

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 10 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591890

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文)Complementary test for the diagnosis of brain death

研究代表者

横田 裕行(Yokota, Hiroyuki)

日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60182698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：様々な原因で脳幹機能評価ができない病態においても、海外では脳血流や誘発電位検査などの補助検査を用いて脳死診断を行っている。そこで、海外の現状を検討し、合わせて重篤な頭蓋内病変で入院加療し経時的な誘発電位、特に聴性脳幹反応(ABR)が評価できた症例に注目した。その結果、補助検査を利用し、脳幹反射の評価を補完することで脳死診断への可能性があるが、ABR単独では慎重な判断が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The number of organ transplantation from the brain dead donor is increasing under the revised organ transplantation law, which has been gone into effect from July, 2010 in Japan. However, 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 to the Criteria of brain death in Japan. In the other country, the auditory evoked potential (ABR) or short latency somato-sensory evoked potential (SSEP) is used as the complementary test for the brainstem function. In this study, we discussed about the usefulness of the evoked potential, especially of ABR as the complementary test for the diagnosis of brain death and the serial finding of ABR with the cases suffering from critical intracranial disease admitted to our department. Our study suggested that ABR was important complementary test for the diagnosis of brain death, but was not complete test for the evaluation of the brainstem function.

研究分野：医学、脳神経外科学、救急医学

キーワード：脳死判定 電気整理学的検査 聴性脳幹反応

1. 研究開始当初の背景

2008年の日本臓器移植ネットワーク資料によると脳死下臓器提供がなされたのは76例であったが、脳死状態にもかかわらず眼球や鼓膜損傷のために脳死判定基準を満たさず、脳死判定ができなかった例が57例存在したという。このような場合も脳死判定が可能となれば、脳死下臓器提供の増加に寄与すると考えられる。海外においてはそのような場合、脳死判定基準を補完する意味で脳血流や誘発電位検査などの補助検査が施行されている。今回の我々の研究では現在の診断基準で脳死判定ができない症例であっても、誘発電位、特に聴性脳幹反応(ABR)、短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)を用いることで脳死判定が可能を検討することとした。

2. 研究の目的

眼球損傷や頸髄損傷等の外傷や様々な疾病が原因で脳死判定によける脳幹反射が評価できないような場合において、誘発電位などの補助検査の位置付けについて(1)海外の現状を検討し、(2)当施設に重篤な頭蓋内病変で入院加療した症例の中から、経時的な誘発電位、特にABRに注目し、その経時的所見の変化を評価した。(3)これらの結果を総合して、今回の研究結果を考察した。

3. 研究の方法

(1)海外における補助検査の位置付けに関する検討

現時点における国内外の知見を、文献を中心に検討した。その結果、後述のことが明らかとなった。

(2)当施設に重篤な頭蓋内病変で入院加療した症例の経時的 ABR 所見の検討

2011年～2014年に当科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、かつ波を有する145例を対象とした。内、41例には複数回のABR検査が行われた。

4. 研究成果

(1)海外における補助検査の位置付けに関する検討

脳死判定における補助検査で重要なことは、本来は脳死ではない症例を補助検査所見として脳死として判断することがない、すなわち偽陽性所見がないことである。Wijdick¹⁾やNauら²⁾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。

一方、脳死基準を満たしているが、補助検査では脳機能が残存すると判断される場合、すなわち脳死ではあるが補助検査で脳死でない判断される場合を偽陰性と呼んでいる。特に、二次性脳障害による脳死の場合では頭蓋内圧の上昇が軽度であるために、脳死であ

るにもかかわらず、脳血流が残存し、脳波活動が確認される場合もある。

(2)当施設に重篤な頭蓋内病変で入院加療した症例の経時的 ABR 所見の検討

2011年～2014年に当科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、かつ波を有する145例を対象とした。内、41例には複数回のABR検査が行われた。

複数回ABRを施行した41例の内訳は、平均年齢57.0歳、男女比は26:15であった。重篤な頭蓋内病変は院外心停止後虚血性脳症28例(68.3%)、脳血管障害6例(14.6%)、頭部外傷7例(17.1%)であった。GOSはGR6例(14.6%)、MD4例(9.8%)、MD9例(22.0%)、SD9例(22.0%)、PVS13例(31.7%)、D9例(22.0%)であった(表1)。

