしておけば、脳幹反射の数は十分過ぎると思われる。
Linkら(1994, ドイツ) ^{*4}	○	○		○		○	○	眼瞼反射(eyelid reflex)
Pallis and Herley(1996) ^{*5}	○	○		○	○	○	○	脳神経関与の運動反応なし

*1 Intensive Care Med 1996; 21: 657 *2 Anesthesiology 1999; 91: 275 *3 Anaesth Intens Care 1995; 23: 37 *4 Forensic Sci Int 1994; 69: 196 *5 ABC of brain stem death. 2nd ed, BMJ Publishing Group, London, 1996

のみ、脳死の判定が可能として作られている。そのため、いずれかの項目が検査できない症例では法的脳死判定は不可能となる。このような事態への医学的対応には理論上、次の3つの方法が考えられる。ここでは、実際に行う方法を総称して補完法という。

1. 他の脳幹反射による補完法

厚生省基準には取り入れられていない他の脳幹反射で可能なものを追加するという考えもある。この場合、厚生省脳死判定基準にない脳幹反射の検査としては、表①に示される外国の基準(備考欄を参照)が参考になるが、どれかの反射ができないような場合は、厚生省基準には

取り入れられていない反射も検査できないことが多く、十分な補完法とはなりえない。

2. 補助検査による補完法

判定基準のある項目の実施が不可能、あるいは検査結果に不安があるときは、個々の症例に応じて補助検査を行うことにより、脳死かどうかを判断する方法がある。脳死判定基準に含める可能性のある検査は神経生理学的検査、脳循環検査の2つに大別できる。脳波は多くの国の基準で「補助検査」(必須に行われる検査ではないという意味)となっているが、厚生省基準では全脳死の立場から必須項目に入っている。

したがって、脳波以外の検査で、わが国における現場の実態にできるだけ適合するものとなると、聴性脳幹反応(auditory brainstem response; ABR)、短潜時体性感覚誘発電位(short-latency somatosensory evoked potentials; SSEP)、脳循環検査(DSAによる脳血管造影、ダイナミックCTなど)が主体となる。

ただし、脳循環検査は、当然のことながら、神経活動を測定するABRとSSEPとは異なる角度から脳の機能をみている。

3. 2回の判定間隔を長くする補完法

脳死判定で2回の検査の間に間隔をおく意味は、不可逆性の確認と判定における間違いを避けるためである。原疾患、病態により判定間隔を変えることは、諸外国ではいくつかの判定基準で採用されている。つまり、神経学的検査がほぼ同一の脳幹部位を複数の反射により入念に確認しているため、検査項目の一部が満たされないとき、病態、検査項目によっては、判定間隔を長くすることによって解決できる可能性がある。

以上のように理論的には3つの方法が考えられるが、それぞれが異質のもので、特に判定間隔の延長については個々の判定項目の直接的

代替にはならない。研究班ではこれらの方法、特に神経学的に対応する方法について論議を重ねたが、結局、わが国の現状で検討に値する補完法は、補助検査を用いる方法であると判断した。

<参考> 鼓膜損傷のある場合の前庭反射の扱いについて

なお、これまで、検査法そのものが全く施行できない場合の他に、定められた方法ができない場合の問題もあった。ここでは、そのうち、鼓膜損傷のある場合の前庭反射については以下の取り扱いが望ましいと考えられた。

[対応方法]

検査不能な場合(注)に該当しないときで、かつ、一側あるいは両側に鼓膜穿孔がある場合、穿孔側の検査は、次の方法で温度刺激検査を行う。

- ①外耳道を十分消毒する。
- ②滅菌生理食塩水または蒸留水を水で冷やし、おおよそ50mlを先端4~5cmのネラトンカテーテルをつけた注射器にとる。
- ③カテーテルの先端を外耳道に挿入し、注水する。注水時、検査側をやや挙上し、注入した水が外耳道にとどまるようにする。

鼓膜穿孔時の本検査では脳幹機能がわずかでも残存していると血圧が低下し、徐脈となることがあるといわれている²⁾。また、できれば耳鼻科専門医の協力を得ることが望ましい。

(注)

- ・外傷による外耳道の閉塞あるいは狭窄のため注水刺激ができない場合
- ・鼓膜損傷に加えて髄液漏がある場合
- ・画像検査で内耳に骨折像が認められる場合
- ・外傷により外耳道から注水刺激ができない場合

