

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19年度 総括・分担研究報告書

Annual Report 2007

平成20年(2008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. もやもや病に対する骨髄幹細胞療法の基礎的研究 ——Angiopoietin-1 による血管新生療法の基礎研究—— -----	4
札幌医科大学脳神経外科 ¹ 宝金清博、本望 修、恩田敏之	
2. もやもや病の診断・治療ガイドラインの作成 -----	9
東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野 富永悌二、藤村幹	
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. 2007 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 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	
5. もやもや病における頭痛 —頭痛学会会員へのアンケート調査 第1報— -----	19
東京歯科大学市川総合病院 内科 准教授 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	
6. もやもや病における『高次脳機能障害』の診断 —123I-Iomazenil SPECT による解析と意義— -----	23
中村記念病院 脳神経外科部長 中川原讓二	
7. 家族性モヤモヤ病の遺伝解析 -----	27
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	
8. 類もやもや病の脳循環動態 -----	29
大阪大学大学院医学系研究科神経内科学・准教授 北川一夫	
9. 片側もやもや病の病態・治療 -----	30
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	

永田泉、林健太郎	
10. 無症候性もやもや病の治療指針 -----	32
北海道大学病院 神経外科	
黒田 敏、中山若樹	
11. もやもや病における潜在性微小出血の病理組織学所見-----	34
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-----	38
IV. 研究成果についての主要刊行物・別刷り-----	51

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

平成 19 年度は申請研究の最終年度にあたる。各施設および関連施設の症例を用いて研究班の大規模疫学データベース充進を行った。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全国調査の結果を集計し疫学研究を行い、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平成 18 年度を上回る多数の論文発表ならびに国際学会報告が行われ、本疾患の病態解明と治療法確立に向けた研究がさらに進展した。蓄積されたエビデンスを元に、本年度は研究班からもやもや病診断・治療ガイドラインを作成した。本疾患の診断・治療の標準化がなされつつある。

宝金は骨髄細胞を用いた脳梗塞に対する再生治療について基礎研究を行ってきたがいよいよ臨床応用に向かいつつある。本年度はもやもや病に対する再生治療についての基礎研究を進めた。富永らはこれまでにガイドライン作成に向け文献を整理しエビデンスレベル分類を行ってきた。本年は各班員を指揮してもやもや病診断治療ガイドラインを完成させた。本ガイドラインは世界初のもやもや病ガイドラインである。診断治療の標準化という政策医療上にも重要な役割を果たすだけでなく、Evidenced based に作成された点で学術上も重要な成果と考える。今後、本ガイドラインを広く社会に啓蒙する必要がある。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証する多施設間共同研究(JAM trial)を継続し

ている。結論が待たれる。鈴木らはもやもや病疫学データベースを更新し集積症例数は本研究期間内に 1000 例を越えた。これらを元に内科的視点から疫学解析を行った。野川はもやもや病において日常生活上の障害となる特有の頭痛について検討を続けてきた。本年度は日本頭痛学会会員にアンケートを送付し実態調査を行った。もやもや病患者の日常生活上の大きな課題として高次脳機能障害がある。昨年施行された難病患者の日常生活動作(ADL)に関する全国調査では ADL に問題のある患者はもやもや病においてわずか 8%と報告された。しかしこれは実際診療の印象と異なる印象がある。もやもや病患者の中には ADL が保たれていて高次脳機能障害により就労不可能な患者が多数存在する。中川原は IMZ-SPECT を用いた神経機能評価法を作成し、高次脳機能障害を評価する際に有用であることを報告している。

もやもや病は本邦で発見された疾患であるが長らくその病因は同定されていない。病因を明らかにすることは研究者の悲願でもある。小泉は家族性もやもや病を対象に遺伝解析を行い、その遺伝形式(常染色体優勢遺伝)を明らかにした。29 家系の解析において家族性もやもや病は 17q25.3 に強い相関を認めた。今後、感受性遺伝子が同定されれば病因解明の突破口となりうる。北川は類もやもや病の全国調査を行い、類もやもや病患者の脳循環状態を解析した。永田は片側もやもや病に関する今年の全国疫学調査に引き続き本年度は 2 次調査を行った。黒田は無症候性もやもや病についてこれ

まで多数の報告を行い、対応に付きガイドラインにまとめた。菊田は脳微小出血がもやもや病患者に多発し、複数の微小出血の存在は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、外科的に摘出した微小出血標本の病理組織解析を行った。

B. 2007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本余りがなされた。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もやもや病新規データベースを作成し2003年度以降の更新により1007例を集積した。永田、北川らは2006年度全国調査により1000施設を対象に類もやもや病・片側もやもや病の全国調査を行い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。本年度は2次アンケート調査を行った。北川は動脈硬化による類もやもや病に着目し、動脈硬化性脳主幹動脈狭窄・閉塞に伴って発生するもやもや血管発達程度と脳循環動態の関連をO-15PETを用いて検討した。もやもや血管の発達程度と中大脳動脈領域での脳酸素摂取率が有意に相関することを示した。類もやもや病におけるもやもや血管発達程度は脳血行不全状態の指標と考えられた。永田は類もやもや病の原疾患は様々であること、一般的に脳虚血がみられる症例においては血行再建術が有効であること、および患者予後は原疾患の影響を受けることを指摘した。野川は昨年度、疫学データベースの解析から頭痛型もやもや病は7.3%を占め再発が多く、脳虚血との相関があることを示した。本年度は日本頭痛学会においてアンケート調査を行い、229例の「頭痛を訴えるもやもや病患者」を収集し

