

主な改正点(1994年)

I. 診断の手引き 2.

「ただし」以下の文章を加え、診断の手段として磁気共鳴画像(MRI)と磁気共鳴血管撮影(MRA)を新たに加えた。従来、診断には脳血管撮影が必須であったが、MRI・MRAの進歩により通常の脳血管撮影なしで診断が可能となった。通常の脳血管撮影は比較的侵襲の強い検査であるが、MRI・MRAは非侵襲的な検査法であり、これにより診断が下せるならば、患者にとっては大きな福音となる。しかし、MRI・MRAによる診断はすべての症例で可能ではなく、これにより確定診断ができない場合は、依然として通常の脳血管撮影が必要である。

研究班は数年来この問題に取り組んできたが、MRI・MRAによる診断を導入してよいと判断し、診断基準を改定した。ただし、MRI・MRAによる診断を導入するにあたり、「MRI・MRAによる画像診断のための指針」を作成した。

II. 診断の手引き 3.

他の基礎疾患に伴う類似の血管病変を本症と区別するため、除外すべき基礎疾患として新たに自己免疫疾患を加え列挙した。

III. 概要の 1. 概念

平成2年全国調査による推定患者総数を記載した。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班「難病20年の歩み－難病の研究成果に関する調査報告書、1994年3月」参照。

IV. 概要の 4. 治療

最近の治療法に準じて改正した。

ウィリス動脈輪閉塞症の概要(1994年)

1. 概念

ウィリス動脈輪閉塞症は、日本人に多発する原因不明の脳血管疾患であり、脳血管撮影で異常血管網を認めることからモヤモヤ病ともいわれる。

発症の年齢分布は二峰性を示し、5歳を中心とする高い山と30～40歳を中心とする低い山を認める。前者を若年型、後者を成人型と区別している。

若年型はウィリス動脈輪の狭窄や閉塞による病態であり、成人型は主として若年過程に生じた副血行路の破綻による出血である。

患者数は全国で約3,300人(平成2年全国調査推定)である。

2. 症状

若年型は脳の虚血による神経症状をもって始まるものが多く、意識障害、脱力発作、四肢麻痺、痙攣などが突発する。このような虚血発作はその後継続して生ずる場合と、停止する場合がある。悪化する症例では精神機能障害、知能低下、失語、全盲などに至る場合がある。

成人例は頭蓋内出血による脳卒中発作の形で発症することが多く、出血部位に応じて意識障害、運動麻痺、言語障害、精神症状などを呈する。残りは若年型と同様、脳虚血発作の形で発病する。死亡例の約半数が出血例である。

3. 診断

脳血管撮影で、以下の特徴的所見を有す。

- 1) 頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。
- 2) その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。
- 3) これらの所見が両側性にある。

従来、診断には通常の脳血管撮影が必須であったが、磁気共鳴画像(MRI)と磁気共鳴血管撮影(MRA)が発達して、通常の脳血管撮影なしに診断できる症例が生じてきた。ただし、MRI・MRAによる診断に疑義のある場合は、なお通常の血管撮影が必須である。

4. 治療

虚血・出血発作の急性期には、気道確保と血圧維持、脳圧亢進対策、痙攣抑制、呼吸器および尿路感染防止などの対症療法を行う。虚血発作に対しては、脳循環代謝などを評価し、必要に応じて外科的血行再建術を行うことが多い(特に小児例)。後遺症に対してはリハビリテーションを行う。

ウィリス動脈輪閉塞症診断の手引き(1994年)

1.

- 1) イ) 発症年齢は各層にわたるが、若年者に多く、また女性に多い傾向がある。孤発例が多いが、ときに家族性に発生することもある。
ロ) 症状および経過については、無症状(偶然発見)のものから、一過性のもの、および固定神経症状を呈するものなど軽重・多岐にわたっている。
ハ) 小児例では脳虚血症状を、成人例では頭蓋内出血症状を主体とするものが多い。
- 2) 小児例では片麻痺、単麻痺、感覚異常、不随意運動、頭痛、痙攣などが反復発作的に出現し、ときに病側が左右交代して現れることがある。さらに知能低下や固定神経症状を呈するものもある。成人例のように出血発作をきたすことはまれである。
- 3) 成人例では小児例同様の症状を呈するものもあるが、多くは脳室内、クモ膜下腔、あるいは脳内出血で突然発症する。これらは多くは軽快し、あるいは固定神経症状を残すが、なかには重症となり、死亡するものもある。

2. 診断上、脳血管撮影は必須であり、少なくとも次の所見がある。

- 1) 頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。
- 2) その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。
- 3) これらの所見が両側性にある。

ただし、磁気共鳴画像(MRI)と磁気共鳴血管撮影(MRA)により「MRI・MRAによる画像診断のための指針」の1)～3)のすべてを満たしうる場合は、通常の血管撮影は省いてよい。(「MRI・MRAによる画像診断のための指針」を参照のこと)

