

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10525

研究課題名(和文) 脳死下臓器提供への本人意思を実現するために救急医療施設が対応すべき脳死判定の研究

研究課題名(英文) Diagnosis of brain death using with confirmatory test

研究代表者

横田 裕行 (Yokota, Hiroyuki)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：60182698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：眼球損傷等で脳幹反射が評価できない場合は、法的脳死判定ができず、脳死下臓器提供の意思が反映されない。このような場合でも脳死判定を可能とすることが必要である。聴性脳幹反応(ABR)に注目し、脳死判定の脳幹反射を補完できるかを検討した。ABRは単独では擬陽性(ABRにて脳幹機能が停止していると判断されても、脳死でない場合)が一部存在した。ABRの脳幹反射の補完性を示唆したが、更なる検討が必要と結論された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

電気生理学的検査で脳幹反射の代替となり得ることが可能か、そして眼球損傷、聴覚障害、頸髄損傷など様々な理由で脳幹反射が評価できない場合でも、脳死判定が可能となるかを検討した。本研究の成果は本邦の脳死判定基準の補完の可能性を示唆したもので、本人の生前意思や家族の脳死下臓器提供への希望を実現し、更なる検討は必要であるが脳死下臓器提供と提供数の大幅な増加に寄与し、脳死下臓器提供数の増加に寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：The number of organ transplantation is increasing under the revised organ transplantation law, but the number is very small comparing with that of USA or the countries of Europe. Cases not to be able to evaluate the brainstem reflex, such as cases with the injury of the eye, or cervical cord, cannot make diagnosis according the Criteria of Japan establish at 1985.

We enrolled the patients admitted to our department with no response, or wave alone, or wave alone of the auditory brainstem response (ARB) and the evaluated the significance of ABR as the ancillary test for the diagnosis of brain death. Our results suggested ABR has the usefulness and potentiality as the ancillary test for the diagnosis of brain death and suggested the risk of false-positive using ABR alone for the diagnosis of brain death.

研究分野：救急医学、脳神経外科

キーワード：脳死判定 臓器提供 電気生理学的検査 聴性脳幹反応

## 1. 研究開始当初の背景

現在の脳死判定基準で脳死診断ができない病態においても脳死診断が可能となれば、脳死下臓器提供数は約3割増加すると言われている(平成14年度ヒトゲノム・再生医療等研究事業研究班報告)。このような中で我々は先行研究として平成24年度から平成27年度までの科学研究費助成事業「臓器提供に関する本人、家族意思を反映し得る脳死判定補助検査に関する研究」でいわゆる脳死されうる状態となった症例の電気生理学的所見の変化に関する研究を行ってきた。今回はこれらの研究をさらに発展させ、電気生理学的手法がどのような脳幹反射の代替となり得ることが可能か、そして眼球損傷、聴覚障害、頸髄損傷など様々な理由で脳幹反射が評価できない場合でも、脳死判定が可能となるような手法を提示する必要がある背景にある。

## 2. 研究の目的

平成29年に内閣府が公表した「臓器移植に関する世論調査の結果について」は、脳死と診断された時に臓器移植をしたいと意思を表明している割合は41.8%、意思表示カードや健康保険証に臓器提供に関する自身の意思表示をしている割合は12.7%であった。また、平成28年3月に日本臓器移植ネットワーク(JOT)が一般人3000人を対象としたアンケート調査では、11.1%が意思表示カード等で臓器医提供に関する意思表示をしていることが明らかとなっている。しかし、本邦における脳死下臓器提供数はこれらの調査から予想される数値より大幅に少ない。その原因については様々な要因が指摘されているが、眼球損傷や頸髄・頸椎損傷で脳幹反差や評価できないことも一つの原因と言われている。すなわち、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、上記のような病態で脳幹反射が評価できない場合は現状では法的脳死判定はできず、脳死下臓器提供の希望が反映されない。したがって、このような場合でも脳死判定を可能とすることが必要である。その方法の一つが補助検査等を利用と考える。脳死判定における補助検査は、脳死判定基準を補完する位置付けになっていない。一方、海外においては補助検査を使用することで、脳幹反射が評価できない場合であっても脳死の診断を可能とする国々が多く存在する。脳死判定に補助検査を有効に利用することで脳死判定が可能となれば、上記のような場合でも脳死下臓器提供が可能となり、過去の我々の研究でも脳死下臓器提供数は約3割の増加することと試算されている(平成14年度ヒトゲノム・再生医療等研究事業研究班報告書)。今回の研究で脳死判定における電気生理学的等の補助検査、特に聴性脳幹反応(ABR:Auditory Brainstem Response)の有用性を検討した。

