

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

ウィリ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18年度 総括・分担研究報告書

Annual Report 2006

平成19年(2007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. もやもや病申請患者の最近の動向北海道地域悉皆調査 2002-2006 -----	4
札幌医科大学脳神経外科 <sup>1</sup> 北海道大学神経外科 <sup>2</sup>	
馬場雄大 <sup>1</sup> 、黒田 敏 <sup>2</sup> 、宝金清博 <sup>1</sup>	
2. Placental Growth factor による血管新生療法の基礎研究 -----	6
札幌医科大学脳神経外科	
劉 赫、宝金清博、本望 修	
3. モヤモヤ病直接血行再建術における術中評価：赤外線画像システム IRIS V thermographic system を用いた脳表血流モニタリングの有用性 -----	9
東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野	
中川敦寛、藤村幹、成澤あゆみ、富永悌二	
4. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究 -----	16
国立循環器病センター脳神経外科	
宮本享、高橋 淳	
5. 2006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 -----	19
慶應義塾大学 神経内科 大木宏一、星野晴彦、鈴木則宏	
東京歯科大学 市川総合病院 内科 野川茂	
水戸赤十字病院 神経内科 山口啓二	
6. もやもや病の頭痛について—頭痛型と無症状型の比較— -----	26
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 大木宏一、星野晴彦、鈴木則宏	
7. もやもや病における不完全脳梗塞 — <sup>123</sup> I-Iomazenil SPECT による解析と意義— -----	31
中村記念病院 脳神経外科部長	
中川原譲二	
8. 家族性モヤモヤ病の遺伝解析 -----	35
京都大学大学院医学研究科・環境衛生学分野 教授	
小泉昭夫	

9. 類もやもや病の脳循環動態 -----	37
大阪大学大学院内科学脳卒中センター・医学系研究科講師 北川一夫	
10. 片側もやもや病の病態・治療 -----	39
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	
11. 無症候性もやもや病の治療指針 -----	40
北海道大学病院 神経外科 黒田 敏、中山若樹	
12. もやもや病における 3 テスラ MRI を用いた微小出血小規模前向き追跡研究-----	42
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 18 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

VI. 類もやもや病 診断の手引き

# 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

H18 年度は各施設の症例を持ち寄り疫学データベースおよび画像データベースの作成を行った。類もやもや病、片側もやもや病、無症候性もやもや病についての疫学研究を行い、MRA による診断基準、SPECT による重症度分類、微小出血研究、JAM trial を進行させた。研究成果欄に示すとおり H17 年度を上回る多数の論文および国際学会報告が行われた。班員各位により本疾患の病態解明と治療法確立に向けた精力的に研究が行われていることが示唆される。これらの蓄積されたエビデンスを元に、来年度は研究班としてももやもや病診断治療ガイドラインを作成する予定である。

宝金は昨年度侵襲の高い血管撮影検査に代わるものとして MRA を用いた診断および病期分類を完成させたが、さらに本年度は北海道地域の 2002 年から 2006 年における疫学調査を行い、年齢分布が従来小児と成人の二峰性であったものが成人例の増加と小児例の減少により二峰性が薄くなっていることを指摘した。また本疾患の発生率、有病率が増加し、女性症例、無症候性例、家族歴を有する症例が増加してきていることを指摘した。これが全国的な傾向であるかどうかは疫学データベースによる今後の解析で明らかにされるであろう。また間接血行再建術における Placental growth factor (PGF) による血管新生療法についても報告した。富永らはガイドライン作成に向け H16 年までに報告された文献を整理しエビデ

ンスレベル分類を行った。宮本は出血型もやもや病に対する直接バイパス術の効果を検討する多施設間共同研究(JAM trial)において症例集積中であり完遂まで十数例にまで至っている。鈴木らはもやもや病疫学データベースを更新しつつありその 962 症例の検討から抗血小板治療施行患者に脳卒中発生が多い傾向を指摘した。また非手術群において血管重症度が悪化する傾向にあることも同時に指摘し、本疾患に対する内科的治療の問題点を明らかにした。野川らはデータベース 653 例の検討から頭痛型、無症候性型がおのおの 7.3%, 4.3%に認められ頭痛型の脳卒中再発率が高いことを指摘した。もやもや病における頭痛の臨床的重要性を示唆するものである。中川原は IMZ-SPECT 解析が本疾患における高次脳機能障害の指標になりうることを報告した。現在もやもや病患者の会などから、高次脳機能障害が本疾患の ADL 低下の大きな要因となる可能性について指摘されており、軽症者判定においても本検査法が有用になる可能性がある。

小泉らは家族性もやもや病遺伝子解析を行い、その遺伝形式（常染色体優勢遺伝）を初めて明らかにし、候補遺伝子領域を 17q25-ter に同定した。現在候補遺伝子を探索しつつある。この発見は今後、病態解明の突破口となりうると思われる。北川は類もやもや病の全国調査を行い、類もやもや病においても、もやもや病と同様の血行不全状態にあることを指摘した。永田は片側もやもや病の全国疫学調査により 332 症例を集積した。今後の二次調査が待たれ

る。黒田は無症候性もやもや病の調査を行い症候性に至る頻度を報告し、無症候性といえども発作予備群が潜在する危険を指摘した。菊田は脳微小出血について150例のMRIデータベースを作成した。昨年度微小出血がもやもや病患者の約40%に潜在することを報告したが、小規模前向き追跡研究において、多発性微小出血の存在がもやもや病における出血の危険因子になりうることを指摘した。もやもや病における最大の予後悪化因子である出血を事前に予測できれば臨床上きわめて有用な検査法となりうる。

## B. 2006年度研究成果

2006年度は本研究班から、もやもや病および脳虚血関連報告が英文・邦文論文および学会発表を合わせ130本余りなされた。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

鈴木および野川らは前吉本班の際もやもや病新規データベースを作成し、既に962例を集積した。このデータベースでは類もやもや病および片側もやもや病も登録されている。もやもや病は特発性で両側性病変と定義されている。これまで類もやもや病としての基礎疾患として多疾患が報告されてきたが、それが果たしてもやもや病の基礎疾患なのか単なる随伴疾患であるのかは吟味されてこなかった。また片側もやもや病（疑診例）も両側型（確診例）に移行することがしばしばあることが報告されているがその頻度も明らかではない。永田、北川らは本年度全国1000施設で類もやもや病・片側もやもや病の全国調査を行い、情報を集めつつあるが、もやもや病初診571例、再診2064例、片側性もやもや病初診118例、再診214例、類もやもや病初診53例、再診117例を集積した。来年度は2次アンケート調査を行いもやもや病

