

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17～19年度 総括研究報告書

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.	もやもや病申請患者の最近の動向北海道地域悉皆調査 2002-2006 -----	5
	札幌医科大学脳神経外科 ¹ 北海道大学神経外科 ² 宝金清博 ¹ 、馬場雄大 ¹ 、黒田 敏 ²	
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.	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（2005～2007 年度） -----	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 水戸赤十字病院 神経内科 山口啓二	
5.	もやもや病における頭痛 —データベースおよびアンケート調査からみた疫学— -----	21
	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— -----	25
	中村記念病院 脳神経外科部長 中川原譲二	
7.	家族性モヤモヤ病の遺伝解析 -----	29
	京都大学大学院医学研究科・環境衛生学分野 小泉昭夫	
8.	類もやもや病の脳循環動態 -----	31
	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 -----	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	

永田泉、林健太郎	
10. 無症候性もやもや病の治療指針 -----	35
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経時変化と放射線学的所見 (preliminary report) -----	38
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・助教 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-----	42
IV. ウィリス動脈輪閉塞症診断治療ガイドライン (暫定版)	
富永悌二、藤村幹-----	68
V. 研究班構成員名簿-----	91

平成 17～19 年度研究総括

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

ウイリス動脈輪閉塞症（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に穿通枝の拡張を伴う原因不明の厚生労働省難治性特定疾患である。1977 年に研究班が発足し、本疾患に対する世界で唯一の大規模研究としてこれまで永年研究が継続されてきた。本研究班により 1988 年にはじめて、「診断の手引き」が作成され、さらに 1994 年に改訂され「診断・治療のてびき」が策定された。

2005 年度より新たに申請した本班研究では重点課題として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とした。診断基準の見直しにおいては近年の神経放射線学的診断法が飛躍的に進歩しているため、従来の血管撮影検査に頼った診断ではなく低侵襲の新しい診断基準が必要と考えた。疫学研究においては吉本前班より改訂され、症例集積がなされつつある研究班データベースを更に発展させ疫学および画像データベースとして大規模データベースとし、多数の症例を分析および追跡することによりより詳細な疫学研究を行うこととした。もやもや病はいまだ病因が同定されていない。このデータベースを作成する中で家族性もやもや病の家系も多数集積すると予想されたため、これらの遺伝子研究を行うことで、病因解明の突破口とすることが計画された。②病態整理と診断治療指針の確立においては、これまで本研究班より「診断の手引き」および改訂版「診断・治療のてびき」は作

成を計画した。しかしもやもや病に関しては Evidenced based medicine (EBM) 時代となった現在にもかかわらず、参照文献や推奨グレードの付帯されたいわゆるガイドライン (GL) は作成されていなかった。そこで研究班から報告される新たな論文や過去の報告を検討しエビデンスレベルを分類し、公平に取捨選択した後、最終年度にガイドラインを作成することを計画した。出血発症機序の解明および治療指針の確立については脳出血が本症の最も重篤な病態であり、最大の予後不良因子であることを考慮して別項で扱った。2001 年から開始された出血発症のもやもや病に対して外科的治療の再出血予防効果を明らかにする JAM trial を継承した。また近年脳出血と相関が深いと報告される MRI による微小出血集を用いたもやもや病の解析を行うことにした。これらの研究に当たり、研究班が、本疾患を多数扱っている施設を含めた全国組織となるよう、また内科医が研究に含まれるように、班員を以下のように構成し、分担研究項目を定めた。

①診断基準の見直しと疫学調査

1. MRA による診断基準
札幌医科大学脳神経外科
寶金清博
2. SPECT 分類
中村記念病院脳神経外科
中川原譲二
3. もやもや病における頭痛
慶応義塾大学神経内科
鈴木則宏

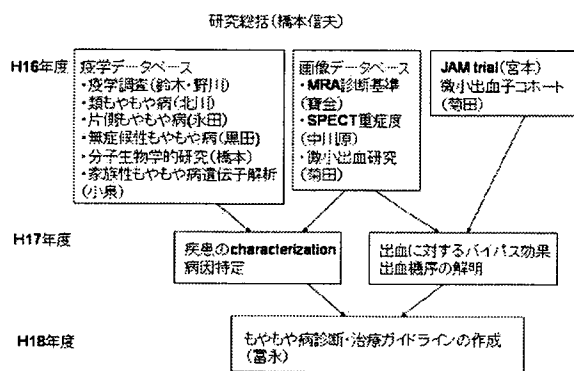
3. 大規模疫学データベース作成
東京医科大学内科
野川茂
4. 家族性もやもや病の遺伝子解析
京都大学環境衛生学
小泉昭夫