解析した。頭痛患者10万人当たりのもやもや病患者数は8.9人、男女比は3.05で従来の報告より女性に多かった。鈴木らはもやもや病の進行につき明らかにしつつある。本年度は研究班疫学データベースを用いてMRA上の血管狭窄の進行と、症状の再発につき解析した。1007例中MRAの変化が解析可能であった80症例・535血管において、95血管(17.8%)に血管所見の悪化を認めた。再発作は血管所見の悪化を認める症例において有意に多いことを示した。画像上の悪化が本疾患のコントロールのよい指標になりうることを示唆される。中川原はもやもや病における高次脳機能障害に関する客観的指標としてIMZ-SPECTの有用性を報告し、黒田は無症候性もやもや病についてこれまで多数の報告を行いガイドラインにまとめた。

疫学調査を基に、小泉は3世代以上に渡ってもやもや病患者が同定される家系を集積し、29家系、計178名を対象に連鎖解析を行った。家系収集の過程で、内頸動脈終末部の狭窄から片側モヤモヤ病に進展した家系を認め、狭義のもやもや病の診断基準と広義のもやもや病(内頸動脈の閉塞病変が存在し、もやもや血管および両側性は必ずしも必須ではない)の2つの診断基準で発症者を定義した。この結果狭義の定義においても広義の基準においても17q25のD17S1806(7473322) -BAHCC1 (76987561)に極めて高い連鎖を認めた。少なくとも家族性もやもや病においては片側もやもや病がもやもや病不全型である可能性が提起された。

[2] 病態整理と診断治療指針の確立

近年もやもや病に関する研究は本研究班を中心として飛躍的に進みつつある。しかしもやもや病の診断指針については、本研究班により昭和63年に作成され平成5年に改正されて以来、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)は作成されてこなかった。さらに治療について明文化された治療指針

も策定されていない。富長は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もやもや病の診断・治療指針を確立することを目的にまず文献選択を3段階に行い文献をPubMed 92文献と医中誌49文献の合計141文献に絞った。141文献について構造化抄録を分担・作成したのち、本文を八章に分け班員による分担執筆を行った。2009年度にガイドライン暫定版を完成させた。今後出版、啓蒙を図ることで診断治療の標準化に大きな役割を果たすと考えられる。

[3] 出血発症機序の解明と治療指針

宮本が主導している 2001 年度から開始された「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である。2008年1月現在75症例(手術群40例、非手術群35例)が登録され、手術群4例、非手術群9例にprimary endpointに達した(到達率:手術群2.8%/年、非手術群8.6%/年)。今後の研究の完遂と解析が待たれる。

また菊田は3テスラMRIを用いたもやもや病の脳微小出血の解析を行い、これまでもやもや病患者に高頻度で脳微小出血が潜在すること、複数の微小出血がもやもや病の脳出血危険因子となりうることを示した。本年度はその病理所見を解析し、もやもや病の微小出血周囲に脆弱な小血管がとりまいていることなどを示した。

もやもや病に対する骨髄幹細胞療法の基礎的研究

——Angiopoietin-1 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・大学院
宝金清博、本望 修、恩田敏之

研究要旨

- 1) もやもや病に対する治療法は直接的また間接的血行再建があるが、間接的血行再建の治療効果の向上が望まれる。
- 2) 血管因子である Angiopoietin-1 (Ang-1) の遺伝子をヒト骨髄幹細胞へ導入し、ラット脳梗塞モデルへ経静脈的に移植したところ、梗塞巣の周辺部に著大な血管新生が観察され、神経症状が改善することを確認した。

A. 研究目的

1. もやもや病に対する治療法は直接および間接的血行再建である。間接的血行再建の治療効果は不十分なこともあり、より強力な血管新生治療が望まれる。昨年度、我々は、Placental Growth Factor (PlGF)導入を骨髄間葉系幹細胞に導入することにより、効率的に血管新生が誘導できることを示した。今年度は、さらに強力な血管新生因子とされている Angiopoietin-1 を導入することによる血管新生を検討した。
2. 血管新生因子である Angiopoietin-1 遺伝子をヒト骨髄幹細胞 (hMSC) に導入することで、angiopoietin-1 を高濃度で分泌する遺伝子組み換え細胞 (Ang-1-hMSC) を作成し、ラット脳梗塞モデル (中大脳動脈閉塞モデル) へ経静脈的に移植し、血管新生作用、脳梗塞巣体積、および神経脱落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) 6 時間後に Medium を経静脈的に投与した。

Group 2. 中大脳動脈閉塞 (MCAO) 6 時間後にヒト骨髄幹細胞 (hMSC) 1×10^7 個を経静脈的に移植した。

Group 3. 中大脳動脈閉塞 (MCAO) 6 時間後に Ang-1 遺伝子組み換えヒト骨髄幹細胞 (Ang-1-hMSC) 1×10^7 個を経静脈的に移植した。

2. 遺伝子組み換え細胞の作成

Adenovirus を用いて、Ang-1 遺伝子を hMSC へ導入し Ang-1-hMSC を作成した。in vitro で、Ang-1 の産生量を定量した。実験に使用したラットは、すべてサイクロスポリンにて免疫抑制した。

3. 血管の評価

移植 1 週間後に蛍光物質である FITC を静脈内に注射後、脳を取り出して、厚み $100 \mu\text{m}$ の切片を作成した。切片を共焦点蛍光顕微鏡で観察し、脳梗塞巣周辺部の血管を 3 次元的に再構築し、体積を計算した。