、類もやもや病、片側もやもや病の診断基準を整理することが可能と考えられる。本成果集には類もやもや病診断の手引きが添付されている。

またこの疫学データベースはもやもや病患者の日常生活上の問題となる頭痛が症状として登録可能となっている（頭痛型もやもや病）。野川はデータベースを用いて頭痛型と無症候性型の特性解析を行い頭痛型に再発が多く、脳虚血との相関を示唆した。さらに多数例を解析することで頭痛発症機序の解明と的確な対処指針が作成できると考えられる。

鈴木らはさらにデータベースを用いた解析から抗血小板剤を長期継続使用するものに脳卒中イベントが多発することを指摘し、従来汎用されてきた抗血小板剤使用に警鐘を鳴らした。また非手術群に血管進行度の悪化が多いことも指摘している。内科的治療についてもデータ解析が進行しつつある。

班員による疫学データベース作成は家族性もやもや病の症例集積を促進した。もやもや病は日本、韓国などアジアに多発し、10%程度に家族内発症が見受けられることから遺伝性が示唆されてきた。アルツハイマー病の例に明らかのように遺伝解析は、もやもや病の病因解明の突破口となることが予想される。これまでも家族性もやもや病の遺伝子解析が行われてきたが、残念ながら2世代間の家系を中心に解析が行われてきたため十分な成果が上らなかった。小泉らは20家系以上の3世代間以上に及ぶ家族性もやもや病家系の症例集積に成功しこれらの解析を通じて昨年遺伝形式が常染色体優性遺伝であることを発表した。さらに候補領域の同定（17q25-ter）にも成功し、現在遺伝子同定のシーケンス作業に入っている。もし病因となる遺伝子異常が確定されれば、病因が明らかとなり、将来もやもや病の進行防止薬の創薬につながることを期待される。

もやもや病の診断基準は従来脳血管撮影によ

りなされ、脳虚血の重症度はRI検査（脳血流シンチグラフィ）を用いて行われてきた。しかし小児に多発する本疾患においてこれらの検査は侵襲が大きいため繰り返し安全に行うことは困難である上、多額の検査費用がかかる。近年のMRI技術の進歩はめざましく、さらに2005年11月から超高磁場MRI(3テスラMRI)が保険認可され、本邦各施設においても急速に導入が行われつつある。既に宝金は1.5テスラMRAを用いたもやもや病診断および病期分類案を報告したが、菊田は本年度3テスラMRI,MRAによるもやもや病の脳虚血、脳出血評価について報告した。また家族性もやもや病解析を通じてもやもや病の家族内発症が無症候性を含めると20%に達する可能性が出現しており、スクリーニング検査は既にMRIによりなされている。中には片側もやもや病には達しないが脳血管狭窄変化が見受けられる例も観察されている。今後3テスラMRIによる低侵襲の診断確定法を確立することが急務であると考えられる。

## [2]病態整理と診断治療指針の確立

疫学データベースを用い、現在類もやもや病、片側もやもや病、頭痛型もやもや病の病態解析や内科的治療の再検討が進みつつあることは[1]で前述した。昨年度および本年度の成果報告から明らかなように最近2年間で、もやもや病に関する研究は飛躍的に進みつつある。これらの成果および研究班以外からの報告をもとに、本年度は富長を中心として文献、報告の評価、整理を行い、診断・治療指針を作成する予定である。富永らは本年本疾患に関する前向きランダム化試験の報告（RCT: レベル1のエビデンス）をはじめとしてレベルの高いエビデンスが少ないことを報告したが、本邦におけるもやもや病の症例数は高々数千人であり現実的にはRCTを多数施行することは困難である。これを勘案しレベル2以下のエビデンスを用い

て、暫定的なガイドラインを作成することで、本疾患の根拠ある治療が可能となるよう努力する。

## [3]出血発症機序の解明と治療指針

もやもや病における脳内出血は成人に多発し、もやもや病患者の予後を左右する最大の因子であるにも関わらず、出血機序、脳血行再建術の効果について正確な情報が得られていない。吉本前班より継続している「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を明らかにするレベル1のRCTであり、班員および協力施設の多大な努力により登録症例数達成まであと十数例にまで進んだ。近い将来バイパス術がもやもや病の出血予防に有効か否かという長年の命題に結論が得られるであろう。また菊田はもやもや病患者に高頻度で脳微小出血が潜在することを報告し研究班において150例のMRIデータベースを作成した。小規模前向き研究により微小出血がもやもや病の脳出血危険因子である可能性を示しつつある。今後大規模研究によりもやもや病の出血と微小出血の関係が明らかになり、微小出血をターゲットとした脳出血予防策が確立されることが期待される。

## もやもや病申請患者の最近の動向 北海道地域悉皆調査 2002-2006

札幌医科大学脳神経外科<sup>1</sup> 北海道大学神経外科<sup>2</sup>  
馬場 雄大<sup>1</sup>, 黒田 敏<sup>2</sup>, 宝金 清博<sup>1</sup>

### 研究要旨

もやもや病の疫学を調査するため、2002年から2006年の5年間の北海道地方の厚生労働省難治性疾患申請報告書をベースにした悉皆調査を行った。今回の結果では従来の報告と比較して、発生率、有病率、女性症例比率、成人症例の比率、家族歴を有する症例の比率に増加を認めた。

### A. 研究目的

近年のもやもや病の疫学調査を行い、発生頻度、有病率、年齢分布、性差について従来の報告と比較検討した。

### B. 研究方法

対象は2002年から2006年の5年間に北海道地方における厚生労働省難治性疾患の新規登録された全症例である。申請書より該当症例の疫学事項を集積、解析した。

### C. 研究結果

1. 申請数:2002年から2006年の5年間に283例の新規申請が行われた。うち該当数267例、非該当もしくは疑義にて該当とならなかった数は16例であった。以下の解析は該当267例にて行われた

