

200834033A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ウイ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

Health and Labour Science Research Grants
for Research on intractable diseases

平成20年度 総括・分担研究報告書

Annual Report 2008

平成 21 年 (2009年) 3 月

主任研究者 橋 本 信 夫
国立循環器病センター

目次

I. 2008 年度総括	1
主任研究者 国立循環器病センター総長 橋本信夫	
II. 分担研究報告	
1. 3DCT-Angio と 3T-MRA によるもやもや病診断について	4
札幌医科大学脳神経外科 飯星智史、寶金清博	
2. もやもや病の診断・治療ガイドラインの作成	7
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	9
国立循環器病センター脳神経外科 宮本享、高橋淳	
4. 2008 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	12
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2報—	16
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 SPECT 診断	20
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	23
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. 頭蓋内もやもや血管を有する症例の内頸動脈血流波形の特徴	25
大阪大学医学部附属病院脳卒中センター 坂口学 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 北川一夫	
9. 片側もやもや病の病態・治療	28
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. もやもや病の特定疾患申請書の現状と課題について	31

北海道大学病院 神経外科

黒田敏

11. もやもや病における微小脳出血：Susceptibility-weighted imaging (SWI)と
T2*-weighted imaging (T2*WI)の比較 ----- 33
京都大学大学院医学研究科放射線医学講座（画像診断学・核医学科）
森暢幸、三木幸雄
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）
菊田健一郎
- III. 平成 20 年度研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 36
- IV. もやもや病診断治療ガイドライン ----- 41
- V. 平成 20-22 年もやもや病調査研究班名簿 ----- 61
- VI. 研究成果についての主要刊行物・別刷り

2008 年度総括

主任研究者

国立循環器病センター総長

橋本 信夫

A 研究目的

もやもや病は本邦に好発する進行性の閉塞性脳血管障害である。平成 17 年度から 19 年度の三年間に渡り本疾患について研究班を主導したが、この間、病因探求を目的として家族型もやもや病の遺伝子座を追及し、

Evidenced-based medicine の立場からもやもや病診断治療ガイドラインを作成した。この第一期橋本班においては、全国から、しかも内科、外科の双方から、本疾患に精通する医学研究者が班員として参加いただくことができた。充実した班員による活発な議論、精力的な研究が行われた結果従来にないほど大きな成果を挙げることができたと考えている。そのため、今年度から始まる第二期においても同一メンバーで研究をスタートした。

第二期橋本班ではまずもやもや病診断治療ガイドラインを刊行し現時点の診断治療の標準化を行うこと、および第一期での研究成果を社会還元する意味から市民公開講座を主催することから開始した。ガイドラインについてはすでに外部レビューワーによる最終チェックが終了し、reference が可能なように論文化することになっている。投稿雑誌も決定し、来年度には刊行される予定である。新規 3 年間の研究主題としては [1] 病因究明 [2] 進行症例の解析と従来の診断治療の検証、[3] 新規治療法の開発、[4] 日常生活における患者の重要問題の解決 とした。[1] 病因究明については家族性もやもや病の遺伝子解析を続行しあと一

歩まで来た感受性遺伝子を同定し孤発例でも検討する。[2] 従来の診断治療の検証については研究班で更新している 1000 例規模のもやもや病データベースに画像情報を追記して充実させ、内科的治療やバイパス術の有効性を検証し、進行例の頻度と特徴を明らかにする。同時に無症候性もやもや病への対応の標準化を行い、出血危険因子として明らかにされた微小出血の大規模調査を行う。また 2006 年度に行われた片側および類もやもや病の全国調査の資料を解析しこれら類縁疾患ともやもや病との関係を明らかにし、治療方針を確立する。[3] 新規治療法の開発としては多施設間前向きランダム化研究である JAM trial を継続し直接バイパス術の再出血予防効果を検証する。また小児脳梗塞急性期治療の整備や最近発展の著しい骨髄細胞による再生治療の基礎的検討を行う。[4] 日常生活における患者の重要問題点の解決としては、まず頭痛が挙げられる。もやもや病の特有の頭痛は、小児に好発し、通常嘔気を伴って午前中に発生し、午後には軽快するものとして経験される。このような疾患特有の頭痛の解析や対応策、妊娠出産管理、ならびにもやもや病の高次機能障害について深く掘り下げ、対応を検討するとともに研究成果をより患者還元する方向にもって行きたいと考えている。これらの研究成果を元に、必要に応じ、ガイドラインの修正・更新を図って行きたい。

B. 2008 年度研究成果

2008年度は本研究班からももやもや病に直接関連する論文報告が英文・邦文があわせて38本なされた。また11/23には大阪、千里ライフサイエンスセンターにおいて「もやもや病診断と治療の最前線」と題した市民公開講座を行い、240名余りの参加者を得て盛況であった。以下各項目における研究の進展をレビューする。