Results		Serial measurement of ABR (n=41)	
• Patient characteristics (n=145)		- Age 57.0 ± 20.3	
- Age 64.0 ± 19.6		- Sex male:female 26:15	
- Sex male:female 89:56		- Diagnosis	
- Diagnosis		OHCA 28 (68.3%)	
OHCA 80 (56.3%)		TBI 7 (17.1%)	
CVD 39 (27.5%)		CVD 6 (14.6%)	
TBI 22 (15.5%)		- Initial exam day after admission 1 (0-2)	
- Initial exam day after admission 2 (1-3)		- Terminal exam day after admission 7 (3.5-11.5)	
- Outcomes		- Outcomes	
GR 15 (10.6%)		GR 6 (14.6%)	
MD 12 (8.5%)		MD 4 (9.8%)	
SD 23 (16.2%)		SD 9 (22.0%)	
PVS 35 (24.7%)		PVS 13 (31.7%)	
D 56 (39.4%)		D 9 (22.0%)	

表1: ABR141例、及び複数回施行の41例

ABRにおける各波の潜時は死亡群で波、波、～波間、～波間の潜時が生存群に比較して有意に延長していた(表2)。

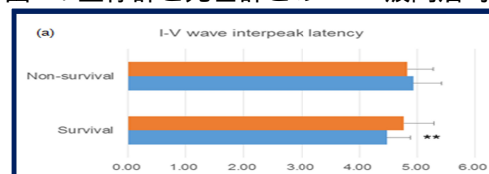
ABR waves	Survival	Non-survival	p-Value	Favorable	Unfavorable	p-Value
I	1.73 ± 0.20	1.75 ± 0.23	0.5562	1.71 ± 0.21	1.74 ± 0.22	0.5130
III	4.14 ± 0.33	4.28 ± 0.33	0.0167	4.26 ± 0.39	4.18 ± 0.32	0.3414
V	6.26 ± 0.51	6.50 ± 0.52	0.0033	6.34 ± 0.46	6.36 ± 0.54	0.8543
III	2.42 ± 0.28	2.52 ± 0.29	0.0512	2.56 ± 0.27	2.45 ± 0.29	0.0875
III-V	2.11 ± 0.30	2.36 ± 0.67	0.0052	2.11 ± 0.19	2.24 ± 0.54	0.3088
I-V	4.53 ± 0.45	4.74 ± 0.45	0.0020	4.62 ± 0.41	4.61 ± 0.47	0.9247

表2: 転帰良好群と不良群のABR潜時

また、～波間潜時は生存群と死亡群では後者が有意に延長していた

複数回ABRを施行した41例における生存群と死亡群とのI～V波間潜時の経時的変化を検討した。その結果、死亡群で～波間潜時が延長しているのに対して、生存群では短縮していることが明らかとなった(図1)。

図1: 生存群と死亡群とのI～V波間潜時



なお、死亡した症例の多くはいわゆる一般的脳死判定を行い、脳死と判断されている。このような経過から最終的に無反応になる過程で、ABRが脳幹反射の代替が可能となるも

のと考えられた。

(3) 考察

誘発電位の位置づけ

平成11年に厚生省(当時)は「脳死判定上の疑義解釈に関する研究班」の報告書にはABRや短潜時体性感覚誘発電位(SSEP)に対して、脳死判定の際に重要な補助検査としての位置づけが可能であると結論し、脳幹反射が評価できない場合に、それらを補完する検査と位置付けている4)。

日本救急医学会が2015年に公表した「脳死判定における補助検査」においてはFacco等の報告を引用しSSEPの脳死判定における評価を記載している。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5,6)。

脳死患者ではABRの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。前述の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例と多かったことを報告している。また、波以降が観察された症例も6例あったという。すなわち、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%と評価であった6)。

脳死判定における誘発電位の意義

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7,8,9,10)。脳死判定時点でABRの全波が消失している場合、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るも聴覚路脳幹機能の廃絶と断言できないのがABRの欠点である11)。また、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20)、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で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、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4,5)。

以上から、ABRやSSEP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。

<引用文献>

- 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
- Nau R, Prange HW, Klingelhoefer J, et al. Results of four technical investigations in fifty clinically brain dead patients, Intensive Care Med 1992;18:82-87
- Savard M, Turgeon AF, Gariepy JL, et al. Selective 4 Vessels Angiography in Brain Death: A retrospective Study. Can J Neurol Sci 2010;37:492-497
- 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
- 脳死判定における補助検査について、日本救急医学会脳死・臓器組織移植に関する委員会、<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
- 竹内一夫、武下浩、高倉公朋、島園安雄、半田肇、後藤文男、間中信也、塩貝敏之: 脳死判定基準の補遺 日本医師会誌 1991;105:525-46
- 臓器の移植に関する法律 平成9年7月16日 法律第104号
- 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)の制定について 平成9年10月8日 健医発1329号
- 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.
- Grigg MM, Kelly MA, Celesia GG, et al. electroencephalographic activity after brain death. Arch Neurol 1987;44:948-954
- 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