移植 2 週間後に二重染色を行い、血管内皮細胞の評価を行った。すなわち、Ang-1-hMSC を LacZ でマーク後に移植し、2 週間後、ラットの脳を取り出して、12 μ m の厚み切片を作成した。血管内皮細胞への分化を観察するため、 β -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。

4. 脳梗塞巣の評価

高磁場動物実験用 MRI (7T) を用いて移植後 6、24 時間、3、7 日目に、T2WI と DWI を撮影し、脳梗塞巣体積を評価した。

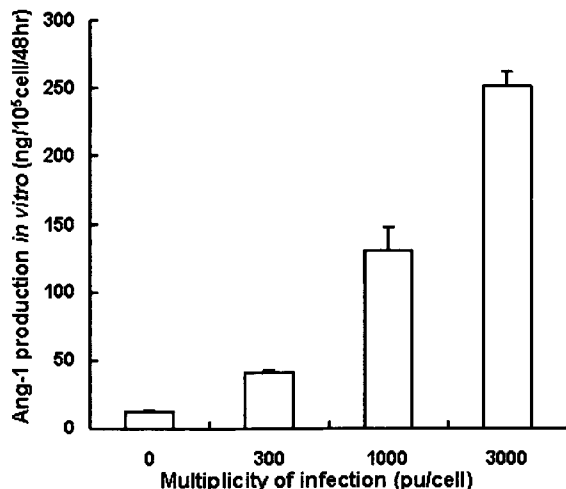
5. 運動機能の評価

移植後の 6、24 時間、3、7 日目に、Treadmill Stress Test 法を用いて、各グループの運動能力を評価した。

C. 研究結果

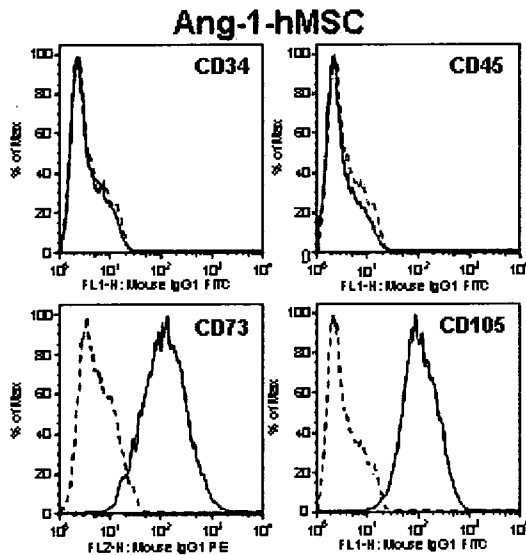
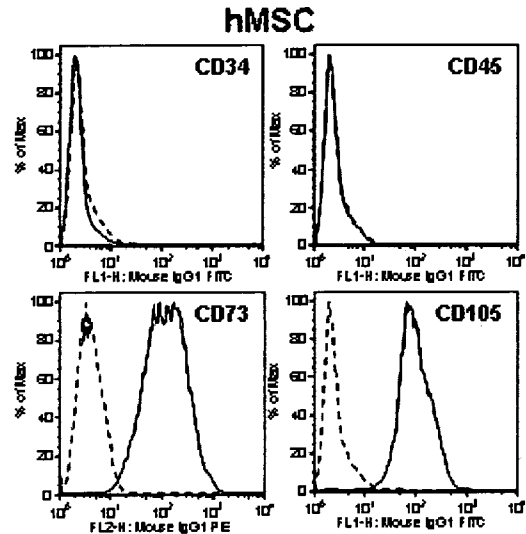
Fiber-mutant adenovirus による遺伝子導入

hMSC にアデノウイルスを用いて Ang-1 遺伝子を導入したが、アデノウイルスは量依存的な感染性を呈し、MOI=3,000 で安定した遺伝子導入効果を得ることができた。



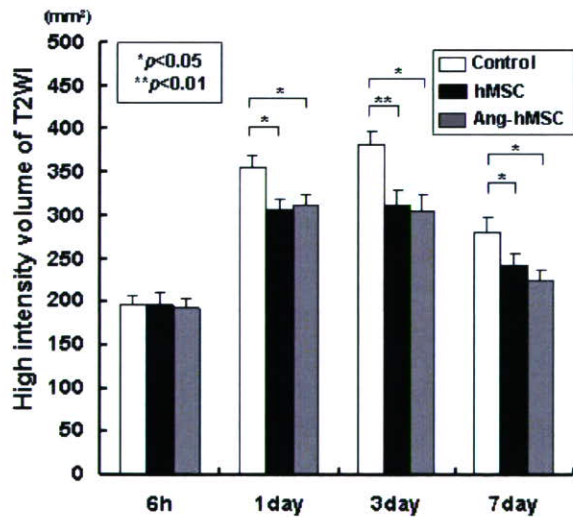
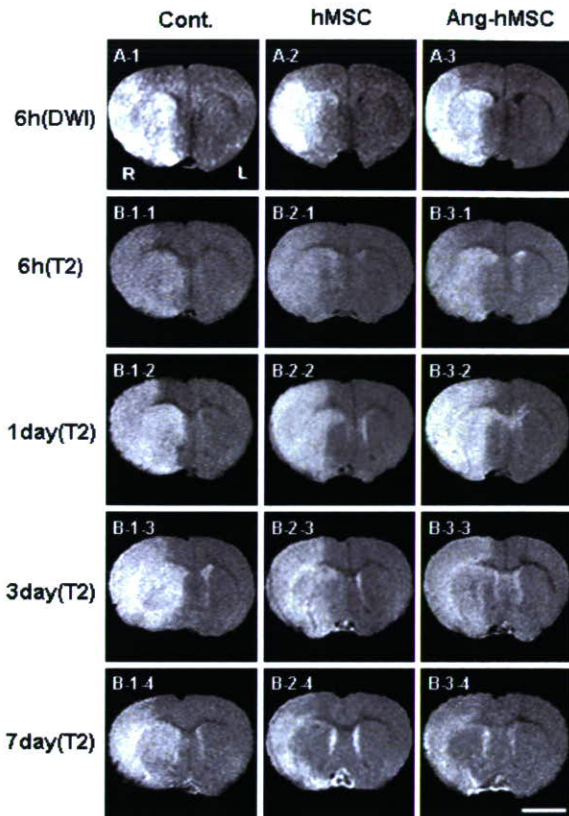
遺伝子導入によるhMSCの形質転換の有無