[1] 病因究明

小泉らにより3世代にわたり家族集積性のあるもやもや病25家系が収集され、遺伝解析により常染色体優性遺伝形式と判断された。22の常染色体およびX染色体についてパラメトリック解析を行い、17番染色体長腕(17q25-ter)にLOD Score 8.07と強い連鎖領域を認めた。シークエンスにより行い原因遺伝子の同定を行うとともに、バイパス手術時に採取されるもやもや病脳表血管標本を用いて血管平滑筋における表現形を確認しDNAアレイ法を用いた網羅的遺伝子解析を行っている。

[2] 進行症例の解析と従来の診断治療の検証および登録票改定作業

2003年度から班員症例を用いて鈴木らが継続作成しているもやもや病データベースは総登録症例数1034例(確診854例、疑診67例、類もやもや病65例)に達している。これらを用いた解析の結果、初発時の鈴木分類による血管評価とMR検査による梗塞巣の有無・もやもや血管の有無に相関を認め、虚血発症とともに頭痛発症の症例においても梗塞巣が確認される症例が多く存在した。

北川、永田は既に全国2998施設に片側および類もやもや病の全国アンケート調査を終えた。永田は2次調査により得られた片側もやもや病203例の特徴解析を行った。その結果男性85例、女性例118例で男女比は1:1.4であり、年齢分布は2峰性の分布を示したが50歳台が最も多かった(平均年齢は40.2歳)。初発症状としては運動麻痺が最も多く、画像上32.5%

脳梗塞が、25.9%に脳出血を認めた。病側の閉塞性病変は内頸動脈終末部が多く、もやもや血管の程度は比較的軽度であった。約8割に病側の脳血流低下や血管反応性低下を認め、半数に血行再建術が行われていた。平均5.1年間の経過中約9割が自立した生活を行っていた。

また診断法の進歩に伴い、血管撮影以外の非侵襲的検査による診断についても検討された。資金は10名のもやもや病患者において3T MRIと3次元造影CTAの比較検討を行った。これにより両撮影法とも良好な診断ができ、もやもや病診断基準として十分評価できると考えられた。しかしいくつかの問題もあるため、今後、これら新しい画像診断を用いるに当たり客観的な基準づくりが必要となる。

菊田は従来からもやもや病の3T MRIを用いた解析を行ってきた。特に脳微小出血がもやもや病における出血に関連することを指摘してきたが、今年度は3テスラMR磁化率強調画像(Susceptibility-weighted imaging: SWI)を用いて微小脳出血を検出しSWIがT2*WIより鋭敏にかつ明瞭に微小脳出血が検出できることを示した。

新たな画像診断をについては十分整理、検討する必要が出てきたと考えられたため、2009年2月の第二回班会議において今後、資金、菊田らが中心となり新たな画像を用いた診断基準について検討することとなった。

また北川は内頸動脈遠位部にMRAで閉塞所見を認めた21例について、血管造影上もやもや血管を有する群(14例)と有さない群(7例)を、頸動脈超音波検査により比較検討した。もやもや血管を有する群では有さない群に比し内頸動脈拡張末期血流速度が有意に高く、Pulsatility indexは有意に低いことが明らかになり、内頸動脈遠位部閉塞例でのもやもや血管の有無を鑑別する上で頸動脈超音波検査は有用な手段になる可能性があることを指摘した。

慶應大学データベースはこれまで、多大な成果を挙げてきたが、最近ではフォローアップ可能症例が全体の2割程度となってきたことが明らかになった。このままでは長期観察が困難になりつつある問題点も指摘され、今後、画像所見まで含めた、長期的な新たなデータベースの構築が必要であると考えられたため、2009年2月の班会議において黒田、宮本らが中心となり診断基準を含めた患者登録票改定について検討することとなった。

登録票を有効に利用した、悉皆性の高い疫学データベース構築に向け調整が開始された。

[3] 新規治療法の開発

宮本は2001年度から成人出血型もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を検証する多施設間前向きランダム化研究であるJAM trialを継続している。現在80名の登録が終了し2013年には結果が出ることとなった。また宝金は小児脳梗塞急性期治療を整備し、骨髄細胞による再生治療の基礎的検討を行っている。

[4] 患者日常生活上の重要問題の解決

野川はもやもや病において頭痛型の頻度が4.3%であり、脳虚血との相関があることを示したが、さらに本疾患の“頭痛”の特徴を検討するため、日本頭痛学会会員106名が経験した計229例の「頭痛を訴えるもやもや病患者」について解析した。

その結果45%が緊張型、33%が前兆のない片頭痛、11%が前兆のある片頭痛と比較的頭痛のタイプがはっきり分かれた。今後発症機序や有効な治療法に関して検討が進められる予定である。宮本は脳卒中リスクの高い本疾患の妊娠出産時についてもやもや病親の会の協力を得てアンケート調査を行った。これまで、脳神経外科医と産科医の密接な連携のある施設での分娩が勧められてはきたが、どのような患者に妊娠分娩リスクが高いのか、またどのような分娩法が好ましいかなどについてははっきりした結果