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

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

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

Wagner W. Scalp, earlobe and nasopharyngeal recordings of the median nerve somatosensory evoked P14 potential in coma and brain death. Brain 8, 1996; 119:1507-1521

Greitz T, Gordon E, Kolmodin G, et al. Aortocranial and carotid angiography in determination of brain death. Neuroradiology 1973;5:13-19

Savard M, Turgeon AF, Graripey LJ, et al. Selective 4 vessel angiography in brain death. Neurology 2000;54:221-223

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

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

- ⑳ Wijdicks EFM. Brain death worldwide. Accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology 2002;58:20-
- ㉑ 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.
- ㉒ 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.
- ㉓ 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.

- ㉔ 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
- ㉕ 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
- ㉖ 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
- ㉗ 厚生省脳死に関する研究班: 厚生省科学研究費 特別事業脳死に関する研究班 59年度研究報告書(上)。日本医事新報 1985;3187:104-6
- ㉘ 厚生省脳死に関する研究班: 厚生省科学研究費 特別事業脳死に関する研究班 59年度研究報告書(下)。日本医事新報 1985;3188:1124-40
- ㉙ 畑中裕己, 園生雅弘: 正中神経 SEP N18 成分の脳死診断における有用性 臨床脳波 2000;42:370-6
- ㉚ 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
- ㉛ 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.
- ㉜ 脳死: 概念と診断、そして諸問題、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

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 20 件)

荒木尚, 横田裕行: 小児の脳死 重篤な意識障害の子どもたちを支える脳死学の在り方を求めてー。脳死・脳蘇生, 2015;27(2):55-62
横堀将司, 横田裕行(11 番目), 他 9 名: 重症頭部外傷における Perfluorocarbon を用いた脳蘇生の有用性と限界. 脳死・脳蘇生, 2015; 27(2):63-70
荒木尚, 横田裕行: 小児救急と脳死. 小児科, 2015;56(4):405-412
横田裕行: 救急医療における終末期医療. 臓器移植とそのコーディネーション基礎から応用までー, 2015;348-353

横田裕行：脳死。臓器移植とそのコーディネーション—基礎から応用まで—, 2015;354-361
横田裕行：脳死（脳死判定基準）。神経内科研修ノート, 2015;627-631
Yokobori Shoji, Yokota Hiroyuki(7番目), 他5名：The serum level of brain natriuretic peptide increases in severe subarachnoid hemorrhage thereby reflecting an increase in both cardiac preload and afterload. Cerebrovasc Dis. 2014;38(4):276-283
Tagami Takashi, Yokota Hiroyuki : Effect of Triple-H Prophylaxis on Global End-Diastolic Volume and Clinical Outcomes in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care, 2014;21(3):462-469
荒木尚, 横田裕行, 森田明夫：小児における脳死：その成り立ち、診断基準と要点。小児の脳神経, 2014;39(3):254-261
横堀将司、横田裕行(9番目)、他7名：頭部外傷におけるバイオマーカーの有用性と今後の展望。脳神経外科ジャーナル, 2014;973-980
横田裕行：脳死と脳死下臓器提供。脳神経外科診療プラクティス4：神経救急診療の進め方, 2014;86-88
横堀将司, Bullock R, Gajavelli S, Bramlett H, Dietrich D, 横田裕行：重症頭部外傷モデルにおけるThromboelastography(TEG)を用いた血液凝固モニタリング:Goal Direct Therapyを指向した実験的検討。神経外傷, 2013;36(2):149-160
横田裕行：法的脳死判定の結果と課題：102例の検証結果から。移植, 2013;48(2・3):89-95
Fuse A, Yokota H(9番目), 他7名：New Information Technology Tools for a Medical Command System for Mass Decontamination.Prehospital and Disaster Medicine, 2013;28(3):1-3
横田裕行：意識障害。日本医師会雑誌特別号「神経・精神疾患診療マニュアル」, 2013;142(特別号(2)):76-78
荒木尚, 横田裕行：一般的脳死判定の解釈について。日本小児救急医学会雑誌, 2013;12(3):372-374
横田裕行：改正臓器移植法施行後の脳死移植の現状。Annual Review 神経 2013, 2013;168-174
横田裕行：救急医療における終末期医療とチーム医療。救急医学, 2012;36(6):731-736

久保田稔, 横田裕行：脳死移植のための神経生理学的検査 脳死判定時の脳波検査を含む。検査と技術, 2012;40(8):710-714
横田裕行：脳神経の管理に関する基礎知識。ICU・CCU看護, 2013;246-257

[学会発表] (計26件)

