

研究計画書

「小児もやもや病に対する血行再建術後に
進行する脳萎縮の実態と臨床的意義の解明」

病院名・所属部署 埼玉医科大学総合医療センター・脳神経外科

申請者氏名 大宅 宗一

研究計画書

1. 研究の名称

小児もやもや病に対する血行再建術後に進行する脳萎縮の実態と臨床的意義の解明

2. 研究組織について

① 基盤研究施設

埼玉医科大学総合医療センター 脳神経外科

役割：データ収集と解析

研究責任者：脳神経外科 医師 教授 大宅 宗一

研究実施者：脳神経内科 医師 助教 齊藤 徹

連絡先

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

埼玉医科大学総合医療センター

担当 脳神経外科 教授 大宅 宗一

TEL：049-228-3671（直通）

（平日 10 時～15 時）

② 共同研究施設

国立成育医療研究センター 脳神経外科

役割：データ提供

研究責任者 診療部長 荻原 英樹

住所：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

電話：03-3416-0181, FAX: 03-3416-2222

埼玉県立小児医療センター 脳神経外科

役割：データ提供

研究責任者 科長 栗原 淳

住所：〒330-8777 埼玉県さいたま市中央区新都心 1 番地 2

電話：048-601-2200, FAX: 0498-601-2201

岩手医科大学 医歯薬総合研究所

超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

役割 データ解析

研究責任者 准教授 山下 典生

住所：〒028-3694 岩手県紫波郡矢巾町医大通り 1-1-1

電話：019-651-5111

3. 研究の背景・意義と目的

症候性の小児もやもや病は、適切な外科治療を行うことにより一般に予後は良好であると考えられている[2, 3]。しかし、成人例とは異なり外科治療後も高次脳機能の発達が続く小児もやもや患者の治療成績は、一過性脳虚血発作（TIA）の消失や脳卒中再発率の低下のみで判断することはできない。外科治療後も知能発達障害が生じ、就学が困難になったり社会への適応障害が認められたりするといった発育や発達に関連した小児もやもや患者特有の長期的な問題が指摘されている[1, 4]。しかし、どのような患者でこうした長期的な問題のリスクが高いのか、そして治療手段はあるのか、などに関しては明らかになっていない。

われわれは小児もやもや病患者を長期経過観察するなかで、血行再建術後も新たな脳梗塞などが生じていないにもかかわらず画像上の脳萎縮が進行する患者の存在に着目した。この無症候とわれわれが従来考えていた脳萎縮の臨床的意義と、それが小児もやもや病患者の生活に及ぼす影響に関して検討することとした。

4. 研究方法

4-1. 研究デザイン

後方視的疫学観察研究（介入なし、侵襲なし）

4-2. 被験者の選定

選択基準：当院並びに共同研究期間において、2011年1月1日から2021年6月30日の間に外科治療が行われた16才以下の小児もやもや病患者を対象とする。外科治療は両側ないしは片側に対する脳血行再建術とし、術後1年以上のMRIによる経過観察が完了している症例とする。

除外基準：術後のMRIによる経過観察が1年未満の症例、保護者の同意が得られない症例、は除外する。

4-3. 収集するデータと解析方法

以下に具体的な収集情報と評価項目を列挙する。

- ・基本データ＝施設名称、研究対象者識別コード（各機関の診療用IDとは別に、匿名化後の当院におけるデータ識別用に付与する）、年齢、性別
- ・術前患者データ＝発症年齢、発症形態（梗塞/出血/一過性脳虚血発作/てんかん/他）、基礎疾患の有無と内容、術前後の神経学的所見（Japan Coma Scale [JCS]および麻痺の状態）、術前後のmodified Rankin Scale (mRS)、術前6か月以内に確認されている新規梗塞あるいは症候の出現・増悪
- ・手術法＝手術法（直接血行再建術/間接血行再建術/複合血行再建術）、直接血行再建術の場合は吻合血管数、周術期合併症（症候性梗塞・麻痺、てんかん、過灌流症候群、および無症候性の画像上の梗塞、創部関連合併症[再手術や入院延長を必要としたもの]）
- ・術後患者データ＝術後1年の時点および最終診察時における、神経学的所見（Japan Coma

Scale [JCS]および麻痺の状態)、mRS、難治性頭痛（日常的な鎮痛薬内服や学校の欠席を要するもの）の有無、一過性脳虚血発作の有無、就学状況（通常学級/支援学級）