②病態整理と診断治療指針の確立

5. もやもや病診断・治療ガイドライン
東北大学脳神経外科
富永悌二
6. 類もやもや病の病態・治療
大阪大学神経内科
北川一夫
7. 片側もやもや病の病態・治療
長崎大学脳神経外科
永田泉
8. 無症候性もやもや病の病態・治療
北海道大学脳神経外科
黒田敏

③出血発症機序の解明および治療指針の確立

9. JAM trial
国立循環器病センター脳神経外科
宮本享
10. 脳微小出血と出血発症機序
京都大学脳神経外科
菊田健一郎



B. 2005～2007年度年度研究成果

研究班から本疾患に関連した英文・和文論文お

よび国際学会発表が 2005 年度は 63 報、2006 年度 130 報、2007 年度は 137 報余りが報告された。班員により精力的な研究がなされ著明な学術的成果が上がった。

疫学研究としては大規模疫学および画像データベースの作成を行い、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は全国調査を行った。診断法については MRA による新たな診断基準を策定し、出血に関しては JAM trial を継続し微小出血研究をスタートさせた。蓄積されたエビデンスを元に 2007 年度にもやもや病診断治療ガイドラインを作成した。以下各分担項目における 2005～2007 年の研究進展につきレビューする。

①診断基準の見直しと疫学調査

宝金は核磁気共鳴血管撮影法(MRA)により新しいもやもや病期分類を作成した(Houkin K: Cerebrovascul dis 2005)。中川原はIMZ-SPECTによる皮質神経細胞の脱落に関する判定方法を作成した。もやもや病患者の日常生活上の問題点として高次脳機能障害があり、ADL が保たれレイテも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。本検査法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障害の評価に道を開くものと期待される。宝金は骨髓細胞を用いた脳梗塞に対する再生治療の基礎的検討を続けてきたが、これを臨床応用した。

宝金、黒田らは 2002 年から 2006 年に北海道地区で新規登録されたもやもや病の全 267 例を解析した。その結果、1997 年の全国疫学調査に比較して、発生率、有病率の増加、女性比率が増加していた。また成人比率が 1997 年に比して非常に増加しており、二峰性ではあるが従来の年齢分布が大きく変化していることを報告した。また家族歴を有する症例が増加しており、家族性もやもや病が増加していることが指摘された(Baba T, Houkin K: J Neurol

Neurosurg Psychiatry 2007)。これが全国的な変化であるかどうかについては今後検討の余地がある。鈴木および野川らは班員施設症例を中心とした、全国的なもやもや病大規模データベースを作成し2007年度には症例数は1007例に達した。これまでに、経過中の再発作が非内科的治療群に比して内科的治療群に多いことを示し、内科的治療単独に限界があることを示唆した。また1007例中MRAの変化が解析可能であった80症例を解析し、経過中の再発作が血管所見の悪化を認める症例において多いことを報告した(鈴木、野川：神経内科2003, 神経治療2006)。今後本データベースを用いて、様々な疫学解析がなされることが期待される。野川はもやもや病特有の頭痛の解析を行ってきた。研究班疫学データベース症例の解析から頭痛型もやもや病はもやもや病の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。さらに日本頭痛学会会におけるアンケート調査により229例の「頭痛を訴えるもやもや病患者」を収集し、頭痛患者10万人当たりのもやもや病患者数は8.9人で男女比は3.05で従来の報告より女性に多いことを示した。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家族性もやもや病の遺伝解析において著しい成果を挙げた。まず遺伝形式が浸透率の低い常染色体優性遺伝であることを示した(Mineharu Y, Koizumi A: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007)。次に収集した29家系、計178名の連鎖解析を行った。家系収集の過程で、内頸動脈終末部の狭窄から片側もやもや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する必要が生じた。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。本領域

には30の遺伝子があり病因特定に近づきつつあると言える。ま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(Mineharu Y, Koizumi A: Neurology, in press)。