また、遺伝子導入によってhMSCの細胞生物学的性質に著変は無かった。フローサイトメトリーによる細胞表面抗原を比較検討した結果、CD34(-), CD45(-), CD73(+), CD105(+), 遺伝子導入による影響は認められなかった。



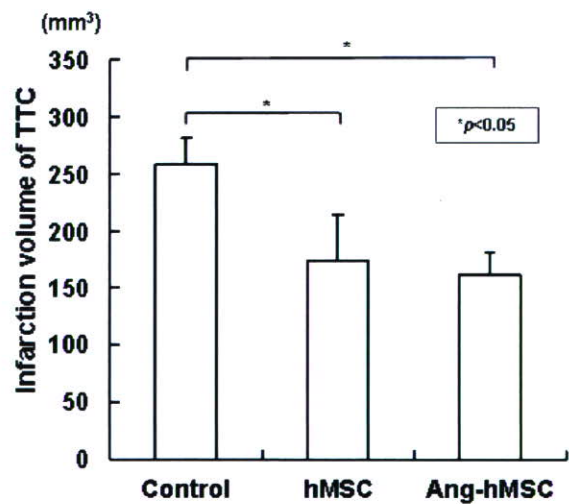
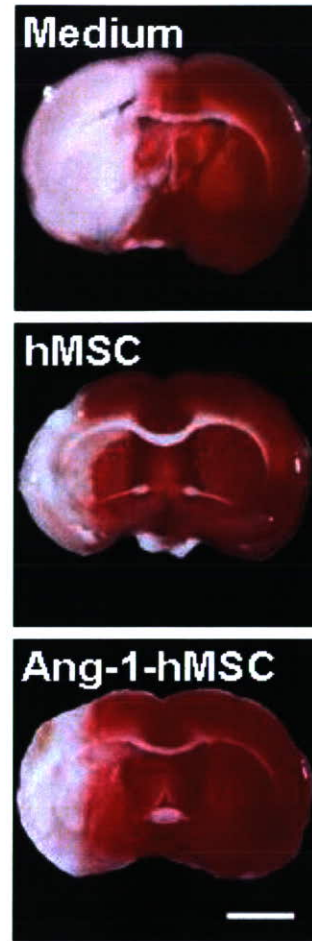
MRIによる脳梗塞の体積の評価

MRI 脳梗塞巣体積を評価した結果、脳梗塞後 6 時間の時点で 3 つの group には有意差はなかったが、翌日から 7 日目のいずれの時点でも、Ang-1-hMSC group と hMSC group では、control group と比較して小さかった。



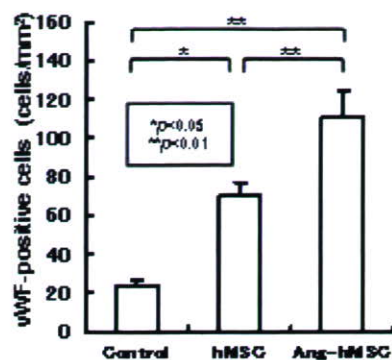
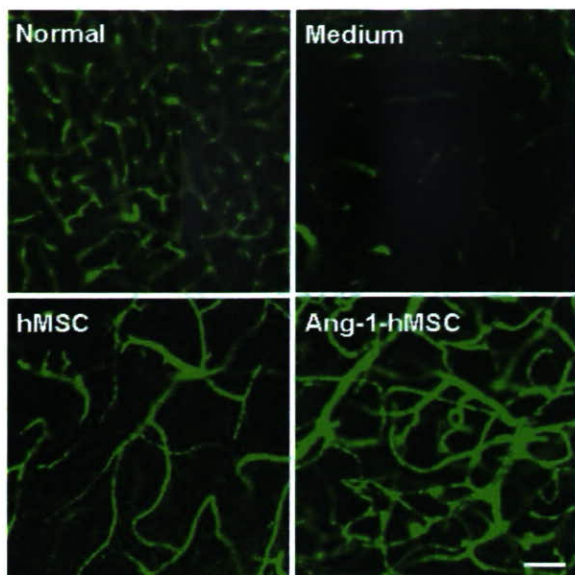
TTCによる脳梗塞巣の解析