## 3. 研究の方法

重篤な頭蓋内病態と電気生理学的、脳血流の関連を過去日本医科大学高度救命救急センターで加療した患者、および入院加療する患者からのデータを集積する。同時に、海外における補助検査の位置付について文献集積を行う。上記で得られたデータを神経電気生理学的検査や脳血流の所見と脳死判定基準、特に脳幹反射(対光、角膜、前庭、眼球頭、咽頭反射など)との関連を検討し、脳死の病態や補助検査としての妥当性を検討した。

## 4. 研究成果

本研究は3つのフェーズを想定して進行した。平成29年度はフェーズ1、及びフェーズ2では海外文献からのエビデンス収集、そして当施設で入院加療した重篤な頭蓋内病態を有した症例の電気生理学的所見を後ろ向き集積である。フェーズ3では、これらの症例の経過を後ろ向き検討した。さらに、これらの結果で得られた神経電気生理学的検査、特にABR所見と脳死判定基準、例えば脳幹反射(対光、角膜、前庭、眼球頭、咽頭反射など)との関連を検討した。さらに、現在までに得られた知見が脳死の病態との整合性、そして本邦脳死判定の補完する手法として位置づける適切性の検討を行った。

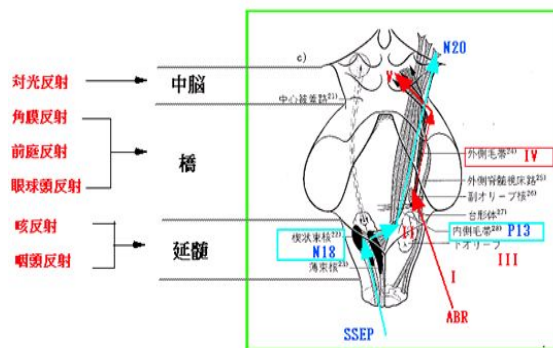


図1：脳幹部におけるABRとSSEPの経路

2016年1月～2018年8月に日本医科大学付属病院高度救命救急センターで加療した重篤な頭蓋内病変を有する患者の中でABR検査を行い、無反応、はのみ、あるいは及び波のみ検出された98例を対象とした。性別は男性65例、女性33例であった。結果は無反応73例、波のみ検出19例、および波のみ検出6例であった。転帰は死亡83例、内1例が脳死下臓器提供例であった(表1)。15例は救命され、高度の意識障害のもとに転院となったが、これらの症例はいずれも対光反射等の脳幹反射のいずれか、あるいは自発呼吸が出現した症例であった。

以上の結果から最終的にABR無反応になる過程で、脳幹反射の代替が可能であることが示唆されたが、ABR単独での脳幹反応代替は困難であると考えられた。

ちなみに、日本救急医学会は脳死判定における補助検査について海外の状況について検討した結果を報告している。それに

対象症例:	98例
男性	65例
女性	33例
ABR所見	
non response	73例
I wave	19例
I and II wave	6例
転帰	
dead	83例
survived	15例

表1：聴性脳幹反応(ABR)で無反応、I波のみ、あるいはI及びII波のみの症例(日本医科大学付属病院高度救命救急センター 2016年1月～2018年8月)

よると誘発電位は短潜時体性感覚誘発電位(SSEP: Short Latency Somato-sensory Evoked Potential)やABR、視覚誘発電位(visual evoked potentials: VEP)、運動誘発電位(motor evoked potentials: MEP)などが使用されている。誘発電位は、脳波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特徴である。しかし、誘発電位の所見のみで脳死と判断することはできないとしている。

脳死患者のABRでは今回の研究結果でも明らかのようにでは無反応、あるいは波や波が残存し波以降が消失する。しかし、内耳の外傷や、虚血により波、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。Facco等の検討では波、波が残存し、波以降が消失する典型的な症例は少なく、全ての波形が消失した症例が多かったとしている。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%と報告している。

厚生省脳死判定基準やその補遺にも記載されているが、脳死判定においてしばしば利用される誘発電位は ABR と SSEP である。ABR は各種原因疾患による高度意識障害患者の脳幹機能評価、及び予後判定として以前から広く使用されてきた。脳死判定においても厚生省脳死判定基準にその有用性が述べられているが、必須検査ではないという位置づけである。

