

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ウィルス動脈輪閉塞症における病態・治療
に関する研究

The Research Committee on Spontaneous Occlusion
of the Circle of Willis (Moyamoya Disease)
by
Science Research Grants of
Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan

平成17年度 総括・分担研究報告書

平成 18 年 (2006年) 3 月

主任研究者 橋 本 信 夫
京 都 大 学

目次

I.	主任研究者総括研究報告 -----	1
	主任研究者 京都大学	
	橋本信夫	
II.	分担研究報告	
1.	MRA による新病期分類の臨床応用と遺伝子導入による間接的 -----	5
	血行再建法効率化の基礎的研究	
	札幌医科大学脳神経外科・教授	
	宝金清博	
2.	モヤモヤ病の診断・治療ガイドラインの作成 -----	9
	東北大学大学院医学研究科神経外科学分野	
	富永悌二、藤村幹、成澤あゆみ	
3.	もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究 -----	12
	国立循環器病センター脳神経外科	
	宮本享、高橋淳	
4.	2005 年度モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）調査研究班	
	データベース集計 -----	15
	慶應義塾大学医学部神経内科	
	鈴木則宏，山口啓二，高橋一司，高尾昌樹	
	東京歯科大学市川総合病院内科	
	野川茂	
5.	もやもや病の 1 症状としての頭痛の重要性 -----	19
	東京歯科大学市川総合病院内科・助教授	
	野川茂	
	慶應義塾大学神経内科	
	山口啓二，高尾昌樹，高橋一司，鈴木則宏	
6.	もやもや病 SPECT 分類の作成	
	— 神経細胞マーカーの導入による機能診断 -----	23
	中村記念病院脳神経外科部長	
	中川原讓二	
7.	もやもや病の遺伝解析 -----	28
	京都大学大学院医学研究科環境衛生学分野 ¹ 、同脳神経外科 ²	
	小泉昭夫 ¹ 、井上佳代子 ¹ 、峰晴陽平 ^{1 2}	
8.	モヤモヤ病におけるもやもや血管発達と脳循環代謝動態の関連 -----	32
	大阪大学大学院内科学医学系研究科・講師	
	北川一夫	
9.	片側もやもや病の病態・治療 -----	33

長崎大学大学院医歯薬総合研究科神経病態制御学脳神経外科・教授

永田泉

10. 無症候性もやもや病の治療指針 ----- 34

北海道大学病院神経外科・講師

黒田敏

11. モヤモヤ病患者における微小出血巣の臨床的特徴 ----- 35

京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座脳神経外科・助手

菊田健一郎

III. 平成 17 年度研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果についての主要刊行物・別刷り

V. 研究班構成員名簿

総括

主任研究者

京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座 脳神経外科・教授

橋本 信夫

A. 研究目的

ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）は両側内頸動脈終末部が進行性に狭窄し代償的にその周囲の穿通枝の拡張をきたす原因不明の厚生労働省難治性特定疾患である。研究班のもと永年研究が継続されてきた。2005年度より新たに構成された研究班ではテーマとして [1] 診断基準の見直しと疫学調査、[2]病態整理と診断治療指針の確立および[3]出血発症機序の解明および治療指針の確立の三つの柱を立てた。すなわち[1]診断基準の見直しと疫学調査においてはまず、前吉本班でほぼ完成したMRIやSPECTによる低侵襲の新しい診断基準を適応し、疫学データベースを作成する。疫学データから得られた家族性もやもや病の情報を元に遺伝子解析や分子生物学的検討も行うことで病因追求も行う。[2]病態整理と診断治療指針の確立においては疫学データベース作成により各施設の疾患を持ち寄り、無症候性もやもや病、もやもや病類縁疾患である類もやもや病、片側もやもや病についての病態特徴解析を行う。さらに近年進歩の著しいMRI技術を用いて可能な限り多数例の画像データベースも作成し、従来の疫学研究のみではなし得なかった病態解明における新知見の集積を行う。[3]出血発症機序の解明および治療指針の確立は本症の最も重篤な病態である出血発症について、別途取り組み、吉本班より継続されている外科的治療の再出血予防効果を明らかにするJAM trialを継続し、またMRIによる微小

出血巣研究により症候性出血発症機序を解明し明確な指針を得る。これらの研究を通じて得られた知見を元に、もやもや病診断・治療指針としてガイドラインを作成することを目標とした（図）。

B. 2005年度研究成果

2005年度以降、本研究班からもやもや病関連論文が英文・邦文論文および学会発表を合わせ63本余りが報告された。以下各項目における進展をレビューする。

[1]診断基準の見直しと疫学調査

MRI時代における低侵襲の画像診断基準の確立と患者追跡調査による病態解明を目的とする。もやもや病の確定診断は現時点でもなお主に脳血管撮影所見でなされており、特に治療の中心となる脳血行再建術においては脳血流シンチグラフィ（SPECT）を用いた脳血流評価が必須とされている。しかし近年の画像診断技術の進歩はめざましく、宝金らは核磁気共鳴血管撮影法（MRA）により病期分類を作成した。これによりMRAにおけるもやもや病の診断およびStage分類が新たになされることとなり、今後MRAを用いた治療効果判定も可能となろう。また中川原らは多数例のSPECT画像を用いた脳虚血重症度分類を既に報告し、さらに本年度は、IMZ-SPECTによる皮質神経細胞の脱落に関する判定方法を確立した。これらは今まで取り組まれてこなかったもやもや病におけ

る高次脳機能解析に道を開くものと期待される。

MRIおよび脳血流シンチグラムを用いた新分類を登録事業とリンクして継続することにより患者の正確な疫学データベースが得られること以外に、低侵襲、低医療費のもやもや病の診断・治療が可能となると期待される。