3. 本症は原因不明の疾患であり、下記の特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外する。
動脈硬化、自己免疫疾患、髄膜炎、脳腫瘍、ダウン症候群、レックリングハウゼン病、頭部外傷、頭部放射線照射など
4. 診断の参考となる病理学的所見
 - 1) 内頸動脈終末部を中心とする動脈の内膜肥厚と、それによる内腔狭窄ないし閉塞が、通常両側性に認められる。ときに肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともある。
 - 2) 前・中大脳動脈、後大脳動脈などウィリス動脈輪を構成する諸動脈に、しばしば内膜の線維性肥厚、内弾性板の屈曲、中膜の菲薄化を伴う種々の程度の狭窄ないし閉塞が認められる。
 - 3) ウィリス動脈輪を中心として多数の小血管(穿通枝および吻合枝)がみられる。
 - 4) しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。

診断の基準

1. に述べられている事項を参考として、下記のごとく分類する。なお脳血管撮影を行わず剖検を行ったものについては、4.を参考として別途に検討する。

[1. 確実例]

2. のすべての条件および3.を満たすもの。

ただし、小児では一側に2.の1)、2)を満たし、他側の内頸動脈終末部付近にも狭窄の所見が明らかにあるものを含む。

[2. 疑い例]

2.および3.のうち、2.の3)の条件のみを満たさないもの。

MRI・MRA(Magnetic Resonance Imaging・Angiography) による画像診断のための指針(1994年)

1. 磁気共鳴画像(MRI)と磁気共鳴血管撮影(MRA)により、通常の脳血管撮影における診断基準に照らして、下記のすべての項目を満たしうる場合は通常の脳血管撮影は省いてもよい。
 - 1) MRAで頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。
 - 2) MRAで大脳基底核部に異常血管網がみられる。
注) 2') MRI上、大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかなflow voidを認める場合、異常血管網と判定してよい。
 - 3) 1)と2)の所見が両側性にある。
2. 撮像法など
 - 1) 磁場強度は1.0 tesla以上の機種を用いることが望ましい。
 - 2) MRA撮像法は特に規定しない。
 - 3) 磁場強度・撮像法・造影剤の使用の有無などの情報をウィリス動脈輪閉塞症臨床調査個人票に記入すること。
 - 4) 撮像条件により病変の過大・過小評価が起り疑陽性病変が得られる可能性があるため、確診例のみを提出すること。
3. 成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、MRI・MRAのみでの診断は小児例を対象とすることが望ましい。
4. MRI・MRAのみで診断した場合は、特定疾患治療研究事業に申請するときに、確定診断用のコピーフィルムを審査のため提出すること。

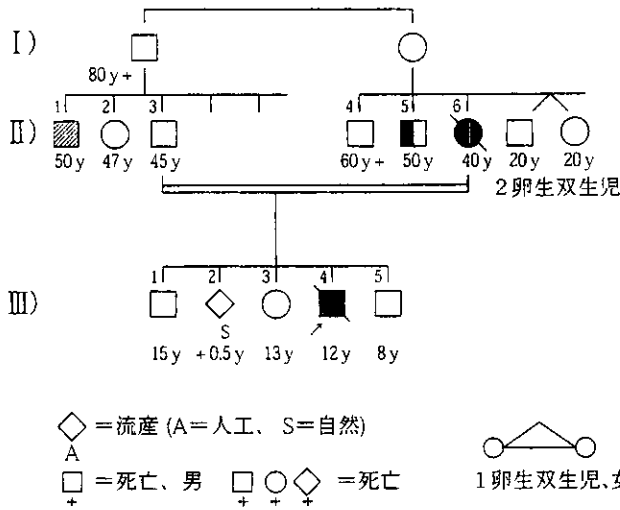
VI. ウィリス動脈輪閉塞症 調査カード記載要項及び調査カード

登録カード 登録番号欄は記入しないで下さい。

年はすべて西暦でご記入下さい。

B. 家系資料

④ 家系図 下記の要項に従って下さい。



1. 男は□、女は○、性不明者は◇、幼死者は小さな記号、双生児は縦線の根元を共通にする。
2. 父母とその同胞、本人とその同胞を出生順に左から記載し、判るかぎり下に年齢をそえる。死亡年齢には+を加える。
3. 父母の世代はI、本人の世代はIIとしてある。患者に子供がある場合はIII世代に記入する。必要なら各世代で左から順に個体番号を付ける。
4. 患者は黒くぬり、両側CAGで診断が確認されていれば、左図の、II-6、III-4のように\で貫通する。
5. 片側CAGにて確認済の場合II-5のように示す。
 (■ 患者右側CAGにて確認済)
 (■ " 左側 ")
6. 本症の症状があり、未確認のものはII-1のように斜線で示す。
7. 他にも患者があれば、本票の本人には/を付する。
8. 両親の近親婚があれば、二重の横線を用いて左図の例のように関係を図示する。
9. 他の記号を用いるときは、その意味が判るように定義を示す。

⑤ 家族内発症例の詳細の記入例

	個体番号	年齢	性	CAG	HLA検査
例1)	I-6	40才	♀	両側確認	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>
臨床	23才時 てんかん発作で発症				
例2)	母方祖母	30才	♀	不明	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>
臨床	30才時 原因不明の脳出血で死亡				