●補助検査

1. 誘発電位検査

(1) 脳幹反射の経路と誘発電位

表②に厚生省基準で用いられる脳幹反射の反

表② 脳幹反射の反射経路

	求心路	中枢	遠心路
対光反射	刺激-強い光 a) 網膜: 双極細胞(第1次感覚ニューロン), 神経節細胞(第2次自覚ニューロン) b) 視神経: 眼窩→視神経管→中頭蓋窩 c) 視神経交叉	視蓋前野(中脳と間脳の間に局在)からシナプス結合を受けるエディンガー・ウェストファール核(中脳の動眼神経核複合体前部の背側に局在)または中脳水道周囲の灰白質	a) 動眼神経: 中脳を前方へ貫通→後大脳動脈と上小脳動脈の間を通過→脳硬膜を貫通→中頭蓋窩→上眼窩裂を通過→眼窩内 b) 毛様体神経節 c) 短毛様体神経: 視神経の出口に近い眼球後面から眼球内→眼球内で脈絡膜と強膜の間を通過 効果器-瞳孔括約筋が収縮して縮瞳
角膜反射	刺激-角膜に柔らかいもので触れる a) 三叉神経第1枝(眼神経)(一般体性求心性): 毛様体枝→上眼窩裂を通過→頭蓋内→中頭蓋窩(海綿静脈洞) b) 三叉神経節 c) 橋正中外側境界部から橋に入る	a) 三叉神経脊髄路核(延髄~脊髄) b) 三叉神経主知覚核(橋被蓋): 第2次知覚ニューロン c) 顔面神経運動核(橋被蓋): 嚙運動性(特殊内臓遠心性)	a) 顔面神経: 橋の中で第4脳室の方向へ→外転神経核をループ状に回る→第4脳室で腹側方向に走行を変える→橋の尾側端の高さで腹側外側面から橋を離れる b) 顔面神経: 内耳道→側頭骨錐体部→顔面神経管→頭蓋外へ c) 顔面神経: 耳下腺を通過 効果器-眼輪筋が収縮して瞬目反応
毛様体反射	刺激-頸を強くつねる脊髄感覚神経	a) 三叉神経脊髄路核(延髄~脊髄) b) 第8頭髄~第2胸髄の側角に局在する交感神経ニューロン(毛様体脊髄中枢: Budge 中枢)	頸部交感神経節→内頸動脈に沿って上行→半月神経節第1枝, 鼻毛様体神経, 長毛様体神経 効果器-瞳孔散大筋が収縮して散瞳
眼球頭反射	刺激-頭を動かす a) 前庭蝸牛神経(特殊感覚求心性) b) 頸部固有感覚求心性(後索) a), b) から→前庭神経節(三半規管基底部)→内耳道→顔面神経の外側→橋との境界に接する延髄部	a) 前庭神経核(第4脳室底): 第2次感覚ニューロン b) 上行性の内側縦束・両側の第3・4・6脳神経核	一侧の第3脳神経(動眼神経)と他側の第6脳神経(外転神経) 効果器-一侧の内側直筋と他側の外側直筋(頭の動きとは逆方向に代償的な眼球運動が反射的にみられる)
前庭反射	刺激-氷水を外耳道に注ぎこむと, 迷路の内リンパ液に対流が生じる 前庭蝸牛神経→前庭神経節→内耳道→顔面神経の外側→橋との境界に接する延髄部	a) 前庭神経核(第4脳室底): 第2次感覚ニューロン b) 上行性の内側縦束・両側の第3・4・6脳神経核	一侧の第3脳神経(動眼神経)と他側の第6脳神経(外転神経) 効果器-一侧の内側直筋と他側の外側直筋
咽頭反射	刺激-咽頭を舌圧子などで刺激する a) 舌咽神経: 一般体性求心性 咽頭神経枝・舌神経枝→下舌咽神経節→頭蓋内(頸静脈窩) b) 迷走神経: 一般体性求心性 上喉頭神経→下迷走神経節→頭蓋内	a) 三叉神経脊髄路核 b) 舌咽神経核・疑核(延髄)	a) 舌咽神経: 嚙運動性(特殊内臓遠心性) b) 迷走神経: 嚙運動性(特殊内臓遠心性) 疑核(延髄)が運動ニューロンとシナプス形成→延髄内で側方に走る→延髄のオリブと錐体の間から神経根を出す→頸静脈孔→頭蓋外 効果器-舌咽神経支配横紋筋: 咽頭収縮筋群, 喉頭固有筋
咳反射	刺激-気管・気管支粘膜を吸引カテーテルで刺激する a) 迷走神経: 一般体性求心性 上喉頭神経(喉頭上部からの知覚)→下迷走神経節→頭蓋内 b) 迷走神経: 一般内臓求心性 内喉頭神経, 喉頭反回神経支配, 迷走神経節→頭蓋内	a) 三叉神経脊髄路核(迷走神経: 一般体性求心性由来) b) 孤束核(延髄)(迷走神経: 一般内臓求心性由来) c) 疑核(延髄)(運動ニューロンとシナプス形成)	a) 舌咽神経: 嚙運動性(特殊内臓遠心性) b) 迷走神経: 嚙運動性(特殊内臓遠心性) 延髄内で側方に走る→延髄のオリブと錐体の間から神経根を出す→頸静脈孔→頭蓋外 効果器-舌咽神経支配横紋筋: 茎突咽頭筋, 迷走神経支配横紋筋: 咽頭収縮筋群, 喉頭固有筋

射経路を示した。反射中枢が脳幹のどのレベルにあるかを知ることは重要で, 7つの反射の中枢は, 中脳, 橋, 延髄レベルに分布している(図

①, ②)。図③には ABR, SSEP と関連しているレベルを示した。脳幹反射, 誘発電位ともに受容器に問題がな

いことも前提となっている。したがって, 反射の検査を行うことができない理由が受容器など

の異常である場合は, その障害が判定上の問題にならないような補助検査を選ばなくてはならない。

(2) 聴性脳幹反応 (auditory brainstem response; ABR)

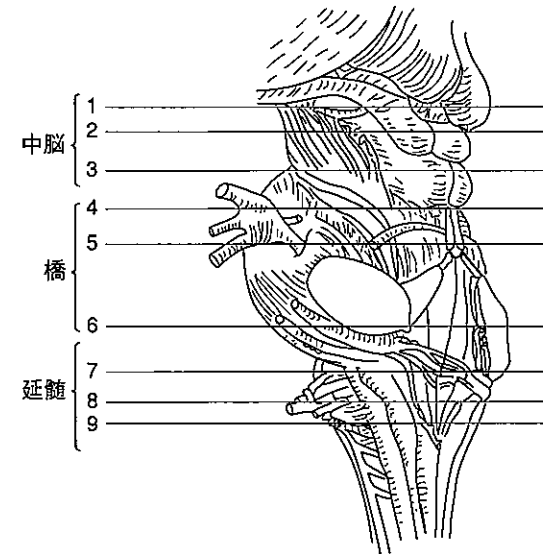
厚生省基準の補助検査とされている誘発電位で, 蝸牛神経と脳幹の聴覚伝導路に由来する電位であり, 中部脳幹(延髄最上部から橋背側)から上部脳幹(中脳背側)のレベルをみている。脳死判定に補助検査として用いられているのは, 誘発電位の短潜時反応である聴性脳幹反応(音刺激後 10 msec 以内)である。