また近年はCTやMRI画像をフィルムに焼き付けることなくDICOM情報としてデジタルデータベースを作成できるようになった。そのため本年度からDICOM画像によるもやもや病MRIデータベース作成が計画され進行しつつある。菊田・黒田らは現在165症例を登録している。この研究により虚血型、出血型、てんかん/不随意運動型、無症候性もやもや病、片側型もやもや病、類もやもや病に関する正確な疫学、画像データベースが得られ、さらに[2],[3]の診断治療指針の確立に役立てることとなる。

デジタルデータベース作成においては個人情報保護法が施行された現在、情報流出によるプライバシー侵害には十分留意しなければならない。本研究班では、患者から同意書を得ることと、情報の匿名化により対応している。

データベースの症例集積に伴い家族性もやもや病についても研究の進展が見られつつある。これまで親子例、兄弟姉妹例を用いた解析が主に行われ、3p24.2-p26、6q25、8q23、12p12、17q25の5箇所が候補領域として同定されたが、関連遺伝子同定にまでは至らなかった。このため小泉らは三世代以上にわたって発症者のいる15家系解析することによりもやもや病の遺伝形式が浸透率の低い常染色体優性遺伝形であることを示した。今後発症者、非発症者をMRI、MRAにより区別した後、マイクロサテライトマーカーおよびGeneChipを用いた一塩基多型のタイピング（genotyping）を行い、連鎖解析により原因遺伝子の存在する候補領域、候補遺伝子を特定することになる。さら

に候補遺伝子を選定し、遺伝子の配列を読み、変異・多型を同定されることが期待される。さらに孤発例においてもケース・コントロール・スタディにより、長年不明であったもやもや病に関わる遺伝子、発症のメカニズムが解明されることが期待される。

遺伝子解析においては他の研究以上に患者の個人情報保護に留意しなければならない。本研究においては、患者の同意書以外に、情報を連結可能匿名化し各施設の倫理委員会の了承を得てなされている。

また分子生物学的手法を用いた治療・病態においても進展が見られている。宝金らは間接血行再建に有望な遺伝子導入による血管新生の可能性を報告し、高木らはES細胞を用いた脳虚血に対する神経細胞移植治療の可能性を示すとともに、手術中に採取された中大脳動脈壁の病理学的・分子生物学的検討を進めつつある。

[2]病態整理と診断治療指針の確立

平成15年度より導入された新もやもや病データベースでは偽診例および類もやもや病についても登録可能となり、病態解明に寄与するものと期待される。鈴木、野川らはデータベースのうち282例の虚血発症患者を分析し虚血発症型モヤモヤ病に対する内服治療の使用状況と中枢神経系イベントの調査を行った。抗血小板薬を投与されているものは投与されていないものよりも経過中に中枢神経系イベントを合併する比率が高い傾向があり、もやもや病患者における抗血小板剤の投与法に検討の余地があることを示唆した。野川らはもやもや病の頭痛を解析し頭痛型が予想以上に多く(5.1%)けいれん型を上回り、TIA頻発型で多いこと、女性に多いことを指摘した。もやもや病の頭痛が脳虚血に関連している可能性を示唆する興味深い成果であり、今後の進展が期待される。

北川は10例の成人もやもや病を対象として脳血管造影上基底核部にもやもや血管の発達が脳循環代謝障害と相関するのに対して脳硬膜あるいは脳軟髄膜動脈吻合が発達して基底核部にもやもや血管が発達していない例では脳血流および脳酸素代謝は維持されていることを報告した。脳硬膜・脳軟髄膜動脈吻合を利用した血行再建を日ごろ行っている我々にとって留意すべき重要な知見である。

北川・永田らは来年度から類もやもや病、片側もやもや病の全国調査を計画している。類もやもや病、片側もやもや病は現在診断基準があいまいであり、一部混乱を招いているため、多数例の疫学データを解析することにより病態・診断基準を明確にしたいと考えている。

黒田らは無症候性もやもや病を40例追跡している。結果はまだであるが無症候性もやもや病の病態・治療指針が確立されることが期待される。

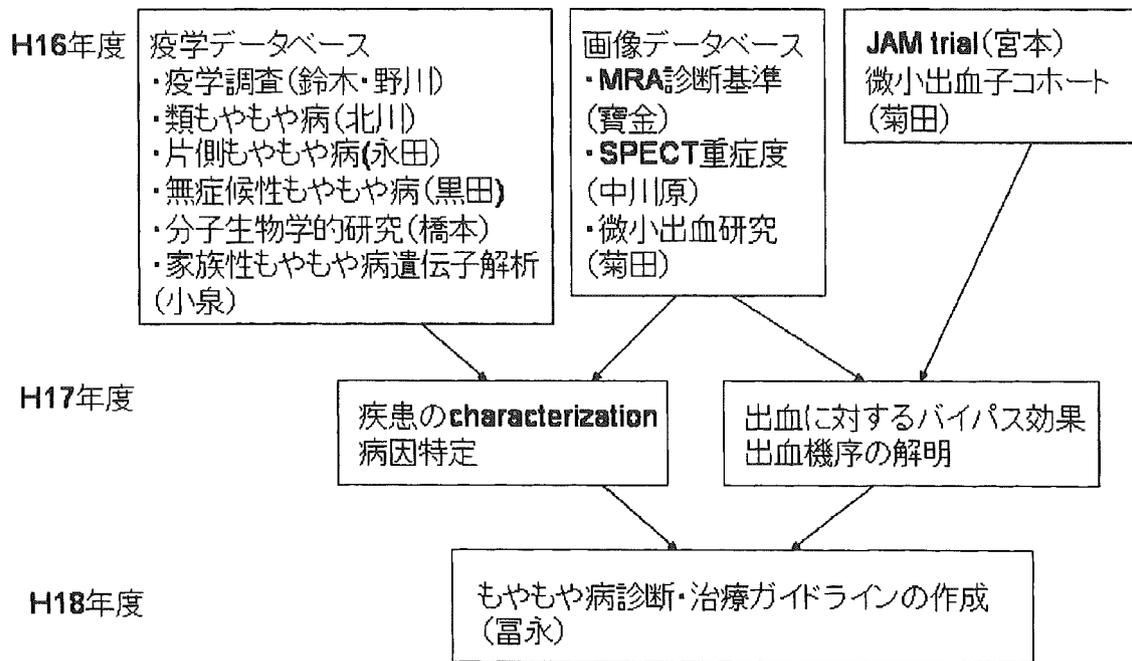
富永らは最終的に上記疫学データベースおよび論文解析によりもやもや病の診断基準と治療指針に関するガイドラインを作成する予定であるが、それに先立ち、現在まで報告された主要221論文の分析を行った。診断ガイドラインならびに治療ガイドライン関連の文献を検討した結果、関連文献の実数（エビデンスレベル）はそれぞれ診断関連30文献(II-b:4, III 26)、治療関連47文献(I-b:1, II-a:1, II-b 4, III 41)と多くはなかった。本研究班によりガイドライン作成に寄与できるエビデンスレベルの高い研究がなされることを期待している。