②病態整理と診断治療指針の確立

富永らは2007-2008年にかけて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た。2009年度には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に関するガイドラインであり、Evidenced basedに作成された点で学術上も重要な成果である。

また永田、北川らは2006度に全国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。永田は2009年度に2次調査を行い類もやもや病の原疾患が様々で一般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や、患者予後は原疾患の影響を受けることを示した。北川は動脈硬化による類もやもや病の脳循環代謝をO-15PETを用いて検討し、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。黒田は無症候性もやもや病について2回にわたる全国調査を行い、無症候性もやもや病40例を集積した。平均43.7ヶ月の経過観察中にTIA3例、脳梗塞1例、脳出血3例の発生を認めAnnual stroke riskが3.2%、Annual event riskが5.6%であり無症候性もやもや病が発作予備群であることに注意を喚起した(Kuroda S: Stroke 2007)。

③出血発症機序の解明および治療指針の確立
もやもや病における脳内出血は成人に多発し患者の予後悪化を規定する最大の因子であるが、出血機序、脳血行再建術の効果についてい

まだ不明である。2001年度から開始された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。症例集積については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例に振り分けられている。Primary end pointに達した患者の到達率は手術群2.8%/年、非手術群8.6%/年であり、手術群の方が低い傾向にある。現時点では統計学的有意差は認めない。研究の完遂と解析が待たれる。

菊田はMRIを用いた解析により、もやもや病患者において高頻度に脳微小出血が潜在することや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。さらに病理学的検討により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(Kikuta K: J Neurosurg 2005, Neurol Med Chir 2007, Neurosurgery 2008)。

班員各位の努力により、これら各分担項目すべてにおいて計画は順調に達成され十分な成果が挙げられたと考えられる。特に病因まであと少しのところまで到達している家族性もやもや病の遺伝解析と、ガイドライン策定については大きな成果と考えられる。

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¹
北海道大学神経外科²
宝金清博¹、馬場雄大¹、黒田 敏²

研究要旨

2002年から2006年の5年間、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い、もやもや病症例の最近の動向を検討した。従来の報告と比較して発生率（疾患同定率）、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、また年齢分布に大きな変化を認めた。これらの変化は、無症候性症例の検出、調査方法の違い、人口動態の変化等が関与していると考えられるが、小児例の絶対数の減少も否定できない。

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、病型について解析し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年間に北海道地方で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267例の疫学事項を集積、解析した。年齢解析は全て発症時、無症候性の場合は疾患同定時の年齢を用いた。また2005年次の国勢調査を元にした統計データを用いて、年齢分布、男女比を日本全体のものに適正化した。

C. 研究結果

1. 疾患同定率、罹患率、有病率（表1）

疾患同定率は0.94人/10万人/年であり、内、虚血発症率は0.53人/10万人/年、出血発症率は0.2人/10万人/年であった。有病率は10.5人/10万人/年であった。男女比は1:2.2と女性優位であった。10歳を境にした年齢比は1:5.6と成人に発症率が高く認められた。家族歴は全体の15.4%に認め、特に10歳未満では37.8%であった。

表1 もやもや病の疫学的データ

	当研究	1997
症例数	267	1176
疾患同定率（/10万人/年）	0.94	0.35
有病率（/10万人/年）	10.5	3.16
男女比	1:2.2	1:1.8
10歳未満	15.1%	47.8%
10歳未満疾患同定率	0.14	0.17
年齢分布	二峰性	二峰性
第一ピーク	45-49	10-14
第二ピーク	5-9	40-49
家族歴	15.4%	10.0%