ただし, 錐体骨折で内耳や第8脳神経の障害が推察される場合には注意を要する。

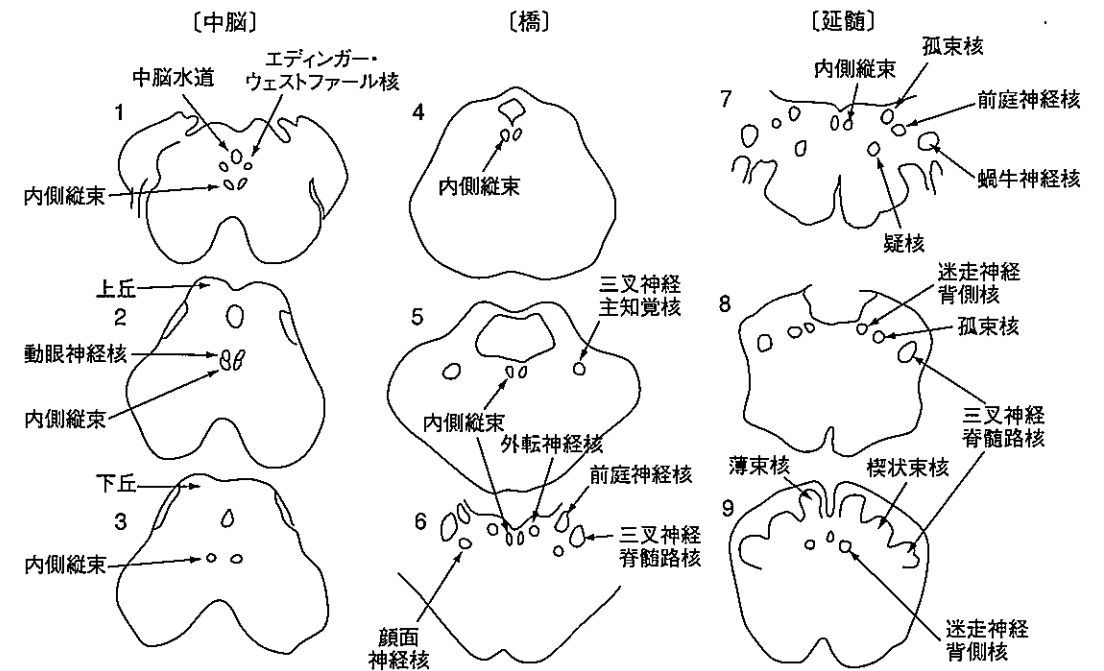
● 検査方法

1) 刺激方法

イヤホンを通して鼓膜を刺激する。検査前に必ず外耳道をチェックする。持続時間 0.1~0.2 msec, 刺激頻度 10~30 回/秒, 音圧レベル



図① 脳幹は, 中脳, 橋, 延髄からなる。9 個のスライス・レベルを示す。



図② 9 個のスライス・レベル(図①参照)での脳幹の各断面を示す。脳幹反射に関する主要部位を表している。

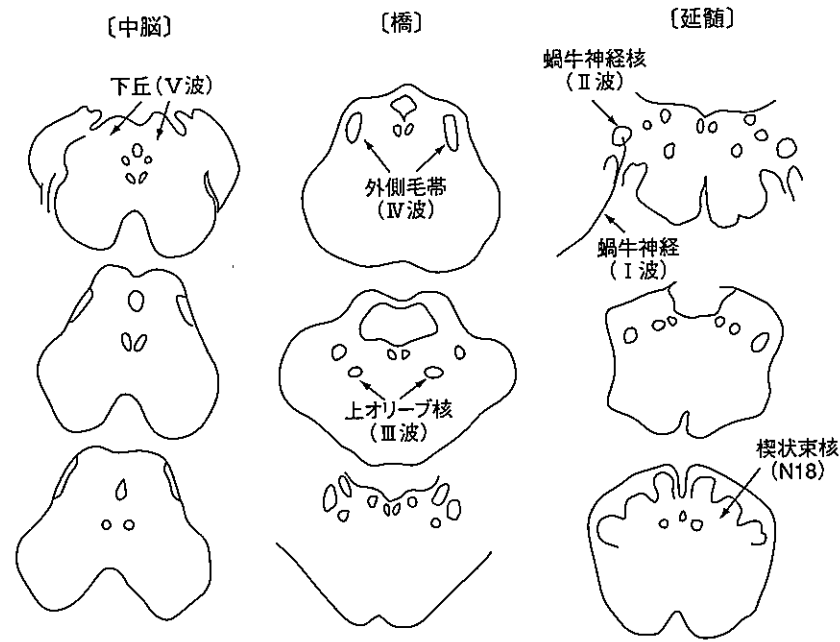


図3 9個のスライス・レベル(図1参照)での脳幹における聴性脳幹反応各波(I, II, III, IV, V波)の起源と, 上肢短潜時体性感覚誘発電位のN18の起源を表す。

