

脳死判定における補助検査について

1、脳死判定の歴史的経緯は

- 米国は 1968 年にハーバード基準を公表した。
- 英国は 1976 年に英国基準を公表した。
- 日本は 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。

解説：

Lofstedt らは人工呼吸器に装着され、脳幹反射が消失し、無呼吸、低血圧、低体温、多尿、脳血管撮影で脳血流が消失していた 6 例を 1956 年に報告した。それらの患者は 2～26 日後に心停止後に至り、病理解剖で脳の壊死が確認されたという 1)。また、Mollet, らは 1959 年に脳波上電氣的無活動、脳血流の消失、解剖所見としての脳全体の壊死を有する昏睡患者に対して” Le coma depasse” と報告し、神経学的基準に基づいたより包括的な死について記載した 2)。

その後、主としてヨーロッパの国々や米国で神経学的死(neurological death=脳死)の定義についての議論が活発に行われた。このような議論に少なからず影響を与えたのが、黎明期を迎えていた移植医療である 3)。1966 年、移植医療の CIBA シンポジウムが開催されたが、そこで議論された現在で言うところの脳死判定基準は (a)両側の完全瞳孔散大、(b)疼痛刺激に対する反射の完全消失、(c)5 分間の完全呼吸運動消失、(d)昇圧薬量の増量を必要とする低血圧、(e)数時間の平坦脳波であった 4)。

このような中、1968 年にボストンで組織されたハーバード特別委員会(Harvard Ad Hoc Committee to Examine the Definition of Brain Death)が、いわゆるハーバード基準を公表した 5) (表 1)。

表 1：ハーバード基準 (1968)

<ul style="list-style-type: none">・ 無感覚、無反応・ 自発運動消失、無呼吸・ 反射消失・ 平坦脳波 <p>⇒少なくとも 24 時間後に全てを繰り返し変化がないこと</p> <p>⇒低体温 (32.2°C、90° 華氏未満) や中枢神経系機能を抑制する薬剤投与例を除く</p>
--

上記バーバード基準と同様に脳死診断の基準に大きな影響を与えたのがミネソタ基準である6)。バーバード基準との大きな相違は、無呼吸の時間を定義し（5分間、人工呼吸器をはずす）、代謝障害を除外したこと、観察期間を12時間に短縮したことである。ミネソタ基準は、電気生理学的検査が必要ないことを強調し、それは英国基準の基本となった7)。

表2：英国基準（1976年）

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・昏睡原因の診断・脳機能の障害でなく同様の症状を呈する病態が除外・運動反応消失・昏睡で脳幹反射が消失・50mmHgを目標に動脈PCO₂を上昇させる無呼吸テスト・低酸素による脳損傷では長期の観察期間 |
|--|

本邦では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。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急激な血圧低下とそれにひきつづく低血圧、⑤平坦脳波、⑥上記①～⑤を満たし、さらに六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、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8)。

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。内容は日本脳波学会の脳死判定基準に準じるが、7種類の脳幹反射評価、無呼吸テストの施行、二次性脳病変も判定の対象になることが特徴である9)。なお、本判定基準が平成10年に施行された「臓器の移植に係る法律」に則って行われる脳死下臓器提供の際に使用され、平成22年の改正臓器移植法でも使用されている10, 11, 12)。なお、改正臓器移植法では小児からの脳死下臓器提供が可能となったが、6歳未満の小児に関しては平成11年度厚生省研究班による小児脳死判定基準13)に準じて脳死判定を行うことになっている。

この間、米国では上記の英国基準を参考に大統領委員会基準を発表し、その後の米国統一死亡判定法(UDDA: Uniform Determination of Death Act)、すなわち「(1)心、あるいは呼吸機能の不可逆的停止、(2)脳幹を含む脳機能全体の不可逆的停止の状態になった個人は、死んでいる。死の決定は合意が得られている医学的基準に合わせられるべきである」へと結びついた。その後、ANN(American Academy of Neurology)は1995

年にガイドラインを公表し 14)、それに基づいた症例では回復例がないことも報告されている 15)。また、2010 年にはアメリカ集中治療学会とアメリカ小児科学会が多施設共同研究の結果として小児脳死判定を公表し、特に年齢に応じた無呼吸テストの判断や2度の判定間隔が特徴である 16, 17)。Wijdicks らはその著書の中で、世界中の多くの国が認める統一したガイドラインの作成が医学会にとって優先すべきと述べているが 4)、世界保健機関(WHO)はそのような取り組みを現在行っている 18)。

2、補助検査とは何か、どのようなものがあるか

- 補助検査には電気生理学検査と脳血流検査がある。
- 神経機能を評価する検査は脳波、聴性脳幹誘発電位、体性感覚誘発電位などがある。
- 脳血流検査は脳血管撮影、経頭蓋骨ドプラー(TCD)、MR 血管撮影 (MRA)、CT 血管撮影 (CTA)、核医学的脳血流検査がある。

解説：

脳死判定の際に世界的に使用されている補助検査には神経機能を評価する検査と脳血流検査が存在する。神経機能を評価する検査は脳波 19)、聴性脳幹誘発電位 20, 21)、体性感覚誘発電位 22, 23, 24) などがある。脳血流検査は脳血管撮影 25, 26)、経頭蓋骨ドプラー(TCD)27)、MR 血管撮影 (MRA)、CT 血管撮影 (CTA)、核医学的脳血流検査がある 28)。なお、わが国の脳死判定基準では脳波検査は必至検査であり、補助検査としての位置付けはされていない。

脳死判定における補助検査に要求されるものは、脳死ではない病態を脳死の所見として判断することがないように、すなわち偽陽性所見がないことである。Wijdick15)や Nau ら 29)の報告によると TCD や核医学脳血流検査、CTA では偽陽性が見られるという。

表 3：補助検査における偽陽性（文献 4）から）

著者	N	比較	偽陽性、N
Hassler et al.	33	CA vs TCD	1
Newell et al.	12	Clinical vs TCD	1
Flowers and Patel	24	Clinical vs TCD	3
Reid et al.	11	Clinical vs Nuclear brain scan	3
Yatim et al.	17	Nuclear brain scan vs CA	1
Zurynski et al.*	107	CA vs TCD	1
Nebra et al.†	25	TCD vs Nuclear brain scan	1
Dosemeci et al.	28	Clinical vs TCD	1
Berenguer et al.	25	CTA vs Nuclear brain scan	3

略語) CA:脳血管撮影、CTA:CT血管撮影、TCD:経頭蓋ドップラー超音波。

*9症例で、脳底動脈の信号は正常で、中大脳動脈の信号を認めなかった。

†主として後頭蓋窩の血流の比較

斜字体は偽陽性の研究を示す。

例えば、Hasslerらの報告によると脳血管撮影で脳循環が確認された33症例の中で、TCDでは1例が血流を検知できなかった。また、Reidらは臨床的に脳死とは診断されない11例の内、核医学脳血流検査で3例に脳血流が確認されなかった(表3)。

一方、脳死基準を満たしているが(脳死ではあるが)、補助検査では脳機能が残存すると判断される場合がある(偽陰性)。特に、二次性脳障害による脳死の場合などでは頭蓋内圧の上昇が軽度であるために、脳血流が残存し、脳波活動が確認される場合もある(30)。

表4:脳死判定における補助検査における偽陰性(文献4)から

著者	N	比較	偽陰性、N
Petty et al.	23	Clinical vs TCD	2
Flowers and Patel [‡]	219	Clinical vs Nuclear brain scan	6
Munari et al.	20	Clinical vs Nuclear brain scan	1
de Freitas and André.	270	Clinical vs TCD	47
Quesnel et al.	21	Clinical vs CTA	10
Combes et al.	30	Clinical vs CTA	13
Escudero et al.	27	Clinical vs CTA	2