2. 疫学:北海道地方の人口は2005年現在564万人であり、発生率は0.95人/10万人/年、有病率は10.5人/10万人であった。男女比は1:2.3で女性優位、発症時15歳未満は56例21.0%であった。家族歴を有する症例は15.9%であった。

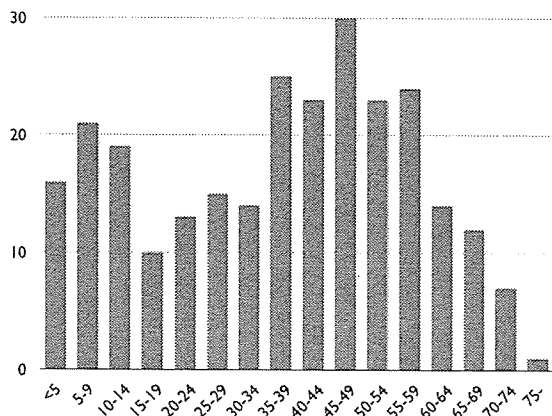
3. 発症時年齢分布:発症時年齢分布は2峰性パターンを示し45-49才に最も高いピークを、5-9才に2番目のピークを認めた。

Epidemiological features of Moyamoya disease

	total	1994 <sup>1)</sup>	1989 <sup>2)</sup>
Number of cases	267	1176	796
Incidence	0.95 / 100,000	0.35	
Prevalence	10.5 / 100,000	3.16	
Sex ratio (male:female)	1:2.3	1:1.8	1:1.6
Patients younger than 10 years old (%)	13.9%	47.8%	
Pattern of age distribution	two peaks	two peaks	two peaks
Highest peak in age distribution (in years)	45-49	10-14	10-19
Second peak in age distribution (in years)	5-9	40-49	40-49
Patients with family history	15.7%	10.0%	9.9%

1) Wakai et al 1997

2) 厚生省特定疾患1990年度報告



#### D. 考察

今回の結果では、従来の報告と比較し、発生率、有病率の増加、女性症例の増加、成人例の増加、小児例の大幅な減少、家族歴を有する症例の増加を認めた。特に年齢分布の変化は顕著であり、その原因として1 従来と調査方法の違い、2 無症候性成人症例の増加、3 小児人口の減少が考えられ、それらの要因を除去した補正をしても従来認められた、顕著に小児に突出するピークは認められず、実際に小児症例の減少、成人症例の増加を認めると推測された。

#### E. 結論

もやもや病の現在の疫学を調べるため北海道地方における地域悉皆調査を行った。従来の

報告に比較し症例数の増加、年齢分布の変化が認められた。

#### F. 文献

1. Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, Fukui M, Kawamura T, Aoki R, Kojima M, Lin Y, Ohno Y. Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. Clin Neurol Neurosurg. 1997;99. (Suppl. 2):S1-S5
2. 山口啓二、野川茂、福内靖男: Willis 動脈輪閉塞症 (もやもや病) の全国調査. 神経内科. 2001, 54:319-327
3. The Research Committee on Epidemiology of Intractable Disease. Annual Report of the Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases, The Research Committee on Epidemiology of Intractable Diseases, Tochigi, Japan, 1991



## Placental Growth factor による血管新生療法の基礎研究

札幌医科大学脳神経外科  
劉 赫, 宝金 清博, 本望 修

### 研究要旨

- 1) もやもや病に対する治療法直接的、また間接的血管吻合である。間接的血管再建の治療効果は確実ではない。失敗症例は少なくない。そして、より確実で、強力な血管新生治療が必要である。
- 2) われわれは血管因子である Placental Growth factor (PlGF) 産生人間骨髄幹細胞を用いて、脳虚血後のラットモデルに経静脈に移植したら、梗塞巣の周辺部に著名な血管新生を起こし、梗塞巣を縮小化し、神経症状も改善した。

### A. 研究目的

1. もやもや病に対する治療法直接的、また間接的血管吻合である。間接的血管再建の治療効果は確実ではなく、失敗症例は少なくない。そのため、より確実、強力な血管新生治療が必要である。
2. 血管因子である PlGF 産生人間骨髄幹細胞 (PlGF-hMSC) を作成し、ラットの中大脳動脈閉塞モデルへ経静脈移植し、その血管新生作用、脳梗塞巣体積、また神経症状の変化を評価した。

### B. 研究方法

#### 1. 実験グループ

Group 1. 中大脳動脈閉塞 (MCAO) 3 時間後に Medium を経静脈移植した。

Group 2. 中大脳動脈閉塞 (MCAO) 3 時間後に人間幹細胞 (hMSC)  $1 \times 10^7$  個を経静脈移植し

た。

Group 3. 中大脳動脈閉塞 (MCAO) 3 時間後に PlGF 産生人間幹細胞 (PlGF-hMSC)  $1 \times 10^7$  個を経静脈移植した。

#### 2. 実験方法

Adenovirus を用いて、PlGF 産生遺伝子を hMSC へ導入し PlGF-hMSC を作成した<sup>1)</sup>。in vitro と in vivo で、PlGF の産生量を定量した。実験使用したラットにはすべてサイクロスポリンにて免疫抑制した。

移植 1 週間後にラット蛍光物質である FITC を静脈注射し、脳を取り出して、厚み 100 $\mu$ m の切片を切った。そして、切った切片を蛍光顕微鏡で観察し、各グループモデルの脳梗塞巣周辺部の血管体積も計算し、評価した<sup>2)</sup>。

移植 2 週間後に二重染色が行われた。事前に LacZ 遺伝子を導入した hMSC を移植した 2 週間後、ラットの脳を取り出して、12 $\mu$ m の厚み切片を切った。血管内皮細胞への分化を観察する

ため、 $\beta$ -gal 抗体と vWF 抗体を用いて、二重染色を行った。各グループの脳梗塞巣の周辺部の血管内皮細胞を計算し、評価した。

MRI を用いて移植後 3、6、24 時間、三日間、四日間、七日間目に、T2WI と DWI を撮影し、脳梗塞巣体積を評価した<sup>3) 4)</sup>。

移植後の 3、6、24 時間、三日間、四日間、七日間目に Limb placement test (LPT) および Treadmill Test 法を用いて、各グループモデルの感覚、運動力の神経症状を評価した。