横田裕行：救急医療施設における脳死と臓器提供。第49回日本臨床腎移植学会(鳥取), 2016.3
横田裕行：脳死下臓器提供の課題～救急医の視点から～。第77回日本臨床外科学会総会(福岡), 2015.11
荒木尚, 横田裕行, 布施明, 西山和孝, 市川光太郎：小児脳死判定セミナーの実践を通じた教育効果と意義の考察。第43回日本救急医学会総会・学術集会(東京), 2015.10
横田裕行：3学会合同ガイドライン作成の経緯と意義、そして課題。第28回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会(愛知) 2015.7.5
荒木尚, 市川光太郎, 長村敏生, 鶴智光, 梅原実, 西山和孝, 新津健裕, 山本剛史, 種市尋宙, 横田裕行：小児の脳死判定と諸問題についていかに研修するか。第28回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会(愛知), 2015.7
荒木尚, 横田裕行, 市川光太郎：小児医療従事者に対する脳死判定教育の試み：小児救急における脳死患者の対応セミナー報告。第20回日本脳神経外科救急学会(東京), 2015.1
横田裕行：円滑な脳死下臓器提供に向けて。第6回大阪府移植医療セミナー(大阪), 2014.11
横田裕行：臓器提供施設からの課題と対策。第50回日本移植学会総会(東京), 2014.9
横田裕行：救命救急医療における脳死患者への対応 セミナー開催経験から一。第17回日本臨床脳神経外科学会(東京), 2014.7
横田裕行：脳神経救急における脳死判定の意義。第13回徳島臓器移植研究会(徳島), 2014.6
荒木尚, 横田裕行, 布施明：小児の脳死と臓器提供。第117回日本小児科学会(名古屋), 2014.4
荒木尚, 横田裕行：脳死下臓器提供の体制

整備と死の教育について. 第 49 回日本移植学会 (大阪), 2013.9

横田裕行: 脳死判定の手技について ピットフォール. 第 27 回日本小児救急医学学会 学術集会脳死判定セミナー(沖縄), 2013.6
芦刈淳太郎, 小中節子, 荒木尚, 横田裕行, 野本亀久雄: 臓器提供施設における院内体制の整備と脳死下臓器提供事例の経験. 第 26 回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会 (東京), 2013.6

重村朋子, 吉野美緒, 横田裕行: 脳死下ドナ一家族の臓器提供に関わる心理過程に関する研究. 第 26 回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会 (東京), 2013.6

荒木尚, 横田裕行: 小児の脳死判定基準 本邦と諸外国との比較 . 第 33 回日本脳神経外科コンgres (大阪) 2013.5

鷺島克之, 横田裕行, 有賀徹, 坂本哲也, 荒木尚, 芦刈淳太郎, 木下順弘: 脳死判定における無呼吸試験中の PaCO₂ の上昇速度の解析. 第 40 回日本救急医学学会総会・学術集会 (京都), 2012.11

荒木尚, 横田裕行, 有賀徹, 木下順弘, 坂本哲也, 芦刈淳太郎: 臓器提供施設における時間的負担の調査分析に関する研究. 第 40 回日本救急医学学会総会・学術集会(京都), 2012.11

横田裕行, 有賀徹, 木下順弘, 坂本哲也, 荒木尚, 芦刈淳太郎: 法的脳死判定の結果と分析. 第 48 回日本移植学会総会 (名古屋), 2012.9

横田裕行: 脳死判定と臓器提供 -救急医療施設の視点から-. 第 16 回新潟神経内科シンポジウム (新潟), 2012.9

⑳ 島崎修次, 田中秀治, 横田裕行, 木下順弘, 竹内一夫: 救命治療, 法的脳死判定に関する状況. 第 48 回日本移植学会総会 (名古屋), 2012.9

㉑ 横田裕行: 救急医療施設からみた脳死下臓器提供. 第 28 回徳島急性血液浄化研究会 (徳島), 2012.6

㉒ 荒木尚, 横田裕行: 小児脳死下臓器提供の院内体制構築の問題点. 第 40 回日本小児神経外科学会 (岡山), 2012.6

㉓ 横田裕行: 臓器提供施設におけるチーム医療の実践. 第 25 回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会 (宮崎), 2012.5

㉔ 横田裕行: 法的脳死判定: 臨床医のための脳死判定技術の取得. 第 25 回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会 (宮崎), 2012.5

㉕ 荒木尚, 横田裕行: 小児脳死下臓器提供体制の構築について. 第 25 回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会 (宮崎), 2012.5

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他] (なし)

6. 研究組織

(1) 横田裕行 (YOKOTA Hiroyuki)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 60182698