E. 初診または入院時までの再発作と病型の推移

- ・脳症状の欄では、大脳半球の左右をcheckして下さい。
- ・5回以上の再発作がある場合は、コメント欄に発作の回数や症状を御記入下さい。(H項では3回以上)
- ・その他の症状の場合は、その他の欄に症状を記入し、病型欄には7.と御記入下さい。

G. 脳血管造影所見

カードのgradingに相当しない場合、あるいは微妙な造影所見の変化などはコメント欄に御記入下さい。

Follow-upカード 登録カードに準じて御記入下さい。

※今年度の診断基準の見直しに伴いMRI、MRAの所見を調査カードに記入して頂きます。

登録番号

ウィリス動脈輪閉塞症 調査カード (登録カード)

班員/研究協力者名:

④ [] の欄には直接文字で御記入下さい。(年は西暦で)
その他の箇所は [] のように check して下さい。

病院名 [] 科名 []
カルテ番号 [] 記入医師名 []
(フリガナ) [] 性別 男 女
患者氏名 []
生年月日 西暦 明治 大正 昭和 [] 年 [] 月 [] 日
現住所 []
本籍 []

初発日時 西暦 [] 年 [] 月 [] 日頃
[] 才頃
初診あるいは入院の日時 [] 年 [] 月 [] 日
調査票記入日時 [] 年 [] 月 [] 日

A. 診断

ウィリス動脈輪閉塞症 確診 疑診

B. 家系資料

- ① 両親の血族結婚の有無について
なし あり 不明
- ② 血族結婚「あり」の場合の詳細
[] (㊦いとご結婚)
- ③ 家系内発症
なし あり 不明
- ④ 家系図 (㊦記入要項 参照)
初診時聴取 調査カード記入時再聴取

i) 父方 [] 母方 []
ii) 本人とその同胞 []
iii) 子供がいれば記入

⑤ 家族内発症例で上図の成員は個体番号、その他の人は本人からみた続柄を用いて記入要項㊦のように記入して下さい。

個体番号 [] 年齢 [] 性 [] CAG [] HLA検査
なし あり

臨床 []

個体番号 [] 年齢 [] 性 [] CAG [] HLA検査
なし あり

臨床 []

⑥ その他のコメント []

C. 全身合併症

	なし	あり	不明
① 頸頭動脈FMD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
② 脳動脈瘤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③ AV malformation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
④ 腎動脈異常	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤ 神経線維腫	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑥ その他	[]		

D. 初発症状

	なし	軽度	重度	不明
① 運動障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
② 意識障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③ 頭痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
④ けいれん	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤ 精神症状	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑥ 言語障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑦ 感覚障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑧ 不随意運動	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑨ 知能低下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑩ 視力障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑪ 視野障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

E. 初診または入院時までの再発作と病型の推移

	日	時	病型	脳症状			
				左	右	両	不明
初発時	[]	[]	[]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2回目	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
3回目	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
4回目	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

※5回以上の場合は右欄にコメントして下さい。 []

㊦ 病型欄には下記の病型分類の数字を御記入下さい。

1. 出血型 2. てんかん型 3. 梗塞型 4. TIA 型
5. TIA 頻発型 (1ヶ月に2回以上) 6. 無症状型
7. その他 [] 8. 不明

③ 負荷試験による変化：以下の1～3までのいずれかを選び□内に記入。

1. 変化なし	2. 血流量増加	3. 血流量減少
皮質		大脳半球
F P T O		全体
左 □ □ □ □		左 □ □
右 □ □ □ □		右 □ □
白質		基底核
F P T O		
左 □ □ □ □		
右 □ □ □ □		

外科的治療術後

(I) 検査の有無 なし □ あり □ 不明 □

(II) 検査ありの場合

① 日時 □年 □月 □日

② 種類

1. ¹³³ Xe吸入法	□	
2. SPECT	□	核種 □
3. Xe-CT	□	
4. PET	□	核種 □
5. その他	□	検査名 □

(III) 検査結果：以下の1～5までのいずれかを選び□内に記入。

1. 増加 2. 正常 3. 減少 4. Misery Perfusion
5. Luxury Perfusion

皮質		大脳半球
F P T O		全体
左 □ □ □ □		左 □ □
右 □ □ □ □		右 □ □
白質		基底核
F P T O		
左 □ □ □ □		
右 □ □ □ □		

(IV) 負荷試験

① なし □ あり □ 不明 □

② 種類

1. 高血圧	□
2. 低血圧	□
3. 血管拡張術	□
(1. CO ₂ 2. Diamox 3. Ca拮抗薬 4. その他) □	
4. 過呼吸	□
5. その他	□

③ 負荷試験による変化：以下の1～3までのいずれかを選び□内に記入。

1. 変化なし	2. 血流量増加	3. 血流量減少
皮質		大脳半球
F P T O		全体
左 □ □ □ □		左 □ □
右 □ □ □ □		右 □ □
白質		基底核
F P T O		
左 □ □ □ □		
右 □ □ □ □		

K. 治療

(I) 内科的治療に関して

	なし	あり	不明
① 血管拡張剤	□	□	□
② 脳圧降下剤	□	□	□
③ 抗線維素溶解剤	□	□	□
④ 線維素溶解剤	□	□	□
⑤ 血小板凝固阻止剤	□	□	□
⑥ 抗けいれん剤	□	□	□
⑦ ステロイド剤	□	□	□