- ・画像データ＝術前および術後のMRI（3T、MRA 元画像[time of flight 法]、術後MRIは経年変化を追跡するためおよそ1年の間隔が空いているもの全てを収集する）、術前および術後の脳血流に関する核医学検査が施行されていればその全て（核種および定性・定量の違いを問わない）。なお、外来受診などの月が患者の都合などで多少ずれることは当然あり得るため、各追跡時の±3か月の誤差は許容する。

以上の画像検査より、バイパス開存の有無と本数、MRI上の陳旧性脳梗塞の有無、術前periventricular anastomosisの有無、術後のperiventricular anastomosisの状況（消失/残存）、術後脳血流核医学検査上の改善の有無を評価する。

MRIにおける脳萎縮の定量評価は、脳体積解析の代表的手法として確立しているVoxel-based morphometryの技術を利用し測定する[5]。MRI画像は当院における匿名化の後に共同研究機関である岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場MRI診断・病態研究部門へ供与され、解析が行われる。

4-4. 主要評価項目

- ・一過性脳虚血発作の有無
- ・難治性頭痛の有無
- ・通常学級での就学の可否
- ・上記3項目と、各追跡時脳萎縮の定量評価の関連

4-5. 副次評価項目

- ・年齢、術前6か月以内の症状の不安定性、手術法、術後合併症、術後核医学検査上の血流評価、と脳萎縮の関連

4-6. 統計解析の方法

術前と術後の各MRI施行時期（1年後、2年度、3年後・・・）における脳萎縮の進行の有無を術前との比で比較し、上記主要評価項目における群間に比の平均に差があるかをt検定にて評価する。

また脳萎縮の有無に関連する因子として年齢、術前6か月以内の症状の不安定性、手術法、術後合併症、術後核医学検査上の血流評価との関連を多変量解析にて検討する。

5. 研究期間

研究期間：自機関の長の実施許可日～2024年12月31日

研究対象者の期間：2011年1月1日～2021年6月30日

参照する診療録の期間：2011年1月1日～2022年6月30日

6. 予定症例数

全体80例、当院20例

7. 研究の実施場所

当院脳神経外科と各共同研究施設

8. 被験者の選択基準・除外基準

選択基準：当院並びに共同研究期間において、2011年1月1日から2021年6月30日の間に外科治療が行われた16才以下の小児もやもや病患者を対象とする。外科治療は両側ないしは片側に対する脳血行再建術とし、術後1年以上のMRIによる経過観察が完了している症例とする。

除外基準：術後のMRIによる経過観察が1年未満の症例、保護者の同意が得られない症例、は除外する。

9. 研究の科学的合理性の根拠

小児もやもや病患者の就学状況や社会活動の改善はきわめて重要な課題である。血行再建術がこれらを改善するとする報告はあるが、外科治療後も10%が知能低下により学校・社会生活が困難であったり[4]、社会への適応障害が17.9%に見られたり[1]、さらに改善が望まれる。本研究により長期経過観察中に生じる脳萎縮の臨床的意義とその機序が明らかになれば、これらの決して予後が良好といえない患者群の治療成績の改善に繋がる可能性があり、本研究には科学的な合理性があると考えられる。

10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

研究内容を総合医療センター研究倫理委員会ホームページに掲載し、代諾者からの問い合わせに適切に対処する。また、共同研究施設では各施設の基準に従って公開する。

11. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い かかる状況は本研究においては想定されない。

12. 個人情報の取扱いについて

個人情報保護には万全の注意を払い、その保護に際して関連する法律を遵守する。

基盤研究機関において治療を受けた患者に関しては、各被験者に対して個人情報とは無関係の研究番号を附して管理し、どの被験者の情報かが直ちに判別できないように匿名化を行う。一方で、被験者を識別することができるよう対応表を作成する。

共同研究機関では、各被験者に対して個人情報とは無関係の研究対象者識別コードを附して管理し、どの被験者の情報かが直ちに判別できないように匿名化を行ったうえで、被験者を識別することができるよう対応表を作成し本研究に関与しない各共同研究機関における管理者が適切に管理する。基盤研究機関へは、この対応表は提供されない。基盤研究機関では、共同研究機関から提供された研究対象者識別コード付きデータに、改めて研究番号を附して管理し、その対応表を作成する。基盤研究機関に集積されたデータは埼玉医科大学総合医療センター脳神経外科医師勤務室内のインターネットと接続していないパソコンに保存し、同医師勤務室内の鍵の