### C. 研究結果

In vitro の実験で、Adenovirus の OPU は 3000、1000、300 の場合は PlGF の産生量それぞれは  $7.57 \pm 1.14$ ;  $2.19 \pm 0.36$ ;  $0.72 \pm 0.33$  ng/ $10^5$  cells/48 h であった ( $n = 6$ )。In vivo で、移植三日目に PlGF-hMSC group には PlGF の産生量 ( $47.7 \pm 10.4$  pg/mg) は hMSC と Medium group より産生量が多く、七日目にも PlGF-hMSC group には、PlGF 産生量も最も多かった ( $40.8 \pm 3.5$  pg/mg) ( $n=6$ )。

移植1週間後、脳梗塞巣の周辺部の新生血管に体積と反対側同じ領域の血管体積の比を統計した。PlGF-hMSC group ( $1.37 \pm 0.33$ ) の血管体積は hMSC Group ( $0.48 \pm 0.13$ ;  $p < 0.05$ ) と Medium Group ( $0.25 \pm 0.02$ ;  $p < 0.001$ ) より多かった ( $n=4$ )。

二重染色の結果により、LacZ 陽性細胞数統計結果は三つの group の中で、PlGF-hMSC group ( $197 \pm 26$ ) は hMSC Group ( $82 \pm 19$  cell/ $mm^2$ ;  $p < 0.05$ ) と Medium Group ( $31 \pm 8$  cell/ $mm^2$ ;  $p < 0.001$ ) より多かった ( $n=4$ )。LacZ と vWF 両方とも陽性の細胞数統計結果は、PlGF-hMSC group ( $9.8 \pm 2.1$  cell/ $mm^2$ ) が hMSC Group ( $7.1 \pm 1.6$  cell/ $mm^2$ ;  $p < 0.05$ ) より多かった。

移植 3、6、24 時間、三日、四日、七日後に MRI で T2WI と DWI を撮影して、脳梗塞巣体積

を評価した結果は 3 時間の時点で三つの group には有意さはなかった。三日目の時点では、PlGF-hMSC Group ( $339 \pm 21$   $mm^3$ ;  $p < 0.005$ ) は hMSC Group ( $371 \pm 14$   $mm^3$ ;  $p < 0.005$ ) と Medium group ( $467 \pm 36$   $mm^3$   $p < 0.005$ ) より小さかった ( $n=7$ )。七日目に PlGF-hMSC Group ( $241 \pm 18$   $mm^3$ ) は hMSC Group ( $281 \pm 16$   $mm^3$ ;  $p < 0.005$ ) と Medium Group ( $357 \pm 31$   $mm^3$ ;  $p < 0.005$ ) より多かった ( $n=7$ )。

移植前後各 group モデルの神経症状を評価した。LPT score は七日目で PlGF-hMSC Group ( $12.1 \pm 1.1$ ) が hMSC Group ( $8.7 \pm 1.7$ ;  $p < 0.005$ ) と Medium Group ( $6.1 \pm 0.9$ ;  $p < 0.005$ ) より多かった ( $n=7$ )。Treadmill Test は七日目で PlGF-hMSC Group ( $38.9 \pm 4.8$  m/min) が hMSC Group ( $27 \pm 3.9$  m/min;  $p < 0.005$ ) と Medium Group ( $10.1 \pm 2.6$  m/min;  $p < 0.005$ ) より多かった ( $n=7$ )。

### D. 考察

PlGF が近年に注目された。PlGF は血管因子 VEGF の一つ家族である。元存在した母血管を利用し、機能を 1 年以上維持できる新血管を形成する。しかも、VEGF のような血管漏出副作用がない。ところが、PlGF の脳虚血に血管新生作用がまたわからない<sup>5)</sup>。

今回 PlGF 産生する hMSC を作成して、脳梗塞後 3 時間に脳虚血モデルへ経静脈的に移植した。

In vivo の実験で、PlGF の産生量を定量し、PlGF-hMSC group にはほかの二つ group より多く産生したことがわかりました。しかもこの高いレベルは少なくとも移植一週間後まで維持した。

蛍光顕微鏡で新生血管を観察し、定量した結果は PlGF-hMSC group の血管体積と血管内皮細胞も三つの group の中に多かった。移植後、PlGF-hMSC の梗塞巣を縮小化する作用、また虚

血モデルの感覚、運動障害の改善作用も一番著名であることが認められました。

間接的な血行再建の過程に、血管新生は深く関与していることと考えられる。もやもや病の間接的な血管吻合治療の効果はまだ確実だが、強力な血管新生作用ある PlGF 遺伝子を利用して、脳の血管新生を促進し、間接的な血行再建効果が改善できるのではないかと示唆される。

## E. 結論

われわれは血管新生を促進する PlGF 遺伝子を間葉系幹細胞に導入し、PlGF-hMSC を作成した。その後 PlGF-hMSC を脳梗塞巣に移植すると血管新生が誘導された。これにより、梗塞巣の縮小や神経学所見の改善が見られた。本法は、間接的な血行再建の人為的な強化の可能性を示唆するものと考えられる。

## F. 文献

1) Kobune M, Kawano Y, Ito Y, Chiba H, Nakamura K, Tsuda H, et al: Telomerized human multipotent mesenchymal cells can differentiate into hematopoietic and cobblestone area-supporting cells. *Exp*

*Hematol* 2003; 31: 715-22.

2) Chen J, Li Y, Wang L, Zhang Z, Lu D, Lu M, et al: Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2001b; 32: 1005-11.

3) Iihoshi S, Honmou O, Houkin K, Hashi K, Kocsis JD. A therapeutic window for intravenous administration of autologous bone marrow after cerebral ischemia in adult rats. *Brain Res* 2004; 1007: 1-9.

4) Honma T, Honmou O, Iihoshi S, Harada K, Houkin K, Hamada H, et al. Intravenous infusion of immortalized human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. *Exp Neurol* 2006; 199: 56-66.

5) Lutun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann NY Acad Sci* 2002a; 979: 80-93.