(II) 外科的治療に関して

① STA-MCA吻合術

手術日
左 なし □ あり □ □年 □月 □日

合併症があればその内容

なし □ あり □

右 なし □ あり □ □年 □月 □日

合併症があればその内容

なし □ あり □

② その他の血行再建術 □

手術日
左 なし □ あり □ □年 □月 □日

合併症があればその内容

なし □ あり □

右 なし □ あり □ □年 □月 □日

合併症があればその内容

なし □ あり □

③ 頸部交感神経切除術

手術日
左 なし □ あり □ □年 □月 □日 合併症

右 なし □ あり □ □年 □月 □日 合併症

④ 脳室ドレナージ

なし □ あり □ □年 □月 □日 合併症

⑤ シャント術

なし □ あり □ □年 □月 □日 合併症

⑥ 血腫除去術

なし □ あり □ □年 □月 □日 合併症

⑦ その他 □

L. 入院後調査票記入時までの再発作と病型の推移

なし 日 時 病型 脳症状
 左 右 両 不明
 1回目 年 月 日頃
 2回目 年 月 日頃

コメント

④ 症型欄には下記の病型分類の数字を御記入下さい。

1. 出血型 2. てんかん型 3. 梗塞型 4. TIA型
 5. TIA頻発型(1ヶ月に2回以上) 6. 無症状型
 7. その他 8. 不明

M. 調査票記入時における症状

	なし	軽度	重度	不明
① 運動障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
② 意識障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③ 頭痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
④ けいれん	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤ 精神症状	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑥ 言語障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑦ 感覚障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑧ 不随意運動	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑨ 知能低下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑩ 視力障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑪ 視野障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

N. 調査票記入時における転帰

(I) 日常生活動作(ADL)の状態

④ 小児の場合は()中を参考にして御記入下さい。

- ① 後遺症なく全く健康
 ② 軽度の障害があっても仕事可能(軽度の知能障害, 麻痺のみ)
 ③ 自力で日常生活可能(中等度の知能障害~麻痺, 歩行可)
 ④ 一部要介助 ⑤ 全面介助
 ⑥ 植物状態 ⑦ 死亡 ⑧ 不明

(II) 死亡の場合

- ① 死亡時年齢 才
 ② 剖検の有無 なし あり 不明
 ③ 死亡の原因 不明

O. MR検査

(I) 検査の有無 MRI なし あり 不明

MRA なし あり 不明

(II) 検査日 MRI 年 月 日

MRA 年 月 日

(III) MR機種 磁場強度 MRI Tesla

MRA

MRI所見

(I) CTに追加所見 左 あり なし
 右 あり なし
 (II) 追加病変 左 梗塞 出血 その他
 右 梗塞 出血 その他
 (III) 病変部位 左 F P T O
 その他
 右 F P T O
 その他
 (IV) 基底角部の flow void 左 あり なし 不明確
 右 あり なし 不明確

MRA所見

(I) MRA撮像法 2D-TOF 3D-TOF
 Phase Contrast その他
 (II) マトリックス x
 (III) 内頸動脈終末部 左 正常 狭窄 閉塞
 右 正常 狭窄 閉塞
 (IV) 中大脳動脈 左 正常 狭窄 閉塞
 右 正常 狭窄 閉塞
 (V) 前大脳動脈 左 正常 狭窄 閉塞
 右 正常 狭窄 閉塞
 (VI) もやもや血管 左 なし ethmoidal
 basal vault
 右 なし ethmoidal
 basal vault
 (VII) 外頸動脈側副血行路の描出
 左 あり なし
 右 あり なし
 (VIII) 病期診断 左 可能 不可能
 右 可能 不可能
 (IX) 病期
 左 正常 1 2 3 4 5 6期
 右 正常 1 2 3 4 5 6期

P. コメント

④ 調査票に check しにくいような事項がありましたら御記入下さい。

登録番号

ウィリス動脈輪閉塞症 調査カード (Follow-upカード)

班員/研究協力者名:

① 〇の欄には直接文字で御記入下さい。(年は西暦で)
その他の箇所は□のようにcheckして下さい。

病院名, 科名, カルテ番号, 記入医師名, (フリガナ)患者氏名, 性別, 生年月日, 現住所, 調査票記入日時

A. Follow-up 期間

自 年 月 日 至 年 月 日
Follow-up 不能の場合 最終判定日
その理由 年 月 日

B. Follow-up 期間中の再発作と病型の推移

なし □ 日 時 病型 右 左 両 不明
1回目 年 月 日頃 □ □ □ □
2回目 年 月 日頃 □ □ □ □
3回目 年 月 日頃 □ □ □ □
4回目 年 月 日頃 □ □ □ □

コメント

- ② 病型欄には下記の病型分類の数字を御記入下さい。
1. 出血型 2. てんかん型 3. 梗塞型 4. TIA型
5. TIA頻発型(1ヶ月に2回以上) 6. 無症状型
7. その他 8. 不明