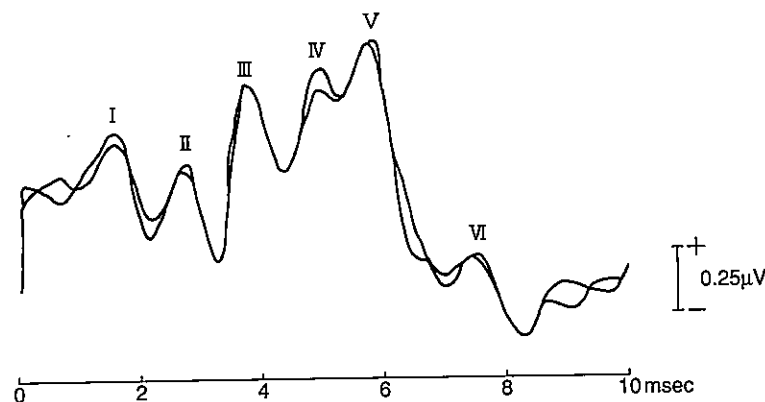


図4 聴性脳幹反応 (脳波と筋電図 1998; 26: 190より引用)

(sound pressure level) 90~120 dB のクリック音で刺激する。

2) 記録方法

記録電極は Cz, Ai (音刺激と同側の耳朶), Ac (音刺激と対側の耳朶) に置き, Cz-Ai, Cz-Ac のモニターで導出する。Cz が耳朶に対して陽性のときに上向きのフレになるように記録す

ることが多い。増幅器の周波数特性は 100~3,000 Hz, 分析時間は 10 msec, 加算回数は 1,000~3,000 回とする。薬物により眠らせた状態においても各波の潜時はほとんど変化しないとされている。同条件で 2 回以上の測定を施行し, 反応の再現性を確認する。

3) 成分の名称 (図4)

下記の () 内は起源を表し, それぞれの部位の障害で波形の消失が起こる。正常成人では, I 波 (聴神経近位部), II 波 (蝸牛神経核またはその近傍, 一部は聴神経), III 波 (橋下部の上オリーブ核), IV 波 (橋上部の外側毛帯) および V 波 (中脳下丘部) が明瞭に記録できる。潜時の正常平均値はそれぞれ, I 波 (1.6 msec), II 波 (2.6 msec), III 波 (3.8 msec), IV 波 (5.0 msec), V 波 (5.8 msec) である。I 波潜時の左右差の正常上限は 0.4 msec, V 波潜時の左右差の正常上限は 0.5 msec である。ピーク間隔潜時の正常上限は, I~V 波 (4.5 msec), I~III 波 (2.5 msec), III~V 波 (2.4 msec) である。

● 結果の判定法

ABR では II, III, IV, V 波の消失は脳幹の機能喪失を示唆する。I 波の残存は蝸牛が刺激されたことを意味している。

● 検査の信頼性と問題点

聴性脳幹反応 (ABR) は日本脳波・筋電図学会 (現・日本臨床神経生理学会) (1997)⁹⁾ と米国脳波学会 (1984)⁴⁾ で検査方法が詳細に定められ, 一般的に十分普及した臨床神経生理学的検査である。ABR は脳幹の機能喪失を他覚的に評価する補助検査としてかなり信頼性を有する検査である。結果の判定法に記述したように, ABR では II, III, IV, V 波の消失は脳幹の機能喪失における必須の所見とされている。

しかし, 問題点として, 脳死判定における ABR の限界を知る必要がある。非脳死昏睡患者でも ABR で II, III, IV, V 波の消失を認めることはある (false positive)⁹⁾。また, 脳死状態でまれに ABR の II 波が残存し, III, IV, V 波が消失することもある (false negative)⁹⁾。

(3) 短潜時体性感覚誘発電位 (short-latency somatosensory evoked potentials ; SSEP)

脊髄・脳幹から第 1 次体性感覚野までの反

応を記録するのが短潜時 (short-latency) 体性感覚誘発電位である。上肢刺激 SSEP と下肢刺激 SSEP があるが, 脳死判定には検査の簡便性, 反応に関する経路が短いことなどから上肢刺激 SSEP がより有用である。

● 検査方法

1) 刺激方法

持続時間 0.2~0.3 msec, 刺激頻度 3~5 回/秒, 単相性矩形波の電気刺激を与える。サドル型刺激電極の近位部を陰極とする。刺激強度は筋に軽い収縮が起こる程度でよい。上肢刺激は通常, 正中神経を手首で刺激する。

2) 記録方法

記録電極は CPc (左刺激では C4 と P4 の中間点, 右刺激では C3 と P3 の中間点), Cpi (CPc の対側), Fz (国際 10-20 法), REF (刺激対側の Erb 点), C5 S (第 5 頸椎棘突起上), Epi (刺激同側の Erb 点) に置く。標準的には CPc-Fz, CPc-REF, C5 S-Fz, Epi-REF, または Fz-REF, CPc-REF, C5 S-REF, Epi-REF の 4 チャンネルモニターで導出する。CPc-Fz から N20 が, CPc-REF から P9, P11, P13/14 が, C5 S-REF または C5 S-Fz から N13 が, Epi-REF から N9 が記録できる。N18 を記録するには Cpi-C2 S (第 2 頸椎棘突起上) がよいという論文もある⁹⁾。同条件で 2 回以上の測定を施行し, 反応の再現性を確認する。

3) 成分の名称 (図5)

上肢刺激 SSEP の各成分の名称と起源について述べる。

Erb 点での電位 (腕神経叢電位) として EP または N9, 頸部後角電位として spinal N13, 頭皮上陽性遠隔電場電位として scalp P9 (腕神経叢起源), scalp P11 (下部頸髄神経根または頸髄後索起源), scalp P13/14 (脳幹起源; 主に内側毛帯), 頭皮上陰性遠隔電場電位として scalp N18 (延髄楔状束起源), 初期皮質電位として N20 が記録される。若年成人における N9 潜時の正常平均値は男 9.8 msec, 女 9.5 msec である。