は出てはいない。今後の解析の結果が待たれる。また中川原は以前よりIMZ-SPECTを用いて本疾患における高次脳機能障害に関する研究を継続してきた。IMZ SPECTによりMRIで脳の器質的病変の存在が明らかでない患者においても、皮質神経細胞の脱落が画像化ができるようになった。もやもや病患者においては両側前頭葉内側の神経細胞脱落が高次脳機能障害と関連しやすく、その診断や精神障害者福祉保健手帳の交付などの福祉面においても、認定根拠となる画像所見として重要と考えられる。高次脳機能障害については宮本は来年度、もやの会と協力し高次脳機能障害の頻度をアンケート調査する予定ある。

3DCT-Angio と 3T-MRA によるもやもや病診断について

札幌医科大学医学部 脳神経外科学講座
飯星 智史、寶金 清博

研究要旨

現在のもやもや病診断基準には脳血管撮影と MRI, MRA の所見が必須であるが、昨今、3 次元造影 CTA も多列化が進み、もやもや病診断能力も他と匹敵する modality として重要になっている。両者を比較してみた結果、問題点もあるが、よく病態を画像化出来ていたため、今後 3 次元 CTA の診断基準作製も視野に入れ報告する。

A. 研究目的

現在、もやもや病診断には脳血管情報は必須であるが、近年の低侵襲検査の普及で、MRI, MRA の所見で診断する事が多くなっている。また 3 次元 CT 造影検査での診断基準はないが、日常よく検査が行われている。今回当院で 2008 年 2 月より新たに 3T-MRI が導入され、日常臨床に威力を発揮しているが、両方法の検査を施行した新規もやもや病患者 10 例の画像所見を比較し、3 次元造影 CT による診断が可能か検討した。

B. 研究方法

[対象] 2008 年 2 月から 12 月まで当院で診断したもやもや病のうち 3DCT-A と 3T-MRA を両方施行した患者 10 例。全例もやもや病と診断されている。

[方法]

3T-MRI は GE 社製 Signa HDx 3.0T, 8 channel head coil。Vasc TOF SPGR, T E: 3.2ms, TR: 27ms, FA:15°, matrix: 320x256, FOV: 20cm, slice thickness: 0.8mm, SAT: S, fat を撮像条件とした。3DCT は GE 社製 Light-Speed VCT, 120kVp, auto-mA 使用, SD: 6, MAX 線量: 335mA, 0.8sec/rot, Helical pitch: 0.53, スライス厚:

0.625mmx32 列、画像再構成間隔: 0.312mm, 造影剤: イオバミロン 370、Bolus tracking 法, 注入レート: 体重 x0.07ml, 造影剤総量: 注入レート x 撮影時間(10-15sec)とした。

表 1 case summary

Case	Age sex	Surgical procedure
1	29F	Lt STA-MCA bypass
2	39M	Bil STA-MCA bypass
3	73F	—
4	7F	Rt STA-MCA bypass
5	58M	Lt STA-MCA bypass
6	33F	Lt STA-MCA bypass
7	7F	Lt STA-MCA bypass + EDAMS
8	48F	—
9	44F	Lt STA-MCA bypass
10	6F	Rt STA-MCA bypass + EDS

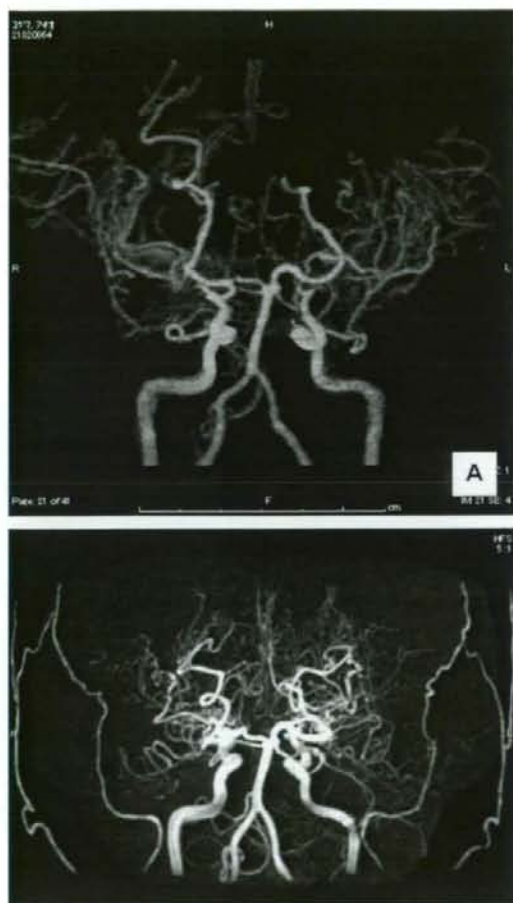
C. 症例 (表 1)

Case Summary

手術患者 8 例、非手術患者 2 例。男性 3 例、女性 7 例、平均年齢 34.4 歳 (6-73 歳)。

代表的症例 case 2 (図 1-a,b)