しかし、脳死下での臓器提供を前提とした法律に基づく脳死判定においては施行すべき検査として位置付けられている。ABR は音刺激により聴覚伝導路の誘発電位で、聴神経と脳幹背側の聴覚伝導路に由来する電位で、中部脳幹(延髄上部から橋)から上部脳幹(中脳)の機能を反映するが、延髄機能は評価できない欠点を有している。一方、脳死症例における ABR 所見に関する詳細は脳死判定基準の補遺に記載されている。補遺によると、脳死では多くの症例で波以降全て消失するものの、及び波が残存する場合も報告されている。波、あるいは波が一部残存する理由は、これらの波が外頸動脈の分枝からも栄養される聴神経を起源とするからである。しかし残存していた波、波も脳死後は経時的に消失する。一方、脳死判定時点で ABR の全波が消失している場合は外傷による鼓膜損傷や元来の聴力障害の可能性を否定することが救急医療の場合は困難であることも存在するため、脳死判定時点で全ての波が消失していても聴覚路脳幹機能の廃絶と断言できないのが ABR の欠点とされている。また、前述のように延髄機能を評価することはできないので脳幹全体の機能評価は困難である。

前述のように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%と評価であり、脳幹反射をすべて補完すると判断することには慎重でなければならない。

一方、SSEP は正中神経刺激による SSEP は前腕から大脳皮質感覚野に至る深部感覚路を電気生理学的に評価する検査法で、その神経路由来の様々な波形が検出される。また、モニター工の工夫により腕神経叢由来の P9、延髄楔状束核由来の N18、内側毛帯由来の P13、体性感覚野由来の N20 同定可能である(図 1)。

通常は脳死であっても脊髄の血流は保たれ、脊髄機能は維持される。したがって、脳死症例でも P9 は描出されるので正中神経に有効な刺激がなされ、その刺激が少なくとも腕神経叢から頸髄に達していることが確認される。すなわち、それ以降の波形が消失している場合は、消失した波形の部分、あるいはそれより上位の神経路である脳幹で高度な機能障害が存在することを示唆している。

ABR と SSEP の脳幹における神経路は図 1 の様にいずれも背側で近接している。したがって脳幹背側の電気生理学的機能評価という目的では、両検査は相互に補完できる可能性を有している。Sonoo 等によると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%と評価であることから、脳死判定の補助検査として考慮すべき検査法と考えられる。

以上から脳死判定における ABR に注目し、脳死判定の脳幹反射を補完できるかという視点で検討した。その結果、ABR を用いることで脳死判定の補完が可能であるが、特に ABR では単独で全ての脳幹反射を補完するとは言えず、更なる検討が必要と結論された。

## ・結論

脳死判定における電気生理学的検査である ABR に注目し、脳死判定の脳幹反射を補完で

きるかという視点で検討した。その結果、ABR に加え SSEP を用いることで脳死判定の補完が可能である可能性があるが、特に ABR では単独では擬陽性 ( ABR にて脳幹機能が停止していると判断されるにもかかわらず、脳死でない場合 ) が一部存在することがあり、全ての脳幹反射を補完するとは言えず、更なる検討が必要と結論された。

<引用文献>

脳死判定における補助検査について ( 2015 年 5 月 29 日 )

<http://www.jaam.jp/html/info/2015/info-20150529.htm>

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

園生雅弘、畑中裕己、所澤安典、他：正中神経 SEP の N18 成分は脳死診断に高い有用性を示す新しい延髄機能の指標となる。脳死・脳蘇生研究会誌、12:60-61, 1999

浦崎栄一郎：脳死の短潜時体性感覚誘発電位、聴性脳幹反応と組み合わせて 臨床脳波、39:733-739;1997

横田裕行、久野将宗、上笹宙、中野渡雄一、直江康孝、弥富俊太郎、加地正人、畝本恭子、黒川顕、久保田稔、山本保博：脳死判定における短潜時体性感覚誘発電位 (SSEP) の意義、日本臨床救急医学会雑誌 6:8-14,2003

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.