かかる書類棚の中に保管する。研究の中止または終了後少なくとも5年間、あるいは研究結果発表後3年が経過した日までのどちらか遅い期日まで保存する。データを廃棄する場合には、シュレッダーやデータ消去ソフト等で機械的・電子的に復元不可能な形に処理した後に廃棄する。基盤研究施設における個人情報管理者は脳神経外科講師 花北俊哉医師である。

1 3. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身 に対する不快な状態

13.1. 研究対象者の負担とリスク、及びそれらを最小化する方策

本研究は既存情報を利用する観察研究であり、主に予測されるリスクは個人情報の漏洩に伴うものである。解析に用いられるデータは匿名化され厳重に管理される。個人情報漏洩のリスクを最小化するため、上記の管理方法により個人情報保護についての対策を行う。

13.2. 研究対象者の利益及び研究がもたらす利益

本研究は診療の実態を把握するものであり、診療内容には介入しない。また症例を同定されないようプライバシーの保護がはかられている。介入等を行わず、匿名化された既存データのみによる研究のため、研究対象者に対する危険は極めて小さいと考えられる。本研究から得られた知見は、登録された患者個人への直接的な恩恵はないものの、今後の小児もやもや患者の診療に役立つことが期待される。

13.3. 負担とリスク、利益の総合評価

本研究がもたらす総体としての利益は、本研究に伴う負担とリスクを正当化するものであると考えている。

1 4. 試料の取扱いについて

本研究では試料を取り扱わない。

1 5. 病院長および各共同研究機関の長への報告内容及び方法

- ①研究責任者は、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合であって、研究の継続に影響を与えられようとするものを得た場合には、遅滞なく、病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- ②研究責任者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- ③研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究倫理委員会及び病院長に文書にて報告する。
- ④研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。）したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく研究倫理委員会及び病院長に文書にて報告する。

1 6. 利益相反について

本研究は特定の企業の支援を受けずに行われている。本研究成果が特定の企業の利益になる可能性は現時点では想定されない。

17. 研究に関する情報の公開の方法

研究責任者は、研究終了後、研究対象者の個人情報保護に措置を講じた上で、遅滞なく研究結果を医学雑誌等に公表する。

18. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

埼玉医科大学総合医療センター

脳神経外科 医師 教授 大宅宗一

埼玉医科大学総合医療センター 脳神経外科

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

TEL/FAX: 049-228-3671

もしくは、各共同研究施設の責任者に連絡する。

19. 費用負担及び謝礼について

参加登録者の費用負担、あるいは参加登録者への謝礼、は存在しない。

20. 健康被害や有害事象への対応

健康被害や有害事象は想定されない。

21. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

本研究により長期経過観察中に生じる脳萎縮の臨床的意義とその機序が明らかになれば、これらの決して予後が良好といえない患者群の治療成績の改善に繋がる可能性があり、本研究には科学的な合理性があると考えられる。

22. 知的財産権について

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、学校法人埼玉医科大学および共同研究施設に帰属する。具体的な取扱いや配分は協議して決定する。被験者に知的財産権は帰属しない。

23. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継が得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取扱い

該当しない。

24. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法

該当しない。

25. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特

定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

本研究で得られた情報を、将来新たに計画・実施される医学系研究に利用する研究が計画された場合は、その研究遂行とデータ利用の可否に関して、当院では研究倫理委員会において、共同研究機関では自機関の長より、二次利用することについてそれぞれ許可を受ける。

26. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行う研究においてモニタリング（研究責任者が行う）及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順 侵襲なし、介入なし、のため、該当しない。

27. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について（ICRwebは一年以内のもの、APRINの受講も必須）
研究責任者の大宅宗一、研究実施者の齊藤徹、ともに受講済みである。

○参考文献

1. Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Miyamoto S (2013) Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease. J Neurosurg Pediatrics 12:626–32. doi: 10.3171/2013.9.peds13111
2. Fung L-WE, Thompson D, Ganesan V (2005) Revascularisation surgery for paediatric moyamoya: a review of the literature. Child's Nerv Syst 21:358–364. doi: 10.1007/s00381-004-1118-9
3. Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, Abe H (1997) Effects of Surgical Revascularization on Outcome of Patients With Pediatric Moyamoya Disease. Stroke 28:1170–1173. doi: 10.1161/01.str.28.6.1170
4. Nakashima H, Meguro T, Kawada S, Hirotsune N, Ohmoto T (1997) Long-term results of surgically treated Moyamoya disease. Clin Neurol Neurosur 99:S156–S161. doi: 10.1016/s0303-8467(97)00056-5
5. Yamashita F (2016) MRI 構造画像を用いた Voxel-based morphometry. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY