

Pediatric Arterial Ischemic Stroke

石黒 友也

Tomoya Ishiguro

大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科

Department of Neuro-intervention, Osaka City General Hospital

Key word: arterial ischemic stroke, pediatric, and arteriopathy

【はじめに】

小児脳梗塞 (pediatric arterial ischemic stroke (AIS)) に関しては 2012 年の NNAC で一度取り上げている。しかしその後、前向き研究の結果がいくつか報告されたこと、小児脳梗塞の主要な原因の 1 つである arteriopathy に関して新たな知見が得られてきていること、また治療方針に関して 2019 年に AHA/ASA から新たな statement が出ていることなどから、これらを中心に改めて概説を行う。

【疫学、臨床症状】

生後 29 以降から 15 歳までの小児脳梗塞の発症率は 10 万人に対して年間 1-2 人である。5 歳以下、特に 2 歳以下の乳幼児期に発症する頻度が高く、性差はないか男児にやや多い^{4,6,16)}。梗塞は前方循環系に認められることが多く^{6,8,15)}、成人と同様に突然の片麻痺、言語障害などの局所神経症状を呈するが、他に意識変容、行動異常、頭痛、嘔吐などの非特異的症状や痙攣で発症することも少なくない。頭痛、嘔吐は 6 歳以上の年長児に多く、逆に痙攣は 1 歳以下で多く認められる^{6,7,16)}。このような小児脳梗塞と同様の症状を呈しうる疾患、具体的には偏頭痛、てんかん、低血糖、mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)などは鑑別を常に行う必要がある^{7,15)}。

【原因・危険因子】

2012 年 NNAC の proceeding で小児脳梗塞の原因・危険因子として arteriopathy, 心疾患, 感染, 凝固異常, 急性期および慢性の頭頸部疾患や全身疾患などを挙げた。その後、同年に International Pediatric Stroke Study (IPSS) が小児脳梗塞の分類として Childhood AIS Standardized Classification and Diagnostic Evaluation (CASCADE) criteria を提唱した²⁾。これは小児脳梗塞を原因となる病変の部位で 7 つに大きく分類し (primary classification), 次いで危険因子や基礎疾患などの有無 (secondary classification) を評価するものであるが、実際の臨床に使用するには複雑すぎる。現時点で小児脳梗塞の分類で定まったものはないが、私は arteriopathy による脳梗塞とそれ以外の原因による脳梗塞と大きく 2 つに分け、それぞれの subtype を見ていく形が理解しやすいと考えている (Table)。ただし小児脳梗塞の原因は必ずしも 1 つに特定できるわけではなく、複数の危険因子を認める場合もあること、また逆に 6-33% では危険因子が 1 つも見つからないことがあることも知っておかなくてはならない^{6,7,8,15,16)}。

1) Arteriopathy による脳梗塞

Arteriopathy とは脳動脈に狭窄、壁不正、閉塞、解離、仮性動脈瘤などの異常をきたしている状態で、小児脳梗塞の原因・危険因子のうち 50% 前後を占める^{4,6,7,15)}。Arteriopathy には focal cerebral arteriopathy (FCA), 動脈解離、もやもや病/もやもや症候群、血管炎などが含まれ、発症早期ではこれらの鑑別が困難な場合もある^{5,25)}。Arteriopathy による脳梗塞の特徴の 1 つとして、それ以外の原因による脳梗塞よりも再発率が高いことが挙げられ、発症から 1 年以内の再発率は FCA で 19-25%, 動脈解離で 6.7%, もやもや病/もやもや症候群で 32-35% である^{7,10)}。

1-a) FCA

FCAは過去に transient cerebral arteriopathy (TCA)と呼ばれた病態も含んでおり、典型的には局所的な狭窄または閉塞が片側の内頸動脈遠位部や中大脳動脈・前大脳動脈の近位部に生じる。狭窄は発症早期には進行を認めることがあるが、半年から1年後には進行しなくなり、逆に改善・消失することがある^{7,17)}。FCAはarteriopathyのうち約20%を占め、好発年齢は5-15歳の学童期である^{6,25)}。その病態は完全には解明されていないが、ウイルスなどの感染または感染後に血管炎が局所に生じた focal vasculitisの可能性が示唆されている^{7,17)}。このことは過去に水痘帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus)感染後1年以内に発症する postvaricella arteriopathyでも考察されていたが¹³⁾、近年では inflammatory biomarker や MRI を用いて示されている。2010年以降、FCAに限らず小児脳梗塞で inflammatory biomarker の上昇を認めることが注目され^{1,3,18)}、2016年には北米を中心とした多施設共同研究である VIPS study (Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke)から、急性期の高感度 CRP (high-sensitivity C-reactive protein)と血清アミロイド A (serum amyloid A)の上昇はarteriopathyによる脳梗塞の再発の危険性が優位に高くなることと狭窄の進行を示す傾向があることが示されている⁹⁾。一方、MRIでは3テスラ装置の普及により頭蓋内での vessel wall imaging が臨床の現場で撮影可能となり、2017年には Stenceらが小児脳梗塞16例 (arteriopathy 14例 (内FCA 10例)、心原性1例、その他1例)に対して vessel wall imaging を撮影し、12例 (内FCA 9例)で主幹動脈狭窄部の血管壁の強い増強効果を示し、12例中10例 (内FCA 8例)で狭窄の進行を認めたことを報告している。彼らは血管壁の強い増強効果は炎症を示している可能性があり、それが狭窄の進行につながっているのではないかと考察している²⁴⁾。その他に Dlaminiらは vessel wall imaging での増強効果のパターン (concentric or eccentric)によって小児脳梗塞の原因の鑑別に役立つ可能性があることを示唆している⁵⁾。上述の通りFCAでは発症早期に狭窄の進行を認めることがあり、そのような例では再発の危険性が高いため^{7,24)}、他の病態よりもより短期間での画像フォローを行った方がよいと考えられる。

1-b) 動脈解離

動脈解離はarteriopathyの13-20%に認められ、FCAよりやや低年齢の11歳までに多く、また男児に多い傾向がある^{6,7,25)}。頭頸部の外傷を契機とすることが多く、解離は前方循環系と後方循環系、頭蓋内と頭蓋外のいずれの動脈にも起こりうる。小児脳梗塞の中で後方循環系の頻度が最も高い(約46%)のが動脈解離であるので²⁵⁾、後方循環系の梗塞の場合は動脈解離を常に念頭に置くべきである。頭蓋外では特に第1-2頸椎レベルの椎骨動脈が好発部位である。FCAよりも血管閉塞まで至る頻度が高く、したがって梗塞もFCAよりも広範囲になることが多い^{8,25)}。小児の動脈解離は成人例と異なり、頭痛や頸部痛を伴うことは少なく、軽微な外傷によっても起こるのが特徴である^{7,8)}。また基礎疾患として Ehlers-Danlos 症候群などの結合組織疾患の存在を疑う必要もある⁷⁾。

1-c) もやもや病/もやもや症候群

もやもや病/もやもや症候群はarteriopathyの8-27%に認められ、FCAより低年齢の4-7歳が好発年齢である^{6,25)}。他の病態による脳梗塞より一過性脳虚血発作や無症候性脳梗塞を合併する頻度が高い⁷⁾。もやもや病は内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部の進行性の狭窄・閉塞を特徴とし、代償性に脳底部で細かい側副血行路が発達している。多くは両側性であるが、片側性のこともある。日本や韓国などの東アジアに頻度が高い疾患で、家族歴を10-15%に認める¹¹⁾。神経線維腫1型、ダウン症候群、sickle cell disease、ACTA2 遺伝子変異、Alagille 症候群、William 症候群といった遺伝性疾患や甲状腺機能亢進症、頭部放射線照射後などではもやもや病と同様の血管構築を示すことがあり、これらはもやもや症候群(または類もやもや病)と呼ばれる^{7,8,25)}。もやもや病の感受性遺伝子として第17染色体にある ring finger protein 213 (*RNF213*)が同定されており、もやもや病では70%以上で*RNF213*変異を認め^{11,14)}、もやもや症候群でも頻度は低くなるが認められる^{20,22)}。もやもや病/もやもや症候群の病因は明らかではないが、Komiyamaは狭窄・閉塞性変化が発生学的に神経堤細胞由来の血管に限局していることから、頭部における神経堤症 (cephalic neurocristopathy)の概念を提唱しており、*RNF213*を含めた遺伝性因子だけではなく、エピジェネティクス、環境因子が関与して発症する可能性を示している¹²⁾。

1-d) 血管炎

血管炎は primary と secondary とに分けられ、前者はいわゆる childhood primary angitis of the central nervous system (cPACNS)で、基礎疾患がなく脳血管に炎症をきたしたものである。後者は頭蓋内感染症、全身の血管炎（高安病など）、膠原血管病、コカインなどの薬物、悪性腫瘍などが原因で生じる⁸⁾。障害を受けた血管のサイズによって large, medium, small vessel に分類され、Large/medium vessel type では成人例と異なり、主幹動脈の近位部に片側性、多発性の狭窄を認めることが多い。小児では非進行性の経過をたどることが多く、FCA と一連の疾患群である可能性がある^{7,17)}。Small vessel type は血管撮影を含めた画像検査で変化を指摘出来ないことがあり、その場合には確定診断を得るために脳生検が必要となる^{8,17)}。cPACNS (特に large/medium type) と FCA は最初の診断時では鑑別が困難な場合が多いが、頭痛や発熱、意識変容、気分障害などの臨床症状や CRP (C-reactive protein) や血沈などの炎症反応の経過を見て診断を行う^{7,8,17)}。特に炎症反応の高値が発症から 1 ヶ月以上遷延する場合は血管炎を疑う⁷⁾。

1-e) その他

Fabry 病や PHACE 症候群などの遺伝性または症候群に伴った arteriopathy や fibromuscular dysplasia (FMD)などが含まれる。

2) Arteriopathy 以外の原因による脳梗塞

Arteriopathy 以外には心疾患や血栓性素因 (thrombophilia)が挙げられ、いずれも主要な原因・危険因子の 1 つである。

2-a) 心疾患

心疾患に伴う心原性脳塞栓症は小児脳梗塞の 10-30% を占め、好発年齢は 0-3 歳とより低年齢で発症することが多い^{4,6,7,8,25)}。Arteriopathy による脳梗塞と異なり、多くの症例で複数の血管領域に脳梗塞（塞栓症）を来すことが特徴の 1 つとして挙げられる^{7,25)}。他に arteriopathy による脳梗塞では急性期は症状の動揺が見られることが多いのに対して、心原性脳塞栓症では発症が急激で、短時間で症状が完成してしまうことも特徴である⁷⁾。原因となる心疾患には Fallot 四徴症や先天性心筋症、左室低形成症候群などの先天性心疾患だけでなく、心筋症、人工弁、心臓手術、心臓カテーテルなどの後天性心疾患も原因となる。それ以外に感染性心内膜炎からの敗血症性塞栓症や心房中隔欠損を介した奇異性塞栓症もある^{6,7,8)}。不整脈や卵円孔開存は危険因子の 1 つと考えられているが、小児脳梗塞との因果関係は明らかではない⁷⁾。再発率は 5-8% で^{6,10)}、arteriopathy による脳梗塞よりも少ない。頻度は少ないものの小児期に奇異性脳塞栓症を起こしうる他の疾患として、肺動静脈瘻を合併しうる遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)) も知っておかなくてはならない。

2-b) 血栓性素因

血栓性素因とは遺伝性または後天的な要因によって過凝固になっている状態で、脳梗塞の発症に直接関与しているかどうかは不明であるが、他の原因・危険因子を有する場合に発症の trigger となっている可能性がある。小児脳梗塞の 13-50% に認められる危険因子で、全年齢層に差がなく認められる^{6,7,8,15)}。遺伝性の要因には protein C 欠損症、protein S 欠損症、アンチトロンビン III 欠損症、第 V 因子ライデン変異、高リポ蛋白血症、プロトロンビン遺伝子変異、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子異常などがある。一方、後天的な要因には抗リン脂質抗体症候群や全身性エリテマトーデス、播種性血管内凝固症候群、悪性腫瘍、経口避妊薬の内服などが挙げられる^{6,7,8)}。抗リン脂質抗体は、小児ではウイルス感染後に一過性に陽性を示すことがあるため、12 週間後に再検する必要がある⁷⁾。

2-c) その他

鉄欠乏性貧血、ショックなどがある。

【治療】

Ishiguro T

小児脳梗塞の治療でランダム化比較試験によるエビデンスレベルが高いものは sickle cell disease に対する輸血療法のみである。2019年にAHA/ASAから新たな治療指針⁷⁾が発表されたが、これも2000年代に出された3つのガイドライン(UK, Chest, AHA)^{19,21,23)}と同様に非ランダム化比較試験を集積した結果や成人での治療, expert consensusに基づいて作成されている。したがって大まかな治療方針は示されているものの、実際にどのような治療法を選択するかは症例毎に検討する必要がある。

小児脳梗塞の病態は多岐に渡っているが、急性期治療で共通しているのは血糖値の正常化(140-180mg/dl)、低血糖(<60mg/dl)を避ける、発熱コントロール(38°C以下)、血圧コントロールといった全身管理を行うことで、これは以前のガイドラインも同様である。それ以外には痙攣のコントロールも重要である。急性期の抗血栓療法に関して2019年AHA/ASA statementでは、抗凝固療法は低分子または未分化ヘパリンを、抗血小板療法はアスピリン(3-5mg/kg/day)を推奨している。心原性脳塞栓症が明らかな場合や血栓性素因を有する場合、また血栓症の既往がある場合には抗凝固療法を開始し、慢性期は未分化ヘパリンまたはワルファリン内服による抗凝固療法を最低3-6か月、基礎疾患によってはそれ以上継続することを勧めている。なお成人で使用されている直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulants (DOAC))に関しては、小児脳梗塞の再発予防に対する有効性、安全性を示した研究はないため現時点では使用すべきではない。それら以外の場合は抗血小板療法が選択され、少なくとも2年間は継続する⁷⁾。しかし小児脳梗塞では来院時に病態を把握するのは困難な場合が多く、その際には抗凝固療法と抗血小板療法の選択に明確な基準はない。実際、2019年AHA/ASA statementでも病態が分からない場合は抗凝固療法または抗血小板療法のどちらかで開始し、原因・危険因子が分かった時点でより適切な方を使用するとある⁷⁾。ちなみに2008年のAHAガイドラインにはそのような場合にどちらを使用するかの記事はなく²³⁾、UKガイドラインでは抗血小板療法で²¹⁾、Chestガイドラインでは抗凝固療法で開始するとしている¹⁹⁾。また過去のガイドラインではいずれも動脈解離(特に頭蓋外)の急性期には抗凝固療法を推奨していたが^{19,21,23)}、2019年AHA/ASA statementでは急性期、慢性期ともにどちらを使用すべきか明言されていない⁷⁾。FCA、特に進行性の症例に対するステロイド療法についても現時点で投与量、安全性、効果に関して一定の見解がないため、症例毎に検討する必要がある。

2019年AHA/ASA statementの最大の特徴は超急性期の再開通療法に関する点である。以前のガイドラインではtissue plasminogen activator 静注による血栓溶解療法(IV t-PA)、血管内治療による血栓回収療法のいずれも小児脳梗塞に対して安全性、有効性は確立されておらず行うべきではないとされていたが、今回は病態によっては再開通療法を考慮してもよい症例があることを認めている。以前より改善はしているものの小児脳梗塞症例がIV t-PAの適応時間内に受診する機会は少ないため、血栓回収療法により期待が寄せられている。ただし施行する条件として、重篤な神経症状を認める症例で、MR angiography または CT angiography で主幹動脈閉塞が確認され、大腿動脈穿刺が困難でなく、小児脳梗塞の expert が治療方針を決定し、成人の血栓回収術だけでなく小児の脳血管内治療に熟達した術者がいる施設で行うべきとしている⁷⁾。現実的には年長児以上で心臓疾患の既往があり、心原性脳塞栓症が強く示唆される症例が対象となり、それ以外に対しては安易に行うべきではない。

【おわりに】

小児脳梗塞は成人とは異なる原因・危険因子や病態をもち、また年齢によってもそれらは異なっている。発症時に原因・危険因子がすべて判明するわけではなく、したがって治療は病歴や臨床症状などから症例毎に判断しなくてはならない。小児脳梗塞全体で発症から1年以内の再発率は約12%であるが、その半数近くは発症から1ヵ月以内に認められる^{6,7,10)}。小児では成人と比べて神経機能の回復は比較的良いが、それでも運動機能障害や高次脳機能障害などの後遺症を約70%の症例に認める^{6,7)}。このような障害は患児および家族のその後の生活スタイルを大きく変えてしまうため、それに対する社会的なサポートも重要となる。

参考文献

1. Bernard TJ, Fenton LZ, Apkon SD, et al: Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in childhood-onset arterial ischemic stroke. J Pediatr 156: 651-656, 2010

2. Bernard TJ, Manco-Johnson MJ, Lo W, et al: Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke* 43: 371-377, 2012
3. Buerki SE, Grandgiard D, Datta AN, et al; Swiss Neuropediatric Stroke Registry Study Group: Inflammatory markers in pediatric stroke: An attempt to better understanding the pathophysiology. *Eur J Pediatr Neurol* 20: 252-260, 2016
4. Chiang KL, Cheng CY: Epidemiology, risk factors and characteristics of pediatric stroke: a nationwide population-based study. *QJM* 111: 445-454, 2018
5. Dlamini N, Yau I, Muthusami P, et al: Arterial wall imaging in pediatric stroke. *Stroke* 49: 891-898, 2018
6. deVeber GA, Kirton A, Booth FA, et al: Epidemiology and outcome of arterial ischemic stroke in children: the Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatr Neurol* 69: 58-70, 2017
7. Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al: Management of stroke in neonates and children. a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 50: e51-e96, 2019
8. Friedman N: Pediatric stroke: past, present, future. *Advances in Pediatrics* 56: 271-299, 2009
9. Fullerton HJ, deVeber GA, Hills NK, et al; VIPS investigators: Inflammatory biomarkers in childhood arterial ischemic stroke: correlates of stroke cause and recurrence. *Stroke* 47: 2221-2228, 2016
10. Fullerton HJ, Wintermark M, Hills NK, et al; VIPS Investigators: Risk of recurrent arterial ischemic stroke in childhood: A prospective international study. *Stroke* 47: 53-59, 2016
11. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al: A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet.* 56: 34-40, 2011
12. Komiyama M: Moyamoya disease is a vascular form of neurocrinopathy: disease of the embryologic cephalic neural crest. *Child Nerv Syst* 33: 567-568, 2017
13. Lanthier S, Armstrong D, Domi T, et al: Post-varicella arteriopathy of childhood. Natural history of vascular stenosis. *Neurology* 64: 660-663, 2005
14. Liu W, Morito D, Takashima S, et al: Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *Plos One* 6: e22542, 2011
15. Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, et al: Arterial ischemic stroke risk factors: the international pediatric stroke study. *Ann Neurol* 69: 130-140, 2011
16. Mallick AA, Ganesan V, Kirkham FJ, et al: Childhood arterial ischemic stroke incidence, presenting features and risk factors: A prospective population-based study. *Neurology* 13: 35-43, 2014
17. Mineyko A, Krton A: Mechanisms of pediatric cerebral arteriopathy: An inflammatory debate. *Pediatr Neurol* 48: 14-23, 2013
18. Mineyko A, Narendran A, Fritzier ML, et al: Inflammatory biomarkers of pediatric focal cerebral arteriopathy. *Neurology* 79: 1406-1408, 2012
19. Monagle P, Chalmers E, Chan A, et al: Antithrombotic therapy in neonates and children: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guideline (8th edition). *Chest* 133: 887S-968S, 2008
20. Morimoto T, Mineharu Y, Kobayashi H, et al: Significant association of the RNF213 p.R4810K polymorphism with quasi-moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 11: 2632-2636, 2016
21. Paediatric Stroke Working Group: Stroke in childhood: clinical guidelines for diagnosis, management and rehabilitation. London, Royal College of Physicians of London, 2004, 25-30
22. Phi JH, Choi JW, Seong MW, Kim T, Moon YJ, Lee J, Koh EJ, Ryu SK, Kang TH, Bang JS, Oh CW, Park SS, Lee JY, Wang KC, Kim SK: Association between moyamoya syndrome and the RNF 213 c.14576G>A variant in patients with neurofibromatosis Type 1. *J Neurosurg Pediatr* 17: 717-722, 2016
23. Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al: Management of stroke in infants and children: A scientific statement from a special writing group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular disease in the Young. *Stroke* 39: 2644-2691, 2008