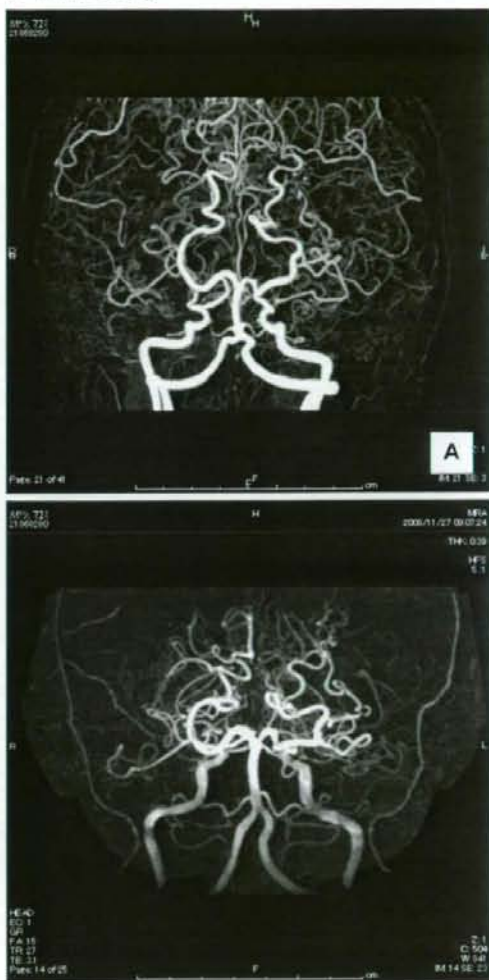
39 歳男性、頭痛精査で発見されたもやもや病。脳血流の低下所見あり、両側血行再建術を施行。両側 ACA, MCA の脱落、両側 PCA の発達、basal moyamoya が著名である。



(図 1a 3DCT-A(上)、図 1b 3T-MRA(下))

代表的症例 case 8 (図 2-a,b)

48 歳女性、頭痛、意識消失の精査で発見される。狭心症もあり PCI の既往あり。両側 ACA, MCA の脱落、両側 PCA の発達、basal moyamoya が著名に発達。



(図 2a 3DCT-A(上)、図 2b 3T-MRA(下))

D. 考察

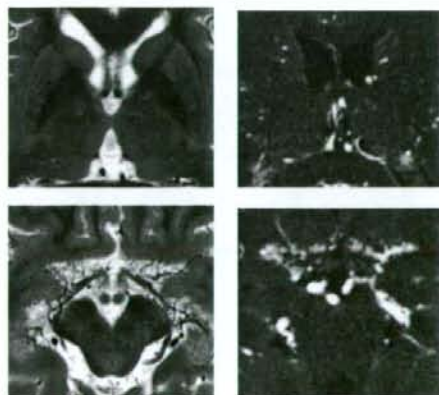
もやもや病の診断において 3DCTA は末梢の描出がきわめて良好で、もちろん主幹動脈の狭窄なども正確に把握できている。最近当院で導入された 3T-MRA と比較しても全くひけを取らない事が証明された。元来もやもや病診断基準には内頸動脈終末部の狭窄、閉塞ともやもや血

管の証明が必須であった。またもやもや血管の証明には大脳基底核に2個以上の signal void があることとある (2001 年福井班ら)。3DCTA, MRA の元画像でもやもや血管の描出の評価を行ってみたが (表 2)、これもまた MRI 所見と比較して 3DCTA はほぼ良好な描出があると考ええる。しかし 3DCTA には造影剤の使用、被爆、において欠点があり、また施設間での撮像条件の違いもあり、共通した診断 modality とは言い難い。これらの問題を少しでもクリアできれば、もやもや病画像診断には有力なツールであり、MRI, MRA と同様に重要となると考える。また脳血管撮影にはカテーテル操作による合併症が少なからず存在するので、今後は侵襲的検査は敬遠される傾向にあると思われる。

本研究により 3DCTA の良好なもやもや血管の描出や主幹動脈の狭窄を証明できたので、もやもや病画像診断基準の改訂も視野に入れて、報告した。

表 2 もやもや血管の描出

	大脳基底核	脳底槽
MRI 元画像	△	○
3DCTA 元画像	△	○



左上:大脳基底核 MRI、右上:大脳基底核 3DCT

左下:脳底槽 MRI、右下:脳底槽 3DCTA

E. 結論

今回、もやもや病診断において 3T-MRA と 3次元造影 CTA を比較したが、両撮影方法でも良好な診断ができた。

3次元 CT の撮像条件には施設間、放射線技師間の差も存在し、撮像条件、方法などを一定にすれば、もやもや病診断基準として十分評価できるツールと思われる。ただ、感度・感受性などに関して、画像診断学的根拠を証明する必要がある。

従来の MRA・MRI 診断では、いくつかの問題点もあることが指摘されてきた (大脳基底核でもやもや血管の描出)。今後、3DCTA も含めて画像診断基準の再検討が必要と思われる。