略語) CA:脳血管撮影、CTA:CT血管撮影、TCD:経頭蓋ドップラー超音波。

斜字体は偽陰性の研究を示す。

Pettyらの報告によると神経学的に23例が脳死と診断されても、TCDでは2例に血流が確認された。同様に、de Freitasらの報告では神経学的に脳死と診断された270例中、47例にTCD上の血流が確認された(表4)。

このように現時点での脳死判定における補助検査の意義を総括することは困難であるが、外傷や疾患自体の問題で脳死判定基準の脳幹反射が評価できない場合に、それら

を補完する意義や無呼吸テストを完了できない場合の意義を強調している 4)。

3、諸外国での脳死判定における補助検査の位置づけは

- 補助検査はヨーロッパ、アジアで必須検査として位置づけられる傾向がある。
- 開発途上国では補助検査を必要としない基準が多い。

解説：

Wijdicks らは国連加入の国連加入 189 ヶ国の中で、80 ヶ国で脳死判定基準を有し、その内容を詳細に検討している 31)。その結果、脳幹死の概念は英国の旧植民地の判定基準に浸透し、全脳死の立場の米国基準は中央、南アメリカ諸国の基準に影響していると述べている。また、上記 80 ヶ国の中で、55 ヶ国に臓器移植法が存在することも記載している。ちなみに、補助検査はヨーロッパ、アジアで必須検査として位置づけられる傾向がある。Wijdicks らの論文をまとめてみると、具体的な補助検査の意義は不明であるが、脳死判定の際の 1 回目と 2 回の観察時間を短縮や小児脳死判定の際に用いられる傾向がある (表 5)。一方で、開発途上国では補助検査を必要としない基準が多く、補助検査が容易に使用できない背景があると述べられている。中央や南米では補助検査をオプションとして施行する国が多い。

ヨーロッパでは 25 ヶ国中、11 ヶ国が補助検査 (表 5 は 12) を必須とし、その他の国々は望ましいという位置づけである。日本の脳死判定基準は、毛様脊髄反射の評価や診断のための CT、脳波所見を必須することで欧米と比較すると特有な基準を有すると紹介されている。

表 5：補助検査の位置づけ

地域	国数	補助検査の役割 (国数)	補助検査の位置づけ (国数)
北米	2		オプション (2)
カリブ諸国	4	観察時間の短縮 (2)	必須 (1) オプション (3)
中央・北アフリカ	8		必須 (1) オプション (7)
欧州	29	観察期間の短縮 (2)	必須 (12) オプション (17)
アフリカ	5		必須 (1)

			オプション (2)
中東	9		必須 (6) オプション (2)
アジア	16		必須 (4) オプション (9)
オセアニア	2		オプション (2)

参考文献

1. Lofstedt S, von Reis G. Intracranial lesions with abolished passage of X-ray contrast throughout the international carotid arteries. PACE 1956;8:99-202
2. Mollaret P, Goulon M. Le coma depasse (memoire preliminaire). Rev Neurol 1959;101:3-15
3. Murray JE. Organ transplantation: the practical possibilities. In: wolstenholm GEW, O' Conner M, eds. Ciba Foundation Symposium: Ethics in Medical Progress. Boston: Little, Brown:1966:54-77
4. 脳死：一概念と診断、そして諸問題一、エルコ・ウィデックス、有賀徹、横田裕行 監訳、第1章、脳死の概念と歴史 pp5、へるす出版、2013、東京
5. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Coommittee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. JAMA 1968;205:337-340
6. Mohanda A, Chou MSN. Brain death -a clinical and pathological study. J Neurosurg 1971;35:211-218
7. Conference of Medical Royal Colleges and Faculties of the United Kingdom. Diagnosis of brain death. BMJ 1976; 2:1187-1188
8. 植木幸明：脳の急性一次性粗大病変における「脳死」の判定基準、日本医事新報 1974;2636:31-33
9. 厚生省厚生科学研究費特別事業「脳死に関する研究班」昭和 60 年度研究報告書. 脳死の判定指針および判定基準. 日医雑誌, 1985;94:1949-1972
10. 臓器の移植に関する法律 (平成 9 年 7 月 1 6 日法律第 1 0 4 号、平成 2 1 年 1 0 月 1 7 日法律第 8 3 号により一部改正)
11. 臓器の移植に関する法律施行規則 (平成 9 年 1 0 月 8 日厚生省令第 7 8 号、平成 2 2 年 6 月 2 5 日厚生労働省令代 8 0 号により一部改正)
12. 「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針 (ガイドライン) (平成 9 年 1 0 月 8 日健医発第 1 3 2 9 号、平成 2 2 年 6 月 2 5 日健発第 0 6 2 5

第2号により一部改正)

13. 厚生省厚生科学研究費特別事業「小児における脳死判定基準に関する研究班」平成11年度報告書：小児における脳死判定基準」日医雑誌, 2000;124:1623-1657
14. American Academy of Neurology Practice Parameters for determining of Brain of Death in Adult (Summary Statement). Neurology 1995;45:1012-1014
15. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronse GS. et al. Evidence based guideline update: determining brain death in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2010;74:1911-1918
16. Nakazawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M ; Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of American Academy of Pediatrics; Child Neurology Society : Clinical report-Guideline for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendation. Pediatrics, 2010; 128:720-740
17. 荒木尚、横田裕行 小児の脳死判定と臓器提要における諸問題、脳外誌 2013;22:292-302
18. International Guidelines for the Determination of Death - Phase I , May 30-31, 2012 Montreal Forum Report
<http://www.who.int/patientsafety/montreal-forum-report.pdf#search='18.+International+Guidelines+for+the+Determination+of+Death+%E2%80%93+Phase+I>
19. Grigg MM, Kelly MA, Celesia GG, et al. electroencephalographic activity after brain death. Arch Neurol 1987;44:948-954
20. Brunko E, Delecluse F, Herbaut AG, et al. Unusual pattern of somatosensory and brainstem auditory evoked potentials after cardiorespiratory arrest. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1985;62:338-342
21. Chancellor AM, Frith RW, Shaw NA. Somatosensory evoked potentials following severe head injury: loss of the thalamic potentials with brain death. J Neurol Sci 1988;87:255-263
22. Sonoo M, Tsai-Shozawa Y, Aoki M, et al. N18 in median somatosensory evoked potentials; a new indicator of medullary function useful for the diagnosis of brain death. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:374-378
23. Wagner W. SEP testing in deeply comatose and brain dead patients: the role of nasopharyngeal, scalp and earlobe derivation in recording the P14 potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991;80:352-363
24. Wagner W. Scalp, earlobe and nasopharyngeal recordings of the median nerve somatosensory evoked P14 potential in coma and brain death. Brain

1996;119:1507-1521

25. Greitz T, Gordon E, Kolmodin G, et al. Aortocranial and carotid angiography in determination of brain death. *Neuroradiology* 1973;5:13-19
26. Savard M, Turgeon AF, Graripey LJ, et al. Selective 4 vessel angiography in brain death. *Neurology* 2000;54:221-223
27. Petty GW, Mohr JP, Pedley TA, et al. The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. *Neurology* 1990;40:300-303
28. Young GB, Shemie SD, Doing CJ, et al. Brief review: the role of ancillary tests in the determination of death. *Can J Anaesth* 2006;53:620-627
29. Nau R, Prange HW, Klingelhofer J, et al. Results of four technical investigations in fifty clinically brain dead patients. *Intensive Care Med* 1992;18:82-88
30. Savard M, Turgeon AF, Garipey JL, et al. Selective 4 Vessels Angiography in Brain Death: A retrospective Study. *Can J Neurol Sci* 2010;37:492-497
31. Wijdicks EFM. Brain death worldwide. Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:20-25
32. A review of the Literature on the Determination of Brain Death
www.organsandtissues.ca/.../Brain-Death-Long-Lit-Review.pdf