2. 年齢分布

症例全体の年齢分布は二峰性を有し、最大のピークが45-49歳、二番目のピークが5-9歳に認められた(図1)。

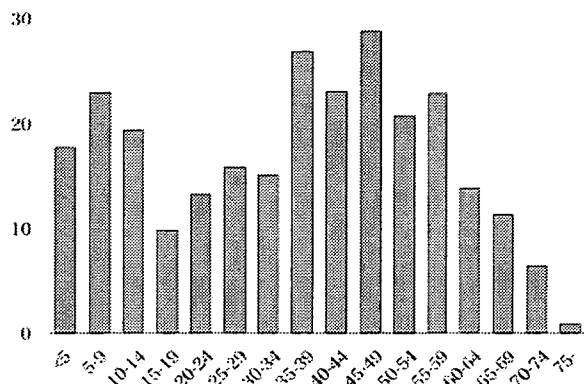


図1 発症年齢分布

男女別では女性では明らかな二峰性が認められたが、男性にははっきりとしたピークを認めず、全体としての二峰性は主に女性に影響されていることが示唆された(図2)。

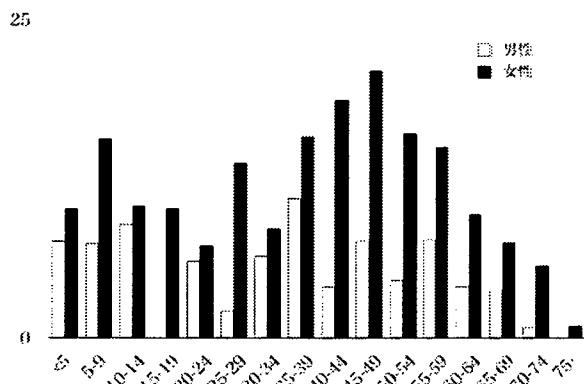


図2 男女別発症年齢分布

3. 病型分類

病型は以下の4群に分類した。1 虚血群(TIAを含む)、2 出血群、3 無症候群、4 その他(頭痛、不随意運動、けいれんなど関連徴候を有するもの)。全体では虚血群57.4%、出血群21.0%、無症候17.8%、その他3.8%であった(図3)。

それぞれの病型の年齢分布は、虚血群は全体像同様に二峰性の分布を示し45-49歳に最大、5-9歳に2番目のピークを認めた。出血群は成人にピークを有する一峰性の分布、無症候群は小児と成人に小さな二峰性を有する分布を認