F. 文献

1. Kikuta K: Experience using 3-tesla magnetic resonance imaging in the treatment of Moyamoya disease. Acta Neurochir Suppl 103:103-123-6, 2008
2. Kuroda S: Radiological Findings, Clinical Course, and Outcome in Asymptomatic Moyamoya Disease Results of Mulyicenter Survey in Japan. Stroke38: 1430-1435, 2007
3. Houkin K :Diagnosis of moyamoya disease with magnetic resonance angiography. Stroke 25:2159-2164, 1994
4. Houkin K :Novel Magnetic Resonance Angiography Stage Grading for Moyamoya Disease. Cerebrovasc Dis 20:347-354,2005

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いわゆるガイドラインはこれまで策定されてこなかった。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 年度より「もやもや病診断・治療ガイドライン」の策定作業を行ってきた。平成 20 年度は外部レビューアーによる校正と著者最終校正を行った。本分担研究報告書にその最終版を掲載するとともに、今後ガイドラインとして出版予定である。

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。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、推奨グレードや根拠となる文献の記載されたものではなかった。本研究の目的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) の抄録を吟味し 451 論文を選択・抽出した。これらについて 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 文献を選択した。

2. 構造化抄録の作成

二次選択の経た 141 文献について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ガイドライン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	中川原謙二
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

4. 外部専門家によるレビュー

福内靖男先生、吉本高志先生、山浦晶先生の3名の外部専門家による全章のレビューを行った。レビュー後に本文著者による全章最終確認を行った。

C. 研究結果

前年度に行った構造化抄録のファイル作成、各章の分担執筆、新たに引用された文献についての構造化抄録の追加につづき外部専門家によるレビューを行った。論文書式、エビデンスレベルと推奨グレードの定義、各章間の用語の統一から、各章それぞれの細部にわたり包括的なレビューが行われた。変更点について平成20年7月の研究報告会にて討議した上で、レビュー後の本文全章の最終確認が本文著者によりなされた。ガイドライン最終版を本分担研究報告書に掲載するとともに、今後「もやもや病診断・治療ガイドライン」として「脳卒中の外科」誌に投稿予定である。

D. 考察

本研究では文献エビデンスに基づいたもやもや病の診断・治療ガイドライン（最終版）を初めて策定したが、今後の課題として以下の4点が挙げられる。第一点として、今回のガイドライン策定では盛り込まなかったもやもや病

診断基準の改定についてである。現在の診断基準は平成5年のものであるが3 tesla MRI/MRAの普及などによる modality の進歩も加味した新たな診断基準を今後策定しガイドライン改訂時に盛り込んでいく必要がある。第二点としては、現在進行中であるJAM trial [1]の結果を待ち、出血発症例に対する手術適応に関して、よりエビデンスレベルの高い内容をガイドライン改訂時に追加する必要がある。第三点としては、虚血発症例に対する血行再建術の適応についてである。今回は推奨グレード B にて記載されたが、RCT を含めた研究デザインによる比較研究を将来視野に入れ、よりエビデンスレベルの高い成果を研究班として考慮していく必要があるものと思われる。最後に、国内外あるいは国内でも施設間で若干の相違がみられる類もやもや病・片側もやもや病に関する診断基準を今後統一できるように研究班としてより細かな意見の交換を行う必要があるものと思われる。

E. 結論

文献エビデンスに基づいたもやもや病診断・治療ガイドラインの最終版完成に至った。今後は診断基準改訂も含めて一定期間ごとのガイドライン改定が必要と考えられる。

F. 文献

[1]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19年度総括・分担研究報告書2008

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6月に目標登録症例数80例（手術群42例、非手術群38例）に到達した。平成21年3月20日現在、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2.4%/年、非手術群7.0%/年）。観察期間は5年間であり、今後も引き続き登録症例を経過観察する予定である。

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。

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。

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

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。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、新たな目標症例数は80例に再設定されたが、平成21年6月にこの症例数に到達し新規登録を終了した。80症例の内訳は手術群42例、非手術群38例であり、平成21年3月20日時点で手術群4例、非手術群9例が primary end point に到達した。観察期間を加味して算出された primary end point 到達率は手術群2.4%/

年、非手術群 7.0%/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	24	18	42
非手術群	21	17	38
計	45	35	80

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: 3.7 年

○Primary end point 到達率

手術群 : 0.024/patient-year

非手術群 : 0.070/ patient-year

○再出血 (secondary end point) 率

手術群 : 0.018/patient-year

非手術群 : 0.062/patient-year

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 28 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 21 年 3 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。

目標症例数である80例に到達し、現在登録症例の経過観察を続けている。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。

結論

平成21年3月現在、JAM trialに80症例（手術群42例、非手術群38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2.4%/年、非手術群7.0%/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、現在すでにこれに到達して新規登録を終了している。またJAM(supplement)に3症例、non-randomized data baseに28例が登録され、研究全体は順調に進行している。

E. 文献

2008年度発表論文

Miyamoto S, Takahashi JC, Kim JS, Moyamoya disease. *Intracranial Atherosclerosis*: 246-258. Wiley-Blackwell. UK, 2008

