

- 登録3年後の報告 -

JAM trial

1. 医療機関名：  
2. 代表者名： 3. 担当医名：  
4. 被検者イニシャル： (姓) (名) 5. 性別： 男 女  
6. カルテ番号：  
7. 生年月日： (日付を入力。ex.1975.5.7)  
8. 神経学的所見： \_\_\_\_\_

登録時に比べ 改善 不変 悪化

9. ADL : Modified Rankin Disability Scale (0~6) (3以上は別紙にて報告のこと)

登録時に比べ 改善 不変 悪化

10. 登録後の再出血発作 あり なし

11. CT/MRI所見：新たな変化 なし あり (部位 )

12. 出血時間・凝固時間 (PT, APTT)の延長 あり なし

13. MRA所見：

- 1) ウィリス動脈輪における新生動脈瘤 あり なし

- 2) 直接 (+間接) バイパスからの灌流 (手術群のみ)

左側

- 確認できない  
確認できる  
非常によく確認できる

右側

- 確認できない  
確認できる  
非常によく確認できる

送信先： 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

TEL: 075-751-3459 FAX: 075-752-9501

e-mail: moya@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(受付は休日を除く月曜～金曜 9:30～17:00)

事務局記載

登録日：

症例登録番号： -

割付：手術群 非手術群 A群 P群

1. 医療機関名：  
2. 代表者名： 3. 担当医名：  
4. 被検者イニシャル： (姓) (名) 5. 性別： 男 女  
6. カルテ番号：  
7. 生年月日： (日付を入力。ex.1975.5.7)  
8. 神経学的所見： \_\_\_\_\_

登録時に比べ 改善 不変 悪化

9. ADL : Modified Rankin Disability Scale (0~6) (3以上は別紙にて報告のこと)

登録時に比べ 改善 不変 悪化

10. 登録後の再出血発作 あり なし

11. CT/MRI所見：新たな変化 なし あり (部位 )

12. 出血時間・凝固時間 (PT, APTT)の延長 あり なし

13. MRA所見：

- 1) ウィリス動脈輪における新生動脈瘤 あり なし

- 2) 直接 (+間接) バイパスからの灌流 (手術群のみ)

左側

- 確認できない  
確認できる  
非常によく確認できる

右側

- 確認できない  
確認できる  
非常によく確認できる

送信先： 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

TEL: 075-751-3459 FAX: 075-752-9501

e-mail: moya@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(受付は休日を除く月曜～金曜 9:30～17:00)

事務局記載 登録日：

症例登録番号： -

割付：手術群 非手術群 A群 P群

- 登録5年後の報告 -

JAM trial

1. 医療機関名：  
2. 代表者名： 3. 担当医名：  
4. 被検者イニシャル： (姓) (名) 5. 性別： 男 女  
6. カルテ番号：  
7. 生年月日： (日付を入力。ex.1975.5.7)  
8. 神経学的所見： \_\_\_\_\_

登録時に比べ 改善 不変 悪化

9. ADL : Modified Rankin Disability Scale (0~6) (3以上は別紙にて報告のこと)

登録時に比べ 改善 不変 悪化

10. 登録後の再出血発作 あり なし

11. CT/MRI所見：新たな変化 なし あり (部位 )

12. 出血時間・凝固時間 (PT, APTT)の延長 あり なし

13. MRA所見：

1) ウィリス動脈輪における新生動脈瘤 あり なし

2) 直接 (+間接) バイパスからの灌流 (手術群のみ)

左側

確認できない

確認できる

非常によく確認できる

右側

確認できない

確認できる

非常によく確認できる

送信先： 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

TEL: 075-751-3459 FAX: 075-752-9501

e-mail: moya@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(受付は休日を除く月曜～金曜 9:30～17:00)

事務局記載 登録日：

症例登録番号： -

割付：手術群 非手術群 A群 P群

- 登録 年後の報告 -

JAM trial

1. 医療機関名 :  
2. 代表者名 : 3. 担当医名 :  
4. 被検者イニシャル: (姓) (名) 5. 性別: 男 女  
6. カルテ番号 :  
7. 生年月日 : (日付を入力。ex.1975.5.7)

8. 神経学的所見 : \_\_\_\_\_

登録時に比べ 改善 不変 悪化

9. ADL : Modified Rankin Disability Scale (0~6) (3以上は別紙にて報告のこと)

登録時に比べ 改善 不変 悪化

10. 登録後の再出血発作 あり なし

送信先: 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

TEL: 075-751-3459 FAX: 075-752-9501

e-mail: moya@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(受付は休日を除く月曜~金曜 9:30~17:00)

事務局記載 登録日 :

症例登録番号 : -

割付 : 手術群 非手術群 A群 P群

- もやもや病患者年次報告 -

JAM trial

1. 医療機関名： \_\_\_\_\_

2. 代表者名： \_\_\_\_\_

3. 日時： 200\_\_年1月～12月

	確実例	疑い例及び類もやもや病
新たにもやもや病と診断された患者数	__人	__人
虚血症状で発症したもの	__人	__人
出血で発症したもの	__人	__人
その他	__人	__人