C. Follow-up 期間中の脳血管造影所見

なし □
日時 年 月 日 年 月 日
① 正常 □ □ □ □
② carotid fork 末梢部狭小 □ □ □ □
③ 脳内主幹動脈拡張 □ □ □ □
④ 前・中大脳動脈の造影不良+モヤモヤ像 □ □ □ □
⑤ 後大脳動脈の造影不良+モヤモヤ像 □ □ □ □
⑥ 主幹動脈すべての造影不良+モヤモヤ像 □ □ □ □
⑦ 外頸動脈からの副血行路のみ □ □ □ □

D. Follow-up 期間中の脳波検査

(I) 検査の有無 なし □ あり □ 不明 □
(II) 検査ありの場合は、その日時 年 月 日
(III) 所見
① 異常の有無 正常 □ 境界型 □ 異常 □ 不明 □
② re-build upの有無 なし □ あり □ 不明 □
③ spikeの有無 なし □ あり □ 不明 □

E. Follow-up 期間中のCT検査

(I) 検査の有無 なし □ あり □ 不明 □
(II) 単純CT
① 検査日時 年 月 日
② 低吸収域
皮質 皮質下 基底核 その他
F P T O F P T O
左 □ □ □ □ 左 □ □ □ □ 左 □ □ □ □
右 □ □ □ □ 右 □ □ □ □ 右 □ □ □ □
(③ checkは複数でも可。F:前頭葉 P:頭頂葉)
T:側頭葉 O:後頭葉
③ 高吸収域
皮質~皮質下 基底核 側脳室 その他
左 □ □ □ □ 左 □ □ □ □ 左 □ □ □ □
右 □ □ □ □ 右 □ □ □ □ 右 □ □ □ □
(IV) contrast studyを行った場合、その所見
① 検査日時 年 月 日
② 増強効果 なし □ あり □ 不明 □
③ 増強ありの時はその部位

F. 脳血流量測定

(I) 検査の有無 なし □ あり □ 不明 □
(II) 検査ありの場合
(1) 日時 年 月 日
(2) 種類 1. 133Xe吸入法 □
2. SPECT □ 核種 □
3. Xe-CT □
4. PET □ 核種 □
5. その他 □ 検査名 □
(III) 検査結果:以下の1~5までのいずれかを選び□内に記入。
1. 増加 2. 正常 3. 減少
4. Misery Perfusion 5. Luxury Perfusion
皮質 大脳半球 基底核
F P T O 全体
左 □ □ □ □ 左 □ □ □ □
右 □ □ □ □ 右 □ □ □ □
白質 F P T O
左 □ □ □ □ (④F:前頭葉 P:頭頂葉)
右 □ □ □ □ (T:側頭葉 O:後頭葉)
(IV) 負荷試験
(1) なし □ あり □ 不明 □
(2) 種類 1. 高血圧 □
2. 低血圧 □
3. 血管拡張 (1. CO2 2. Diamox 3. Ca拮抗薬 4. その他) □
4. 過呼吸 □
5. その他 □
(3) 負荷試験による変化:以下の1~3までのいずれかを選び□内に記入。
1. 変化なし 2. 血流量増加 3. 血流量減少
皮質 大脳半球 基底核
F P T O 全体
左 □ □ □ □ 左 □ □ □ □
右 □ □ □ □ 右 □ □ □ □
白質 F P T O
左 □ □ □ □
右 □ □ □ □

G. Follow-up 期間中の治療

(I) 内科的治療に関して

	なし	あり	不明
① 血管拡張剤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
② 脳圧降下剤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③ 抗凝固薬溶解剤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
④ 線維素溶解剤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤ 血小板凝固阻止剤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑥ 抗けいれん剤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑦ ステロイド剤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(II) 外科的治療に関して

① STA-MCA 吻合術

手術日
左 なし あり 年 月 日

合併症があればその内容

なし あり

右 なし あり 年 月 日

合併症があればその内容

なし あり

② その他の血行再建術

手術日
左 なし あり 年 月 日

合併症があればその内容

なし あり

右 なし あり 年 月 日

合併症があればその内容

なし あり

③ 頸部交感神経切除術

年月日 合併症
左 なし あり 年 月 日 なし あり

右 なし あり 年 月 日 なし あり

④ 脳室ドレナージ

なし あり 年 月 日 なし あり

⑤ シャント術

なし あり 年 月 日 なし あり

⑥ 血腫除去術

なし あり 年 月 日 なし あり

⑦ その他

(III) 治療の効果

	著効	有効	無効	悪化	不明
① 内科的治療効果	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
② 外科的治療効果	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③ 最も効果のあった治療は	<input type="checkbox"/>				不明 <input type="checkbox"/>

H. Follow-up 最終時の症状

	なし	軽度	重度	不明
① 運動障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
② 意識障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
③ 頭痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
④ けいれん	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑤ 精神障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑥ 言語障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑦ 感覚障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑧ 不随意運動	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑨ 知能低下	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑩ 視力障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
⑪ 視野障害	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