[3]出血発症機序の解明と治療指針

もやもや病の出血発症はもやもや病患者の予後を左右する最大の危険因子である。「出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究(JAM trial)」は脳血管バイパス術が出血発症患者の再出血を予防できるかどうかを明らかにする無作為多施設間共同研究であり着実に進行しつつある。宮本らは現在 66 症例（手術群 36 例、非手術群 30 例）の登録を行い、手術群 3 例、非手術群 7 例が primary end point に達したと報告した。観察期間を加味した年間出血率は前述の如く非手術群のほうが手術群よりも高い傾向にあるが、現時点では統計学的有意差は得られておらず、更なる症例集積が待たれる。

また近年 MRI 技術の進歩により脳内微小出血巣が検出可能となり、脳出血の危険因子として着目されつつある。菊田らは超高磁場 MRI(3 テスラ MRI)を用いもやもや病患者においては極めて高頻度で微小出血が潜在することを示した。微小出血が症候性出血に至るケースも存在することが示唆され、今後 MRI による微小出血前向き研究が計画されている。

研究総括(橋本信夫)



MRA による新病期分類の臨床応用と遺伝子導入による間接的 血行再建法効率化の基礎的研究

札幌医科大学脳神経外科・教授

宝金 清博

研究要旨

- 1) 本年度は、臨床研究としては、すでに報告した磁気共鳴画像法による病期分類の実用化を進めた。特に、新たなグレード分類を主要な英文誌に報告した。さらに、これが標準的な診断基準としての validity を検討した。
- 2) translational な研究としては、angiopoietin 1 の遺伝子導入による血管新生療法の基礎的研究を進めた。この結果、adeno-virus を用いて、脳内に angiopoietin を導入することが可能であり、その結果、虚血巣に有意な血管新生が誘導されることを示した。

A. 研究目的

- 1) MRAによる新病期分類の臨床応用
本研究分担者は、すでに本疾患の診断基準に採用されている磁気共鳴画像血管撮影法（Magnetic Resonance Angiography, MRA）による診断の精度をさらに向上させ、血管カテーター法による病期分類の代わりとなりうるMRA分類を提案してきた。本年度は、この validity を検証した。
- 2) Angiopoietin 遺伝子導入による間接的
血行再建効率化の基礎研究
Translational research として、間接的
血行再建術の効果をより高めるために、
虚血巣への血管新生因子の遺伝子導入
法の研究を行った。

B. 研究方法

- 1) MRA による病期分類の精度の研究
平成14～16年度総合研究報告書に報告し

てきた「MRAによるモヤモヤ病の新病期分類」の有用性を検討した。また、これを英文誌に報告してきた。この有用性を確認するために臨床応用を行った。

a) MRA による病期分類基準

病期分類はすでに報告してきた score 法により行った。そのスコアに基づいて、すでに報告してきたように、4期の病期分類を行った。

b) 対象および方法

札幌医科大学、北海道大学で診察したもやもや病患者を対象とした。これらの患者は、DSAによる血管撮影と高磁場のMRI装置（1.5テスラー）を用いたtime of flight（TOF）によるMRAの両方を施行した。判定は、主治医を含む脳外科医3名が行った。

臨床的 validity を見るために、観察者間差異の検討として Kendall の相関係数を検討した。また、鈴木分類との相関の検討のため、Cramer の V 係数、そして、kappa 解析を行った。

2) 血管新生因子の導入による間接的血行再建の効率化の研究

angiopoietin 1 遺伝子をアデノウイルスに導入した。このアデノウイルスをラットの中大脳動脈閉塞モデル (thread model) に直接注入した。虚血が実際にできていることは動物実験用の高磁場 MRI により確認した。ウイルス注入は虚血後3時間で行った。その後、7日後に血管新生の有無を蛍光顕微鏡にて確認した。

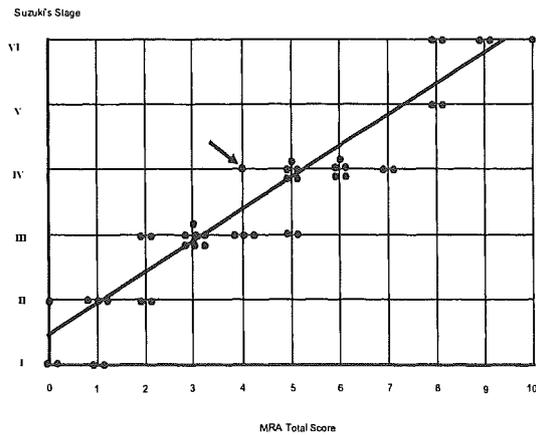
C. 結果

1) MRA 分類の妥当性の検討 (Validity 検討)