・出血で発症したもやもや病確実例のうち JAM trial に登録されたもの \_\_人

・出血で発症したもやもや病確実例のうち JAM trial に登録されなかったもの \_\_人

\*その理由

登録受付： 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)



- 登録 年後の報告 -

JAM nonrandomized database

1. 医療機関名：  
2. 代表者名： 3. 担当医名：  
4. 被検者イニシャル： (姓) (名) 5. 性別：男 女  
5. カルテ番号：  
6. 生年月日： (日付を入力。ex.1975.5.7)

7. 神経学的所見： \_\_\_\_\_

登録時に比べ 改善 不変 悪化

CT/MRI所見：新たな変化 なし あり

8. ADL : Modified Rankin Disability Scale (0~6)

登録時に比べ 改善 不変 悪化

9. 登録後の再出血発作 あり なし

再出血発作年月日： \_\_\_\_\_ (日付を入力。ex.2000.5.7)

10. 死亡年月日： \_\_\_\_\_ (日付を入力。ex.2000.5.7)

原因疾患： \_\_\_\_\_ (原因不明 )

送信先： 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

TEL: 075-751-3459 FAX: 075-752-9501

e-mail: moya@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(受付は休日を除く月曜～金曜 9:30～17:00)

事務局記載 登録日：

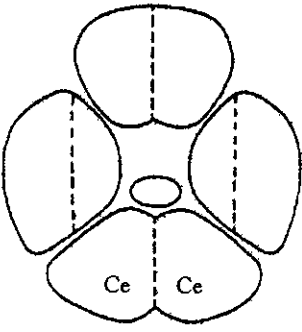
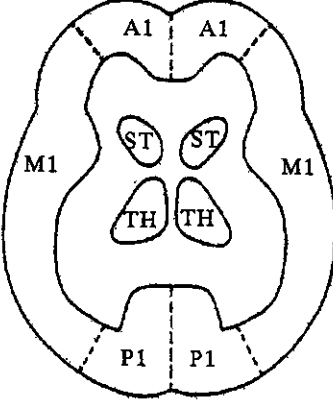
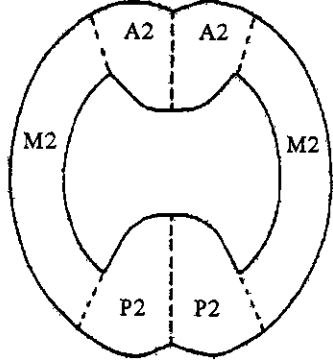
症例登録番号：

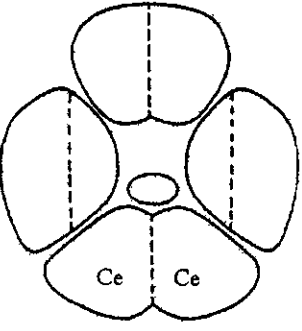
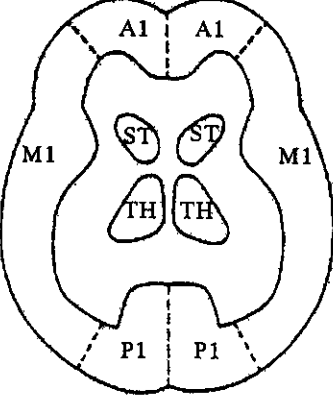
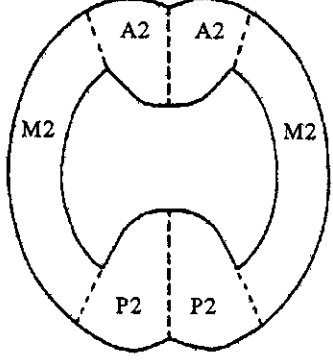
入力時

# 脳血流SPECT所見

症例登録番号

CBFテンプレート1

安静時	測定法	<input style="width:95%;" type="text"/>
年月日 <input style="width:80%;" type="text"/>		
		
右	左 右	左 右 左

DIAMOX負荷時	測定法	<input style="width:95%;" type="text"/>
年月日 <input style="width:80%;" type="text"/>		
		
右	左 右	左 右 左

左	A1	A2	M1	M2	P1	P2	ST	TH	Ce
安静時									
(正常値に対する%)									
DIAMOX									
予備能									
右	A1	A2	M1	M2	P1	P2	ST	TH	Ce
安静時									
(正常値に対する%)									
DIAMOX									
予備能									

予備能 = {(DIAMOX負荷時CBF/安静時CBF)-1} × 100%



## Modified Rankin Disability Scale

- 0 全く障害なし。
- 1 症状があるが特に問題となる障害はない。日常生活及び活動は可能。
- 2 軽度の障害。以前の活動は障害されているが介助なしに自分のことができる。
- 3 中等度の障害。何らかの介助を要するが介助なしに歩行可能。
- 4 比較的高度の障害。歩行や日常生活に介助が必要。
- 5 高度の障害。ベッド上の生活、失禁、常に介助が必要。
- 6 死亡。

