

平成30年6月5日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861147

研究課題名(和文)小児もやもや病の多施設コホート研究：成人後のQOLの解明と関連要因の探索

研究課題名(英文) Cohort study of pediatric moyamoya disease focusing on factors associated with social outcome and quality of life after pediatric patients reach adulthood

研究代表者

舟木 健史 (Takeshi, Funaki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70555094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：もやもや病は原因不明の脳血管疾患であり、小児例では主に脳虚血症状で発症する。本研究の目的は、小児もやもや病の成人後の予後を調査するとともに、それに影響すると思われる小児期の認知障害特性とその要因、効果的介入法を明らかにすることである。成人後の課題として遅発性脳出血(出血転化)と社会適応困難の2つが浮き彫りとなり、特に社会適応困難は10~20%の患者にみられ、脳梗塞や慢性的前頭葉血流不足がその要因として疑われた。脳梗塞を認めた患児では作業記憶、同時・継時処理、注意等の認知処理機能低下が認められ、成人後のQOL低下を予防するための、小児期の作業療法的・脳神経外科的介入の有効性検証が今後望まれる。

研究成果の概要(英文)：Moyamoya disease is a chronic obstructive cerebrovascular disease with unknown cause. Pediatric cases usually manifest with brain ischemic symptoms. The purpose of the present study is to review long-term outcome of pediatric moyamoya disease after adulthood and elucidate characteristics of and effective intervention for neurocognitive dysfunction in pediatric moyamoya disease. Late-onset de novo hemorrhage and social adaptation difficulty are two major problems after pediatric patients reach adulthood. Social adaptation difficulty, related to neurocognitive impairment caused by infarct and chronic frontal ischemia, continues in 10-20% of patients. Pediatric patients with infarct had impairment of neurocognitive function including working memory, simultaneous and successive processes, and attention. Occupational therapy and neurosurgical intervention during childhood might be effective for preventing decreased quality of life in adulthood, subject to be verification in further studies.

研究分野：脳神経外科

キーワード：もやもや病 生活の質 社会的アウトカム 認知機能

1. 研究開始当初の背景

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は、両側の内頸動脈が頭蓋内の終末部において狭窄する、原因不明の疾患である。日本全国のもやもや病認定患者数は1万人以上にのぼる。発症年齢により、小児期発症(就学前後)と成人発症(30~40歳台)の2つのタイプに大別される。

小児もやもや病のほとんどは、脳梗塞や一過性脳虚血発作などの脳虚血症状で発症する。1970年代以降、もやもや病に対する外科的治療として、頭蓋内外血行再建術が確立された。その標準術式として最初に考案された中大脳動脈領域への血行再建術(浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術)は、一過性脳虚血発作軽減や脳梗塞再発予防に有効であることが示されている。一方、小児期に中大脳動脈領域の血行再建術を施行され、日常生活動作には支障がないにも関わらず、学習困難や就職困難に苦しむ患者が一定の割合で存在することが明らかとなり、前大脳動脈領域の脳血流不足に起因する古典的および社会的認知の障害がその原因として示唆されている。

内頸動脈終末部は、前大脳動脈と中大脳動脈の分岐部に相当するため、本症では一般に、この両者が灌流する領域に脳血流低下を生じる。前大脳動脈の灌流領域や、前・中大脳動脈の境界灌流領域には、認知処理機能を有する前頭連合野が含まれる。前頭連合野は、遂行機能、ワーキングメモリ、注意、同時処理、注意・概念の転換など、様々な認知処理機能に関わるとされる。

小児に施行可能な認知機能評価法は一般に限られており、小児もやもや病の認知機能・学習障害に関しては不明な点も多い。また、小児もやもや病における古典的認知や社会的認知の障害特性や、前頭葉血流低下と認知処理機能との関連は、十分に明らかとなっていない。さらに、小児もやもや病の認知機能・学習障害に対する効果的介入についても、十分に研究されていない。

2. 研究の目的

本研究は以下の2つの目的を有する。

- (1) 小児もやもや病の成人後の長期予後とそれに影響する要因を文献レビューにより明らかにする。
- (2) 小児もやもや病の古典的認知・社会認知の障害特性について、神経心理学的検査や画像検査に基づいて類型化し、特定の領域の血流低下との関連や、前(後)大脳動脈追加血行再建・作業療法的治療などの介入の効果等の解析を通じて、小児もやもや病における学習障害の要因や効果的な介入法を明らかにし、小児もやもや病の成人後の長期予後の改善に資する。