また、脳梗塞の体積を組織学的に解析した結果も、MRIでの解析結果と同様であった。



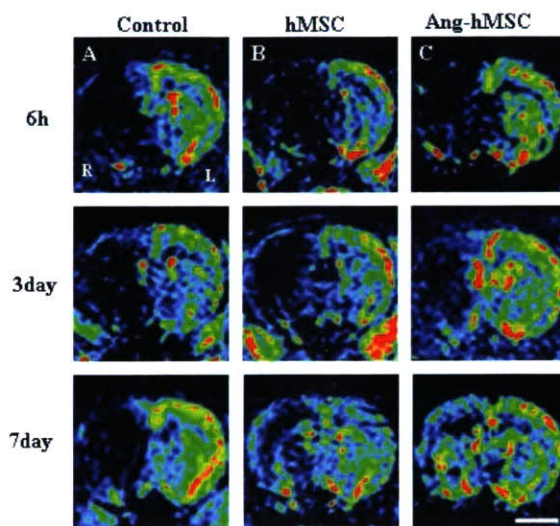
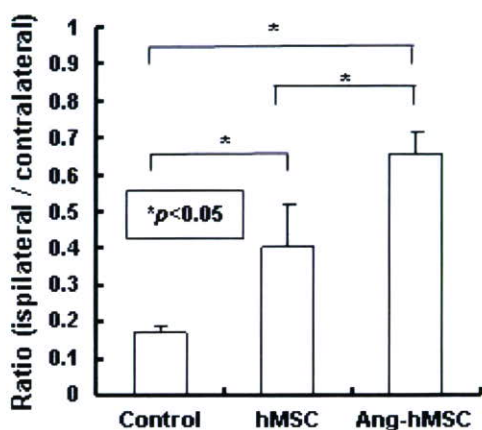
FITCによる毛細血管の新生の評価

移植1週間後、脳梗塞巣の周辺部の新生血管の体積を解析した結果、hMSC group は Control group より多かったが、Ang-1-hMSC group は更に多かった。



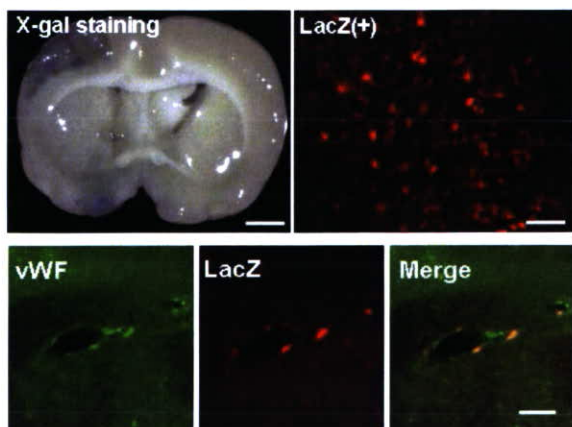
脳血流の評価

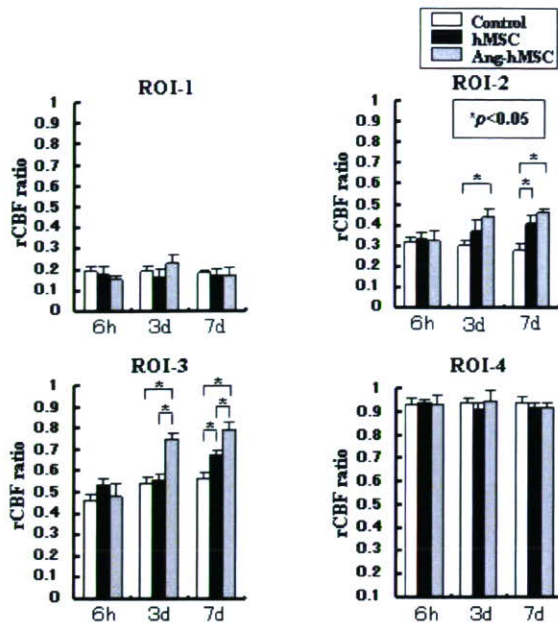
MRI の PWI で脳血流を評価した結果でも、同様に脳血流の回復は Ang-1-hMSC group > hMSC group > control group であった。



血管内皮細胞の新生の評価

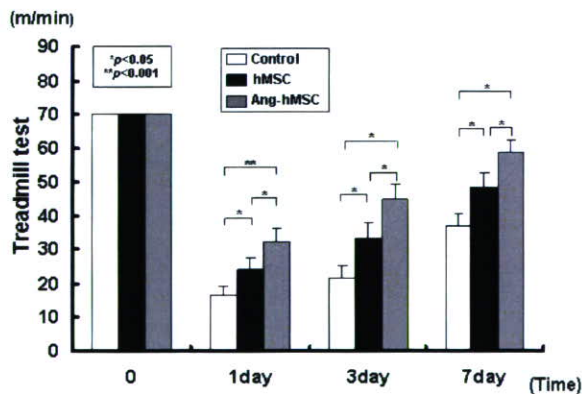
二重染色の結果により、LacZ 陽性の血管内皮細胞の数は、Ang-1-hMSC group > hMSC group > control group であった(Figure 5)。





運動機能回復の評価

Treadmill Test による運動機能の評価では、Ang-1-hMSC group > hMSC group > control group であった。



D. 考察

Angiopoietin-1 は、血管新生作用があり、しかも、VEGF のような血管漏出副作用がないため、脳梗塞巣および周辺脳組織における血管新生を誘導し、また、脳浮腫の発生は誘導しない。今回、Ang-1 を産生する hMSC を作成し

て、脳梗塞後 6 時間に脳虚血モデルラットへ経静脈的に移植した結果、hMSC の単独移植よりも、良好な血管新生を誘導することができ、運動機能もさらに向上させることができた。

間接的な血行再建では、血管新生をどのように高率に誘導するかがカギであるが、血管新生作用の強い Ang-1 遺伝子を利用することで、より高い脳血流の改善効果が期待できるのではないかと示唆された。