I. Follow-up 最終時の転帰

(I) 日常生活動作 (ADL) の状態

⑧ 小児の場合は () 中を参考に御記入下さい。

- ① 後遺症なく全く健康
- ② 軽度の障害があっても仕事可能 (軽度の知能障害, 麻痺のみ)
- ③ 自力で日常生活可能 (中等度の知能障害~麻痺, 歩行可)
- ④ 一部介助 ⑤ 全面介助
- ⑥ 植物状態 ⑦ 死亡 ⑧ 不明

(II) 死亡の場合

- ① 死亡時年齢 才
- ② 剖検の有無 なし あり 不明
- ③ 死亡の原因 不明

J. MR検査

- (I) 検査の有無 MRI なし あり 不明
MRA なし あり 不明
- (II) 検査日 MRI 年 月 日
MRA 年 月 日
- (III) MR機種 磁場強度 MRI Tesla
MRA

MRI所見

- (I) CTに追加所見 左 あり なし
右 あり なし
- (II) 追加病変 左 梗塞 出血 その他
右 梗塞 出血 その他
- (III) 病変部位 左 F P T O
その他
右 F P T O
その他
- (IV) 基底角部の flow void 左 あり なし 不明確
右 あり なし 不明確

MRA所見

- (I) MRA撮像法 2D-TOF 3D-TOF
 Phase Contrast その他
- (II) マトリックス ×
- (III) 内頸動脈終末部 左 正常 狭窄 閉塞
右 正常 狭窄 閉塞
- (IV) 中大脳動脈 左 正常 狭窄 閉塞
右 正常 狭窄 閉塞
- (V) 前大脳動脈 左 正常 狭窄 閉塞
右 正常 狭窄 閉塞
- (VI) もやもや血管 左 なし ethmoidal
 basal vault
右 なし ethmoidal
 basal vault
- (VII) 外頸動脈側副血行路の描出 左 あり なし
右 あり なし
- (VIII) 病期診断 左 可能 不可能
右 可能 不可能
- (IX) 病期
左 正常 1 2 3 4 5 6期
右 正常 1 2 3 4 5 6期

K. コメント

⑤ 調査票に check しにくいような事項がありましたら (特に MRA 所見) 御記入下さい。

ウィリス動脈輪閉塞症 重症度基準（1998年）

Grade	ADL	知能障害（小児） ^{注）}
Grade.1	後遺症なく健康	知能障害なし
Grade.2	軽度の障害があっても仕事可能 （TIA を認める者，抗凝薬剤服用中 の者もこれに含める）	普通学級へ通学（軽度知能障害）
Grade.3	自力で日常生活可能（歩行可）	特殊学級へ通学（中等度知能障害）
Grade.4	一部要介助	養護学級へ通学（重度知能障害）
Grade.5	全面介助	通学不能（最重度知能障害）

注）小児においては，ADLのほか知能障害の程度も併せて評価し，重症度を判定する．知能障害の程度は，現在就学中の学級により判断する．場合により，知能テスト（Wechsler 知能テスト，津守稲毛式発達テスト，ビネー式知能テストなど）の結果を参考とする．

ウィリス動脈輪閉塞症重症度基準判定のための指針（1998年）

1. ウィリス動脈輪閉塞症では，発症年齢，症状ともに多彩であるが，成人では病型によらず主に ADL によりその重症度を判定する．
2. 現在 TIA を認める者，抗凝薬剤服用中の者 Grade.2 とする．また，TIA 型に関しては，一定の期間をおいて再評価することが望ましい．
3. 小児においては，ADL のほか知能障害の程度も併せて評価し，重症度を判定する．知能障害の程度は，現在通学中の学級により判断する．場合により，知能テストの結果を参考とする（重症度基準の注を参照）．
4. 本疾患における外科的治療は発作予防に重点が置かれるため，重症度が低くても手術適応となりうる．また，療養給付に関し本基準が用いられる場合，手術を行った例に関しては，重症度に関係なく手術費，術後フォローアップ期に要する費用に対し援助すべきである．

厚生科学研究費特定疾患対策研究事業
～ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究～

「出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究」
Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial
プロトコール

(2000年12月15日)

I. 研究目的

出血発症ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の予後に対するEC-IC bypass術の効果および再出血予防効果を明らかにする。

II. 研究対象

脳出血、脳室内出血もしくはくも膜下出血の発作を1年以内に認めたウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）症例。なお、ウィリス動脈輪などの脳主幹動脈に存在する脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血はこれに含まない。

Inclusion criteria

1. 臨床的 criteria

- 1) 初回出血発症時の年齢が18歳以上かつ60歳以下である。
- 2) ADLがほぼ自立している（Modified Rankin disability scale 0,1,2）。
- 3) 1年以内に脳出血、脳室内出血もしくはくも膜下出血の発作を経験している。
- 4) 虚血・出血をふくめ最終発作から1ヶ月以上経過している。
- 5) 出血性発作急性期およびそれに付随する水頭症などの続発的病態に対する治療が終了して1ヶ月以上経過している。