めた(図4)。

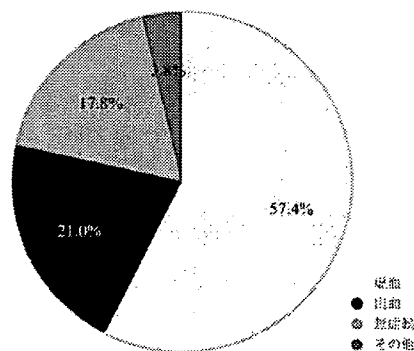


図3 病型別発症率

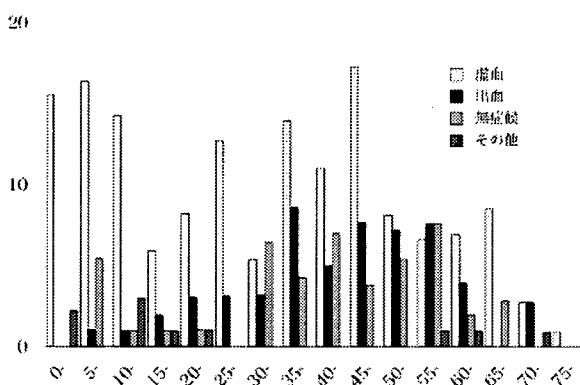


図4 病型別発症年齢分布

病型の男女差は、虚血群に有意差を認めたが、他の群では有意差を認めなかった(図5)。

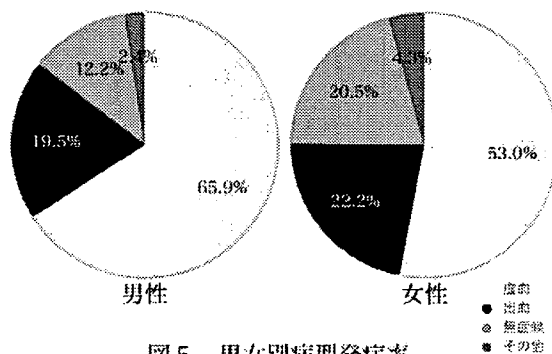


図5 男女別病型発症率

年齢は10歳未満と10歳以上で比較した。虚血群は有意に小児に多く、出血群は有意に小児の発症率が少なかった(図6)。

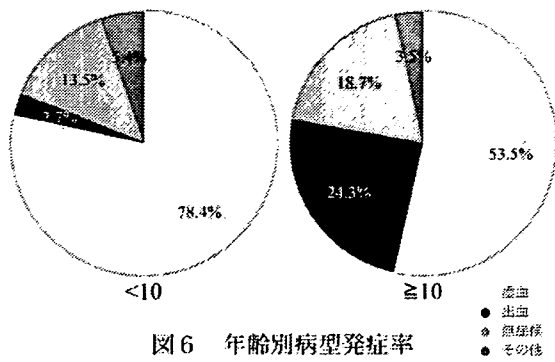


図6 年齢別病型発症率

D. 考察

今回の悉皆調査では疾患同定率、有病率ともに従来の報告に比し高い数値が検出されたが、成人のもやもや病の同定率の高さがその背景にあり、従来の圧倒的な高い小児発症率を示す年齢分布と異なる結果であった。原因として、1 成人無症候群検出率の増加、2 日本人口の年齢比率の変化すなわち少子高齢化、3 従来行われているサンプリングやアンケート方式との調査方法の違いなどが考えられた。

無症候群検出に関しては脳ドックに代表される中枢神経系の検査方法が発展し従来より無症候の症例の同定は確実に高まっており、実際成人無症候群は18.7%にもものぼる。ただし無症候群の検出は年齢別で有意差を認めず、小児では成人と異なる理由、例えば家族歴を有するために検査を勧める、などで少なからず存在していた。

今回の解析は2005年度の国勢調査における人口年齢分布をもとに行っているが、人口動態の変化に関しては周知のごとく少子高齢化が進んでいる。例えば10歳未満の人口は1990年度の国勢調査では11.3%であったが、2005年度では9.0%であり総人口で2.3%もの減少が認められている。少なからず影響があると考ええる。

調査方法の違いは大きな影響を有すると考

えられた。今回の症例の半数以上が総合病院や大学病院ではなく病床数のそれほど多くないプライベートホスピタルであった。Wakai et al.の報告されている方法ではそのサンプリング率が2割にも満たない部分である。その多くのプライベートホスピタルでは一施設毎の症例数は非常に少ないがほとんどが成人例の申請であり、全体的に成人症例の増加に繋がっていると考えられた。

これらの影響を削減するため、無症候例の除外、1990年度の人口統計による補正、申請病院を大学もしくは総合病院に限定し年齢分布を作成すると小児期に最大ピークが認められる従来の報告に似た年齢分布を示す(図7)。しかし10歳を境にした年齢比は1:1.9と成人症例が2倍近く存在する結果となった。

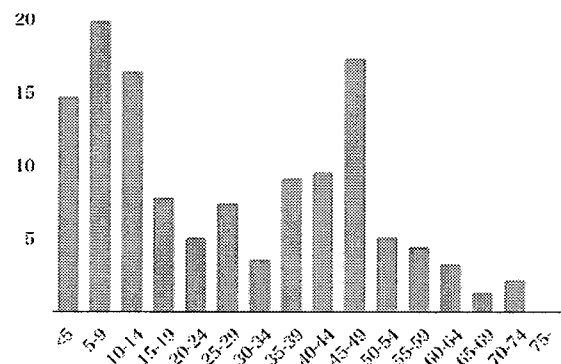


図7 補正発症年齢分布

これらの検討より近年のもやもや病の疫学動向として成人症例の増加および小児症例の減少が示唆された。原因としては環境の変化(食生活、衛生など)や遺伝学的な淘汰などが考えられるが、推測の域を出ない。

E. 結論

今回の調査におけるもやもや病の動向は以前の報告と異なり、疾患同定率や有病率は増加し、好発年齢は高齢化し、加えて無症候性もやもや病も決して少なくないことが明らかとなった。逆に10歳未満の小児もやもや病は減少

傾向にあることが示唆された

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. Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Dec in printing

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平成 17 年度からの 3 年間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. 班研究報告書の検証

もやもや病（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。エ

ビデンスレベルについては 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。

2. PubMed/医中誌からの文献選択

GL 作成のための文献エビデンスを得るために、国際医学情報センター (IMIC) に網羅的検索を依頼し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、それらの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。

3. 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。エビデンスレベルについては 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。

4. 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 中川原譲二

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

1. 班研究報告書の検証

類似報告を除いた診断 GL 関連文献実数は 30 文献、治療 GL 関連文献は 47 文献であった。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。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。尚、治療 GL 関連の I-b の 1 文献は平成 20 年 1 月現在も進行中の JAM trial に関するものである [2]。