E. 結論

われわれは血管新生を促進する Ang-1 遺伝子を骨髄幹細胞に導入し、Ang-1-hMSC を作成した。その後、Ang-1-hMSC を脳梗塞モデルに移植すると血管新生が誘導された¹⁾。これにより、神経学所見の改善が見られた。本法は、間接的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) Onda, T., Honmou, O., Harada, K., Houkin, K., Hamada, H., et al.: Therapeutic benefits by Ang-1 gene-modified human mesenchymal stem cells after cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 18: 1-12: 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病の診断・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

研究要旨

もやもや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)はこれまで作成されてこなかった。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もやもや病の診断・治療指針を確立することを目的に以下の作業を行った。文献選択を 3 段階に行い 141 文献について構造化抄録を分担・作成した。本文を八章に分け分担執筆を行い暫定版が完成した。今後は外部レビューアーによる校正を経て出版予定である。

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。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かった。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かった。本件旧の目的は文献エビデンスに基づいたもやもや病の診断・治療指針を確立することである。

B. 研究方法

1. 文献選択

初めに国際医学情報センター(IMIC)により本疾患に関連した論文を PubMed (1,681 文献) ならびに医中誌 (1,724 文献) から抽出し論文の抄録を検証した。文献一次選択として PubMed からの 198 文献と医中誌からの 253 を抽出した。次にこれら 451 文献について 2 施設にて full text を検証し文献二次選択として

PubMed 92 文献と医中誌 49 文献に絞り込んだ。

2. 構造化抄録の作成

二次選択の経た合計 141 文献について 7 施設で分担し GL 構造化抄録を作成した。構造化抄録フォーマットは脳卒中治療 GL 改訂版と共有可能な template を国際医学情報センターに依頼し作成した。

3. 本文分担執筆

構造化抄録にまとめられた文献エビデンスを元に本文を分担執筆した。各章のタイトルと執筆者は下記の通りである（敬称略）。

第一章 疾患概念	橋本信夫
第二章 疫学	鈴木則宏
第三章 病態・病因	小泉昭夫
第四章 症状	野川茂
第五章 類縁疾患	
1. 類もやもや病について	永田泉
2. 片側例について	菊田健一郎
第六章 診断	
1. 脳血管撮影 MRI	宝金清博
2. 脳血流 SPECT, PET	中川原讓二
第七章 治療	
1. 外科治療	富永悌二
2. 内科治療	北川一夫
3. 出血発症例	宮本享
第八章 予後〔自然歴〕	黒田敏

C. 研究結果

平成 19 年 6 月までに構造化抄録のファイル作成を終了した。7 月末に構造化抄録ファイルを各分担研究者に配布し本文分担執筆を依頼した。同年 10 月までに全執筆者からの返答を得た上で国際医学情報センターによる編集校正を行った。11 月に編集後の原稿を分担執筆者に再送付し平成 20 年 1 月の研究報告会（班会

議）にて問題点について討議した。第六章、七章の形式を「推奨文」、「エビデンス文」、「文献」と統一すること、各章の重複項目を整理すること、新たに引用された 54 文献について構造化抄録を追加することがレビュー前の課題として提起された。以上を踏まえレビュー前の全章の校正を再度行い暫定版を作成した（添付資料）。今後は外部専門家によるレビューを経て出版を予定している。

D. 考察

頭蓋外内血行再建術は虚血発症のもやもや病の有効な治療法であるが未だ本疾患の治療指針は未策定であった。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、参考文献や推奨グレードを示したいわゆる GL はこれまで作成されてこなかった。脳卒中治療 GL 2004、脳ドックの GL 2003 が作成されたが本疾患に関する記載は限られたものであった。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きて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もやもや病の診断・治療 GL 策定を平成 17 年度から進めてきた。

本研究ではもやもや病の診断・治療 GL（暫定版）を初めて策定したが、文献のエビデンスレベルは概ね II~III のものがほとんどであり、推奨グレードもすべて B また C となっている。今後、JAM trial [2]の結果が得られた場合はさらにエビデンスレベルの高い内容を追加できるものと思われる。また虚血発症例に対する血行再建術の適応に関する明確な基準も現時点では存在しないためランダム化比較試験を初めとする今後の検証が必要と考えられる。診断に関しては、MRA による新たな病期分類や SPECT 統計解析法を用いた病期分類など既存の診断基準改訂後の診断器機の進歩による成

果が盛り込まれ、今後は診断基準改定も含めた本 GL 改訂を視野に置く必要があるものと思われる。また、これまで GL 策定の観点からも本研究班で取り組まれてきた無症候性もやもや病に関してはその自然歴の解明が進み[3]、その治療指針が本 GL に記されている。

E. 結論

文献エビデンスに基づいたもやもや病診断・治療 GL の作成作業を進め、暫定版完成に至った。今後はレビューを経た出版を予定している。診断基準改訂も含めて今後も一定期間ごとの改定が必要と考えられる。

F. 文献

- [1] Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, Wakai K, Tamakoshi A, Hashimoto S, Tsuji I, Inaba Y, Yoshimoto T. Prevalence and clinico-pathological features of moyamoya disease in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* 39:42-47, 2008
- [2] 宮本享、高橋淳：もやもや病成人出血発症例の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(ウイリス動脈輪閉塞症)に関する調査研究.平成 18 年度総括・分担研究報告書 2007:16-18
- [3] Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y; Research Committee on Moyamoya. Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke* 38:1430-5, 2007

G. 知的財産権の出願・登録状況

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20年1月現在75症例（手術群40例、非手術群35例）の登録が行われ、手術群4例、非手術群9例が primary end point に達した（到達率：手術群 2.8%/年、非手術群 8.6%/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。