まず、観察者間の差異の検討を行った。その結果、3名の独立した観察者間での相関は Kendall の相関係数が 0.99 と高い値を示した。また、p 値も 0.001 以下であった。従って、今回の分類基準に基づくスコア判定における観察者間の差異は、極めて小さく、判定上の問題がないことが明らかとなった。

次に、このスコアと血管撮影上の分類 (鈴木分類) の相関を検討した。その結果、表 1 に示したように、良好な相関を示した。 χ^2 乗テストにおいて p 値は、0.0001 以下であり、また、Cramer の V 係数は、0.77 であった。これは、この新 MRA 分類に基づくスコアの合計と鈴木分類がよく相関していることを意味した。なお、このスコアに基づいて行った病期分類と鈴木分類との相関を見ると、 κ 分析での係数が 0.84452 であり、良好な相関を示した。

表 1



2) 血管新生因子の導入による間接的血行再建の効率化の研究

アデノウイルスによる angiopoietin 1 遺伝子導入を行ったラットにおいては、虚血周囲の組織において、血管新生が有意に増加していた。

D. 考察

1) 1997 年、本研究班の研究に基づき、もやもや病の磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging) による診断基準を発表され、以後、MR による診断が可能とされてきた。さらに、平成 16 年度までの研究報告で、新たな MRA による病期分類が提案された。

今回の検討では、これまでに問題とされていた観察者間の読影の差異、スコアと従来の血管撮影分類との相関を検討した。この結果、新しい MRA 分類では、観察者間の差異がほとんどないこと、さらに、従来の鈴木分類との良好な相関が示された。今後、MRA による新分類が臨床応用されることが望まれる。

2) もやもや病の治療法に関しては、すでに、直接バイパス法、間接バイパス法、及びその複合法が確立されている。しかし、実際には、間接的血行再建は、本疾患に特異的な血管新生に依存しており、症例によっては、十分な血管新生が得られない例も少なからず存在する。その意味では、間接的血行再建における血管新生をより確実にする治療法の確立が望まれている。今回の angiopoietin 導入による血管新生誘導

療法は新たな治療法の開発につながるものと期待される。

E. 結論

- ①、MRAによる病気分類の臨床的な妥当性が証明された。
- ②、実験脳虚血巣において、Angiopoietin 導入による血管新生が誘導された。これにより、今後、間接的血行再建法をより効率的に行う治療法の開発が期待される。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Nanba R, Kuroda S, Tada M, Ishikawa T, Houkin K, Iwasaki Y. Clinical features of familial moyamoya disease. Childs Nerv Syst. 2005 Sep 30; [Epub ahead of print]
2. Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, Nanba R, Hokari M, Iwasaki Y. Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. Stroke. 2005 Oct; 36(10):2148-53.
3. Houkin K, Nakayama N, Kuroda S, Nonaka T, Shonai T, Yoshimoto T. Novel magnetic resonance angiography stage grading for moyamoya disease. Cerebrovasc Dis. 2005, 20(5):347-354
4. Zheng W, Wanibuchi M, Onda T, Liu H, Koyanagi I, Fujimori K, Houkin K. A case of moyamoya disease presenting with chorea. Child Nerv Syst. 2005 Apr 30; [Epub ahead of print]
5. 馬場雄大, 宝金清博. 小児もやもや病の血行再建術. 脳神経外科速報. 2005, 15(3):

221-226

6. 馬場雄大, 宝金清博. 小児脳卒中の治療 - もやもや病に対する外科的治療を中心に -. 救急医学. 2005, 29(9):1087-1092
 7. 宝金清博. 6. もやもや病. 富野康日己編集, 内科疾患診療マニュアル, 中外医学社, 東京, 2005, pp908-909
 8. 宝金清博. もやもや病. 日本醫事新報. 2005, 4260:8-14
 9. Kurozumi K, Nakamura K, Tamiya T, Kawano Y, Ishii K, Kobune M, Hirai S, Uchida H, Sasaki K, Ito Y, Kato K, Honmou O, Houkin K, Date I, Hamada H: Mesenchymal stem cells that produce neurotrophic factors reduce ischemic damage in the rat middle cerebral artery occlusion model. Mol Ther 11:96-104, 2005.
 10. Nomura T, Honmou O, Harada K, Houkin K, Hamada H, Kocsis JD: I. v. infusion of brain-derived neurotrophic factor gene-modified human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. Neuroscience 136:161-169, 2005.
- ### 2) 学会発表
1. Houkin K. Surgical tactics and pitfalls in cerebral revascularization for adult moyamoya disease. The Korean Society for Cerebrovascular Surgery 2005. 2005 Sep 10: Seoul
 2. 宝金清博. 小児モヤモヤ病の外科治療の周術期リスク. 第33回日本小児神経外科学会. 2005 May 25-27: 奈良 =シンポジウム=
 3. 劉 赫・本望 修・原田邦明・宝金清博・濱田洋文. PLGF 遺伝子導入ヒト骨髄幹細胞の脳梗塞モデルへの移植. 第37回北海道脳卒中研究会. 2005 Jul 23: 札幌
 4. 秋山幸功, 宝金清博, 野中 雅, 馬場雄大. もやもや病の家系内有病率の再検討. 第

31 回日本脳卒中学会総会. 2006 Mar 19-20:
横浜

5. 劉 赫・本望 修・原田邦明・宝金清博・濱田洋文. PLGF 遺伝子導入とヒト骨髄幹細胞の脳梗塞モデルへの移植. 第 30 回日本脳卒中学会総会. 2005 Apr 21-22: 盛岡