脳死判定における脳血流測定について

4、脳死判定における脳血流測定にはどのような方法があるか

- 世界の地域によって脳血流検査の位置付けは異なる。
- 外国でのスタンダード検査は脳血管撮影(4 vessel study)である。
- 脳血流測定の検査には、脳血管撮影、核医学脳血流検査 (PET、SPECT)、CT を使用した (Xe-CT、CTA(CT 血管撮影))、MR 血管撮影 (MRA)、経頭蓋骨ドプラー (TCD) などがある。
- 血流の定量性、ベッドサイドモニタリング、侵襲性、検査の普及度などの観点から長所、短所があり、スタンダードと言えるものはない。

解説:

脳死の判定を行なう際の補助検査の中で、脳血流の途絶を証明する検査には各種の異なるデバイスがある。核種をトレーサーとして使用した画像検査として PET、SPECT があり、CT 装置を使用する検査としては、Xe-CT、perfusion CT、CTA がある。その他、脳血管撮影(4 vessel study)、MRA および TCD などがある。最初に問題になるのは集中治療を行なっている集中治療室から検査室へ移動する必要があるものは TCD 以外のすべてである。また、血流量の定量性を考慮すると、現在、脳血流量において定量値が得られると言われている検査法は PET と Xe-CT 検査である。また、トレーサーを経静脈的や経動脈的に投与する必要がある検査が多いが、使用しないものとしては MRA と TCD がある。

一方、脳死判定を行なう施設においての普及度から考えると、CT 装置を用いる検査、血管撮影、MRA および SPECT を行なうことは可能であると考えられる。これらの検査の中で脳死の際の脳血流の途絶を確認する検査としては①定量的な脳血流を測定する灌流ではなく、動脈における血流の消失を確認すれば良い (非拡散性のトレーサーである造影剤による)、②トレーサーを用いる際には経静脈的に同じ条件で投与出来る、③普及している検査、④疑陽性の無い検査であることなどが満たされる必要がある。これらのトレーサーを用いる検査では頭蓋内の動脈に造影剤が検出されないことが血流の途絶を証明するには必要である。

	CBF 定量性	CBF 定性	ベッドサイド検査	侵襲性	availability
PET	○	○	×	△	×
SPECT	△	○	×	△	○
Xe-CT	○	○	×	△	△

Perfusion CT	△	○	×	△	○
4-vessel 血管撮影	×	○	×	×	○
3D-CTA	×	○	×	△	○
MRA	×	○	×	△	○
TCD	×	○	○	○	○

5、これらの検査でどのような所見が脳血流の途絶を示唆するのに必要か？

- 脳血管撮影（4 vessel study）では頭蓋内への造影剤の途絶を認める。
- SPECT では顔面・頭皮への核種の取り込みに対して頭蓋内への核種の取り込みが抜けた“empty light bulb” “hot nose”を呈する。
- TCD では“systolic peak” “an oscillating or reverberating flow pattern” “disappearance of systolic flow”などの所見を呈する。
- CTA では造影剤を静注後に頭蓋内の主要血管の領域における Hounsfield 値を測定して、その低下を認める。
- Xe-CT では CBF の定量値が $<5\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$ を呈する¹⁾。
- MRA では頭蓋内の血管の描出が認められない。

解説

これらの検査はそれぞれに長所短所があり決定的なものはないが、現在までにこれらの脳血流測定検査の中で推奨されるものは報告により異なるが、脳血管撮影（4 vessel study）^{2,3,4)}や SPECT⁴⁾がゴールドスタンダードと言われている。しかし、検査室に移動する必要があり、動脈を穿刺する侵襲が加えられて、造影剤を投与する際に加える圧によっては false positive になる可能性もある。造影剤注入などの条件が一定しておらず、検査の感度、特異度に関する報告はない。近年、検査として普及している CT を用いて経静脈的に造影剤を投与することにより脳血流を検出する CTA の報告がみられるようになってきた。この検査は CT 室まで移動する必要があるものの、侵襲は大きくなく今までの報告では、動脈相において 95～97%の感度、特異度 90%を示した^{5,6)}。広範囲の外減圧、脳室ドレナージ留置、低酸素脳症による脳死症例に施行する際には電気生理学的検査を併用する必要があると報告されている。TCD の脳血流停止を示唆する所見としてはいくつかのパターンがあるが、シグナルを検出できない場合も 10%にあり、検者のスキルに左右されたり、心拍出量、ヘマトクリット PaCO₂ などにも影響され²⁾、この方法を補助検査として推奨していない報告もある⁷⁾。しかし、Xe-CT、MRA、SPECT を含めたいずれの検査も今のところ一定の条件による撮影、造影剤の投与などによる多

施設スタディは行なわれていない。

1. Pistoia F, et al. The role of xenon CT measurements of cerebral blood flow in the clinical determination of brain death. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:97-103
2. Heran MKS, Heran NS, Shemie SD: A review of ancillary tests in evaluating brain death. *Can J Neurol Sci* 2008, 35(4): 409-419
3. A review of the literature on the determination of brain death. <http://www.organsandtissues.ca/s/wp-content/uploads/2011/11/Brain-Death-Long-Lit-Review.pdf#search=1.+A+review+of+the+literature+on+the+determination+of+brain+death.>
4. Chasse M, et al. Ancillary testing for diagnosis of brain death: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Review* 2: 100, 2013
5. Welschehold S, et al. Detection of intracranial circulatory arrest in brain death using cranial CT-angiography. *European J Neurol* 20: 173-179, 2013
6. Welschehold S, et al. Computed tomographic angiography as a useful adjunct in the diagnosis of brain death. *J trauma Acute Care Surg* 74:1279-1285, 2013
7. Shemie SD, et al. Brain blood flow in the neurological determination of death: Canadian Expert Report. *Can J Neurol Sci* 35:140-145, 2008

脳死判定における核医学検査について

6、脳死判定における核医学検査にはどのような方法があるか？

- 脳に非特異的な Tc99m DTPA(diethylene triamine pentaacetic acid)、脳に特異的な Tc99m HMPAO(hexamethylpropylene-amine oxime)/ Tc99mECD (ethylene cysteine diethylester)等の核種が用いられる。
- Tc99m HMPAO を用いた Planar imaging による脳血流判定が主流である。この方法は、頭皮血流の影響を避け、頭蓋側面・後方・垂直方向の撮影により大脳半球、基底核、視床、小脳等全脳血流が評価可能となる。
- アメリカ神経学会²⁾
Tc99mHMPAO を推奨する。核種注入直後、30-60 分後、2 時間後に正面 1 方向および側面 2 方向の Planar image と任意時間での SPECT を撮影する
- アメリカ放射線医学会³⁾
Tc99mHMPAO あるいは Tc99m ethylene cysteine diethylester (ECD) を用いた側面像と後方からの Planar image は必須である。Dynamic imaging は option として推奨する。SPECT 画像は患者が安定している場合推奨する。
- アメリカ核医学会⁴⁾
Tc99mHMPAO, Tc99mECD 等の脳特異的な核種を使用下 Planar imaging あるいは SPECT を推奨するが、SPECT は状態が安定した患者においてのみ推奨する。

解説

Planar imaging は重要な核医学的撮像法である。脳に非特異的な核種 Tc99mDTP を使用する場合は、前後像のみの撮影となる。Dynamic 撮影での前後像は後頭蓋窩の脳血流評価が出来ないため、全脳評価には適していない。Tc99mHMPAO や Tc99mECD を使用すれば、頭蓋側面、垂直方向等の撮影により後頭蓋窩の評価が可能となる。Flowers and Patel は非特異的核種を用いた Planar imaging による脳死診断の感度を 98.5%と報告し、5 例の偽陽性（画像所見では脳死だが診断基準を満たさない場合）を認めている⁵⁾。脳特異的核種 Tc99mMHPAO の使用で診断は改善され、de la Riva ら⁶⁾、Wilson ら⁷⁾も特異度 100%を報告した。