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。

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

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20年1月現在23施設となった。これまで合計75症例（手術群40例、非手術群35例）の登録が行われ、手術群4例、非手術群9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 2.8%/年、非手術群 8.6%/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 20.1.1 現在

	A 群	P 群	計
--	-----	-----	---

手術群	22	18	40
非手術群	19	16	35
計	41	34	75

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
43y.F	P	1.7年	異部位再出血

○Mean follow-up period: 3.33年

○Primary end point 到達率

手術群 : 0.028/patient-year

非手術群 : 0.086/patient-year

○再出血 (secondary end point) 率

手術群 : 0.021/patient-year

非手術群 : 0.076/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20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、岩手医科大学付属病院、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、岐阜大学医学部付属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部付属病院、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 13 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 20 年 1 月現在、JAM trial に 75 症例（手術群 40 例、非手術群 35 例）の登録が行われ、手術群 4 例、非手術群 9 例が primary end point に達した。現時点での到達率は手術群 2.8%/年、非手術群 8.6%/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

2007 年度発表論文

栢田宏輔、高橋 淳、宮本 享. 出血型もやもや病の再出血予防：脳と循環 13(1)p53-57, メディカルレビュー社,2008

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2007 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 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

研究要旨

2003 年度～2007 年度の本症全国調査の集計結果から、MRA 上の血管評価の変化を検討した。280 症例・535 血管において、初回検査時とフォローアップ時の 2 回の MRA 検査の比較を行なうことができ、そのうち 95 血管(17.8%)において MRA 上の血管評価所見の悪化を認めた。また血管所見の悪化を認める症例において再発作は有意に多かったが、最終 ADL・性別・発症年齢・初回発作病型の間には相関は認めなかった。

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、班員およびその協力施設における全国調査を行ってきた。本年度は 2003 年度から、2007 年度までに集計した全国調査結果から、MRA による血管評価の経時変化について検討を行なった。

B. 研究方法

1. データベース集計

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。この結果を当施設で集計し、2003 年度から 2006 年度までのデータベースと統合し、解析を行った。新規登録症例についてはそのままデータを追加し、更新のあったデータについては当該症例の既存登録データに上書きする

形で集計を行った。

2. MRA における血管評価の経時変化調査

2003 年度から 2007 年度までに集計したデータベースから、初回検査時とフォローアップ検査時の最低 2 回以上 MRA による血管評価を行っている症例を対象とした。その症例における血管毎の初回検査時と最終検査時での MRA による血管評価(鈴木の 6 期相分類)の変化を改善・不変・悪化の 3 群に分け、性別・発症年齢・初回発作病型・再発作の有無・最終診察時の modified Rankin Scale(mRS)・再建術の有無の各項目について比較を行なった。

C. 研究結果

1. データベース集計結果

2003 年から 2007 年度までの総登録症例数は 1007 例、その内モヤモヤ病確定 827 例、モヤ

モヤ病疑診 64 例, 類モヤモヤ病 66 例であった。性別では男性 333 例, 女性 653 例で男女比は 1:1.96 であった。

また, 今回の調査期間中に最終診察があり本年度もフォローアップが可能であった症例は, 本年度新規追加症例と合わせ 183 例であり, 全症例の 2 割弱程度であった。

2. MRA における血管評価の経時変化調査

初回検査時とフォローアップ検査時の最低 2 回以上 MRA にて経過を観察した症例は, 280 症例・535 血管であり, このうち 95 血管(17.8%)において MRA 上の血管評価所見の悪化を認めた。

初回検査 MRA から最終検査 MRA までの期間を図 1 に示す。今回の検討では, 1~2 年の期間であった症例が最多であり, 多くの症例での初回から最終検査までの期間は 5 年以下であった。しかしこの調査法ではその期間のうちどの時点で MRA に変化が起きているかについては不明であることに注意が必要である。