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2008 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 年度から 2008 年度までのモヤモヤ病データベースを集計するとともに、画像データベースの構築を念頭として画像に関するアンケート調査を行った。

初発時の鈴木分類による血管評価と MR 検査による梗塞巣の有無・モヤモヤ血管の有無には相関を認めた。虚血発症とともに頭痛発症の症例においても梗塞巣が確認される症例が多く存在した。単年度の調査では経時的な画像の検査を追跡することは困難であり、今後長期的な観察が可能な画像検査も包括したデータベースの構築が必要であると考えられた。

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よる全国調査を行ってきた。本年度は、2003 年度から、2008 年度までの全国調査結果を集計するとともに、今後の画像データベースの構築を念頭に画像に関するアンケートを各施設に依頼し、検討を行った。

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 2007 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式で集計を行った。

2. 画像検査アンケート集計

班員ならびに協力施設に対して、モヤモヤ病データベースとは別個に画像に関するアンケートを送付し、集計を行った。

今回の画像アンケートに関しては MR についての項目を主とし、撮像日、MR 磁場強度、脳梗塞の部位(穿通枝領域梗塞・皮質枝領域梗塞)、1 年間で新たな脳梗塞の発症、1 年間で新たな脳出血の発症、T2*画像での微小出血の有無、1 年間で新たな微小出血の出現、血管造影または MRA での血管所見(MCA 閉塞の有無、PCA 狭窄の有無、もやもや血管の有無、1 年間で狭窄度の進行)について調査を行った。

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 1034 例、そのうちモヤモヤ病確診 854 例、モヤモヤ病疑診 67 例、類モヤモヤ病 65 例、

記載なし 48 例であった。性別では男性 346 例、女性 688 例で男女比は 1:1.99 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 202 例であり、既存登録症例 968 例の 2 割程度であった。

2. 画像検査アンケート集計

画像検査アンケートの登録症例数は 126 例 (男:女=32 例:94 例)、平均年齢 42.4 歳、登録施設数は 8 病院であった。2006 年から 2008 年までの間に撮像された MR 画像について回答されており、そのほとんどが 2008 年に施行されたものであった。MR 磁場強度は 1.5T : 105 例, 3T : 4 例, 不明 : 17 例であった。

MR 画像上での脳梗塞の部位を図 1 に、梗塞巣別の初発病型の割合を図 2 に示す。7 割の症例で皮質枝領域に梗塞を認めた。初発病型別では虚血発症で梗塞巣を認める症例が多いのは当然であるが、頭痛発症型においてもその 91% に梗塞巣を認めた。

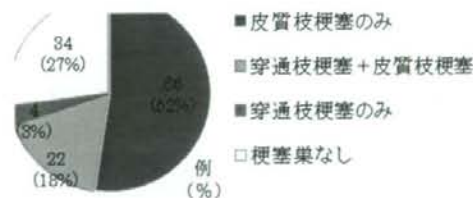


図1 梗塞巣部位



図2 梗塞部位別の初発病型割合

今回の MR 画像での梗塞巣の有無と、それと同側血管の初発時の鈴木分類による血管評価を比較したものを図 3 に、また同様に基底核もやもや血管と初発時の血管評価を比較したものを図 4 に示す。

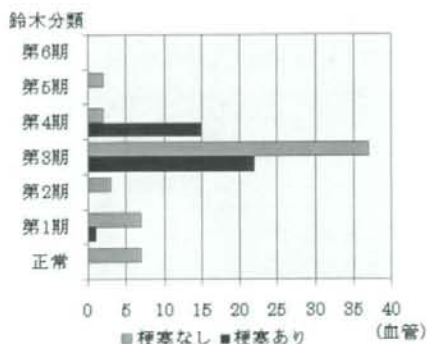


図3 初発時血管評価と梗塞巣の有無

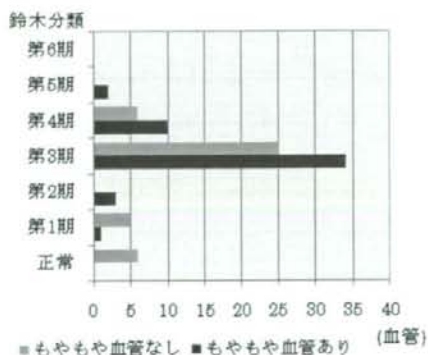


図4 初発時血管評価ともやもや血管の有無

梗塞巣の有無との比較では、梗塞を有する群の方が血管評価上の病期が有意に高かった($p<0.001$:Mann-Whitney 検定)。また今回のMRで梗塞を認めない群では初発時の鈴木分類が第3期以下である割合が多いが、梗塞を有する群では第4期の比率が高くなる傾向を認めた。一方もやもや血管の有無との比較では、梗塞巣の有無ほど明瞭ではないものの、もやもや血管を認める群の方が血管評価上の病期が有意に高かった($p=0.038$: Mann-Whitney 検定)。