SPECT imaging は特に頭皮血流の影響が少なく、後頭蓋窩の脳血流も評価可能である。Planar dynamic imaging の結果の信憑性が低い場合、脳特異性核種を用いた SPECT が極めて有用である。SPECT の限界は挿管チューブや静脈路があるため十分近い距離に γ カメラを設置できない、患者の移動が必要等、撮影の技術的な問題であることが多い。

7、どのような所見が必要か、位置づけは（感度、特異度も含め）

- 脳特異的核種を用いた planar dynamic image と planar static image を両方実施

すれば大脳、基底核、視床、小脳の評価が可能となる

- SPECT は頭皮、唾液腺、頸部筋群の核種取り込みとの鑑別に有用である
- SPECT は断層撮影であり、脳幹など深部構造の評価に有用である
- Tc99mHMPAO による planar image では脳死に特有の所見を“hollow skull” という。
- SPECT では顔面・頭皮への核種の取り込みに対して頭蓋内への核種の取り込みが抜けた脳死特有の所見を “empty light bulb” “hot nose” という。

解説

核医学的脳血流検査は補助診断であり神経学的所見が優先される。Joffe ら⁸⁾ は最新の meta-analysis により Planar image の感度 77.8%・特異度 100%、SPECT の感度 88.4%・特異度 100%と報告した。False positive (FP: 核医学的に脳血流停止の所見を認めながら神経学的には基準を満たさない) と False negative (FN: 神経学的に基準を満たしながら、核医学的に脳血流が残存する) については、Reid⁹⁾ が 11 例中 3 例、Berenguer (2010) が 25 例中 3 例に FP、対して Flower & Patel⁵⁾ は 219 例中 6 例、Munari (2005) は 20 例中 1 例に FN を認めている。

頭皮に創がある場合は、局所への核種取り込みが起こり、脳血流残存との判別を困難にすることもある。そのような場合 SPECT が有用である。唾液腺や頸部筋群の血流との判別にも利用できる。現時点では脳死診断における脳血流途絶について Planar と SPECT による性能の差に大きな相違はない。脳幹部に核種取り込みが認められた場合、脳幹の機能維持があると判断される傾向にある。しかし、SPECT による脳幹部評価について、その信憑性について一定の根拠はない。

参考文献

- 1) Sinha P, Conrad GR. Scintigraphic confirmation of brain death. *Semin Nucl Med* 2012; 42:27-32
- 2) Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:1911-1918
- 3) ACR: Practice guideline for the performance of single photon emission computed tomography (SPECT) brain perfusion and brain death studies.
- 4) Donohue KJ, Frey KA, Gerbaudo VH, et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for brain death scintigraphy.
- 5) Flowers WM, Patel BR. Radionuclide angiography as a confirmatory test for brain death: A review of 229 studies in 219 patients. *South Med J* 1997;90:1091-1096
- 6) de la Riva A, Gonzalez FM, Llamas-Elvira JM, et al. Diagnosis of brain death: Superiority of perfusion studies with 99TcmHMPAO over conventional

- radionuclide cerebral angiography. Br J Radiol 1992;65:289-294
- 7) Wilson K, Gordon L, Selby JB: The diagnosis of brain death with Tc-99m HMPAO. Clin Nucl Med 1993;18:428-434
 - 8) 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;25:53-64
 - 9) Reid RH, Gulenchyn KY, Ballinger JR: Clinical use of technetium-99m HM-PAO for determination of brain death. J Nucl Med 1989;30:1621-1626
 - 10) Berenguer CM, Davis FE, Howington JU: Brain death confirmation: comparison of computed tomographic angiography with nuclear medicine perfusion scan. J Trauma. 2010;68:553-559

脳死判定における誘発電位

8、どのような方法があるか

- 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials: SSEP)
- 聴性脳幹反応 (auditory brainstem responses: ABR)
- 視覚誘発電位 (visual evoked potentials: VEP)
- 運動誘発電位 (motor evoked potentials: MEP)

解説：

誘発電位は、EEG と異なり中枢神経抑制薬、低体温、低血圧、代謝障害、内分泌障害などの影響を受けず脳幹機能の評価ができることが大きな利点である。一方で、誘発電位は評価の正確性に欠けることが問題点であり、どれか一つの検査結果をもって脳死と診断することは難しい1)2)3)。

1) 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials: SSEP)

手首の正中神経を電気刺激し、体性感覚伝導路の検索を行う検査である。Erb 点 (鎖骨上窩)、第 5 頸椎棘突起上、頭頂部頭皮上手の感覚野に電極を置き導出する。

2) 聴性脳幹反応 (auditory brainstem responses: ABR)

一側の耳をクリック音で刺激し、脳幹聴覚路の検索を行う検査である。ヘッドホンで音刺激を加え、頭頂部に電極を置き導出する。I～VII波までの陽性の波が出現する。I、III、V波が安定して導出され、それぞれ聴神経、上オリーブ核 (橋)、下丘 (中脳) が発生源であるとされている。

3) 視覚誘発電位 (visual evoked potentials: VEP)

フラッシュ刺激による視覚誘発電位は、脳死患者で消失することが知られている。しかし、鎮静薬に影響されやすいこと、低体温の影響を受けることなどから、脳死の評価に使われることはほとんどない。

4) 運動誘発電位 (motor evoked potentials: MEP)

大脳運動野をパルス磁気で刺激し、下降性運動路の検索を行う検査である。

9、どのような所見が必要か、位置づけは (感度、特異度も含め)

- 脳死判定の補助検査としては SSEP と ABR が使われている
- SSEP では、N9、N13 が残存したまま P14、N18、N20 が消失する
- SSEP の感度は 96.7%、特異度は 57.1%との報告がある
- ABR では、I ないし II 波が残存し、III～V 波が消失する
- ABR の感度は 25.2%、特異度は 85.7%との報告がある

解説：

1) 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials: SSEP)

脳死の評価には N9、N13、P14、N18、N20 が用いられ、その発生源は、上腕神経叢、脊髄後角、下部脳幹、脳幹（延髄～視床）、大脳皮質感覚野とされている。脳死患者では、典型的には N9、N13 が残存したまま、P14、N18、N20 が消失する。

Facco 等は、脳死と判断された深昏睡の患者 130 例に対する ABR、SSEP の有用性を検討した結果を報告している。SSEP の検討では、N9 が残存したまま、P14、N18、N20 が消失する典型的なパターンを呈する患者は 122 例、N9 も含め全く波形が認められなかった症例が 4 例であり、P14 や N18 が観察された症例が 4 例であった。また、SSEP と ABR の結果から脳死が否定された症例が 7 例あった。この結果からは脳死が臨床所見から疑われた症例に対し、脳死と診断する SSEP の感度は 96.7%、特異度は 57.1% と評価できる 4)。

Wagner は鼻腔から電極を挿入し鼻咽頭後壁に導出電極を置くことで P14 の再現性が高く感度、特異度共に 100% で脳死診断に有用であったと報告している 5)。しかし、この方法は一般的でないため再評価が必要である。

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

脳死患者では、典型的には I ないし II 波が残存し III 波以降が消失する。しかし、内耳の外傷や、虚血により I、II 波も消失することも多く、脳死患者における ABR の評価を難しくしている。

前述した Facco 等の検討では、I、II 波が残存し、III 波以降が消失する典型的な症例は 32 例と少なく、全ての波形が消失した症例が 92 例と多かった。また、III 波以降が観察された症例が 6 例あった。よって、脳死が臨床所見から疑われた症例に対し、脳死と診断する ABR の感度は 25.2%、特異度は 85.7% と評価できる 4)。

3) 視覚誘発電位 (visual evoked potentials: VEP)

VEP が消失し網膜電位図 (electroretinograms: ERGs) が残存することが皮質機能障害を示唆し、脳死患者でみられる所見とされている。

4) 運動誘発電位 (motor evoked potentials: MEP)

大脳運動野をパルス磁気で刺激し、下降性運動路の検索を行う検査である。脳死患者では大脳刺激に対する反応がなくなるが、頸髄の興奮に対する反応が残存するため脳死患者の評価には適さない。

参考文献

1. Bleck, TP: Electrophysiologic Evaluation of Brain Death : A Critical Appraisal. In: Aminoff MJ. Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology Sixth Edition. Elsevier, 2012, p789-811.

2. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronse GS. et al. Evidence based guideline update: determining brain death in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2010;74:1911-1918.
3. 横田裕行, 有賀徹, 奥地一夫, 他 : 脳死判定における補助検査. 脳死・脳蘇生. 2010 ; 22 : 63-68.
4. Facco EE, Munari M, Gallo F, et al: Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. Clin Neurophysiol 2002; 113: p1855-1866.
5. Wagner W. Scalp, earlobe and nasopharyngeal recordings of the median nerve somatosensory evoked P14 potential in coma and brain death. Brain 1996;119:1507-1521.

10、小児特有の問題は何か

- 小児では成人と異なる脳死判定基準が用いられる
- 年齢、脳死判定の間隔、判定医の資格が成人と異なる

解説

米国では小児の脳死判定のガイドラインが 1987 年に最初に示されている。その後、医学的な知見が蓄積されたことや、カナダで小児の脳死判定の基準が作成されたことなどを受けて新たなガイドラインとして 2011 年に更新した。この作業は関係する多数の学会の合同委員会として行われて、医師や看護師と法律家などのメンバーが三つの作業部会に分かれて検討を重ねて報告書を提出した。英国でもこの米国のガイドラインに準じた脳死判定が行われている 1, 2, 6, 10)。

小児においては年齢により脳死判定の手順が異なり、基本的に無呼吸テストを含む臨床診断が最優先となる。また、年齢による違いは脳死判定の開始時期、脳死判定の間隔、判定医の条件などである。

- 1) 脳死判定年齢：新生児においては在胎 37 週以降とされている（米国）
- 2) 脳死判定開始時期：脳障害をきたすような事態（外傷など）から少なくとも 24 時間は経過していること（米国、文献 10）、カナダでは 48 時間 1, 2)
- 3) 脳死判定の間隔：米国においては新生児（在胎 37 週以降）から生後 30 日までは 24 時間、31 日から 18 歳までは 12 時間（文献 10）、カナダにおいては症例ごとに異なるとしている 2)。本邦では 6 歳未満では 24 時間の間隔をおくことになっている。
- 4) 患児の体温：米国では摂氏 35 度以上、カナダでは摂氏 34 度以上 10, 2)。
- 5) 無呼吸テスト：実施方法は T チューブや吸引カテーテル法、人工呼吸器で CPAP モードに変更するなど柔軟に実施している。ただし酸素投与量が多すぎることなど予期せぬ事態に十分注意することと、テスト開始前に 5～10 分間 100%酸素を投与して血中酸素濃度を十分に確保することと、テスト開始前の血中 CO₂ 分圧が 60 mmHg 以下であることを確認し、100%酸素投与でも酸素飽和度が 85%以下である場合や CO₂ 分圧が 60 mmHg 以上（小児多い重篤な慢性肺疾患など）である場合には無呼吸テストは実施しない 10)。
- 6) 脳死判定医：基本的に複数の医師が実施するが、新生児や乳児などそれぞれの対象年齢の治療の経験が多い医師が含まれていることが薦められている 10)。また無呼吸テストについては同じ医師が繰り返し実施することが薦められている 10)。

11、小児の補助検査の位置づけ

- 小児脳死判定における補助検査は、理学所見による脳死診断を補完する検査であり、理学所見を代用するものではない。
- 本邦の法的脳死判定基準における脳波検査は必須である。
- 小児脳死判定における脳波検査および脳血流検査は、補助検査として有用性が受容されている。

解説

海外の報告を見ると、小児脳死判定における補助検査の意義は、

- ① 医学的事由により神経学的評価や無呼吸テストが安全に完了できない
- ② 神経学的評価の結果に確証が持てない
- ③ 投与薬物効果が残存する
- ④ 2回の判定間隔を短縮する

など、理学所見を補完する際に実施されている。

本邦における補助検査は、「不十分な理学所見を補うための検査」というより、「十分な理学所見をさらに裏付け、確かなものとする検査」と位置付けられる。現在、医学的事由により神経学的評価が実施できない小児において、臓器提供を前提とした「法的脳死診断」が行われてはいない。また、補助検査の結果を以て死亡宣告がなされることもない。

前述のように脳血流途絶の診断法として、頭蓋内血管の直接撮影が行われている。ただし、乳幼児では脳血管撮影が手技的に実施困難なこともあり、また実施できない施設もある。さらに血管撮影室へ移動など、呼吸循環動態の不安定な子どもを搬送する危険についても考慮しなくてはならない。

小児脳死判定において理学的所見を補完するための補助検査として、脳波測定による電氣的脳活動静止の確認、および核医学的脳血流測定による脳血流消失の証明が広く行われている^{1), 2) 3)}

補助検査結果の解釈は、関連診療科の専門医が行い、誤った診断を避けるため検査法の限界を知悉した医師が行う必要がある。補助検査を実施する際には、呼吸循環動態や体温などの環境を整えなくてはならない。また検査結果に影響し得る薬物の投与は十分な期間を開けて中止する。特にバルビツレート濃度は厳密に測定し、十分薬効が消失したことを確認する。2011年改定された米國小児脳死判定ガイドラインには補助検査について子細な検討が報告されている。⁴⁾

・小児脳死における脳波検査の意義

臨床的に脳死を疑った小児に対し脳波測定が行われた12研究485例（全年齢）によ

れば⁵⁾⁻¹⁷⁾、76%が第1回脳波でECSを示し、複数回行ったところ89%がECSを示した。第1回脳波でECSであった66例中64例(97%)は第2回以降も脳波上ECSであった。第1回目脳波において脳波活動が認められた小児のうち55%は第2回以降の脳波でECSとなり、残りの45%で脳波活動が残存する、あるいは脳波測定が実施されず結果として全例が死亡したという。

Appendix 4. Electroencephalography in pediatric brain death: Diagnostic yield from first vs. any study

Study	Total No. of Patients in Study	Percent Patients With ECS on EEG 1	Percent Patients With ECS on Any EEG	Percent Patients With ECS on Follow-Up EEG When First EEG Had ECS	Percent Patients With ECS on Later EEGs When First EEG Had Activity
Ruiz-Garcia et al, 2000 (60)	125	72% (88/122)	91% (111/122)	NA	68% (23/34)
Drake et al, 1986 (55)	61	70% (33/47)	91% (43/47)	100% (17/17)	71% (10/14)
Parker et al, 1995 (36)	60	100% (9/9)	100% (9/9)	NA	NA
Alvarez et al, 1988 (56)	52	100% (52/52)	100% (52/52)	100% (28/28)	NA
Ashwal, 1993 (54)	52	85% (28/33)	85% (28/33)	100% (3/3)	0% (0/1)
Ruiz-Lopez et al, 1999 (61)	51	48% (14/29)	72% (21/29)	NA	47% (7/15)
Ashwal and Schneider, 1989 (65)	18	50% (9/18)	78% (14/18)	88% (7/8)	56% (5/9)
Holzman et al, 1983 (62)	18	61% (11/18)	67% (12/18)	67% (2/3)	14% (1/7)
Ashwal et al, 1977 (58)	15	67% (10/15)	73% (11/15)	100% (2/2)	20% (1/5)
Coker et al, 1986 (59)	14	100% (11/11)	100% (11/11)	100% (5/5)	NA
Furgiuele et al, 1984 (63)	11	100% (10/10)	100% (10/10)	NA	NA
Okuyaz et al, 2004 (64)	8	100% (8/8)	100% (8/8)	NA	NA
Total	485	76% (283/372)	89% (330/372)	97% (64/66)	55% (47/85)

ECS, electrocerebral silence; EEG, electroencephalogram; NA, not available.