3. 研究の方法

- (1) 小児もやもや病の成人後の長期予後に関する文献レビュー

PubMedより小児もやもや病の長期予後に関する文献を検索し、遅発性脳卒中の発生と成人後の社会的予後に焦点を当ててレビューを行う。

- (2) 小児もやもや病の古典的認知・社会認知障害特性と効果的介入法についての研究

対象者

17才以下の当科に入院歴のあるもやもや病患者で、知能・心理学的検査が施行されていない例、脳梗塞や頭蓋内出血により、著しい麻痺や失語症を有している例、脳腫瘍やダウン症等、認知機能に影響しうる基礎疾患を合併している例は除く。

研究デザイン

後ろ向き・前向き観察研究

介入内容

以下の通常診療の範囲内で行われる介入について評価を行う。

- (i) 前(後)大脳動脈領域追加血行再建術
- (ii) 患児認知特性に基づいた作業療法的介入

測定項目

- (i) 性別・発症年齢・発症様式・血圧等のベースライン要因
- (ii) 麻痺・言語障害、一過性脳虚血発作頻度等の神経症候
- (iii) MRI画像上の脳梗塞の有無とその部位
- (iv) 脳血管撮影所見(鈴木分類7、後大脳動脈病変の有無等)
- (v) 術前・術後の脳血流 SPECT: 解剖学的正規化を用いて、関心領域を脳血管支配(前・中・後大脳動脈等)や機能解剖(背外側部・内側面・眼窩面)等に基づいて分類・設定し、画像解析ソフトを用いて関心領域とリファレンス領域との比、術前後の血流増加比を算出する。
- (vi) 術前および術後の認知処理機能: Das-Naglieri Cognitive Assessment System (DN-CAS)等の認知評価尺度の合計得点およびその下位尺度得点
- (vii) 術前および術後の知能検査: Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition (WISC-IV)等の合計得点およびその下位尺度得点
- (viii) 血行再建術の詳細(術式・回数・周術期合併症の有無等)
- (ix) 術後フォローアップ中の脳血管イベント(一過性脳虚血発作頻度や脳梗塞発症等)

測定スケジュール:

当科で採用している治療プロトコルに準じ、入院時、術後3ヶ月、約1年後、約2年後に測定を行う。

解析の概要

- (i) 主要評価項目：DN-CAS等の認知評価尺度の合計得点、術前後のDN-CAS等の認知評価尺度の合計得点の差
- (ii) 副次的評価項目：DN-CAS等の認知評価尺度の下位尺度得点、術前後のDN-CAS等の認知評価尺度の下位尺度得点の差

4. 研究成果

- (1) 小児もやもや病の成人後の長期予後に関する文献レビュー

成人後の遅発性脳血管イベント

血行再建術は、脳虚血症状再発を長期にわたり予防することが可能である。過去の長期追跡研究によると、血行再建術を受けた93-98%の小児患者で最終的に一過性脳虚血発作が消失している。脳梗塞の再発も稀であり、その頻度は0-6.3%である。

当初虚血型であったもやもや病患者に de novo intracranial hemorrhage が生じる、いわゆる「出血転化」は、成人後に生じる特異な現象である。この現象は、アジア人種のデータに基づくかぎり、脳梗塞再発よりも長期的には深刻な問題である。頭蓋内出血はもやもや病の予後をもっとも悪化させる因子であり、しばしば致命的となる。このような「出血転化」の発生率は、著者らのデータによると年間0.30%であり、遅発性脳梗塞の発生率よりも高い(下図)。しかしながら、この「出血転化」の発生率(0.3%/年)は、無症候の成人もやもや病の自然歴における de novo hemorrhage の発生率(2-3%/年)と比べると極めて低く、小児期におけるバイパス手術が、将来の脳出血予防(一次予防)にも寄与している可能性も示唆される。それでもなお、この「出血転化」のリスクが年齢とともに上昇するとすれば、長期的にはそのリスクを看過することはできない。