**G. 知的財産権の出願・登録状況**  
該当なし。

## モヤモヤ病直接血行再建術における術中評価： 赤外線画像システム IRIS V thermographic system を用いた 脳表血流モニタリングの有用性

東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野  
中川 敦寛 藤村 幹 成澤 あゆみ 富永 悌二

### 研究要旨

もやもや病に対する血行直接再建術後急性期に急激な血流増加が脳循環や臨床症状におよぼす影響は不明な点が多く、予測する手段は確立されていない。今回、25例・26側のもやもや病直接血行再建術症例において赤外線画像システム IRIS V thermographic system を用いた術中モニタリングを施行し、バイパスの開存・吻合部近傍の局所血行動態評価・術後の臨床経過との関連の有無を検討した。小児例を含めて全例でバイパスの開存評価が可能で、詳細な局所血行動態の観察も可能であった。遮断解除後の吻合部近傍の脳実質色調変化は色調変化を呈さないものと呈するものと二つの傾向が認められ、後者では術後、SPECT 上吻合部を中心とした血流上昇と一過性神経症状の発現を認めた。画像解析結果では、症候を呈した症例では、遮断解除時からの統計学的に有意な血流増加によると思われる温度上昇が起きているものと推察された。本システムは今後、バイパスの開存・局所血行動態評価のみならず、術後臨床経過の予測に応用できる可能性があると思われた。

### A. 研究目的

もやもや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<sup>20)</sup>。浅側頭動脈・中大脳動脈（STA-MCA）吻合術は本疾患による脳虚血を改善するための有効な治療法として広く用いられているが<sup>7)</sup>、もやもや病に対するバイパス術後急性期の臨床症状や血行再建による急激な血流増加が脳循環代謝に与える影響については未だ不明な点が多い。もやもや病血行再建術中のモニタリングとしてはこれまで、超音

波ドップラー<sup>9)</sup>、transit time flowmeter<sup>15)</sup>、SjO<sub>2</sub><sup>17)</sup>、rSO<sub>2</sub>、脳血流酸素化（cerebral blood oxygen）<sup>6)</sup>、laser-doppler flowmetry<sup>14)</sup>、インドシアニングリーン<sup>23)</sup>を用いた報告があるが、侵襲性、簡便性、空間解像度など改善の余地もあり、施設により異なるのが現状である。

赤外線画像では、放射される赤外線の強度分布から間接的に局所血流量を測定することが可能である。近年、高感度カメラの使用と情報処理の進歩により、形態描出能の改善のみならず、脳血流画像、各種機能画像への試みが進められている<sup>1,17,22)</sup>。我々が開発を進めてきた脳外科手術用モニタリングシステム IRIS-V

infrared imaging system は生体温に絞った熱情報が高い空間・時間解像度で撮影し、リアルタイムに鮮明な血管描出、脳表近傍の血流情報の可視化を目指したものである<sup>10-13, 19</sup>。

本研究では、もやもや病血行再建術において赤外線画像システムを術中モニタリングとして臨床応用し、バイパスの開存・吻合部近傍の局所血行動態の評価と、術後臨床経過との関連の有無を汎用画像解析ソフトにて解析したので報告する。

## B. 研究方法

**対象：**2005年3月から2006年12月に血行再建術を施行したもやもや病手術症例26半球・25症例(女性16例、男性9例)が対象である。平均年齢33.4歳(7~63)で、このうち、小児例は6半球・5症例である。

**治療方針：**手術は原則として症候性で脳血流および脳循環予備能の低下が認められる症例に対して施行している。術前脳血流、脳循環予備能は<sup>123</sup>I-IMP-SPECTにて評価した。全例に対してSTA-MCA吻合術に加えて間接血行再建術としてencephalo-duro-myosynangiosis (EDMS)<sup>2-4, 18</sup>を施行した。

**術中モニタリング：**プロポフォルを用いた全身麻酔導入後、normotension、normocapneaに管理した。室温は26-27°C、患者体温は36-37°Cに維持した。尚、本検討では脳表温は測定しなかった。Supra-SylvianのM4にSTA-MCAのシングルバイパスを施行後、赤外線画像装置IRIS-V Infrared imaging system (Sparkling Photon Inc., Tokyo, Japan)を用いて撮影を行った。カメラの受光素子は7-14 μmの波長域に感度を持つ。受光素子からの出力は生体温近傍で12 bit、30 frame/秒の分解能を有する。尚、本カメラでは生体温(35±10°C)に絞っており、25°Cは白色に、45°Cは黒色に表示され、その間は256階調のgray scale情報として表示され、範

囲外の温度は画像上識別されない。撮影時STAを一時血流遮断し、20-40秒経過し、バイパス部の色調の変動が認められなくなった時点で遮断解除を行い、この間約3分間、術野を連続撮影した。バイパスの開存に関しては、別にDoppler血流計(Hadeco, Kawasaki, Japan)を用いて評価を行った。赤外線画像は汎用画像解析ソフトMatrox Inspector (Matrox Electronics Systems Ltd., Canada)を用いて解析し、吻合部を中心に100×100 pixelの円の関心領域(ROI)を設定し、内部の平均階調値を算出した。統計学的処理にはMann-Whitney検定を用い、p value < 0.05を以って統計学的有意差とした。

**神経放射線学的評価：**全例において術翌日および術後7日目に<sup>123</sup>I-IMP-SPECTによる脳血流評価、ならびにMRI、MRAを行った。

## C. 研究結果

**結果1：開存評価** 小児例を含めて全例においてバイパスの開存評価が可能であった。



図1 開存評価 矢印頭 右 STA

呈示症例：7歳 / 女児 / 右血行再建術施行例。両側脳梗塞で発症し、既に脳血流・脳循環予備能低下の著しい左側血行再建術を行っている。直接血行再建術(右頭頂葉に向かう皮質枝(M4：径0.8 mm)に右 STA 頭頂枝を吻合)とEDMSを施行。赤外線画像では、血流遮断後、右 STA の血流が停滞により冷却され、白色に変化した。定常状態に達したところで遮断を解除すると、白色を呈する血液が吻合部を介して流出し、1秒後には黒色に変化し、バイパスの開存が確認された(図1 矢印頭)。バイパス開存はドップラー血流においても確認さ

れた。術直後、神経学的脱落症状はなく、術後 MRI 拡散強調画像でも虚血巣は認めなかった。術後 MRA ではバイパスの描出が確認された。**結果 2：吻合部周囲の血行動態** 大半の症例において詳細な吻合部の血行動態が観察可能であった。