・小児脳死における脳血流検査の意義

臨床的に脳死を疑った小児に対し行われた脳血流検査12研究681例(全年齢)を総覧したところ^{6), 7), 9), 11), 12), 15)-20)}、86%が脳血流の途絶した所見であり、2回以上脳血流検査を行ったところ89%で同様の所見を認めている。第1回脳血流検査において血流途絶していた小児のうち24例(92%)は第2回以降の脳血流検査でも同様の所見であった。例外となった2例はいずれも新生児であった。

第1回目脳血流検査において脳血流が維持されていた小児34例中9例(26%)は第2回以降の脳血流検査で血流の途絶が認められた。残りの74%で脳血流が残存する、あるいは脳血流測定が実施されず結果として1例を残し、全例死亡したという。重度の神経学的後遺症を負い生存した1例は、第1回目検査で血流途絶、第2回検査において血流再開を認めた。

Appendix 5. Cerebral blood flow in pediatric brain death: Diagnostic yield from first vs. any study

Study	Total No. of Patients in Study	CBF 1: Percent Patients With Absent CBF ^a	Percent Patients With Absent CBF on Any Study ^b	Percent Patients With no CBF on Follow-Up Study When First Study Had Shown no CBF	Percent Patients With no CBF on Later Study When First Study Had CBF Present
Shimizu et al, 2000 (66)	228	100% (27/27)	100% (27/27)	NA	NA
Ruiz-Garcia et al, 2000 (60)	125	92% (83/90)	92% (83/90)	NA	NA
Drake et al, 1986 (55)	61	68% (32/47)	81% (38/47)	100% (17/17)	40% (6/15)
Parker et al, 1995 (36)	60	87% (26/30)	87% (26/30)	NA	NA
Coker et al, 1986 (59)	55	100% (55/55)	100% (55/55)	NA	NA
Ashwal, 1993 (54)	52	86% (19/22)	86% (19/22)	NA	NA
Ahmann et al, 1987 (67)	32	83% (6/6)	83% (6/6)	NA	NA
Ashwal and Schneider, 1989 (65)	18	65% (11/17)	65% (11/17)	71% (5/7)	0% (0/3)
Holzman et al, 1983 (62)	18	39% (7/18)	44% (8/18)	100% (2/2)	9% (1/11)
Ashwal et al, 1977 (58)	15	100% (11/11)	100% (11/11)	NA	NA
Schwartz et al, 1984 (68)	9	100% (9/9)	100% (9/9)	NA	NA
Okuyaz et al, 2004 (64)	8	75% (6/8)	100% (8/8)	NA	100% (2/2)
Total	681	86% (292/340)	89% (301/340)	92% (24/26)	26% (9/34)

CBF, cerebral blood flow; NA, not available.

^aNo. of patients with no CBF on first study/no. of patients with first CBF study; ^bno. of patients with no CBF on any study/no. of patients with any CBF.

・小児脳死における初回脳波と初回脳血流検査の比較

臨床的に脳死を疑った小児に対し行われた初回脳波と初回脳血流検査の意義について比較検討がおこなわれている。調査対象を全年齢（149例）、1か月以下の新生児（30例）、1か月以上18歳未満の小児（119例）の3層に区分し^{6), 7), 8), 10)-21)}、脳波所見と脳血流所見が比較された。その結果、初回脳波でECSを示す比率より初回脳血流検査で脳血流途絶を示す比率の方が高かったが、2回目以降の検査ではその比率は同等であった。

全年齢を対象とした場合、初回脳波、初回脳血流検査とも診断上の意義は同等である。また1か月以上18歳未満の小児を対象とした場合でも同様である。新生児を対象とした場合のみ、脳血流検査（63%）に比べて脳波（40%）の感度は低い。ただし脳血流検査の感度も診断上決して十分ではない。

脳波検査で電氣的活動を認めた場合、また脳血流シンチにて血流や細胞の核種取り込みを認めた場合、死亡宣告は出来ない。再検前には24時間の待機時間を開けることが推奨されており、特に脳血流シンチの場合 Tc-99m など核種の排泄を十分考慮する。脳波については特段待機時間についての規定はない。

Appendix 6. Electroencephalography and cerebral blood flow diagnostic screening yield by age groups

	ECS	EEG+	Total	Diagnostic Screening Yield
All children (n = 149) ^a				
No CBF	86	18	104	Percent patient with ECS = 70%
CBF+	19	26	45	Percent patients with no CBF = 70%
Total	105	44	149	
Just newborns (<1 month of age; n = 30) ^b				
No CBF	8	11	19	Percent patient with ECS = 40%
CBF+	4	7	11	Percent patients with no CBF = 63%
Total	12	18	30	
Children (>1 month of age; n = 119) ^c				
No CBF	78	7	85	Percent patient with ECS = 78%
CBF+	15	19	34	Percent patients with no CBF = 71%
Total	93	26	119	

CBF, cerebral blood flow; ECS, electrocerebral silence.

^aData extracted from references cited in Appendices 4 and 5; ^bdata extracted from references cited in Ashwal (35); ^cdata represent the differences between "all children" and "just newborns" groups.

・補助検査のまとめ

脳波検査および脳血流検査は、現在、小児の脳死判定を行う上で、補助検査としての有用性が容認された方法である。本邦における補助検査は、“完全な臨床所見を更に確認する”ことに主眼が置かれており、臨床所見の確認が不能あるいは困難な患者の脳死診断を代替するために行われる検査としての意義は少ない

海外では脳波検査の代わりに、核医学的脳血流測定法を用いた脳死診断が行われる傾向にある。また経頭蓋的超音波ドップラー法やCT血管撮影、CT perfusion 画像、MR血管撮影、鼻咽頭 SEP 等の診断意義について報告があるものの、現時点でガイドライン上推奨し得るレベルの研究結果は存在しない。

(補) 1 か月未満の新生児の場合

1 か月未満の新生児に対する補助検査について報告した文献は少ない。この年齢層では脳波・脳血流検査共に、年長児に比べ感度が低い²²⁾。臨床的に脳死が疑われた新生児のうち、脳血流検査による脳血流途絶の確認(63%)に比べ、脳波検査による ECS の確認(40%)の感度はさらに低い。双方とも補助検査としての感度は十分でない。

新生児脳波は元来低電位であり、可逆的な ECS についての懸念が存在する。ECS を呈した新生児 40 例の後方視的検討に拠れば、初回脳波で ECS を認めた 10 例中 9 例は 2 回目以降の脳波でも ECS であったが、回復を見せた 1 例では脳波測定時のフェノバルビタール濃度が 30 μ g/mL であったという。同様に ECS が回復した報告は散見されるが、それらの症例では厳密な脳死診断がなされていないため信憑性に欠く。

新生児の脳血流は非常に低い。これは脳代謝活動の低さを反映している。脳死と診断された新生児の CBF は正常児に比べ更に低いという報告はあるが、Xenon CT による比較結果であり、新たな画像診断法を用いた知見が必要である。

総じて新生児に対する補助検査の感度は低く、神経学的評価に確証が持てない場合、新生児の脳死判定における補助検査の解釈は非常に慎重なものとならざるを得ない。新たな画像診断や電気生理学的検査を用い、臨床所見に基く新生児脳死診断の知見を集積することが急務であり、補助検査のみでの脳死判定は行われるべきではない。

参考文献

- 1) Donohue KJ, Frey KA, Gerbaudo VH, et al. Procedure guideline for brain death scintigraphy. J Nucl Med 2003; 44:846-851
- 2) ACR Practice Guideline for the performance of single photon emission computed tomography (SPECT) brain perfusion and brain death studies. ACR Practice Guidelines and Technical Standards 2007; Res21-2007:823-828
- 3) Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death.