厚生省厚生科学研究費特別事業総括研究報告書 (平成 11 年度)「脳死判定上の疑義解釈に関する研究班」平成 11 年度報告書。脳死判定上の疑義解釈。日本医師会誌。2000; 124: 1813-26

横田裕行 (主任研究報告書)：厚生労働省ヒトゲノム・再生医療等研究事業 2001

Savard M, Turgeon AF, Gariépy JL, et al. Selective 4 Vessels Angiography in Brain Death: A retrospective Study. Can J Neurol Sci 2010;37:492-497

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

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 長嶺嘉通, 横堀将司, 佐々木和馬, 金谷貴大, 富永直樹, 五十嵐豊, 恩田秀賢, 増野智彦, 布施明, 横田裕行	4. 巻 30巻2号
2. 論文標題 心肺蘇生に関する従来の指標とneuron-specific enolaseとの比較検討ー心肺脳蘇生を見据えてー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 脳死・脳蘇生	6. 最初と最後の頁 61-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 横田裕行	4. 巻 146
2. 論文標題 脳死下臓器提供の現状と課題	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 1769/1773
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 横田裕行	4. 巻 107巻10号
2. 論文標題 救急・集中治療における終末期	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 診断と治療	6. 最初と最後の頁 1215-1221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 横田裕行	4. 巻 148巻1号
2. 論文標題 救急・集中治療における人工呼吸器管理の中止	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 27-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉川美喜子, 尾迫貴章, 渥美生弘, 横田裕行
2. 発表標題 我が国の終末期医療と臓器提供システムに関する検討
3. 学会等名 第46回日本救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渥美生弘, 横田裕行
2. 発表標題 患者の意思に寄り添い治療を行うために
3. 学会等名 第54回日本移植学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川直子, 吉川美喜子, 尾迫貴章, 渥美生弘, 湯沢賢治, 江川裕人, 横田裕行
2. 発表標題 臓器提供を増やすためのシステムの構築～都道府県臓器移植コーディネーターの在り方を考える～
3. 学会等名 第54回日本移植学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉川美喜子, 小川直子, 尾迫貴章, 渥美生弘, 江川裕人, 横田裕行
2. 発表標題 本邦の臓器提供体制整備に必要なこと - アメリカ, スペインモデルとの比較から考慮する
3. 学会等名 第54回日本移植学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 畝本恭子, 齋藤研, 佐々木和馬, 佐藤慎, 田中知恵, 金子純也, 北橋章子, 工藤小織, 久野将宗, 横田裕行
2. 発表標題 当院における心肺停止後症候群の神経学的予後規定因子－体温管理療法に関連して－
3. 学会等名 第31回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横堀将司, 齋藤研, 佐々木和馬, 金谷貴大, 五十嵐豊, 中江竜太, 恩田秀賢, 増野智彦, 布施明, 横田裕行
2. 発表標題 心停止患者における神経バイオマーカーを用いた蘇生可能性の評価
3. 学会等名 第31回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 救急・脳外科施設の立場からの脳死と臓器移植について：提供現場の現状
3. 学会等名 日本臨床倫理学会第6回年次大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 脳死下臓器提供の現状～法改正から現在まで～
3. 学会等名 第13回移植医療セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 頸部損傷への対応と評価のポイント
3. 学会等名 第20回音声・嚔下・呼吸の懇話会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 救急医療における死体検案
3. 学会等名 平成29年度死体検案研修会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 意識障害
3. 学会等名 平成29年度認定救急検査技師制度第5回講習会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 みんなで育てる救急医療
3. 学会等名 第16回都民公開講座（東京都医師会）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 本邦における救急医療の現状と問題点
3. 学会等名 第20回千葉県救急医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 脳卒中にならないために、負けないために
3. 学会等名 区民のための健康講座（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 救急医療の現状と問題点
3. 学会等名 鹿児島救急医学会創立40周年記念講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 救急医療におけるNeuro-Emergencyの位置づけ
3. 学会等名 7th. CHB The Collaborative conference on Heart & Brain in INBA（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 救急・集中治療の終末期の考え方と対応～3学会合同ガイドラインから～
3. 学会等名 第37回日本脳神経外科コンgres (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 本邦における救急医療の現状と問題点
3. 学会等名 第10回日本健康医療学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 救急医療施設における脳死患者への対応と臓器提供
3. 学会等名 日本蘇生学会第36回大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 法的脳死判定体制の現状と課題
3. 学会等名 日本麻酔学会第64回学術集会総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 救急医から見た臓器提供の課題と今後
3. 学会等名 千葉Transplant Conference2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横田裕行
2. 発表標題 入院時重症患者対応メディエーター育成に向けて
3. 学会等名 第22回日本臨床救急医学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 横田裕行 (分担)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 へるす出版	5. 総ページ数 第12章:171-179 [総ページ数:252]
3. 書名 第12章救急医療と脳死判定・臓器提供 [組織移植Text Book]	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----