血管情報に関してはさらに、鈴木 の 6 期相分類では評価困難な MCA の閉塞に関して同側の梗塞の有無と比較し、同時に PCA の狭窄の有無も対比させた(図 5)。

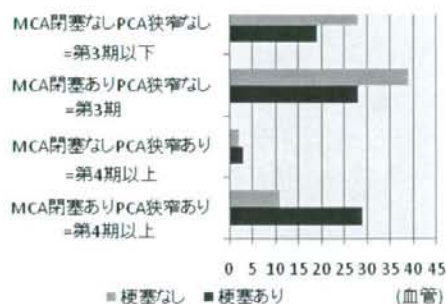


図5 MCA閉塞の有無と同側の梗塞の比較

MCA 閉塞の有無と梗塞巣の有無に有意な差は認められなかったが、一方鈴木分類での第4期以上に相当する PCA 狭窄がある症例では有意に梗塞巣が多かった($P<0.001$: χ^2 検定)。

T2*強調画像での微小出血数を図 6 に示す。40%の症例では、T2*強調画像が未施行であった。

最近 1 年間の MR 画像上の変化は、新たな穿通枝梗塞の出現は 124 例中 0 例、新たな皮質枝梗塞の出現は 121 例中 1 例、新たな微小出血の出現は 77 例中 3 例であった。同じ期間内での症候性再発作(虚血・出血発作以外も含む)は 126 例中 2 例であった。

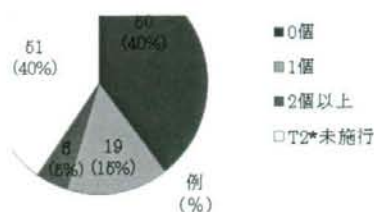


図6 T2*強調画像での微小出血数

D. 考察

低侵襲で繰り返し施行が可能である MR 検査は、中枢神経系疾患の評価に極めて有用である。モヤモヤ病においても、血管造影と MRA による血管評価がよく相関することが既に報告されており[1]、また昨年度の本研究室においてもわれわれは、再発作と MRA 上の血管評価に一定の関連があることを報告した[2]。今後 MR 等の画像検査による経時的観察は、モヤモヤ病の病態や予後を推測する手段として重要になると考えられるが、現在のデータベースでは鈴木分類による血管評価の項目以外は、画像に関する情報が少ない。このような背景から、今後の画像データベース構築を念頭に、本年度は画像検査のアンケートを行った。

初発時の鈴木分類による血管評価と梗塞巣の有無・もやもや血管の有無には相関があり、特に第3期以下と第4期以上の群の間に梗塞巣の有無に関して顕著な差異が認められた。しかし今回の集計に際し治療の関与は検討しておらず、結果の解釈には注意を要する。

初発病型と梗塞巣の比較においては、虚血発症の症例において梗塞巣が多く認められるのは当然であるが、頭痛発症の症例においても MR 上梗塞巣が確認される症例が多く存在している。この点は頭痛型の病態解明において、ひとつの示唆を与えるものと考えられる。

出血の評価における MR 検査の有意性ととし

て T2*強調画像による微小出血の評価が挙げられるが、モヤモヤ病における微小出血の意義については不明であり、現在班員によって検討が行われつつある状況である。今回の調査でも MR 施行症例のうち 4 割は T2*強調画像は撮像されておらず、今後微小出血に関する検討を行うためには、T2*強調画像を積極的撮像する必要があると考えられる。

MR 検査の有用性として、経時的変化の観察が簡便にできる点が挙げられるが、今回の調査で 1 年間に MR 画像上の変化が観察された症例は僅かであった。今後、長期間にわたる観察が可能な方法で画像に関するデータを収集し、臨床症状や他の各種検査と比較を行うことが肝要であると考えられた。

E. 結論

2003 年度から 2008 年度までのモヤモヤ病データベースを集計するとともに、画像に関するアンケート調査にて集計した 126 症例のデータを解析した。

血管評価と梗塞巣の有無・もやもや血管の有無については一定の相関が認められたが、単年度の調査では経時的な画像の検査を追跡することは困難であり、今後長期的な観察が可能な画像検査も包括したデータベースの構築が必要であると考えられた。

F. 文献

1. Houkin, K., et al., *Novel magnetic resonance angiography stage grading for moyamoya disease*. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20(5): p. 347-54.
2. ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班, 平成 19 年度研究報告書. 2008: p.15-19.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

お忙しい中、データベースにご入力いただきました。以下の御施設に深謝いたします。

北海道大学	脳神経外科
札幌医科大学	脳神経外科
中村記念病院	脳神経外科
東北大学	脳神経外科
広南病院	脳神経外科
福島県立医科大学	脳神経外科
君津中央病院	脳神経外科
千葉大学	脳神経外科
千葉労災病院	脳神経外科
東京歯科大学市川総合病院	内科
東京女子医科大学	小児科
聖マリアンナ医大	脳神経外科
北里大学	脳神経外科
静岡市立静岡病院	脳神経外科
岐阜大学	脳神経外科
県立県総合医療センター	脳神経外科
岐阜市民病院	脳神経外科
羽島市民病院	脳神経外科
高山赤十字病院	脳神経外科
名古屋市立大学	脳神経外科
犬山中央病院	脳神経外科
京都大学	脳神経外科
大阪大学	内科
大阪労災病院	脳神経外科
国立循環器病センター	脳神経外科
岡山大学	脳神経外科
国立病院九州医療センター	脳血管内科
長崎大学	脳神経外科