2. 放射線学的 criteria

- 1) CT/MRI 所見：
 - (1) 一血管支配領域にわたるような広汎な脳梗塞巣を認めない。
 - (2) 脳梗塞巣はCT上の contrast enhancement を受けない。
- 2) 血管造影所見：
 - (1) ウィリス動脈輪閉塞症の厚生省診断基準の確実例に基づく血管造影所見を示す。
 - (2) ウィリス動脈輪ないしその近傍の脳主幹動脈に脳動脈瘤を認めない。
（なお、本症特有の脳底部異常血管網いわゆるもやもや血管に存在する動脈瘤様血管拡張所見はこの項に規定する脳動脈瘤に含まない）
- 3) 画像診断委員会が登録に不相当と判断した症例は、検討の対象から除外する。

Exclusion criteria

1. 神経症候が重篤 (Modified Rankin disability scale 3 以上)
2. 動脈硬化性病変および塞栓性病変による内頸動脈の閉塞性病変
3. 悪性腫瘍、心房細動その他塞栓源となるような不整脈、心不全、肝不全、腎不全、呼吸不全
4. 6 ヶ月以内の心筋梗塞、および冠動脈不全
5. 出血時間や凝固時間の延長
6. 空腹時血糖値が 300mg/dl 以上、あるいはインスリン治療を要する耐糖能低下
7. 拡張期血圧 110mmHg以上の高血圧症
8. 過去に EC-IC bypass 術を施行している。
9. 妊娠中である。

Ⅲ. インフォームドコンセント

本研究の実施にあたっては本症出血発症例の病態・治療の現状について十分に説明した上で同意を得ること（いわゆるインフォームドコンセント）が必要である。

なお、インフォームドコンセントは下記の必須項目を満たさなければならない。

1. 各施設の倫理委員会の承認を受け施設内基準に準じている。
2. 同一文面の書面による2つの同意書（施設保存用・患者保存用）を得る。
3. インフォームドコンセントは必ず登録（エントリー）前に得る。

IV. 研究方法

Prospective randomized trial

本研究は出血発症したウイリス動脈輪閉塞症（もやもや病）に対するバイパス手術の適応について randomization を行う前向き無作為振り分け試験である。

1. 後大脳動脈から起始する穿通枝領域（視床・側脳室三角部など）におこった出血症例をP群とし、内頸動脈終末部・前および中大脳動脈近位部から起始する穿通枝領域（レンズ核線条体・側脳室前角・側脳室体部など）におこった出血症例をA群とする。randomization にあたってはA群・P群の含まれる比率が手術群・非手術群の双方でほぼ同数になるようにする。各施設内の2群の症例数もこれに準じる。

なお、側副血行路の発達の仕方によってA群・P群の区別がむずかしい場合もあるので、A群・P群の区別は登録前の画像 key film による eligibility 検討の際に事務局が確認（指定）する。

2. 手術術式の選択については各施設に委ね、各施設でこれまで行われてきた術式により手術を行うが、少なくともその術式の中に STA-MCA anastomosis を行うことが必要である。STA-MCA anastomosis に間接バイパスを付加することは可能であるが、間接バイパスのみの術式は認めない。
3. STA-MCA anastomosisはsingle, double いずれも可とする。high flow bypass や omental graft は認めない。施設における術者は予め事務局に届け出たものに限定する。術者の変更や追加が必要とされる場合は研究事務局に予め届け出る。
4. なお、外科治療は登録後3ヶ月以内に elective staged operation として原則として両側かつ左右別に行う。この期間内の手術回数は問わない。
5. 各施設で内科と外科がペアを組み経過を追跡観察する。術後治療を含む薬物療法は内科医に委ねるか、双方で共同して治療する。出血発作以外に脳虚血症状を併せて呈する症例など例外的な場合を除いて原則として抗血小板製剤や抗凝固製剤は用いない。

登録手順

1. 研究者はインフォームドコンセントの書面による同意書を得る。
2. 「登録時チェックリスト」に記入して、画像key film と共に京都大学大学院医学研究科脳神経外科内 JAM trial 研究事務局へ郵送または電子メール送信する。
JAM trial 研究事務局：京都大学大学院医学研究科脳神経外科内
〒606-8507京都市左京区聖護院川原町54
TEL: 075-751-3459 FAX: 075-752-9501
e-mail: moya@kuhp.kyoto-u.ac.jp
(登録受付は休日を除く月曜～金曜 9:30～17:00)
3. 研究事務局は受取り確認をFAXまたは電子メールで返信する。
4. 研究事務局は「登録時チェックリスト」および画像 key film により eligibility を確認し、eligibility と出血部位（A群・P群）の確認（指定）についてFAXで返信する。

5. 研究者はインフォームドコンセントの同意を得た後に「登録用紙」に記入して、京都大学大学院医学研究科 脳神経外科内 研究事務局へFAXまたは電子メールで送信する。
6. 研究事務局は「登録用紙」の着信を確認後、京都大学大学院医学研究科 臨床疫学内 研究登録責任者（福井次矢）に連絡して手術群・非手術群の無作為指定を受け、その結果をFAXで研究者に返信する。

V. 検査・観察項目

神経症候、CT/MRI、脳血流測定、脳血管造影等の検査項目を randomization前、randomization 後 6 ヶ月、1 年の時期に、その後は毎年一回行う。