モヤモヤ病の診断・治療ガイドラインの作成

東北大学大学院医学研究科神経外科学分野
富永悌二、藤村幹、成澤あゆみ

研究要旨

モヤモヤ病の診断指針については本研究班により昭和 63 年に作成、平成 5 年に改正されているが、参照文献や推奨グレードなどを明記したいわゆるガイドライン(GL)は存在しない。また治療については明文化された治療指針も策定されていないのが実情である。文献エビデンスや本研究班で得られてきた知見に基づいたモヤモヤ病の診断・治療指針を確立することを目的に以下の検討を行った。診断指針改正以降のモヤモヤ病（ウイリス動脈輪閉塞症）に関する調査研究班報告書に掲載されている 221 文献から診断 GL ならびに治療 GL 関連の文献を検討した。関連文献の実数（エビデンスレベル）はそれぞれ診断関連 30 文献(II-b:4, III 26)、治療関連 47 文献(I-b:1, II-a:1, II-b 4, III 41)であった。エビデンスレベルの高い文献は多くはないが現在進行中の JAM trial の結果なども踏まえ診断・治療 GL の策定が急務と考えられた。今後は文献検索システムを用い国内外の文献について検証する予定である。

A. 研究目的

モヤモヤ病は両側内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部が進行性に狭窄・閉塞し、その付近に異常血管網の発達を認める原因不明の疾患である。我が国にてはじめて報告された本疾患は東洋系に多く見られ年間受療患者数約は 7,500 人（2003 年）と推定されている[1]。当疾患の診断指針については本研究班により昭和 63 年に作成、平成 5 年に改正されているが、参照文献や推奨グレードなどの記載はなくいわゆるガイドライン(GL)ではなかった。さらには近年の診断器機の進歩を鑑み、診断基準の見直しを本研究班の重点課題として取り組んできたが診断基準の更なる改訂には至っていないのが現状である。また治療については出血発症患者の治療指針の確立を重点課題として

きており成果が期待されているところであるが[2]、より症例数も多く実際の血行再建術や内科的治療を受けることが多いと考えられる虚血発症例については治療指針が存在しないのが実情である。本研究の目的は本研究班で得られてきた知見や文献エビデンスに基づいたモヤモヤ病の診断・治療指針を確立することである。

B. 研究方法

モヤモヤ病（ウイリス動脈輪閉塞症）に関する調査研究班における平成 5~16 年度総括・分担研究報告書（研究報告書）に掲載されている 198 文献と平成 11~13 ならびに 14~16 年度総合研究報告書に掲載されている 23 文献について診断 GL 関連文献と治療 GL 関連文献に分類し

各文献のエビデンスレベルについて検証した。EL については National Clinical Guideline for Stroke の分類に準じ Oxford Centre for Evidence-based Medicine の分類を一部取り入れたものを用いた。

C. 研究結果

診断 GL 関連文献は 42 文献、治療 GL 関連文献は 60 文献見られたが同一著者による類似報告を除外すると各関連文献の実数は診断関連 30 文献、治療関連 47 文献であった。各文献のエビデンスレベルについては、診断 GL 関連でレベル II-b（良くデザインされた準実験的研究）が 4 文献、レベル III（良くデザインされた非実験的記述研究）が 26 文献であった（それぞれ実数）。治療 GL 関連ではレベル I-b（RCT）が 1 文献、II-a（良くデザインされた非ランダム化比較研究）が 1 文献、II-b（良くデザインされた準実験的研究）が 4 文献、そして III（良くデザインされた非実験的記述研究）が 41 文献であった（それぞれ実数）。尚、治療 GL 関連の I-b の 1 文献は現在進行中の JAM trial に関する報告であり[2]、II-a の 1 文献はモヤモヤ病麻酔薬の脳循環代謝に与える影響について完全静脈麻酔薬の有効性について検討した報告である[3]。

D. 考察

頭蓋外内血行再建術は虚血発症のモヤモヤ病の有効な治療法であるが未だ本疾患の治療指針は未だ策定されていない。また診断指針については本研究班によるものが平成 5 年に改正されているが、参照文献や推奨グレードを示したいわゆる GL は存在しないのが実情である。近年、脳卒中治療ガイドライン 2004、脳ドックのガイドライン 2003 が作成されたが本疾患に関する記載は限られたものとなってい

る。当研究班では出血発症患者の治療指針、診断基準の見直しを最近の重点課題として取り組んでおり着実な成果が得られつつある現状も踏まえ、エビデンスに基づいたモヤモヤ病の診断・治療 GL 策定が急務であると考えられる。

診断 GL に関しては、今回行った最近 12 年間の当研究班の研究報告書の中ではエビデンスレベルが IIb が 4 文献、III が 26 文献と総じて高いものではなかったが MRA による新たな病期分類[4]や SPECT 統計解析法を用いた病期分類に関する報告があり既存の診断基準改訂後の診断器機の進歩による成果が今後の診断 GL 策定にあたり貢献することが期待される。

治療 GL に関しては、虚血発症例に関して報告数が多数みられた反面、エビデンスレベルの高い報告が少なく今後、長期的視野に立った前向きな検討が必要と考えられる。無症候性モヤモヤ病の自然歴について現在進行中の多施設研究の成果が待たれるところである[5]。また成人虚血発症例についても一定の診断基準の元での RCT が必要となる可能性が考えられる。成人出血発症例については現在進行中の JAM trial の結果によるところが大きく[2]、成果が期待されている。