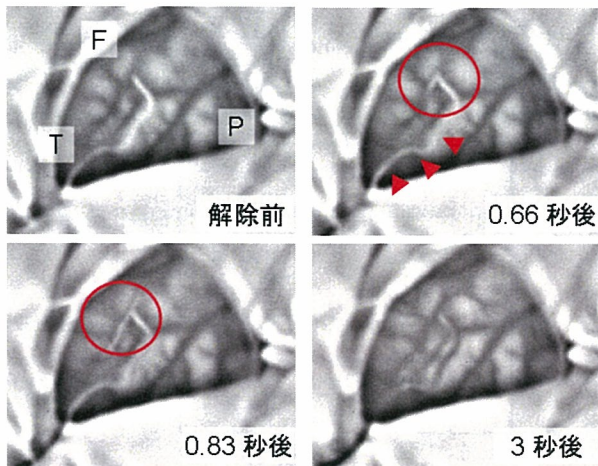


図 2 吻合部周囲血行動態評価  
矢印頭 左 STA

呈示症例：8 歳 / 女児 / 左血行再建術施行例。一過性脳虚血発作 (TIA) で発症し、脳血流・脳循環予備能低下の著しい左側の血行再建術を行った。直接血行再建術 (左頭頂葉に向かう皮質枝 (M4：径 0.8 mm) に左 STA を吻合) に加えて EDMS を施行。赤外線画像では、一時血流遮断後、左 STA の血流が停滞により冷却され、白色に変化した。定常状態に達したところで遮断を解除すると、白色を呈する血液が吻合部を介して流出し、まず end to side anastomosis を行った部位から近位方向に流れた後 (遮断解除 0.66 秒後)、遠位方向に流れる様子 (遮断解除 0.83 秒後) が観察された (図 2 円内)。バイパス開存はドップラー血流計でも確認された。術直後、神経学的脱落症状はなく、術後 MRI 拡散強調画像でも虚血巣は認めなかった。術後 MRA においてもバイパスの描出が確認された。

**結果 3：吻合部周囲の脳実質色調変化** 遮断解除後の吻合部周囲脳実質の色調変化には一定

の傾向が認められた (明らかな脳実質色調変化を認めないものと明らかな色調変化を認めるもの)。色調変化を認めた群では術後 SPECT 上、吻合部周囲を中心とした血流上昇と一過性に軽度の神経症状を呈した。

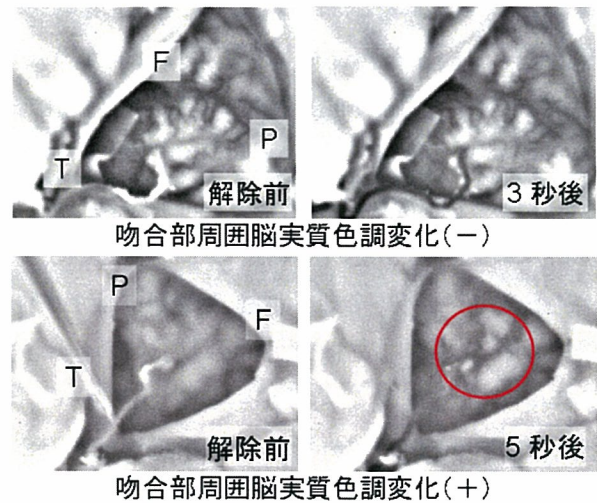


図 3 吻合部周囲脳実質色調変化 上段：脳実質色調変化 (-) 下段：脳実質色調変化 (+)

呈示症例：上段 43 歳 / 女性 / 左血行再建術施行例。TIA で発症し、既に脳血流・脳循環予備能低下の著しい右側の血行再建術を終了している。直接血行再建術 (左頭頂葉に向かう皮質枝 (M4：径 0.7 mm) に左 STA を吻合) に加えて EDMS を施行。赤外線画像では、一時血流遮断後、右 STA の血流が停滞により冷却され、白色に変化した。定常状態に達したところで遮断を解除すると、白色を呈する血液が吻合部を介して流出し、3 秒後には黒色に変化し、バイパスの開存が確認された。吻合部周囲の脳実質色調の明らかな変化は認められなかった (図 3 上段)。バイパスの開存はドップラー血流においても確認された。術直後、神経学的脱落症状はなく、術後 MRI 拡散強調画像でも虚血巣は認めなかった。術後 MRA においてもバイパスの描出が確認された。術後、経過を通じて神経学的脱落症状の出現なく独歩退院となった。

呈示症例：下段 27 歳 / 女性 / 右血行再建術施行例。左上肢の脱力発作（TIA）で発症。入院時神経学的脱落症状は認められず、脳血管撮影では両側・3 期のもやもや病を認めた。術前 SPECT では両側大脳半球の血流低下と脳循環予備能の低下を認め、右側では steal 現象も認めた。直接血行再建術（右頭頂葉に向かう皮質枝（M4：径 0.8 mm）に左 STA を吻合）に加えて EDMS を施行。バイパスの開存は赤外線画像とドップラー両者で確認可能であった。赤外線画像では、遮断解除から 1.0 秒までに一時血流遮断により冷却され白色に変化した血液が吻合部を介して遠位方向の MCA に流出し、2 秒後から 25 秒後にかけて脳実質の色調が徐々に黒く変化していく様子が確認された（図 3 下段）。術直後、神経学的脱落症状は認めず、術後 MRI 拡散強調画像でも虚血巣の出現は認められなかった。術後 MRA ではバイパスは太く描出されており、バイパスの開存が確認された。術翌日の安静時 SPECT では吻合部位である右側側頭・頭頂葉に脳血流の増加を認めた。術後 2 日目の FLAIR では吻合部位周囲に脳溝に沿った線状の高信号を認め、術後 3 日目より術直後には認められなかった左上肢の感覚障害、構音障害と左顔面麻痺が出現した。術後 7 日目に施行した SPECT では右側頭・頭頂葉に局限した高灌流はさらに増加を認め、FLAIR でも吻合部位周囲に脳溝に沿った線状の高信号は顕著となった。局所過灌流による神経学的脱落症状と考え、厳重な血圧管理、抗酸化剤投与、水分管理を行い症状は徐々に改善した。術後 12 日目に症状は完全に消失し、術後 13 日目に神経学的脱落症状なく独歩自宅退院となった。1 ヶ月後に対側の血行再建術を施行した。初回手術から 2 年経過した現在まで一度も TIA を認めていない。