2. もやもや病診断・治療 GL 策定

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、第七章の形式を「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、参照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

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。

G. 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。

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。

A. 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

B. 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

C. 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

D. 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。

E. 文献

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

2006 年度発表論文

宮本 享、高橋 淳. 出血型もやもや病：脳神経外科学大系 15 p225-229, 中山書店, 東京, 2006

2007 年度発表論文

梶田宏輔、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

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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（2005～2007 年度）

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

研究要旨

2003 年度～2007 年度の本症全国調査を集計し，この集計結果を用いて内科的治療の状況と中枢神経系イベント発生の関連，及び MRA による血管評価の経時変化の 2 点につき検討を行なった．内科的治療の状況と中枢神経系イベント発生に関しては，内科的治療選択群の方が非選択群よりイベントの発生が多い傾向を認めたが，後ろ向き研究であるため背景因子が各治療群間で異なっていることを踏まえ解釈する必要がある．MRA による血管評価の経時変化については，280 症例・535 血管のうち 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．

G. 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，全国調査を行っている．今回は新規データベースを用いての症例登録を開始した 2003 年度から，2007 年度までの全国調査結果を集計するとともに，この結果を解析して，1)内科的治療の状況と中枢神経系イベント発生，2)MRA による血管評価の経時変化の 2 点につき検討を行なった．

H. 研究方法

1. データベース集計

毎年，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，前年度までのデータベースと統合した．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. 虚血型モヤモヤ病における内科的治療の状況と中枢神経系イベントの調査（2005・2006 年度）

2003～2006 年度集計分のデータベースから虚血型発症でかつ治療に関する情報が得られた症例を対象として，血行再建術の有無（手術

群と非手術群), 及び最終評価の時点での内科的治療の有無(内服群と非内服群)により4群に分け, 初発発作後の中枢神経系イベント(脳梗塞, TIA, 脳出血)の発現を調査した.

またデータベースを用いた解析では内科的治療を行っていた期間が不明であり, 中枢神経系イベントの発生と内科的治療の間の時間的な関係が不明であるため, データベースとは別に独自のアンケート調査を班員ならびに協力施設に対して行った(2006年度). アンケート内容としては, 症例を下記の4群にわけ, それぞれにおいて指定した期間(矢印以下に記載)での内科的治療の有無を調査した.

- ①手術例で, 手術前に中枢神経系イベントが発生したもの→中枢神経系イベント発症前までの内服治療
- ②手術例で, 手術前に中枢神経系イベントが発生しなかったもの→手術前までの内科的治療
- ③非手術例で, 中枢神経系イベントが発生したもの→中枢神経系イベント発症前までの内科的治療
- ④非手術例で, 中枢神経系イベントが発生しなかったもの→最終診察日までの内科的治療
手術後に中枢神経系イベントを発生したものは対象としなかった.

3. MRAにおける血管評価の経時変化調査(2007年度)

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な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)の各項目について比較を行なった.

I. 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診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, 2007年度の調査期間中に最終診察があり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.

a) 初発年齢

初発年齢は, 5-9歳頃を中心とする高いピークと, 30-40歳代を中心とする低いピークを認め, 2峰性の分布を示した(図1).

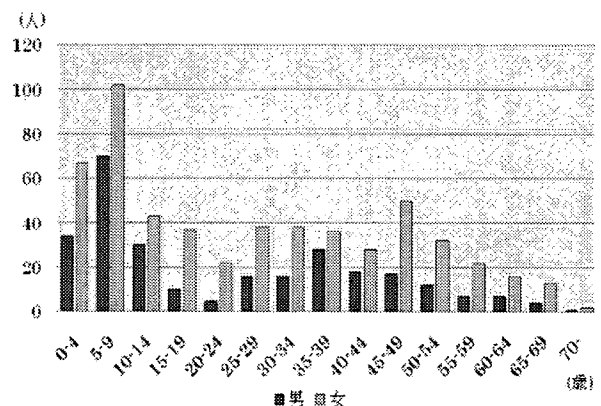


図1. 初発年齢

b) 初回発作病型

初回発作病型では, TIAや脳梗塞等の虚血症状が60%を占め, 次いで出血型が多く, また頭痛発症も6%程度認めた(表1).