E. 結論

初回診断指針策定時以降のモヤモヤ病（ウイリス動脈輪閉塞症）に関する調査研究班報告書から診断 GL ならびに治療 GL 関連の文献を検討した。今後は Pub-Med などの文献検索システムを用い国内外の文献について検証する予定である。エビデンスレベルの高い文献は多くはないが現在進行中の RCT の結果も踏まえ診断・治療 GL の策定が急務と考えられる。

F. 文献

- [1] 辻一郎、栗山進一、日下康子、藤村幹、玉越暁子、稲葉裕：全国疫学調査によるモヤモヤ病の患者数推計と臨床疫学調査. 厚生労働科学研究費助成金難治性疾患克服研究事業. モヤモヤ病（ウイルス動脈輪閉塞症）に関する調査研究. 平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005:13-17
- [2] 宮本享、高橋淳：もやもや病成人出血発症例に治療方針に関する研究. 厚生労働科学研究費助成金難治性疾患克服研究事業. モヤモヤ病（ウイルス動脈輪閉塞症）に関する調査研究. 平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005:31-33
- [3] 吉本高志、佐藤清貴、白根礼造：モヤモヤ病における麻酔薬の脳循環代謝に与える影. 厚生省特定疾患ウイルス動脈輪閉塞症調査研究分科会. 平成 9 年度研究報告書 1998:13-15
- [4] 宝金清博：MRA によるもやもや病の新病期分類. 厚生労働科学研究費助成金難治性疾患克服研究事業. モヤモヤ病（ウイルス動脈輪閉塞症）に関する調査研究. 平成 14~16 年度総合研究報告書 2005:35-40
- [5] 黒田敏、石川達哉、宝金清博、岩崎喜信：無症候性もやもや病の治療指針について—成人もやもや病の進行はまれか？. 厚生労働科学研究費助成金難治性疾患克服研究事業. モヤモヤ病（ウイルス動脈輪閉塞症）に関する調査研究. 平成 16 年度総括・分担研究報告書 2005:45-46

もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

国立循環器病センター脳神経外科
宮本 享、 高橋 淳

研究要旨

出血発症もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすることを目的に、2001年度から無作為振分け試験（JAM trial）を行っている。現在 66 症例（手術群 36 例、非手術群 30 例）の登録が行われ、手術群 3 例、非手術群 7 例が primary end point に達した（到達率：手術群 3.3%/年、非手術群 11.2%/年）。今後も引き続き研究を継続予定である。

A. 研究目的

出血発症もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

多施設間共同臨床試験として登録 5 年・追跡 5 年の prospective randomized trial を行う。
[倫理面への配慮] 参加各施設の医の倫理委員会の審議と登録前の informed consent を必須とする。

頭蓋内出血発作を 1 年以内に認めたモヤモヤ病確定診断例で、ADL が modified Rankin disability scale 0-2 のものを対象とし、事務局による登録条件のチェックの後、保存的治療を行う「非手術群」と STA-MCA anastomosis を行う「手術群」への randomization を行う。登録時、登録 6 ヶ月後、1 年後、その後 1 年毎に規定の諸検査（脳循環測定を含む）を行いながら臨床経過を観察する。「再出血発作」、「ADL を悪化させる虚血発作」、「その他の死亡ならび

に重篤な ADL 悪化」、「内科医の判断による手術への移行（虚血発作頻発等）」が研究の end point である。研究開始時目標症例数は 160 例（手術群、非手術群各 80 例）であるが、研究開始より 5 年を経過した時点で目標症例数の見直しを行う。

C. 研究結果

平成 13 年 1 月より 11 の症例登録施設により症例登録を開始し、本症の呼称として Japan Adult Moyamoya (JAM) trial を採択した。登録施設数はその後増加し平成 18 年 1 月現在 23 施設となった。これまで合計 66 症例（手術群 36 例、非手術群 30 例）の登録が行われ、手術群 3 例、非手術群 7 例が primary end point となった。観察期間を加味して算出された primary end point 到達率は手術群 3.3%/年、非手術群 11.2%/年である。登録状況を表 1 に、また end point 到達症例の詳細を表 2 に示す
表 1. JAM trial 登録状況 18.1.15 現在

	A 群	P 群	計
手術群	20	16	36

非手術群	15	15	30
計	35	31	66

表 2. Primary end point 到達症例

(1) 手術群

出血部位	登録からの期間	原因
39y. F A	3ヶ月	異部位再出血
56y. F A	1.4年	異部位再出血
55y. M P	8ヶ月	脳幹梗塞死

(2) 非手術群

出血部位	登録からの期間	原因
31y. F P	2.4年	同部位再出血
53y. F P	1.2年	同部位再出血
51y. F P	7ヶ月	同部位再出血
37y. F A	3.5年	異部位再出血
62y. M P	8ヶ月	異部位再出血
54y. F P	3.3年	異部位再出血
29y. F A	4.5年	虚血発作増強

○Mean follow-up period: 2.33年

(手術群 2.54、非手術群 2.08)

○Primary end point 到達率

手術群 : 0.033/patient-year

非手術群 : 0.112/ patient-year

○再出血 (secondary end point) 率

手術群 : 0.022/patient-year

非手術群 : 0.096/patient-year

研究開始時予想よりも両群間格差が大きく、登録開始から5年が経過した平成18年1月時点で目標症例数の見直しが行われた。新たな目標症例数は80例(手術群、非手術群各40例)となった。

副次研究について

平成14年度からは副次研究である JAM (supplement) および non-randomized data base の登録が開始されている。さらに片側性モヤモヤ病出血発症例を対象とした

non-randomized data base への登録研究も開始されている。

1) JAM (supplement)