脳表面色調変化：画像解析ソフトを用いて全症例の吻合部を中心とした円型 ROI 内部の平均階

調値を算出した。尚、血流により温度が上昇し階調値は増加を示すことから、遮断解除時の階調値から任意時点での階調値を差し引いた差分値は負を示すことになる。術後一過性に症候性過灌流を呈した症例と呈さなかった症例の間には解除 2 秒後から 60 秒後まで統計的に明らかな有意差が認められ、症候群では、明らかに血流増加によると思われる温度上昇が発生していることが示唆された（図 4）。

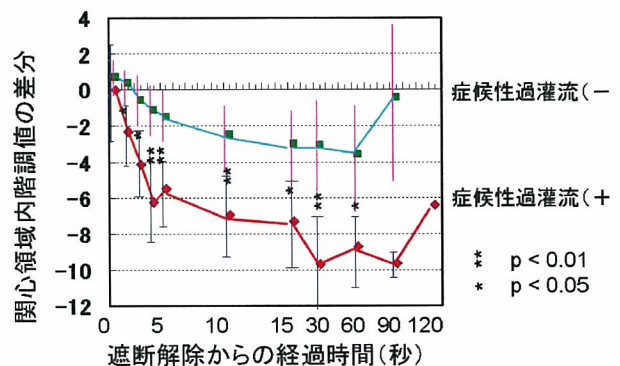


図 4 階調値の経時的変化

#### D. 考察

もやもや病血行再建術中においては、直接血行再建術ではバイパスの開存評価が必須であると思われる。また、個々の症例で病態を理解する上では、局所血行動態変化の評価も望ましいものと考えられる。これまで、超音波ドップラー<sup>9)</sup>、transit time flowmeter<sup>15)</sup>、laser-doppler flowmetry<sup>14)</sup>、インドシアニングリーン<sup>23)</sup>を用いた報告があり、いずれも開存評価に関しては十分な評価が可能であると思われる。今回の検討では、5 例・6 側の小児例が含まれており、いずれも十分な評価が可能であった。接触の必要がない点と、バイパス径が細かい場合には、従来法に比較して本システムが鋭敏に検出可能である場合もある点で有用であるものと思われた。局所血行動態評価に関しては超音波ドップラー<sup>9)</sup>、rSO2<sup>6)</sup>、laser-doppler flowmetry<sup>13)</sup>の報告があり、有用であると考えられる。本システムは時間・空間解像度ともに高く、詳細な

評価が可能であった。脳代謝に関しては、SjO<sub>2</sub>を用いた報告があり、もやもや病術中の麻酔薬の選択、二酸化炭素濃度管理目標については大きな成果をもたらしてきたと思われる<sup>17)</sup>。しかし、侵襲性もあるため、今後、低侵襲で簡便な代謝モニタリングの実用が求められる。

今回の検討では、赤外線画像にて吻合部周囲脳実質の色調変化に関して二つの傾向が認められ、血流増加をきたした症例では、術後（一過性に）神経所見の出現を呈し、本システムにより術後の臨床経過を予測できる可能性が示唆された。一般的にもやもや病以外の閉塞性脳血管障害に対するSTA-MCA吻合術後は4-20%の症例で一過性に神経学的脱落症状が出現するとされており<sup>16)</sup>、この中に慢性虚血脳に対する急激な血流上昇による過灌流症候群を呈するものが含まれることが報告されている<sup>24)</sup>。もやもや病においては術後の虚血発作については稀ではないと考えられてきた反面、術後過灌流による神経症状発現の可能性を論じた報告は散見される程度であった<sup>5,16,21)</sup>。我々は2004年3月以降、もやもや病血行再建術全症例に対して術後急性期SPECTを行い、術後の一過性局所神経脱落症状の出現には術後過灌流が深く関与していることを報告してきた<sup>24)</sup>。今回検討した症例においても術後SPECT, MRI所見と臨床経過から、術後一過性神経脱落症状の原因は高灌流によるものと考えられた。これらの症例に対しては、高灌流に対する治療を行い、神経学的脱落症状を残すことはなかった。臨床症状のみから虚血発作との鑑別はいずれも困難であり、対側脳に対する配慮も必要であること、長期的に高次脳機能障害を起こす可能性もあることから<sup>16)</sup>、早期から適切な診断、対処が不可欠であるものと思われた。もやもや病症例における過灌流の予測因子としては、術前SPECTにおける脳循環予備能低下<sup>24)</sup>、術中虚血、解剖学的な血管構築、などの関与が考えられるが<sup>24)</sup>、未だ推測の域を出ない。今回の

検討結果から術中脳表血流モニタリングにより術後過灌流が予測できるのではないかと着想した。今回の検討で術後一過性に神経学的症状を呈した症例では概ね術前脳循環予備能が著しく低下しており、術中赤外線画像において吻合部脳実質において温度変化が認められ、ROI内部の階調値も一時血流遮断後減少し、遮断解除後には徐々に増大を示しており、局所的に血流が増加していることが示唆された。この現象の機序としては、STAからの流入量と周囲へのdistributionのバランスが崩れていることなどが予想される。これに対して、術後神経症状の出現を認めなかった症例に関しては、術中画像では脳実質の色調変化は認められず、ROI内部の階調値の変動も症状を呈した症例に比較し統計的に有意に軽度の変動であった。こうした症例では、pial anastomosisの発達によりdistributionが良好であることが予想されるが、今後の検討課題である。また、術後経過もSPECT上広範囲に軽度血流増加が認められるものもあったものの、症候性の神経学的脱落症状は認められなかった。

赤外線画像は、局所灌流量が赤外線放射量に依存することを利用した上で臨床応用が行われてきたが<sup>1,9-12,17,22)</sup>、本システムにおいても今後、階調値と脳組織灌流との関連に関して詳細な検討を行う必要があるが、今回の検討結果から本システムは開存評価や局所血行動態評価のみならず、術後の臨床経過の予測できる可能性が示唆された。