c) 初回発作病型別の発症年齢

初回発作病型別にみた初発年齢の比較では, 出血発症のみ40歳代に1峰性のピークが認められるのに対し, TIAや梗塞発症では2峰性のピークを認めた. また頭痛型やてんかん発症は小児期に僅かなピークを認め, 頭痛型はその後の年代も少数ながら発症例を認めるが, てんかん型

はその後の年代での発症はほとんど認めなかった (図 2)。

表 1. 初回発作病型

初発病型	症例数
TIA	362 例 (36%)
頻回 TIA	67 例 (7%)
脳梗塞	169 例 (17%)
脳出血	190 例 (19%)
頭痛	61 例 (6%)
てんかん	34 例 (3%)
無症状	32 例 (3%)
その他	14 例 (1%)
不詳	76 例 (8%)

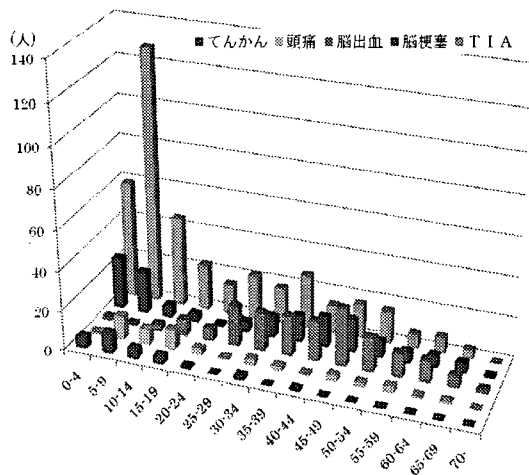


図 2. 初回発作病型別発症年齢

2. 虚血型モヤモヤ病における内科的治療の状況と中枢神経系イベントの調査

a) データベースを用いた解析

データベースから虚血型モヤモヤ病における内科的治療 (抗血小板薬) の有無と中枢神経系イベント発生を検討した。手術群 408 例のうち抗血小板薬投与群は 186 例、非投与群は

222 例、非手術群 193 例のうち抗血小板薬投与群は 49 例、非投与群は 144 例であった。各治療群における中枢神経系イベント (虚血症状または脳出血) の割合を図 3 に示す。非手術群では抗血小板薬投与群の方が虚血症状または脳出血の頻度が増加するためその効果は相殺され、手術群では抗血小板薬投与群のほうが、虚血症状、脳出血のどちらも発生率が高くなる傾向が認められた。

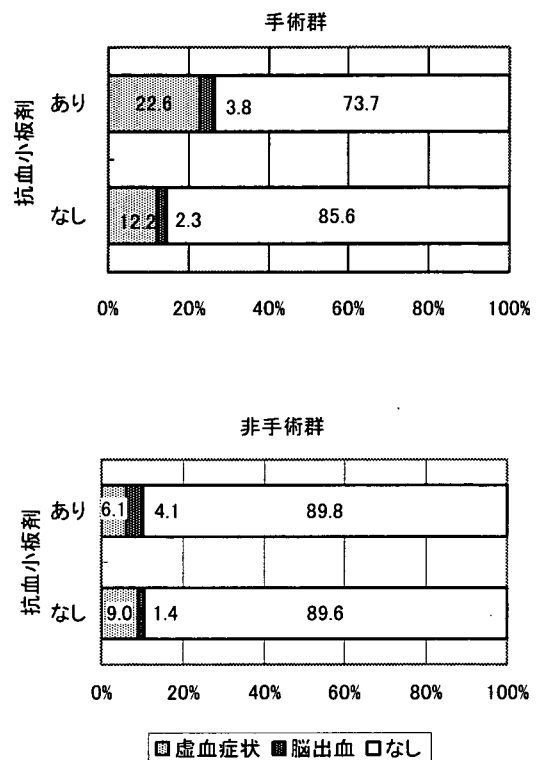


図 3 抗血小板薬の有無による中枢神経系イベント発生割合

b) アンケートによる調査

前述のアンケート方式により、イベント発生前の内科的治療の有無による検討を行った。この方式では手術群であっても手術前の内科的治療の有無を調査しており、外科的治療の影響は排除できるため手術群、非手術群を合わせて解析した。有効回答数は 39 例 (全て虚血発症型)、治療の内容と中枢神経系イベントの発生状況を表 2、図 4 に示す (図 4 においては抗血