JAM (supplement) はより重篤な出血発症例において再出血予防に関する bypass の効果を解明するための、補完的な別立ての prospective randomized controlled trial である。study design は JAM trial とほぼ同一であるが、対象は modified Rankin disability scale 3 のみを対象として同様に randomization を行い、再出血発作とそれによる morbidity/ mortality だけを end point とする研究である。

なお、統計学的な解析にあたっては JAM trial および JAM (supplement) を独立して個別に検討するが、再出血率について両者を加えてで解析することとした。

JAM (supplement) は各施設医の倫理委員会での承認が得られた施設から登録可能となり、現在3症例が登録されている。

3) non-randomized data base

modified Rankin disability scale 4 ないし 5 は本人の意思確認が難しく randomized trial の実施には問題があり、また exclusion を含めて JAM trial の preallocation bias を少しでも少なくするために、本 data base を作り informed consent を得て登録後、神経症状、再発作などについての年次報告を行うこととした。現在26症例が登録されている。

4) Unilateral moyamoya non-randomized data base

片側性モヤモヤ病においても出血発症例があり上記の non-randomized data base に準じて臨床経過を観察する。現在の登録例はない。

[研究参加施設]

平成18年1月現在の研究参加施設は以下の23施設である。

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学

部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大学附属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋第二赤十字病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部附属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院

D. 考察

もやもや病は日本で多く報告されてきたが、出血発症例に対するバイパス手術の再出血予防効果を科学的に立証した研究は国際的にもなく、本研究によりその「治療指針を明らかにすることは学術的に有意義であると共に社会的責務である。

これまでの登録数は当初の試算(年間30人)を下回っているものの、症例登録は順調に進行している。現在までに10例のprimary end point 到達が確認され、観察期間を加味した年間出血率は前述の如く非手術群のほうが手術群よりも高い傾向にある。今後統計学的有意差が証明されるか否かが注目される。

今後も地域ごとの症例集約促進を目的に、各種学会における本研究の紹介や協力依頼書の送付を繰り返し行っていく。また同時に前述の

3つの副次的研究についても出来るだけ多くの登録を呼びかけ、成人出血発症型もやもや病に対する悉皆性の高い情報蓄積を目指す

E. 結論

平成18年1月現在、JAM trial. に66症例(手術群36例、非手術群30例)の登録が行われ、手術群3例、非手術群7例がprimary end point に達した。現時点での到達率は手術群3.3%/年、非手術群11.2%/年である。登録事業開始5年後にあたる平成18年1月に目標症例数の再設定が行われた。またJAM(supplement)に3症例、non-randomized data baseに26例が登録され、研究全体は順調に進行している。

F. 文献

研究全体 2005年度発表論文

宮本 享、野中 裕康、高橋 淳. 成人型もやもや病に対する外科治療：救急医学 29(9) p1093-1097, 2005

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2005 年度 モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）調査研究班

データベース集計

慶應義塾大学医学部 神経内科
鈴木則宏，山口啓二，高橋一司，高尾昌樹
東京歯科大学市川総合病院 内科
野川 茂

研究要旨

2005 年度の本症の全国調査の集計結果をまとめた。本年度はさらに、研究班のデータベースを用いて、虚血発症型モヤモヤ病に対する内服治療の使用状況と中枢神経系イベントの調査を行った。抗血小板薬・脳循環改善薬はより高齢の症例に用いられていたが、投与されていないものよりも経過中に中枢神経系イベントを合併したことがある症例の比率が高い傾向があった。

A 研究目的

本研究班ではモヤモヤ病の疫学、病態・治療、予後などを明らかにするために、毎年、全国調査を行ってきた。今回は 2005 年度の全国調査の集計結果のまとめに加え、データベース解析による虚血発症型モヤモヤ病における内科的治療の使用状況と中枢神経系イベントの発現に関する調査を行い報告した。

B 研究方法

1. 2005 年度データベース集計

本年度も班員ならびに協力施設に対してモヤモヤ病症例の新規登録とフォローアップ調査を依頼した。集計結果を当施設でまとめデータベースを作成し、データの解析を行った。

2. 虚血型モヤモヤ病における内科的治療の

使用状況と中枢神経系イベントの調査

本研究班では、2003 年度より新規のフォーマットを用いて患者データの集積を行っている。今回、2004～2005 年度集計分のデータベースを用い、内科的治療の使用状況を調査した。さらに初発病型が虚血型でかつ治療に関する情報が得られた 282 例を対象として以下の検討を行った。

血行再建術を施行されたもの（手術群）と施行されていないもの（非手術群）の 2 群に分け、さらに最終評価の時点で抗血小板薬あるいは脳循環改善薬の投与がなされていたもの（内服群）と、なされていないもの（非内服群）とに分けた。これらの 4 群において、初発発作後の中枢神経系イベント（脳梗塞、TIA、脳出血、てんかん）の発現の有無を調査した。

表 1 に手術群の背景因子を示す。内服群のほうが発症年齢は高く、術前期間は短い、術

前の中枢神経系イベントの発生率は両群間で有意な差は認められない ($p=0.31$, Kaplan-Meier 法). 非手術群については, 内服群のほうが発症年齢は高く, 観察期間は短い (表 2).

表 1 手術群の患者背景

手術群 (183 例)	内服群 (108 例)	非内服群 (75 例)
初発病型 脳梗塞	33 例	21 例
TIA	55 例	48 例
頻回 TIA	20 例	6 例
発症年齢	1-67 歳 (27.7±18.0)	0-63 歳 (18.6±18.1)
術前期間	1.8±6.1 年	3.1±5.4 年
術前イベント	26 例 (24%)	22 例 (29%)
イベントまでの 期間	3.9±11.9 年	3.6±5.3 年
術後観察期間	5.4±5.6 年	10.5±7.9 年

(mean±S. D.)