## E. 結論

本赤外線システムは、小児例を含め、もやもや病血行再建症例において、バイパスの開存、吻合部周囲の血行動態の非侵襲的術中モニタリングとして有用であると思われる。また、赤外線画像上、脳実質の色調変化に一定の傾向が存在し、術後経過予測に応用できる可能性が示



唆された。

## F. 文献

- 1) Ecker RD, Goerss SJ, Meyer FB, et al. Vision of the future: initial experience with intraoperative real-time high-resolution dynamic infrared imaging. Technical note. J Neurosurg 97: 1460-1471, 2002
- 2) 藤村幹、清水宏明、富永悌二. もやもや病に対する STA-MCA 吻合術後・過灌流と一過性神経脱落症状について—IMP SPECT を用いた研究. 脳卒中の外科 34: 37-41, 2006
- 3) 藤村幹、麦倉俊司、清水宏明、ほか. もやもや病に対する血行再建術後急性期の臨床像と脳循環動態：脳灌流 MRI を用いた検討. No Shinkei Geka 34: 801-809, 2006
- 4) Fujimura M, Kaneta T, Mugikura S, et al. Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery –middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. Surg Neurol (2007, in press)
- 5) Furuya K, Kawahara N, Morita A, et al. Focal hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a patient with moyamoya disease. Case report. J Neurosurg 100: 128-132, 2004
- 6) Hoshino T, Sakatani K, Kano T, et al. Cerebral blood oxygenation changes induced by bypass blood flow in moyamoya disease and non-moyamoya cerebral ischaemic disease. Acta Neurochir (Wien) 148: 551-557, 2006
- 7) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, et al. Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. J Neurosurg 49: 679-688, 1978
- 8) Gorbach AM, Heiss J, Kufta C, et al. Intraoperative infrared functional imaging of human brain. Ann Neurol 54: 297-309, 2003
- 9) Moritake K, Handa H, Yonekawa Y, et al. Ultrasonic Doppler assessment of hemodynamics in superficial temporal artery--middle cerebral artery anastomosis. Surg Neurol 13: 249-257, 1980.
- 10) Nakagawa A, Hirano T, Uenohara H, et al. Intraoperative thermal artery imaging of an EC-IC bypass in beagles with infrared camera with detectable wave-length band of 7-14 micron: possibilities as novel blood flow monitoring system. Minim Invasive Neurosurg 46: 231-234, 2003
- 11) Nakagawa A, Hirano T, Ueohara H, et al. Use of Intraoperative dynamic infrared imaging with detection wavelength of 7-14 μm in the surgical obliteration of spinal arteriovenous fistula: Case report and technical considerations. Minim Invasive Neurosurg 47: 136-139, 2004
- 12) 中川敦寛、上之原広司、金田道寛、ほか. 血管描出を目的とした高感度赤外線カメラ IRIS IV による脳血管障害術中モニタリング. 日本赤外線学会誌 14: 23-27, 2004
- 13) 中川敦寛、藤村幹、大木友博、ほか. 高感度赤外線画像システム IRIS V を用いたもやもや病術中血行動態モニタリング. No Shinkei Geka 34: 1017-1025, 2006

- 14) Nakase H, Kaido T, Okuno S, et al. Novel intraoperative cerebral blood flow monitoring by laser-Doppler scanner. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 42: 1-4, 2002
- 15) Nakayama N, Kuroda S, Houkin K, et al. Intraoperative measurement of arterial blood flow using a transit time flowmeter: monitoring of hemodynamic changes during cerebrovascular surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 143: 17-24, 2001
- 16) Ogasawara K, Komoribayashi N, Kobayashi M, et al. Neural damage caused by cerebral hyperperfusion after arterial bypass surgery in a patient with moyamoya disease: case report. *Neurosurgery* 56: 1380-1381, 2005
- 17) Oshima H, Katayama Y, Hirayama H. Intracerebral steal phenomenon associated with global hyperemia in moyamoya disease during revascularization surgery. *J Neurosurg* 92: 949-954, 2000
- 18) Shirane R, Yoshira Y, Takahashi T, et al. Assessment of encephalo-galeo- myo- synangiosis with dural pedicle insertion in childhood moyamoya disease: Characteristics of cerebral blood flow and oxygen metabolism. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2: S79-85, 1997
- 19) Suma H, Isomura T, Horii T, et al. Intraoperative coronary artery imaging with infrared camera in off-pump CABG. *Ann Thorac Surg* 70: 1741-1742, 2000
- 20) Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular 'moyamoya' disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 20: 288-299, 1969
- 21) Uno M, Nakajima N, Nishi K, et al. Hyperperfusion syndrome after extracranial-intracranial bypass in a patient with moyamoya disease--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 38: 420-424, 1998
- 22) Watson JC, Gobach AM, Pluta RM, et al. Real-time detection of vascular occlusion and reperfusion of the brain during surgery by using infrared imaging. *J Neurosurg* 96: 918-923, 2002
- 23) Woitzik J, Horn P, Vajkoczy P. et al. Intra operative control of extracranial-intracranial bypass patency by near-infrared indocyanine green videoangiography. *J Neurosurg* 102: 692-698, 2005
- 24) Yoshimoto T, Houkin K, Kuroda S, et al. Low cerebral blood flow and perfusion reserve induce hyperperfusion after surgical revascularization: case reports and analysis of cerebral hemodynamics. *Surg Neurol* 48: 132-139, 1997

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

## 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。平成19年1月末現在72症例（手術群38例、非手術群34例）の登録が行われ、手術群4例、非手術群8例が primary end point に達した（到達率：手術群 3.3%/年、非手術群 9.6%/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。目標症例数は160例（手術群、非手術群各80例）とするが、研究開始より5年経過時点で見直しを行う。

### 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19年1月現在23施設となった。これまで合計72症例（手術群38例、非手術群34例）の登録が行われ、手術群4例、非手術群8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 9.6%/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 19.1.31 現在

	A 群	P 群	計
手術群	20	18	38
非手術群	18	16	34
計	38	34	72

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
42y. M A		9ヶ月	同部位再出血

(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
32y. F P		7ヶ月	同部位再出血

○Mean follow-up period: 2.86年

○Primary end point 到達率

手術群 : 0.033/patient-year

非手術群 : 0.096/ patient-year

○再出血 (secondary end point) 率

手術群 : 0.025/patient-year

非手術群 : 0.084/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 JAMtrial 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。