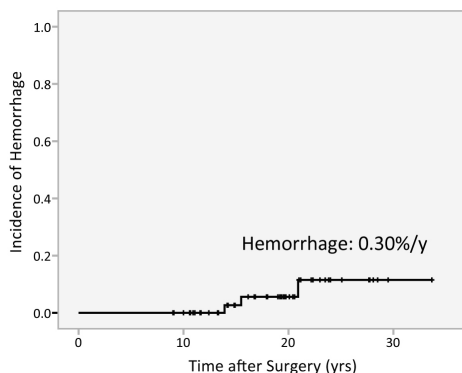


図1. 遅発性出血性イベントのKaplan Meier 曲線

最近のデータは、「出血転化」のリスクが成人後に上昇するという仮説を支持してい

る。追跡期間が10年を超える研究では、追跡期間10年未満の研究に比べて、より多くの遅発性出血性イベント(「出血転化」)が生じている。著者らのデータにおいても、全ての出血性イベントは術後10年以上経過した後生じており(図1)、他の超長期追跡研究も同様の結果を報告している。「出血転化」は20才代以降に生じる傾向があり、このことは出血発症もやもや病の有病割合が20才以降に増加するという疫学的事実に一致する。

前項で述べたような、成人後の「出血転化」に関する近年の知見に基づけば、もやもや病患児は、血行再建術後10年以降も、注意深いフォローが必要と考えられる。10年以下の追跡結果は、「出血転化」のリスクを過小評価する可能性がある。特に女性患者においては、妊娠の前のどこかのタイミングで、妊娠・分娩中の頭蓋内出血リスク評価の目的で検査を行うことが勧められるかもしれない。もっとも、既にもやもや病と診断されている大多数の女性患者では、慎重な管理下において一般に安全な出産が可能と考えられている。

抗血小板剤はしばしば、小児もやもや病における内科的治療や周術期管理の一つとして用いられるが、これらの薬剤の出血性副作用を考慮すると、成人期に達する前に可能であれば中止するほうが望ましいと思われる。著者らのデータによると、92%の患児で、成人までに抗血小板剤を中止することが可能であった。動脈硬化のリスク因子の管理、特に高血圧の治療も、「出血転化」を防ぐ上で重要である。もやもや病では腎動脈狭窄を合併することがあり、小児患者でも腎血管性高血圧を呈することがある。

「出血転化」の機序については、まだ明らかでない点も多い。著者らが経験した「出血転化」の2例においては、出血前の脳血管撮影において、バイパスの良好な開存にもかかわらず、脈絡叢動脈や視床穿通枝からの側副路の残存が認められた。出血発症もやもや病に関する近年の研究では、これらの側副路はいわゆる「もやもや血管」よりも高い出血リスクを有することが示されている。「出血転化」に関する血管構築上のリスク要因に注目したさらなる研究が必要と思われる。

成人後の社会的アウトカム

血行再建術により、ほとんどの小児患者が、自立した日常生活を送ることが可能になっている。しかしその一方で、10-20%の患者で思春期以降になんらかの社会適応困難を生じることが、最近の研究により明らかとなりつつある。Nakashimaらは、約10%の患者が知的障害によって、社会や学校での生活に困難を有することを報告した。Miyamotoらは質問票に基づいた研究により、13.3%の患者が軽微な知的遅滞により自立した社会生活を送ることが困難であったと報告している(た

だし、この研究は小児・成人の両者を含んでいる。Phiらは、質問票を用いた長期追跡研究を行い、最終的に大学へ入学した小児患者は80%であり、62%の患者が就職できたと報告している。しかし、彼らは同時に、20%の回答者は彼らの治療アウトカムに満足していなかったと報告している。著者らの研究でも、小児患者の17.9%が、成人後に就学・就職上の社会適応困難に直面していることが明らかとなった。

社会的・機能的予後に関するいくつかのリスク因子が、今日までに報告されている。これらのうち、「術前から存在する神経学的症状」「術前から存在する脳梗塞」「後大脳動脈の閉塞性病変」「小開頭による間接バイパス」が、多変量解析を用いた研究により同定されたリスク因子である。「術前から存在する神経学的症状」「術前から存在する脳梗塞」は、社会的予後不良に関わる、恐らく最も強力な要因である。一方最近の研究は、梗塞を有さない一過性脳虚血型の患者であっても、特定の認知障害を有する可能性があることを示している。成人患者に関するいくつかの研究が、この所見を支持している。Karzmarkらは、脳梗塞のないもやもや病患者においても、前頭葉機能の一つである遂行機能が障害されることを示した。著者らの研究でも、脳に梗塞や出血などの病変がほとんどないにもかかわらず社会適応困難を有する患者においては、前頭葉機能評価タスクのいくつかが有意な低値を示した。Nakagawaraらは、[123I]-iomazenil single photon emission computed tomography (イオマゼニルSPECT)で検出される皮質神経細胞減少が、高次脳機能障害を有するもやもや病患者の前頭葉で認められることを示した。