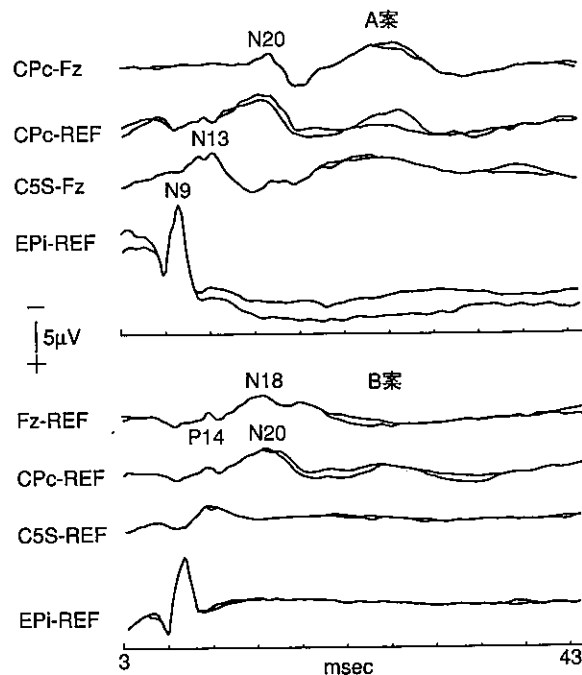


図5 右正中神経手根部電気刺激による体性感覚誘発電位 (SSEP) 第1チャンネルでN20の検査を重視するA案と、N18の検査を重視するB案がある。(脳波と筋電図1998;26:193より引用)

SSEPの発生源と障害部位による異常を表3にまとめる。

●結果の判定法

上肢SSEPではscalp P13/14, scalp N18, N20の消失は脳幹の機能喪失を示唆する所見である。しかし、脳死状態でまれにscalp P13/14様電位が残存する。一方、上肢SSEPのscalp

N18は脳死判定の信頼できる指標となりうる事が最近明らかにされた⁶⁾。

●検査の信頼性と問題点

SSEPもABR同様、日本脳波・筋電図学会(現・日本臨床神経生理学会)(1997年)⁷⁾と米国脳波学会(1984年)⁴⁾で検査方法が詳細に定められ、一般的に十分普及した臨床神経生理学的検査である。特に近年の神経生理関連の医療機器の進歩はめざましく、上肢SSEPはさらに日常的な検査となってきている。上肢SSEPは脳幹の機能喪失を他覚的に評価する補助検査として十分な信頼性を有する検査である。結果の判定法に記述したように、上肢SSEPでは頭皮上陽性遠隔電場電位であるscalp P13/14、頭皮上陰性遠隔電場電位であるscalp N18、初期皮質電位であるN20の消失は脳死を最も示唆する所見とされている。また、ABR、上肢SSEPのscalp P13/14は脳幹起源であっても、生命中枢として最も重要な延髄より少し上のレベル(橋、中脳)の活動もかなり関与しているのに対し、上肢SSEPのscalp N18は延髄楔状束起源とされ、脳死判定の最も信頼できる指標となりうる。

しかし、問題点として、ABR同様、脳死判定におけるSSEPの限界を知る必要がある。非脳死昏睡患者でも上肢SSEPでscalp P13/14, scalp N18, N20の消失を認めることはある(false positive)^{8,9)}。また、脳死状態でまれにscalp P13/14様電位が残存することもある(false negative)^{5,9)}。

表3 正中神経電気刺激によるSSEP各波の発生源、障害部位との関係

SSEP成分	P9 N9	P11	N13	P14	N8a N8b	N20
発生源	腕神経叢	下部頸髄後索	頸髄後角のシナプス後電位	脳幹内側毛帯あるいは延髄	中脳、橋上部、延髄	第1次体性感覚野
腕神経叢障害	×	×	×	×	×	×
頸髄障害	○	×	×	×	×	×
脳幹障害	○	○	○	×	×	×
視床障害	○	○	○	○	○	×

○は正常、×は異常を表す。

2. 脳循環検査

(1) 脳死判定における脳循環検査法の特徴

画像診断による脳循環検査は、基本的には脳循環の停止、特に脳幹への循環が、神経細胞の生存に必要にして十分なほどには存在しないことを確認して脳死判定の一助とするものである。

以前は脳血管撮影(DSAなど)が脳死を確認する最も有効な画像検査手段とされてきたが、近年、これに代わりうる画像診断法としてSPECT(single photon emission CT)やPET(positron emission tomography)などの核医学検査、ゼノンCT(stable xenon-enhanced CT measurement of cerebral blood flow)、経頭蓋ドップラー超音波検査(transcranial Doppler ultrasonography; TCD)、MRIやMR angiography(MRA)、ダイナミックCTなどが提唱されている。

しかし、PETは、診断能は高いが検査費用が高額で、しかも専用の装置を必要とするために、どこの施設でも可能な検査ではない。ゼノンCTは特殊な吸入装置などの必要性からあまり普及をみていない。経頭蓋ドップラー超音波検査は所見が術者の技術に依存する点が問題で、特に後頭蓋窩の脳循環の判定に難がある。MRIやMRAでは非侵襲的に脳血管の血流情報が得られる利点があるが、脳死状態では人工呼吸器や心電図など金属性装置の装着が多く、MR対応型の生命維持装置の普及が不十分な現状では実施上の制約があるが、この問題が解決されると急速に普及する可能性がある。

なお、これらの検査ではいずれも患者を専用の検査室に搬送する必要がある。この点ではSPECTでも同じである。

(2) 脳循環検査法

ここでは検査装置の普及度を考慮してDSA脳血管撮影とダイナミックCTを取り上げて、検査方法と結果の判定法について述べるが、施

設が保有している装置によっては、これに代用できる他の検査法もあるため、これらについても簡単に記載しておく。なお、各検査方法の実際は装置の機種や使用する薬剤によってさまざまで、ここでは比較的新しく一般的なものを紹介しておく。