表 2 非手術群の患者背景

非手術群 (99 例)	内服群 (35 例)	非内服群 (64 例)
初発病型 脳梗塞	13	15
TIA	19	49
頻回 TIA	3	0
発症年齢 (mean±S. D.)	2-76 歳 (39.1±19.7)	3-69 歳 (20.9±18.3)
観察期間	9.7±10.7 年	15.4±11.7 年

(mean±S. D.)

C. 研究結果

1. 2005 年度データベース集計結果

2005 年度の登録症例総数は 566 例で, 平均年齢は 39±18 才, 性別では男性 179 例, 女性 387 例で男女比は 1:2.16 であった.

初回発作病型は, 虚血型が 58% (TIA 34%, 頻回 TIA 6%, 脳梗塞 18%), 出血型が 19% であった (表 3).

表 3 初回発作病型

初発病型	全体	女性	男性
TIA	195 例 (34%)	132 例	63 例
頻回 TIA	34 例 (6%)	23 例	11 例
脳梗塞	100 例 (18%)	60 例	40 例
脳出血	105 例 (19%)	79 例	26 例
頭痛	36 例 (6%)	23 例	13 例
てんかん	19 例 (3%)	12 例	7 例
無症状	23 例 (4%)	19 例	4 例
その他	10 例 (2%)	8 例	2 例
不詳	44 例 (8%)	31 例	12 例

2. 虚血型モヤモヤ病における内科的治療の使用状況と中枢神経系イベントの調査

表 4 に内科的治療の使用状況を示す. 抗血小板薬は頻回 TIA 型で特に使用頻度が高かったが (79%), その他の虚血型でも約半数で用いられていた. 一方, 出血型の使用頻度は低かった (10%).

次に経過中の中枢神経系イベントの出現についての結果を示す. 手術群は表 5, 非手術群については表 6 に結果をまとめた.

1. 手術群 (183 例)

- 1) 内服群 (108 例): 31 例 (29%) で経過中に中枢神経系イベントの出現が認められた (術後平均 2.6±3.7 年). 脳出血は 3 例, 脳虚血は 26 例でみられた.
- 2) 非内服群 (75 例): 14 例 (19%) で経過中に中枢神経系イベントがみられた (術後平均 2.3±3.3 年). 脳出血は 1 例, 脳虚血は 11 例でみられた.

2. 非手術群 (n=99)

- 1) 内服群 (35 例) : 10 例 (29%) で経過中に中枢神経系イベントがみられた (発症後平均 9.8 ± 11.2 年). 脳出血は 1 例, 脳虚血は 7 例でみられた.
- 2) 非内服群 (64 例) : 13 例 (20%) で経過中に中枢神経系イベントがみられた (発症後平均 11.1 ± 13.6 年). 脳出血は 4 例, 脳虚血は 8 例でみられた.

合併あり	10 例 (29%)	13 例 (20%)
脳虚血	7 例	8 例
脳出血	1 例	4 例
その他	2 例	1 例
イベントまでの期間	9.8 ± 11.2 年	11.1 ± 13.6 年

(mean \pm S. D.)

手術群, 非手術群ともに, 内服群のほうが, 経過中に中枢神経系イベントをきたした症例の比率が高い傾向がみられた.

表 4 内科的治療の使用状況

初発病型	例数	内服なし	抗血小板薬	抗凝薬
TIA	174	41%	43%	22%
頻回 TIA	29	10%	79%	14%
脳梗塞	87	26%	53%	28%
脳出血	119	45%	11%	25%
てんかん	18	28%	44%	50%
頭痛	34	35%	50%	9%

表 5 経過中の中枢神経系イベントの出現 (手術群)

中枢神経系イベント	内服群 (108 例)	非内服群 (75 例)
合併あり	31 例 (29%)	14 例 (19%)
脳虚血	26 例	11 例
脳出血	3 例	1 例
その他	2 例	2 例
イベントまでの期間	2.6 ± 3.7 年	2.3 ± 3.3 年

(mean \pm S. D.)

表 6 経過中の中枢神経系イベントの出現 (非手術群)

中枢神経系イベント	内服群 (35 例)	非内服群 (64 例)
合併あり	10 例 (29%)	13 例 (20%)
脳虚血	7 例	8 例
脳出血	1 例	4 例
その他	2 例	1 例
イベントまでの期間	9.8 ± 11.2 年	11.1 ± 13.6 年

D. 考察

虚血型モヤモヤ病に対する内科的治療の使用実態は十分把握されておらず, 有効性に関するエビデンスはいまだ確立されていない. 今回, 本研究班のデータベースを用いて, 初発症状が虚血型のモヤモヤ病症例に対する抗血小板薬・脳循環改善薬の使用状況ならびに経過中の中枢神経系イベントの発現について調査した.

抗血小板薬は虚血型全体の約半数で使用されていたが, 抗血小板薬あるいは脳循環改善薬の投与が行われていたもののほうが, 投与が行われていなかったものよりも, 手術群で約 10 才, 非手術群では約 20 才発症年齢が高いことが判明した. また, 経過中に中枢神経系イベントが生じたことのある症例の比率は, 血行再建術施行例, 非施行例ともに内服治療が行われていたもののほうが高い傾向がみられており, 虚血型モヤモヤ病の中枢神経系イベントの予防に対する抗血小板薬の有効性について今後の検討が必要と考えられた.

本研究は後ろ向き研究であり背景因子がそれぞれで異なっており, 中枢神経系イベントの生じやすい症例に内服治療が選択された可能性が否定できない. また経過中の服薬内容を完全には把握できていないなどのデータベースの限界もある. 従って, 治療の有効性を論じることのできる研究デザインではない. 虚血型モヤモヤ病に対する抗血小板薬の有効性については, 今後前向き調査による検証が必要である.