これらの結果は、小児期から長期間持続する前頭葉の虚血も、認知機能障害の原因となり、その結果成人後の社会的予後不良につながる、という理にかなった仮説を導く。しかし、この仮説はまだ証明されていない。

社会的予後不良に関連する、すでに分かっているリスク因子を取り除くことは、(全てのリスク因子が修正できるわけではないにしても)理にかなったアプローチである。発症年齢が低いこと(特に3才以下)や、後大脳動脈の閉塞性病変は、直接的な修正可能要因ではないが、これらを有する小児患者は将来の社会予後不良ハイリスク群であり、早期の外科的介入のindicatorと考えられる。

Kurodaらは、前頭部を含む大きな開頭を用いた直接血行再建が、良好な知的予後に関連することを報告した。前大脳動脈により灌流される前頭葉領域を標的とした血行再建術は、社会予後を改善させるための魅力的なアプローチであるが、その根拠は必ずしも明らかではない。前大脳動脈領域を標的としたいくつかの血行再建手技が報告されており、それらは、前・中大脳動脈領域に同時に間接血行再建を行うもの、中大脳動脈領域と前

大脳動脈領域にそれぞれ直接と間接血行再建を同時に行うもの(あるいはその逆)、前・中大脳動脈領域に同時に直接血行再建を行うもの、従来のSTA-MCA anastomosisの後に、追加で前大脳動脈領域に直接血行再建を行うもの、の四型に分類される。これらのケースシリーズ研究に含まれる症例数は比較的少ないため、前大脳動脈領域血行再建についての適応や最適な手技に関するエビデンスは存在しない。

(2) 小児もやもや病の古典的認知・社会認知障害特性と効果的介入 認知処理機能特性に関する研究

32例の小児もやもや病患者(平均8.4歳、女児22例)に対するベースラインのWISC-IV全検査IQおよび下位項目スコアを評価し、標準得点より有意に低下している項目は認められなかった(下表)。いずれの項目も、梗塞のある例では、ない例と比べ有意なスコアの低下がみられた。

表1. WISC ベースライン得点

全検査	言語理解	知覚推理	ワーキングメモリ	処理速度
98.1	100.3	97.1	99.4	94.4

同対象例におけるDN-CASの全得点および下位項目のスコアは下の通りであり、標準得点より有意に低下している項目はなかった。脳梗塞のある例では、ない例と比べ、プランニングを除く全項目で有意なスコアの低下がみられた。

表2. DN-CAS ベースライン得点

全検査	プランニング	同時処理	注意	継時処理
103.5	102.6	103.6	104.0	99.7

このうち、現在までに7例で血行再建術前後の変化を検討し、WISC全検査IQは術後に改善する傾向が認められた(術前91.0、術後99.7、 $p=0.067$)。

小児もやもや病の認知障害特性の類型化や特定領域の血流低下との関連、血行再建後の改善の解析については、対象例が予定されたサンプルサイズに達しておらず、今後研究を継続し検討を行う予定である。

認知・学習障害を有する患児への作業療法的介入の検討

脳梗塞や頭蓋内出血、脳血流の低下を背景とした認知機能の問題により、日常生活や、学業困難を認める症例や、四肢の感覚運動機能障害により日常生活や、学業困難を認める症例を対象として、困難となっている日常生活動作や学習課題のトレーニング、障害されていない機能を用いたストラテジーの獲得、生活環境や学校環境の調整等の児の障害特性に応じた作業療法的教育支援と、必要に応じて、保護者・教育機関担当者とのカンファレンスを行い、情報共有を行った(図2)。

これらの介入の有効性については今後症例を重ねて検討を行う予定であるが、症例レ


ベルでの有効性が認められている。

④ 高次脳機能評価		DN-CAS	
WISC-IV			
全検査(FSIQ)	78	全検査	63
言語理解指標(VCI)	97	プランニング	70
知覚推理指標(PRI)	71	同時処理	78
ワーキングメモリ指標(WMI)	63	注意	81
処理速度指標(PSI)	94	継次処理	60

VCI・PSIに比べ、PRI・WMIに有意な低下を認める(有意水準0.05)。長い言語指示の理解や、計算課題に困難さを認めた。

⑤ カンファレンス、情報提供書の送付(就学後)

- ・評価結果やリハビリ状況の伝達
- ・学校での生活状況に合わせた支援方法の確認



学校生活状況	支援方法
<ul style="list-style-type: none"> ・言語説明が多くなると理解が難しい、 ・書字が困難。 →模写で練習している、 ・計算が難しい、 ・くくる、名札をつけるなどの巧緻動作が困難。 	<ul style="list-style-type: none"> ・言語説明は端的に区切る、 ・作業手順を思い出しやすい視覚的手がかりを与える、 ・計算は具体物を用いて段階的に伝えていく、 ・巧緻動作は視覚確認しやすい位置で行う、部分ごとに分けて教える、

図2. 作業療法的介入の例

外科的介入(前・後大脳動脈領域血行再建)の検証

小児もやもや病の社会適応上の原因として、前述のとおり前大脳動脈領域の脳血流低下や梗塞に伴う認知障害が示唆されている。また、小児例で合併しやすい後大脳動脈の狭窄性病変が、成人後の社会適応困難の独立危険因子であることも、近年明らかとなっている。このような背景のもと、当科では近年、中大脳動脈領域への血行再建後、前大脳動脈領域あるいは後大脳動脈領域の血流増加が不十分であるもやもや病患者に対して、追加治療としての前/後大脳動脈領域血行再建を積極的に施行しており、その中期成績を検証した。前/後大脳動脈領域追加血行再建26手技のうち、17手技では直接バイパス手技が可能であり、全例で良好な吻合開存が得られた。26手技中の周術期合併症はなく、術前後で有意な血流増加が認められたが、間接バイパス単一手技よりも、直接バイパスを含む複合バイパス手技で血流増加比が高い傾向にあった(図3)。

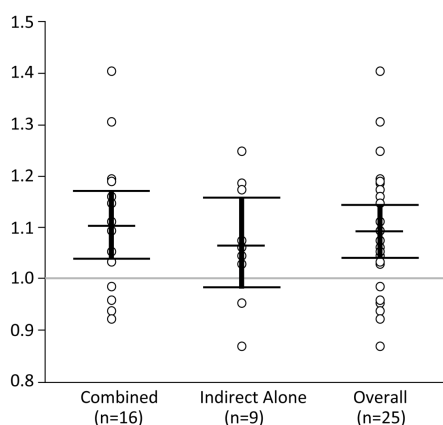


図3. 前・後大脳動脈領域への追加血行再建前後の血流増加比

以上より、小児もやもや病に対する前あるいは後大脳動脈領域への直接血行再建の安全性が検証され、有効な血流改善効果が示された。今後は、これらの外科的介入が認知処理機能改善に有効かどうかを検証する研究を継続して行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S, Late Cerebrovascular Events and Social Outcome after Adolescence: Long-term Outcome of Pediatric Moyamoya Disease, *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 査読有, 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2176/nmc.ra.2018-0026.

〔学会発表〕(計5件)

舟木健史, 高橋淳, 宮本享, 小児もやもや病に対する直接血行再建: 特に前・後大脳動脈領域への直接血行再建手技について, 第45回日本小児神経外科学会, 2017年6月3日, 神戸国際会議場(シンポジウム)

舟木健史, 高橋淳, 宮本享, 小児もやもや病の成人後の遅発性脳血管イベントおよび社会的予後, 第36回The Mt. Fuji Workshop on CVD, 2017年8月26日, 大阪国際会議場(シンポジウム)

舟木健史, 高橋淳, 高木康志, 吉田和道, 菊池隆幸, 峰晴陽平, 山尾幸広, 小松克也, 宮本享, 小児もやもや病に対する後大脳動脈領域への血行再建, 日本脳神経外科学会第76回学術総会, 2017年10月13日, 名古屋国際会議場(口演)

草野佑介, 加藤野百合, 入江望美, 田畑阿美, 舟木健史, 小児もやもや病患者の高次脳機能障害に対する支援, 第51回日本作業療法学会, 2017年9月23日, 東京国際フォーラム(ポスター)

加藤野百合, 草野佑介, 舟木健史, 三河内章子, 松田秀一, 就学前後の学校との連携が有効であった脳梗塞後の小児もやもや病の一例, 第51回日本作業療法学会, 2017年9月23日, 東京国際フォーラム(ポスター)

〔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〕

ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

舟木 健史 (FUNAKI, Takeshi)

京都大学大学院・医学研究科・脳神経外科・助教

研究者番号： 70555094

(2)研究協力者

宮本 享 (MIYAMOTO, Susumu)

京都大学大学院・医学研究科・脳神経外科・教授

研究者番号： 70239440

高橋 淳 (TAKAHASHI, Jun)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・教授

研究者番号： 90551408

高木 康志 (TAKAGI, Yasushi)

京都大学 (-2016)、徳島大学 (2017)

研究者番号： 40312227