1) DSA脳血管撮影

脳循環の停止を証明する信頼性の高い画像検査法は選択的脳血管撮影(four vessel study)で、両側の総頸動脈および椎骨動脈の造影を行うものである。しかし、この検査は時間がかかり検査費用も高価で、脳死判定基準に含める検査としては問題が多い¹⁰⁾。これに代わる検査法として、DSA(digital subtraction angiography)による血管撮影がある。これには造影剤の注入部位によって動注法と静注法とがある。

●検査方法

a) IA DSA (intraarterial DSA)

一般的にはカテーテル先端を上行大動脈に置いて、25 ml程度の非イオン性造影剤(350 mgI/ml)を15 ml/秒で注入して、毎秒50画像を20~30秒間撮影する。選択的脳血管撮影では注入器の圧力で押し上げられた造影剤で頭蓋内の動脈まで描出されることがあるのに対し、より生理的な循環が判断できる点においても優れている。

b) IV DSA (intravenous DSA)

いくつかの方法があるが、カテーテル先端を下大静脈に置いて造影剤を注入する方法と、上腕静脈の穿刺で直接造影剤を注入する方法¹¹⁾とが一般的である。前者では約40 ml、後者では約60~80 mlの非イオン性造影剤(350 mgI/ml)を15 ml/秒で注入して、毎秒1~2画像を少なくとも60秒間撮影する。上腕静脈穿刺によるIV DSAが最も廉価で、術者の熟練を要しないことから、どこの施設でも施行できる点で優れている。一般的にはIV DSAのほうが血管の造影能がやや悪いが、IA DSAとほぼ同等の診断能とされている¹²⁾。

●結果の判定法

いずれの方法においても、内頸動脈と椎骨動脈のレベルで造影剤が停滞し、脳梁周囲動脈、末梢の皮質動脈、内大脳静脈、ガレン大脳静脈、直静脈洞などが描出されなければ脳の機能を保つための十分な血流が確保されていないものと判断される^{11,12)}。

●検査の信頼性と問題点

脳死における脳循環の欠如は、天幕上の脳腫脹による頭蓋内圧亢進で内頸動脈系の血流が停止し、二次的に天幕切痕・小脳扁桃ヘルニアが生じ、後頭蓋窩圧も上昇して椎骨脳底動脈系の血流も停止するものである¹³⁾。したがって、内頸動脈系の造影はサイフォン部あるいは前大脳動脈や中大脳動脈の近位部 (A1, M1) で停止していても、椎骨脳底動脈系の造影がみられることがある。また、減圧開頭術などが施行されている症例では、脳死状態にもかかわらず血流を認める (false negative) 可能性があるため、慎重な判断が望まれる。

2) ダイナミック CT

基本的には脳血管撮影と同じで、造影剤をボラス注入後に経時的に CT 撮影を施行して、頭蓋内の脳動脈の造影がみられないことから脳循環の停止、すなわち脳死を判定しようとするものである。幸い、わが国では CT 装置の普及率がきわめて高いので、DSA よりも検査可能な施設が多いものと思われる。この目的では通常の CT 装置でもダイナミック検査は可能であるが、データ収集をスライスではなくボリュームで行うヘリカル CT (helical/spiral CT) 装置を用いたほうが検査時間も短く情報も正確である。ここでは一例としてダイナミックヘリカル CT を取り上げておく。

●検査方法

two-phase spiral CT¹⁴⁾

造影前に通常の 10 mm スライスの単純 CT を全脳にわたって撮影する。造影は肘前静脈から非イオン性造影剤 (350 mgI/ml) 120 ml を 3

ml/秒で注入し、注入開始約 20 秒後 (first scanning phase) と約 60 秒後 (second scanning phase) に 2 回の撮影を行う。撮影範囲は第 1・第 2 頸椎レベルから頭頂部までが含まれるように、10 mm/秒の速度で撮影テーブルを移動させつつ 14 秒間連続で撮影を行う。得られたデータから 10 mm スライスで 5 mm 間隔の横断像を作製して診断する。

●結果の判定法

first phase の CT では、内頸動脈サイフォン部と椎骨動脈レベル以下で造影剤が留まり、ウイリス輪以遠の脳梁周囲動脈や末梢皮質動脈が描出されず、しかも内大脳静脈、ガレン大脳静脈、直静脈洞などの静脈灌流が全く見られなければ脳の機能を保つための十分な血流が確保されていないものと判断される。

なお、間接的な所見として浅側頭動脈や上眼静脈の著明な描出が認められる。second phase の CT では、原則として頭蓋内の動脈も静脈も描出されないが、脳底部の中大脳動脈や前大脳動脈などに造影ならびに造影剤の停滞がみられることがあり “subarachnoid stasis filling” と称される。

●検査の信頼性と問題点

脳死判定における本検査の信頼性は DSA 脳血管撮影と同等で、特に first phase での動脈や静脈構造が描出されないという所見は 100% の感度 (sensitivity) を示すものという報告がある¹⁴⁾。また、上矢状洞は脳死症例の約 50% で描出され、これは髄膜枝を介する外頸動脈あるいは emissary vein からの血流による造影効果と考えられており、いずれも脳循環の欠如を否定するものではない。(注: 感度とは、この場合、脳死状態を脳死と診断する確率をいう)。

3) その他の検査法

a) 脳循環 SPECT (brain perfusion SPECT)

全脳死 (whole brain death) の評価には脳循環の解析が、ある意味では脳波検査よりも適しており、脳循環の停止の正確な把握が脳死診断の

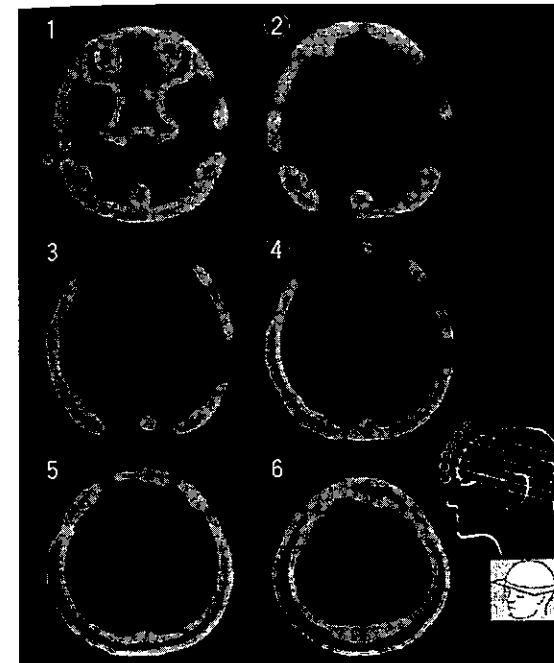


図6 脳死症例の 99mTc-HM-PAO による SPECT 画像

スライス①では眼窩、鼻腔粘膜、上咽頭粘膜、頭皮および頭蓋骨に RI が集積している。スライス②～⑥では頭皮、頭蓋骨にリング状の集積を認める。脳への集積は頭皮、頭蓋骨より集積は低い。正常人の脳皮質の血流は約 70 ml/min/100 g、白質血流は約 20 ml/min/100 g、平均 50 ml/min/100 g である。頭皮、頭蓋骨の血流は 10 ml/min/100 g 以下であり、本例の小脳、脳幹、大脳すべての部位の脳血流量は頭皮、頭蓋骨よりはるかに少なく、10 ml/min/100 g 以下でほとんど 0 であることが分かる。スライスは、頭蓋底から頭頂へ①～⑥となっている。

golden standard と考えられてきた¹⁵⁾。頭蓋内血流の欠如を証明して脳死を確認する RI 検査法としては、Tc-99 m 製剤の静注による RI angiography が非侵襲的な手段として特に欧米では広く行われてきたが、本質的には脳の主要な血管の血流をみているのみで脳組織の灌流を把握することはできない。

一方、99 m Tc-HM-PAO などを用いた脳シンチグラム (planner image) が簡便な定性的脳循環測定法として利用され、頭蓋内の核種の取り込みの欠如 (hollow skull sign) が脳死の判定に

有用な所見とされてきたが、頭蓋外の取り込みとの重なりなどがあり読影判定上に欠点があった。99 m Tc-HM-PAO, 99 m Tc-ECD, 123 IMP, 133 Xe などによる脳循環 SPECT^{16,17)}は、これを CT と同様の断層画像として表示するもので、全脳の脳循環を分解能の優れた三次元情報として得ることができ、後頭蓋窩の脳組織の灌流をも正確に把握できる利点がある。脳死状態の SPECT 所見としては、頭蓋と副鼻腔部分のみに血流の見られる “empty skull sign” が特徴的である (図6)。

b) MRI と MR angiography (MRA)

基本的には脳血管撮影における non-filling phenomenon と同等の所見を得ることによって脳循環の停止を判断しようとするものであるが、MRI では同時に脳実質の状態をも知ることができ、しかも造影剤を必要としないので非侵襲的である点が長所となる。MRI 画像では一定以上の流速を有する血管構造は flow void を呈して無信号域に描出されるので、この flow void の消失から血流停止を判断しようとするものであるが¹⁸⁾、flow void は流速による inflow 効果以外に血流の方向や拍動性・撮像スライスの厚さ・エコー時間 (TE; interpulse interval) などさまざまな要素に影響され、所見の信憑性の面で若干問題がある。この問題を克服するためには、流速に対する感受性の高い gradient-echo 法を追加したり、造影 MRI¹⁹⁾を用いるなどの操作が必要である。脳死の一般的な MRI 所見としては、天幕切痕ヘルニアと小脳扁桃ヘルニア、頭蓋内血管の flow void の消失、皮髄境界の不明瞭化などが見られ、造影 MRI では、閉塞動脈の増強効果 (intravascular enhancement sign)、鼻や頭皮の顕著な増強効果 (hot nose sign)、脳内の増強効果の欠如などが認められる。もちろん、MRA を行えば血流の有無を非侵襲的に血管画像として判断できる。低磁場 MRI 装置のほうが金属磁性体による影響が少ないが、一般的には 1.0-1.5 T (テスラ) 装置が使用されるので、MR

対応型のモニターや循環呼吸管理装置が必要である²⁰⁾。

●検査の信頼性と問題点

現状では、99m Tc-ECDあるいは99m Tc HM-PAO, 123 IMP, 133 Xeを用いたSPECTが脳循環の停止を判断する最も信頼性の高い優れた検査法となっている。ただし、特異度 (specificity) は95.7%で、小児や開頭術後の成人では、視床・基底核・脳幹などにわずかな灌流が残存することがあり、特に小児脳死における信憑性に若干の問題が残る¹⁷⁾。また、検査費用が高額で、定量的な脳循環の判断にも若干の問題がある。MRIやMRAでは、遅い血流に対する感受性が低いので、高度狭窄が閉塞として描出される可能性があり、たとえ流速に敏感なgradient-echo法や造影MRAを用いても誤診の可能性は皆無ではない。一方、脳死状態において内頸動脈・前大脳動脈・中大脳動脈などの近位部血管内のto-and-fro movementのために斑点状のflow voidが見られるとの報告¹⁸⁾もあり、MRによる頭蓋内血流の判定には慎重な対応が要求される。

(3) わが国における脳循環測定の現況

脳死の診断において、脳循環の停止が正確に把握できれば、きわめて有用な判断材料となる。本邦において脳死の判定基準が完成した昭和60年度報告書²¹⁾の時点では、SPECTやMRI、3D-CTA(三次元CT血管撮影)は、いまだ開発途上の研究用機器であり、臨床的意義や位置づけが明らかでなく、臨床の場で実用可能なものはなかった。しかし、現在、脳の血流は血管撮影のみならずRIを用いたSPECT、PETはもちろんCT(3D-CTA)やMRI(MRAやperfusion MRI)などさまざまな検査によって確認できる時代になった。特に、脳循環を直接測定できるSPECTは一般の病院に広く普及し、三次元的な断層像として脳循環画像を得ることができる。

SPECTによる三次元的脳血流測定法は1979年、133 Xeを用いた脳循環測定法が世界で初め

て報告され、以来、さまざまな脳循環測定薬剤が開発され臨床応用されてきた。SPECTの測定機器の開発によって空間分解能に優れた良質な画像が得られるようになり、臨床の場に急速に普及してきたのである。SPECTが臨床の場に登場してきたのは1980年代後半のことであり、以来、脳循環測定件数は全国で5年ごとに約5万件ずつ増加し、最近の年間の脳循環測定件数は約20万件と推定されている。また、SPECT機器の進歩もめざましく、その性能は年々向上し新製品が続々と提供されている。1990年当時、全国で稼動しているSPECT機器は約600台であったが、現在では約2,000台が臨床の場で使用されている。ちなみに、最近の主な診断機器の全国の設置普及台数はCTは約16,500台、MRIは約3,500台、DSAは約2,600台である²²⁾。

3. 補助検査に関する包括的考察

●厚生省基準に含めるべき検査に対する考え方
厚生省基準による脳死の判定は、医学的に脳死の判定ができるという点のみならず、ベッドサイドで主に神経学的所見で診断できるところに特徴があり、十分臨床で使用しうる方法であった²³⁾。もし、脳死がきわめて限られた施設で複雑で高価な機器を使い、少数の医師によって高度の技術を駆使する方法でしか診断できないようなものであったら、学術的関心はあっても医療との関連はほとんどないであろう。

1970年代、各国で脳死判定基準が作られた当時、脳波の普及度は高く世界的に脳波関連の学会が積極的に発言したこともあって、大脳機能の指標としての脳波が基準に取り入れられた。このように当初から脳の電気活動には期待が大きかった。脳幹誘発電位が登場したときも「脳幹の脳波」として多くの研究がなされた。今日でも、誘発電位を必須とする脳死判定基準はないが、判定基準作成当時以来の技術革新を踏まえて考える必要がある。

一方、30年前の(旧)日本脳波学会の基準においてnon-filling angiogramを参考条件として入れてあるように、一定時間以上の脳血流途絶が脳細胞の死をもたらすために、脳血流の途絶を証明することが脳死判定の有力な手段であるとする考えは古くからあった。

●脳循環検査をどう評価するか

神経学的所見が完全に判定基準を満たしている症例であっても、脳循環検査で血流の欠如が100%証明されるとは限らず、少数例ではあるが少量の血流が存在する場合は前述のとおりである。しかし、いくつかの国で脳循環検査が脳死判定の補完的な検査法として行われているように、脳血流については、一定時間一定以上の血流低下が生じると脳細胞の死は確実であるということは医学的に明らかである²⁴⁻²⁶⁾。そのため、脳循環検査法が、近年の技術革新によって血流の定性的な評価に留まらず、定量的な評価が十分に可能となることにより、脳死判定の項目として検討に値するという考え方が生まれている²⁶⁾。

●判定間隔

厚生省基準で定められた6時間の観察時間は、竹内らによる全国調査によって報告された718症例に裏付けされたもので³⁰⁾、判定対象が定められた判定項目のすべてを満足した場合のみに適用されるが、補遺²³⁾では「観察時間は判定者の裁量により延長すべき場合があり、判定者が脳死の判定に確信がもてるまで延長するのは当然である」と記されている。

補助検査との関連での判定間隔に関する議論では、外国では補助検査(確認検査と呼ぶ者が多い)が、判定間隔短縮のために利用されてきたが、神経検査の補完の目的で行われるような場合は、特に観察時間の変更はしない例がある³¹⁾。一方、成人で補助(確認)検査が不可能であるような場合には、6時間の観察時間を12

~24時間に延長するように求めている論文もある³²⁾。脳死に至るまでの経過が必ずしも一律ではないことを考えると、延長する時間は一定の幅を設定したうえで医師の裁量により判断されることが適切である。

●結語

脳死判定項目のどれかの検査が不可能あるいはきわめて困難なときの大きな理由は、頭頸部、顔面の外傷である。わが国で最初の脳死臓器移植が行われて以来、実際に起きた例からすると、頭蓋底骨折のために前庭反射が実施できず、他の検査は完全に行えたにもかかわらず、脳死判定を断念した事例、頸椎損傷のために眼球頭反射のみが不可能であった事例、眼球損傷のために対光反射、角膜反射が不可能であった事例などがある。今後もおそらくこのような症例が予想され、神経検査の一部が実施できないことが推定される。本論文では、そのような場合に補完すべき補助検査などについて検討した。

今回行われた検討により、現在定められている法的脳死判定の判定項目の一部について、患者の身体的条件により検査することが困難な場合、補助検査によって法的脳死判定の一部を代替する可能性があり、脳死判定の項目として検討に値する検査であるとの結論に達した。

については、本報告を基礎として、補助検査の標準化などを踏まえ、具体的な脳死判定の方法については、今後の検討により明らかにされることが望ましい。

平成12年10月6日

厚生省「脳死判定上の疑義解釈に関する研究班」
小川 彰 神崎 仁 神野 哲夫
北原 健二 黒岩 義之 ○竹内 一夫
武下 浩 田代 邦雄 貫井 英明
前原 忠行 横田 裕行

(○:班長)