出血発作の再発を認めた場合にはその時点で検査を行う。なお、具体的なスケジュールは下記のとおりである。

検査・観察スケジュール

	登録時	6 ヶ月	1 年	毎年	再出血時
神経症候	●	●	●	●	●
CT/MRI	●	●	●	●	●
MRA			●	●	
脳血流測定	●	●	●		●
脳血管造影	●	▲			●
凝固・出血時間	●	●	●	●	●

●：いずれの群も必須

▲：手術群のみ必須

神経症候以外の検査は Key film をコピーして研究事務局へ発送する。

なお、脳血管造影は両側 ICAG、両側 ECAG、両側または一側 VAG の 5 or 6 vessels study が必須であり、early arterial phase のみならず、late arterial phase も考慮して、もやもや血管の発達具合や bypass の灌流範囲を明瞭に示すものを key film として選択する。

登録時CT/MRIは、出血発症時と登録時の双方を key film として選択する。

手術群では手術後 1 週間以内に「外科治療の報告」用紙を、また全ての登録症例では登録後上記の各時期において当該「報告」用紙を、京都大学大学院医学研究科 脳神経外科内研究事務局へそれをFAX送信または電子メール送信する。

凝固時間 (PT, APTT)・出血時間についての異常の有無は各施設のコントロール値を用いて判定する。

脳血流SPECT測定手順

1. 測定時期

登録時 (発症より1ヶ月以後)、登録後6ヶ月、登録後1年、(再出血時)

2. 測定法

IMP-SPECTによる定量測定 (IMP-ARG法またはIMP-microsphere法)

3. 測定項目

安静時CBF および Vascular Reserve (VR)

なお、 $VR = (\text{Diamox 負荷CBF} - \text{安静時CBF}) / \text{安静時CBF} \times 100\%$ として算出し、安静時CBFはml/100g/min、VRは%表示とする。

原則としてDiamox負荷CBFの判定は安静時のCBF測定後1週間以内に行う。

4. 関心領域 (ROI):

基底核部スライス; 両側ACA, MCA, PCA領域, 被殻線条体, 視床半卵円中心スライス; 両側ACA, MCA, PCA領域

ROI測定用の定型テンプレートと集計表 (付録) を用いて、全ROIで定量する。

ただし、出血部位や過去の病変部位 (出血、梗塞) はROIから外す。

VI. 再発予防に関する End Point

1) 再発予防に関する primary end point

① 再出血発作

② 脳虚血発作による completed stroke (Modified Rankin 3,4,5)

なおTIA, minor completed stroke (Modified Rankin 1,2) は含まない。

③ その他の原因による死亡あるいは severe disability (Modified Rankin 3,4,5)

④ 内科医の判断でバイパス手術に移行したもの

(progressive stroke, crescendo TIA など)

上記①~④の発生時には「再発作、死亡、再手術その他の報告」のいずれかに当てはまる様式用の紙に記入し、京都大学大学院医学研究科 脳神

経外科内 JAM trial 研究事務局へそれをFAX送信または電子メール送信する。

JAM trial 研究事務局：京都大学大学院医学研究科脳神経外科内
〒606-8507京都市左京区聖護院川原町54
TEL:075-751-3459 FAX:075-752-9501
e-mail: moya@kuhp.kyoto-u.ac.jp
(登録受付は休日を除く月曜～金曜 9:30～17:00)

2) 再出血予防に関する secondary end point

登録後3ヶ月以後におこる下記の episode を bad outcome として、各群におけるその比率を比較評価する。

- ① 同側の再出血発作
- ② 上記①による死亡、severe disability (Modified Rankin 3,4,5)

Ⅶ. 解 析

各時期における上記評価項目に関して手術群と非手術群との間で比較検討する。登録された全ての症例の解析を最初の登録時点から継続して行う。

これらについて χ^2 検定、Kaplan-Meyer あるいは Cox proportional hazard model を用いて統計処理する。また、脳循環分類による層別解析を行う。

CT/MRI、脳血管造影、脳循環などの評価に関しては適宜、画像診断委員会を設けて評価する。

Ⅷ. 研究期間

登録期間を5年間として、登録から5年間の経過を追跡解析する。なお、5年間の追跡期間が終了しても、原則的に本研究終了まで全症例を follow up する。

研究開始は2001年1月1日とする。

IX. 目標症例数

1) 目標症例数

手術群、非手術群各80例 合計160例を目標症例数とする。

2) 目標症例数の決定根拠

$$n = [P_1 \times (100 - P_1) + P_2 \times (100 - P_2)] f(\alpha, \beta) / (P_2 - P_1)^2$$

n: 各群に必要とされるsample size

P_1 : バイパス群で予想される再出血 (bad outcome) の割合

P_2 : 内科治療群で予想される再出血 (bad outcome) の割合

α : type I error=0.05

β : type II error=1-power=0.2 (power=0.8)の条件で

$P_1=20\%$ 、 $P_2=40\%$ とすると $n=79$ (合計158例)

X. 研究の中止、変更

中間解析の結果で、一方の群が有意に勝ることが明らかになった場合、あるいはその他必要が生じた場合には安全監視委員会に検討を依頼して研究の中止あるいは適切な変更を行うことが出来る。

なお、研究開始後のプロトコール変更は研究会議の協議を経て行わなければならない。