24. Stence NV, Pabst LL, Hollatz AL, et al: Predicting progression of intracranial arteriopathies in childhood stroke with vessel wall imaging. *Stroke* 48: 2274-2277, 2017
25. Wintermark M, Hills NK, deVeber GA, et al: Clinical and imaging characteristics of arteriopathy subtypes in children with arterial ischemic stroke: results of the VIPS study. *AJNR Am J Neuroradiol* 38: 2172-2179, 2017

Table. Classification of pediatric arterial ischemic stroke

Category	Subtype	
arteriopathic AIS	focal cerebral arteriopathy	
	arterial dissection	
	MMD/MMS	MMS; NF1, Down syndrome, Sickle cell disease, ACTA2 mutation, Alagille syndrome, William syndrome, Graves' disease, postcranial irradiation, etc
	vasculitis (primary, secondary)	primary; cPACNS secondary; meningitis, encephalitis, systemic vasculitis, connective tissue disease, drug, malignancy, etc
	others	Fabry disease, PHACE syndrome, FMD, etc
nonarteriopathic AIS	cardioembolism	congenital; congenital heart disease, cardiomyopathy, etc
		acquired; cardiomyopathy, procedure-related events, prosthetic valve, etc
		others; endocarditis, PFO, arrhythmia, etc
	thrombophilia	inherited; protein C deficiency, protein S deficiency, antithrombin III deficiency, factor V Leiden mutation, elevated lipoprotein, prothrombin gene mutation, MTHFR mutation, etc acquired; APS, SLE, DIC, malignancy, oral contraceptive, etc
others	iron deficiency anemia, shock. etc	

AIS: arterial ischemic stroke, APS: antiphospholipid antibody syndrome, cPACNS: childhood primary angitis of the central nervous system, DIC: disseminated intravascular coagulation, FMD: fibromuscular dysplasia, MMD: moyamoya disease, MMS: moyamoya syndrome, MTHFR: methyltetrahydrofolate reductase, NF1: neurofibromatosis type1, PFO: patent foramen ovale, SLE: systemic lupus erythematosus