- Guidelines in EEG. American Electroencephalographic Society. J Clin Neurophysiol 1994; 11:10-13
- 4) Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, et al. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: An update of the 1987 Task Force recommendations. Crit Care Med 2011; 39:2139-2155
 - 5) Ashwal S, Schneider S: Brain death in children: Part I. Pediatr Neurol 1987;3:5-11
 - 6) Ashwal S: Brain death in early infancy. J Heart Lung Transplant 1993;12:S176-178
 - 7) Drake B, Ashwal S, Schneider S: Determination of cerebral death in the pediatric intensive care unit. Pediatrics 1986; 78:107-112
 - 8) Alvarez LA, Moshe SL, Belman AL, et al. EEG and brain death determination in children. Neurology 1988; 38:227-230
 - 9) Ashwal S, Schneider S: Brain death in children: Part II. Pediatr Neurol 1987; 3:69-77
 - 10) Ashwal S, Smith AJ, Torres F, et al: Radionuclide bolus angiography: A technique for verification of brain death in infants and children. J Pediatr 1977; 91:722-727
 - 11) Coker SB, Dillehay GL: Radionuclide cerebral imaging for confirmation of brain death in children: The significance of dural sinus activity. Pediatr Neurol 1986; 2:43-46
 - 12) Ruiz-Garcia M, Gonzalez-Astiazaran A, Collado-Corona MA, et al: Brain death in children: Clinical, and neurophysiological and radioisotopic angiography findings in 125 patients. Childs Nerv Syst 2000;16:40-45
 - 13) Ruiz-Lopez MJ, Martinez de Azagra A, Serrano A, et al: Brain death and evoked potentials in pediatric patients. Crit Care Med 1999; 27:412-416
 - 14) Holtzman BH, Curlless RG, Sfakianakis GN, et al. Radionuclide cerebral perfusion scintigraphy in determination of brain death in children. Neurology 1983; 33:1027-1031
 - 15) Furgiuele TL, Frank LM, Riegle C, et al. Prediction of cerebral death by cranial sector scan. Crit Care Med 1984; 12:1-3
 - 16) Okuyaz C, Gucuyener K, Karabacak NI, et al. Tc-99m-HMPAO SPECT in the diagnosis of brain death in children. Pediatr Int 2004; 46:711-714
 - 17) Ashwal S, Schneider S: Brain death in the newborn. Pediatrics 1989; 84:429-437
 - 18) Shimizu N, Shemie S, Miyasaka E, et al. Preliminary report: Use of clinical

criteria for the determination of pediatric brain death and confirmation by radionuclide cerebral blood flow. *Masui* 2000; 49:1126-1132

- 19) Ahmann PA, Carrigan TA, Carlton D, et al: Brain death in children: Characteristics common carotid arterial velocity patterns measured with pulsed Doppler ultrasound. *J Pediatr* 1987; 110:723-728
 - 20) Schwartz JA, Baxter J, Brill DR: Diagnosis of brain death in children by radionuclide cerebral imaging. *Pediatrics* 1984; 73:14-18
 - 21) Conrad GR, Sinha P: Scintigraphy as a confirmatory test of brain death. *Semin Nucl Med* 2003; 33:312-323
 - 22) Ashwal S: Brain death in the newborn. *Clin Perinatol* 1989; 16:501-518
-

脳死判定における無呼吸テストについて

12、無呼吸テストの位置づけは？

- 日本を含め世界の多くの国で採用されている脳死判定項目である。
- 日本の法的脳死判定基準においては、無呼吸テスト陽性が必須条件である。
- 我が国では PaCO₂ の上昇を指標として判定するので、COPD に代表される、PaCO₂ に対する感受性が低下している症例においては、無呼吸テストを実施することができない。

解説

呼吸中枢は延髄に存在するので、神経筋伝達や呼吸機構に問題が存在せず無呼吸であれば、脳の機能異常が原因と考えられる。少なくとも、全脳機能が失われていれば無呼吸を来す。

無呼吸かどうかを判定する手順には、PaCO₂ を指標として判断するものと、100%酸素で換気を行った後に呼吸器を外して判断するもの (DVO: Disconnection from ventilator only) などがある。世界 80 カ国の脳死判定基準を集めて調査した報告には、PaCO₂ を指標としたものが 41 ガイドライン、DVO が 20 ガイドラインに記載されていることが示されている 1)。日本麻酔科学会無呼吸テスト実施指針では、無呼吸テスト開始前には PaCO₂ は 35～45mmHg であることが望ましく、自発呼吸の不可逆的消失の確認時には PaCO₂ 60mmHg 以上に上昇したことの確認が必要としている 2)。

無呼吸テストは、日本を含め世界の多くの国で採用されている脳死判定基準項目である 3)。日本の脳死判定基準においては、無呼吸テスト陽性は必須条件であることが法律で定められている 4)。同法ではまた、無呼吸テストは第 1 回目、第 2 回目の法的脳死判定のいずれにおいても、深昏睡、瞳孔散大、脳幹反射の消失および平坦脳波を確認した後の最終段階で実施することを定めている。また、テストが正確に実施されるために、筋弛緩薬の影響がないことの確認、望ましい動脈血酸素分圧を保つこと、収縮期血圧 90mmHg 以上、深部温で 35℃以上といった条件や、無呼吸テスト中の血圧、心拍数およびパルスオキシメータによる SpO₂ のモニタリングが必要であるとしている。法的脳死判定医師団により無呼吸テストの継続が危険であると判断された場合には、無呼吸テストを中止する。

無呼吸テストの本質は自発呼吸消失の確認であり、PaCO₂ 値を上昇させることによって呼吸中枢を刺激し、反応するかどうかを見きわめるものである。COPD 症例に代表される、PaCO₂ に対する感受性が低下している 5) 症例においては、安全にテストを実施できる目標値の設定は困難である。従って、これらの症例では無呼吸テストを実施することが出来ず、法的脳死判定マニュアル 6) や日本麻酔科学会無呼吸テスト実施指針 2) においても、実施の除外例として記載されている(「低酸素刺激によって呼吸中枢が

刺激されているような重症呼吸不全の症例ではテストを実施しない」)。

引用文献

- (1) Wijdicks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 58:20-5, 2002
- (2) 日本麻酔科学会 無呼吸テスト実施指針, 2007 年 1 月 26 日
- (3) Scott JB, Gentile MA, Bennett SN, Couture M, MacIntyre NR. Apnea testing during brain death assessment: a review of clinical practice and published literature. *Respir Care*. 2013 Mar;58(3):532-8.
- (4) 「臓器の移植に関する法律施行規則 (1997 年 10 月 8 日厚生省令第 78 号) 第 2 条 3 項」
- (5) Duffin J. The chemoreflex control of breathing and its measurement. *Can J Anaesth* 1990;37:933-42
- (6) 法的脳死判定マニュアル. 平成 22 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「臓器提供施設における院内体制整備に関する研究 (研究代表者 有賀徹)」脳死判定基準のマニュアル化に関する研究班, 平成 23 年 3 月 1 日

13、無呼吸テストの問題点、合併症としてはどのようなものがあるか

- 脳死判定における侵襲的な評価項目である無呼吸テストは、判定の最終段階で施行する。
- 十分な酸素化の後に、血圧、心拍数およびパルスオキシメータによる SpO₂ のモニタリング下に施行し、過剰な高二酸化炭素血症を回避する。
- 中枢神経をはじめとした臓器機能への二次的障害は避けなければならない。
- 低酸素血症、低血圧、アシドーシス、高二酸化炭素血症、頭蓋内圧上昇、肺高血圧、不整脈、心停止、気胸などの合併症の報告があり、その頻度は低いものではない。

無呼吸テストは、わが国をはじめとした世界の多くで採用されている脳死判定基準項目であるが 1)、一方、唯一の侵襲的な評価項目であるといえる。そのため、第 1 回目、第 2 回目の法的脳死判定のいずれにおいても、最後のステップとして実施する。深昏睡、瞳孔散大、脳幹反射の消失および平坦脳波を確認した後の最終段階で行うことが法律で定められている 2)。さらに、無呼吸テストは法的脳死判定においてのみ必須であり、脳死とされる状態の判定においては必須検査項目ではない 3)。