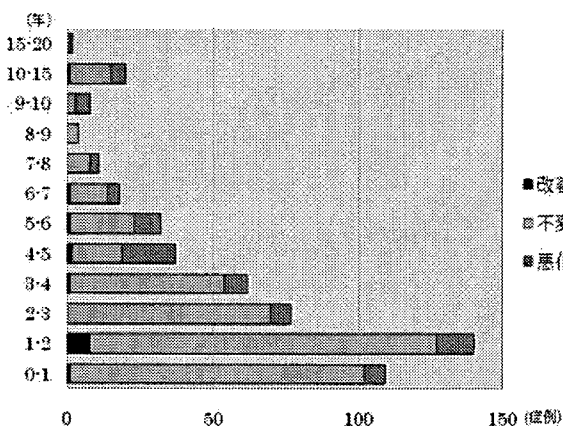


図 1. 初回MRAから最終MRAまでの期間

性別・発症年齢による MRA の変化を図 2, 図 3 に示す。これらの因子による血管評価の変化に差異は認めなかった。

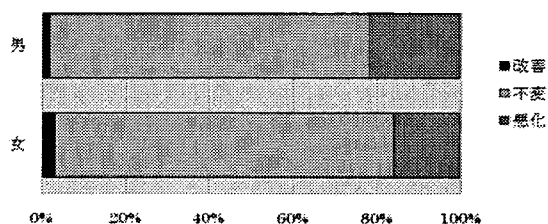


図 2. 性別による血管評価の変化

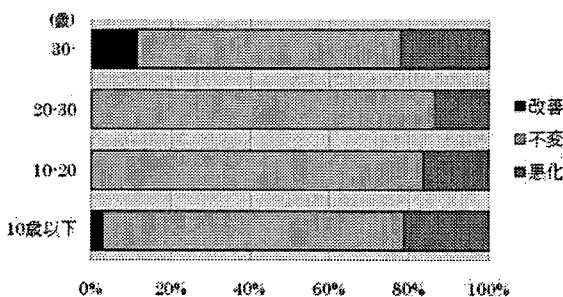


図 3. 発症年齢による血管評価の変化

初回発作病型別にみると(図 4), 有意差は認めないものの TIA 型と頭痛型においてやや MRA 上の評価が悪化する血管が多い傾向を認めた。

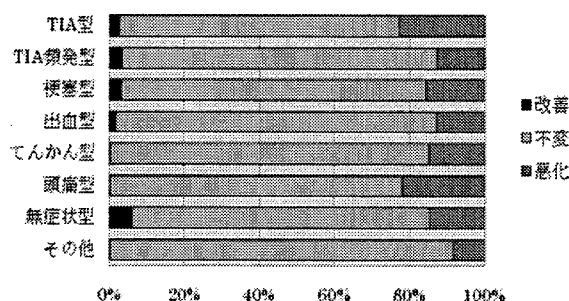


図 4. 初回発作病型による血管評価の変化

予後については, 再発作の頻度(再発作の病型毎)と最終診察時の modified Rankin Scale(mRS)で比較を行なった。再発作の頻度(図 5)については, 血管評価が悪化した症例での再発作率は 12.4%、悪化のない症例での再発作率は 7.1%であり, 有意に血管評価の悪化した症例で再発作が多かった($P < 0.05$: X^2 検定)。また梗塞型の再発作を生じた 3 例では, 全ての症例において血管評価が悪化していた。一方

mRS(図 6)については、血管評価の変化の有無による有意な違いは認められず、むしろ非悪化症例群で ADL が悪い症例が若干多い傾向にあった。

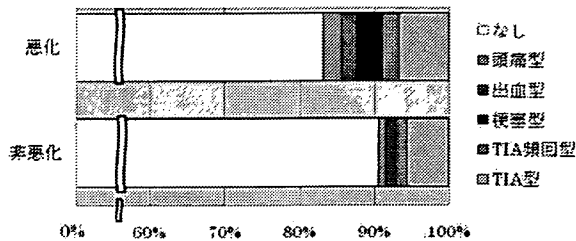


図5. 血管評価の変化による再発作の頻度

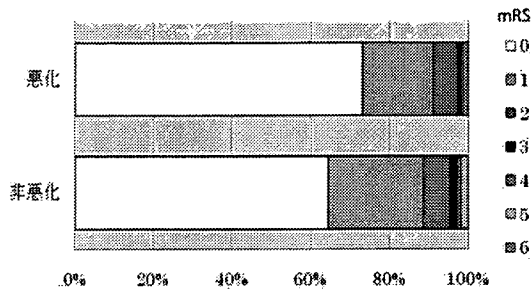


図6. 血管評価の変化による最終診察時ADLの比較

血行再建術の有無による血管評価の変化を図7に示す。再建術を行なっても最終のMRA評価が再建術前に行なわれている症例については“再建術なし”として解析を行なった。血行再建術の有無による血管評価の変化に差異は認めなかった。

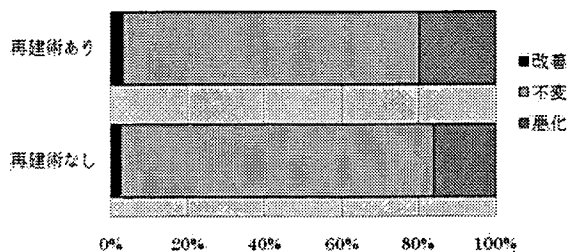


図7. 再建術の有無による血管評価の変化

D. 考察

もやもや病において、血管造影とMRAによる血管評価がよく相関することは既に報告されており[1]、また本研究班のMRI・MRAによる画像診断の指針[2]でも一定の条件を満たせばMRのみでももやもや病の診断が可能であるとされている。このような点から繰り返し施行が可能であるMRAはもやもや病の経時的な血管変化を行なう上で非常に有用であると考えられる。一方で今回の検討で用いた鈴木 の6期相分類では僅かな変化の場合には同じ期に分類されてしまい、大きな変化があったものしか捉えられていない可能性がある。また今回の検討では、各施設で既に評価された結果のみを集計し使用しており、評価の際に施設間でばらつきが生じている可能性も否定できず、これら の点を踏まえ、結果を解釈する必要がある。

血管評価の変化が臨床上的予後予測因子として機能しなければ経時的変化を捉えても有用とはいえないが、本研究では再発作の頻度と最終診察時ADLを予後の指標として検討を行なった。このうち再発作に関しては血管評価が悪化した症例において有意に再発作が多かったが、ADLに関しては有意差を認めなかった。また再発作についても、血管評価が悪化した群のうち83%では再発作はなく、血管重症度の変化は再発作の予測因子のひとつである可能性はあるが、それ以外の因子の影響も十分に検討する必要があると考えられた。

一方、血管評価の変化を規定する因子として、今回は性別、発症年齢、初回発作病型の3つに関して検討を行なったが、いずれも有意な相関は認められなかった。しかし虚血・出血といった血管障害型ではない頭痛型発症例において血管評価が悪化する例が若干多い傾向がある点は、頭痛型の発症機序の面からも非常に興味深い。

血行再建術に関しては、データベースからの集計といったretrospectiveな検討方式であるた