# 最新の診断、治療の手引き（1995年）

厚生省疾病対策課より難病の診断、治療の手引きを各疾患間で統一するよう指導があり、1995年度本研究班において、1994年度の診断基準の改正を基本に書式を変更した。

- I. 診断の手引き（診断基準）
- II. 概念・疫学（1995年全国調査）・病因・症状・治療
- III. 治療の手引き
- IV. MRI・MRAによる画像診断のための指針（画像）
- V. 臨床調査個人票

## I. ウィリス動脈輪閉塞症の診断の手引き

### 1. ウィリス動脈輪閉塞症の診断基準

- (1) 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。
- (2) ただし、磁気共鳴画像（MRI）と磁気共鳴血管撮影（MRA）により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。（「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。
  - 1) 動脈硬化      2) 自己免疫疾患      3) 髄膜炎      4) 脳腫瘍
  - 5) ダウン症候群      6) レックリングハウゼン病      7) 頭部外傷      8) 頭部放射線照射
  - 9) その他
- (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、通常両側に認められる。ときに肥厚内膜内に肥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、内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。

### <診断の判定>

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)を参考として別途検討する。

#### [ 1. 確実例 ]

(1)あるいは(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(1)あるいは(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 ]

(1)あるいは(2)および(3)のうち、(1)あるいは(2)の3)の条件のみを満たさないもの。

厚生労働科学研究費 特定疾患対策研究事業

～モヤモヤ病(ウイリス動脈輪閉塞症)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**

Modified Rankin Disability 3 を対象とした JAM Trial 追加研究

## **JAM (supplement) Trial**

(2002年7月1日)

## I. 研究目的

出血発症ウイリス動脈輪閉塞症（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年以内に認めたウイリス動脈輪閉塞症（もやもや病）症例。なお、ウイ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16歳以上かつ65歳以下である。
- 2) ADLが Modified Rankin disability scale 3 である。
- 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) ウイリス動脈輪閉塞症の厚生労働省診断基準の確実例に基づく血管造影所見を示す。
- (2) ウイ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. 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
2. 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
3. 6ヶ月以内の心筋梗塞、および冠動脈不全
4. 出血時間や凝固時間の延長
5. 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
6. 拡張期血圧110mmHg以上の高血圧症
7. 過去にEC-IC bypass術を施行している。
8. 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 controlled 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）で Modified Rankin disability 3に相当する中等度の障害をもつ症例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。以下の方法はJAM trialと同じである。

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. 「JAM (suppl.) 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 (suppl.) 研究事務局へ JAM (suppl.) への登録であることを明記して郵送または電子メール送信する。

JAM (suppl.) 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、脳血管造影は登録前120日以内におこない、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。

手術群では最終手術後30日以内あるいは退院のいずれか早い時期に「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

脳血流 SPECT 測定手順は JAM trial の測定手順と同様である。

#### 1. 測定時期

登録時 (発症より1ヶ月以上経過し、登録前60日以内)、登録後6ヶ月、(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  
小脳スライス ; 両側小脳半球領域

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 その他の原因による死亡

上記の発生時には「再発作、死亡の報告」のいずれかに当てはまる様式の用紙に記入し、京都大学大学院医学研究科脳神経外科内 JAM (suppl.) 研究事務局へ JAM (suppl.) であることを明記して、それをFAX送信または電子メール送信する。



JAM (suppl.) 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 再出血発作
- ② 上記①による死亡

## 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  $\chi^2$  検定、Kaplan-Meyer あるいは Cox proportional hazard model を用いて統計処理する。また、必要に応じて層別解析を行う。

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2002年7月1日とする。

## IX. 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。

## X. 研究実施体制

JAM trial に準ずる

1. 医療機関名 :
2. 代表者名 :                      3. 担当医名 :
4. 被検者イニシャル: (姓)        (名)        5. 性別: 男 女
6. カルテ番号:
7. 生年月日:    (日付を入力。ex.1975.5.7)
8. 初回出血発症ですか?    はい いいえ
9. 出血部位は?        A群 P群
10. informed consentが得られていますか? はい いいえ

Inclusion criteria (以下の項目をチェックして下さい)

1. 臨床的 criteria

- 初回出血発症時の年齢が16歳以上かつ65歳以下である。
- 中等度の障害があり何らかの介助を要するが、介助なしに歩行可能  
(Modified Rankin disability scale 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。
- 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。
- 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:

- 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。
- 脳梗塞巣はCT上のcontrast enhancementを受けない。

2) 血管造影所見:

- ウィリス動脈輪閉塞症の厚生労働省診断基準の確診例に基づく血管造影所見を示す。
- 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)

事務局記載    登録日            :  
                         症例登録番号 :        -  
                         割 付            :    手術群 非手術群 A群 P群