法的脳死判定マニュアル 4) や日本麻酔科学会 無呼吸テスト実施指針 5) などに、血圧、心拍数およびパルスオキシメータによる SpO₂ のモニタリングが必要であること、無呼

吸テスト中に何らかの有害な事象が生じた場合はいつでもテストを中止すること、継続が危険と法的脳死判定医師団が判断した場合は無呼吸テストを中止することなどが、繰り返し記述されている。

「脳死下での臓器提供に係る検証会議 150 例のまとめ」6)においても、「法的脳死判定マニュアル」で超えないことが望ましいとされる PaCO₂ レベルである 80mmHg を超えるまで検査を継続した事例、無呼吸テスト開始時に望ましいとされる PaO₂ レベルである 200mmHg より低下していた事例、無呼吸テスト開始後 2～3 分に施行すべき採血が遅れた事例、テスト中の低血圧例などが指摘されており、本テスト施行に際しての合併症に多くの注意が払われていることがわかる。

合併症の頻度に関する信頼できるデータはない。わが国の法的脳死判定 150 例までの検証 6)では、超えないことが望ましいとされる PaCO₂ レベルである 80mmHg を超えるまで検査を継続した事例（第 1 回；3 例、第 2 回；2 例）、検査開始時に PaO₂ が 200mmHg より低下していた事例（第 1 回；21 例、第 2 回；20 例）、最初の採血までの間隔が長い事例（第 1 回；4 例、第 2 回；3 例）との記述がある。そして、重篤な不整脈の報告は認められていないが、低血圧や不整脈に関する正確な情報は公開されていない。

無呼吸テストは、自発呼吸の消失とこれによる脳幹機能の停止を評価するための方法であり、本テストによる中枢神経をはじめとした臓器機能への二次的障害は避けなければならない 1, 7)。これまでに報告されている合併症としては、低酸素血症、低血圧、アシドーシス、高二酸化炭素血症、頭蓋内圧上昇、肺高血圧、不整脈、心停止、気胸などがある 8-15)。表に示すように、その頻度は低いものではなく、低血圧の合併頻度が最も高い。

表 無呼吸テストと合併症

報告者	発表年	n	合併症				
			心停止, n (%)	低血圧, n (%)	徐脈, n (%)	不整脈, n (%)	低酸素血症, n (%)
Benzel	1992	11					
Jeret	1994	61		23 (33)			3 (4)
Schafer	1978	10		1 (10)		1 (10)	
Goudreau	2000	121	1 (<1)	34 (28)		2 (2)	
Melano	2002	200	1 (1)	8 (12)		1 (1)	17 (25)
Saposnik	2004	129	2 (3)	13 (20)	2 (3)	2 (3)	4 (6)
Lévesque	2006	20				1 (5)	2 (10)
Vivien	2006	32		14 (43)			
Wijdicks	2008	195		14 (7)			10 (5)
Totals, no. (%)		608	4 (< 1)	111 (18)	2(<1)	7 (1)	36 (6)

各報告(7-13)は、異なるプロトコールに基づいたテストによるものである。

また、無呼吸テストには回避することのできない合併症が存在する。無呼吸にかかわらず二酸化炭素産生が持続することにより、高二酸化炭素血症と呼吸性アシドーシスから、アシデミアが生じることとなる。高二酸化炭素血症とアシデミアは末梢血管拡張と心機能抑制を惹起し、もっとも頻度の高い合併症である低血圧を招くこととなる 11, 16, 17)。低酸素血症の合併はこれらのリスクをさらに増加させるが、テスト前の十分な酸素化は、予防に有効であることが示されている 8, 11)。

酸素投与のために気管内チューブに留置したカニューラによる気道閉塞からエア・トラップを生じ、緊張性気胸、縦隔気腫の合併の報告もあり、注意が必要である 18, 19)。

無呼吸テストは脳死判定に不可欠のテストであると認識されているが、施行中の酸素投与方法、モニタリングの方法と頻度など、世界的な標準化はされていない 1)。

引用文献

- (1) Scott JB, Gentile MA, Bennett SN, Couture M, MacIntyre NR. Apnea testing during brain death assessment: a review of clinical practice and published literature. *Respir Care*. 2013 Mar;58(3):532-8.
- (2) 「臓器の移植に関する法律施行規則 (1997 年 10 月 8 日厚生省令第 78 号) 第 2 条 3 項」
- (3) 「臓器の移植に関する法律の運用に関する指針第 4」
- (4) 法的脳死判定マニュアル. 平成 22 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「臓器提供施設における院肉体制整備に関する研究 (研究代表者 有賀徹)」脳死判定基準のマニュアル化に関する研究班, 平成 23 年 3 月 1 日
- (5) 日本麻酔科学会 無呼吸テスト実施指, 2007 年 1 月 26 日
- (6) 厚生労働省「脳死下での臓器提供に係る検証会議 150 例のまとめ, 平成 25 年 5 月 24 日」
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/zouki_ishoku/dl/150_a.pdf. accessed on 2015/2/22.
- (7) Vivien B, Marmion F, Roche S, Devilliers C, Langeron O, Coriat P, et al. An evaluation of transcutaneous carbon dioxide partial pressure monitoring during apnea testing in brain-dead patients. *Anesthesiology* 2006;104(4):701-707.
- (8) Benzel EC, Mashburn JP, Conrad S, Modling D. Apnea testing for the determination of brain death: a modified protocol. *J Neurosurg* 1992;76(6):1029-1031.
- (9) Jeret JS, Benjamin JL. Risk of hypotension during apnea testing. *Arch Neurol* 1994;51(6):595-599

- (10) Schafer JA, Caronna JJ. Duration of apnea needed to confirm brain death. *Neurology* 1978(7):28:661-666
- (11) Goudreau JL, Wijdicks EF, Emery BA. Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors. *Neurology* 2000;55(7):1045-1048.
- (12) Saposnik G, Rizzo G, Vega A, Sabbatiello R, Deluca JL. Problems associated with the apnea test in the diagnosis of brain death. *Neurol India* 2004;52(3):342-345.
- (13) Levesque S, Lessard MR, Nicole PC, Langevin S, LeBlanc F, Lauzier F, et al. Efficacy of a T-piece system and a continuous positive airway pressure system for apnea testing in the diagnosis of brain death. *Crit Care Med* 2006;34(8):2213-2216
- (14) Wijdicks EF, Rabinstein AS, Manno EM, Atkinson JD. Pronouncing brain death: contemporary practice and safety of the apnea test. *Neurology* 2008;71(16):1240-1244
- (15) Lang CJ. Apnea testing guided by continuous transcutaneous monitoring of partial pressure of carbon dioxide. *Crit Care Med* 1998;26(5):868-872
- (16) Wu WL, Fang Q, Li L, Qiu YQ, Luo BY. Complications associated with the apnea test in the determination of the brain death. *Chin Med J* 2008;121(13):169-1172.
- (17) Yee AH, Mandrekar J, Rabinstein AA, Wijdicks EF. Predictors of apnea test failure during brain death determination. *Neurocrit Care* 2010;12(3):352-355.7
- (18) Burns JD, Russell JA. Tension pneumothorax complicating apnea testing during brain death evaluation. *J Clin Neurosci* 2008;15(5):580-582.
- (19) Bar-Joseph G, Bar-Lavie Y, Zonis Z. Tension pneumothorax during apnea testing for the determination of brain death. *Anesthesiology* 1998;89(5):1250-1251.

一般社団法人 日本救急医学会
脳死・臓器組織移植に関する委員会

委員長 横田 裕行
委員 安心院康彦
渥美 生弘
荒木 尚
有賀 徹
稲田 眞治
岡田 眞人
織田 順
小野 元
清田 和也
久志本成樹
阪本 敏久
永山 正雄
本多 満