もよ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2報—

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

研究要旨

本研究班データベースの初発病型で7.3%を占める本疾患の「頭痛」の特徴を検討するため、日本頭痛学会会員106名が経験した計229例の「頭痛を訴えるもよもや病患者」について検討した。国際分類の内訳は、緊張型（45.4%）、前兆のない片頭痛（32.8%）、前兆のある片頭痛（10.9%）、混合型（2.9%）の順であった。頭痛の部位では、側頭部・こめかみ（21.8%）、全体（16.1%）、前頭部（12.6%）、後頭部（12.1%）の順に多かった。頭痛の性質としては、圧迫感・頭重感（44.3%）、拍動痛（31.6%）、およびその両者（13.8%）がみられた。今後、さらに発症機序、有効な治療法に関して検討を進める予定である。

A. 研究目的

近年MRIの普及に伴い、無症状あるいは頭痛を初発症状とするもよもや病患者が多く報告されるようになった。このため、平成15年度より、本研究班のデータベース(DB)で「頭痛型」という病型がつけ加えられた¹⁻⁴⁾。平成18年度までに本研究班のデータベースに登録された653例を対象とした検討では、頭痛型は全体の7.3%を占めることが判明した。

昨年度は頭痛の診断に長けた日本頭痛学会会員1,530名にアンケートを送付し、580名より回答を得た（回答率37.9%）⁵⁾。このうち、106名の医師が「頭痛を訴える本疾患患者」を経験しており、頭痛は本疾患の1症状である可能性が高い。しかし、本疾患の頭痛の特徴、発症機序は何か、さらには有効な治療法はあるの

かは明らかにされていない。

そこで本年度は、昨年度のアンケートを詳細に調査し、本疾患患者の頭痛が国際頭痛分類のどのタイプに最も近いのか、症状の特徴（部位、性質）について検討した。これにより、頭痛を訴えるもよもや病患者のQOLを改善し、治療ガイドライン作成に寄与し、病態機序の解明にもつながる可能性があると考えた。

B. 研究方法

対象は、日本頭痛学会会員106名が経験した計229例の「頭痛を訴えるもよもや病患者」である。このうち、性別が判明している174名の男女比は3.05、年齢が判明している患者の平均年齢は33.0±17.3歳であった。本年度はアンケートの質問のうち、Q5-7（以下参照）

に関して、詳細に解析した。

Q5. あえて国際頭痛分類に従って分類を行うと、どのタイプに該当しますか（複数回答可）

ア. 前兆のある片頭痛, イ. 前兆のない片頭痛, ウ. 緊張型頭痛, エ. 群発頭痛, オ. 三叉神経痛, カ. その他, 具体的に, キ. いずれともいえない

Q6. 頭痛の部位は（複数回答可）？

ア. 眼窩部, イ. 前頭部, ウ. こめかみ, 側頭部, エ. 頭頂部, オ. 後頭部, カ. その他, 具体的に

Q7. 頭痛の性質は（複数回答可）？

ア. 拍動痛, イ. しめつけ（圧迫）感, ウ. 頭重感, エ. えぐられる様な激しい痛み, オ. その他, 具体的に

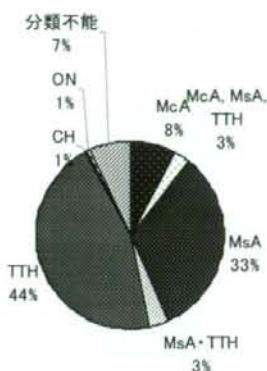


図1. 国際頭痛分類

McA：前兆のある片頭痛, MsA：前兆のない片頭痛, TTH：緊張型頭痛, CH：群発頭痛, ON：後頭神経痛。

C. 研究結果

1. 国際頭痛分類

頭痛が本疾患によるとすると、国際頭痛分類では、正確には「6.9 他の血管障害に伴う頭痛」に分類されることになる（1名回答有り）。しかし、ここではその性質を明らかにする目的から、あえて一般的な頭痛に分類していただいた。その結果、緊張型（45.4%）、前兆のない片頭痛（32.8%）、前兆のある片頭痛（10.9%）、混合型（2.9%）とされた（図1）。

2. 頭痛の部位

頭痛の部位としては、側頭部・こめかみ（21.8%）、全体（16.1%）、前頭部（12.6%）、後頭部（12.1%）の順に多く、特定の部位は指摘できなかった（図2）。



図2. 頭痛の部位

3. 頭痛の性質

頭痛の性質としては、圧迫感・頭重感（44.3%）、拍動痛（31.6%）、およびその両者