

無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究(AMORE)について

北海道大学病院 脳神経外科
黒田 敏、宝金清博

A. 研究目的

近年の非侵襲的画像診断法の普及にともなう、もやもや病が発症以前に発見される機会は確実に増加している。しかしながら、その治療方針は未だに確立されておらず、各施設によって異なるのが現状である。

当研究班では過去に、無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする目的で観察型の多施設共同研究を実施した。その結果、集積された40例の無症候性もやもや病では、①40%で脳循環動態の異常が、20%で脳梗塞が存在していること、②加齢とともに病期が進行すること、③平均43.7ヶ月間の経過観察期間中、年間3.2%の脳卒中の発症リスクがあること、④脳循環動態の異常が脳梗塞発症と密接に関連していること、⑤約20%で病期の進行や脳梗塞の新たな出現が認められることが判明した[1]。結論として、無症候性もやもや病は決して安定した病態ではなく、脳卒中の発症リスクは、脳動脈瘤の破裂や脳動静脈奇形の再出血リスクよりもはるかに高いことが判明した。一方、脳血行再建術が実施された無症候性もやもや病6例は経過観察期間中、脳血管イベントをきたさなかったことも明らかとなったが、症例数が少ないため、その効果に関しては明らかにはできなかった[1]。

一方で、ごく最近、経過観察期間中に病期が進行して脳循環動態が悪化した無症候性もやもや病2例に対して、STA-MCAバイパスを含む脳血行再建術を実施したところ、脳血管イベントの発生を予防することができたとの報告もなされている[2]。

以上の経緯から、本年度は無症候性もやもや病の予後をさらに改善することを目的として、新たな介入型の多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリー(Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE)を計画・立案した。

B. 研究方法

本研究は前方視的な介入型の多施設共同研究である。全国を北海道、東北、関東、北陸・中部、近畿、中国・四国、九州の7ブロックに分けて、各ブロックにてもやもや病の診療経験が豊富な脳神経外科の施設にAMORE研究への参加を依頼する。平成23年度以降3年間、参加施設で確定診断がなされた無症候性もやもや病を、インフォームド・コンセントを得た上で悉皆的に登録する。

各症例の臨床データ、神経放射線学的データ(DSA, MRI/MRA, PET/SPECT)を電子データとして中央委員会に集積する。6ヶ月ごとに参加施設において脳血管イベントの有無、

MRI/MRA による画像評価を繰り返す。

5年間の経過観察期間中に①脳血管イベント(TIA、脳梗塞、脳出血)が出現した場合、②病期が進行した場合、画像上、③無症候であっても新たに脳梗塞や脳出血が出現した場合には、これらのうちのいずれかが発生した大脳半球に対して、STA-MCA バイパスを含む脳血行再建術を実施する。術後3～6ヶ月後に手術の効果を DSA, MRI/MRA, PET/SPECT にて評価する。その後、再び6ヶ月ごとに外来で経過観察する。

最終的には、この AMORE 研究によって無症候性もやもや病における自然経過をより多い症例数で再確認するとともに、病期の進行、脳血管イベントの発生を契機に実施した脳血行再建術が自然歴を改善することができるかどうかを明らかにしたい。

C. 研究結果

本年度は研究班において AMORE 研究の目的や計画の概要を審議し、平成 23 年度からの開始が承認された。現在、詳細なプロトコールの作成したのち、中央委員会を結成して最終的なプロトコール案を決定し、北海道大学病院の倫理委員会での審議を通過させる予定である。

D. 考察

先人達の膨大な努力によって、もやもや病の病態、診断、治療のかなりの部分が解明されてきたのは事実である。しかしながら、この疾患概念が確立して 40 年以上が経つ現在においても、無症候性もやもや病の治療指針が未だに確立していないのが現状である。これは非侵襲的な検査法である MRI/MRA が一般に普及したのはたかだか 15 年ほどであることに起因すると考えられる。AMORE 研究

は計画通り順調に進んだとしても 8 年あまりを要する長期間の研究であり、長大な時間を無為に費やさず、無症候性もやもや病の新たな治療指針を後世に残すべく、慎重な研究の計画と迅速な組織作りが必須であると考えている。

E. 結論

無症候性もやもや病を対象とした新たな多施設共同研究(AMORE)について報告した。

F. 文献

1. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. Stroke 38:1430-1435, 2007
2. 川合かがり、黒田 敏、川堀真人、中山若樹、寺坂俊介、岩崎喜信：病期が進行した無症候性成人もやもや病に対する脳血行再建術—2 例報告。脳外 38:825-830, 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病血行再建術における 3 テスラ MRI を用いた 周術期評価～CASL 法の有用性について

福井大学医学部医学科感覚運動医学講座脳脊髄神経外科領域¹
同 病態解析医学講座放射線医学領域²

新井良和¹、木村浩彦²、菊田健一郎¹

A. 研究目的

もやもや病の脳血行再建術周術期には、TIA をはじめとする合併症がしばしば観察される。これまで術中の hypercapnea, hypocapnea などが危険因子として報告されてきた¹。また我々はこれまで、もやもや血管の描出には 3 テスラ MRA が優れていること²、もやもや病には脳内微小出血の潜在率が高いこと³、複数の微小出血がもやもや病の出血発作における独立した危険因子であること⁴を報告し 3 テスラ MRI を用いた病態解析を行ってきた。昨年度は微小出血は T2*強調画像よりも磁化率強調画像

(Susceptibility weighted imaging : SWI) がより鋭敏に検出できること⁵を報告した。

近年、MR を用いた脳血流測定が報告され、中でも造影剤を使用しない arterial spin labeling (以下 ASL) 法が着目されている。福井大学放射線科の木村らは 3 テスラ MRI を用いた continuous arterial spin labeling (以下 CASL) 法のシーケンスを開発し、髄膜腫の診断における有用性などを報告している⁶。

そこで本研究では、もやもや病の血行再建術において周術期合併症の診断に 3 テスラ MRI とりわけ CASL 法の有用性について検討した。

B. 研究方法

[対象] もやもや病確診例で手術を行った連続 21 例（男性 15 例、女性 6 例、年齢 8-67 歳（平均 39±29 歳））を対象とした。全例虚血発症で、手術は 27 側に対して行われた。術式は STA-MCA +EMS 18 側、STA-MCA 3 側、single bypass 21 側、double bypass 6 側であった。

[方法]

全患者は同一の 3 テスラ MRI 装置(Signa 3T-HD、GE 社製)を用いて撮像した。3D spiral SE CASL 法の撮像条件は、マトリクス 512 x 36、FOV 240 mm、スライス厚 5 mm (30-36 スライス)、NEX 3 を用い、pulsed continuous arterial labeling (pCASL)法を用いて、Label 時間 1.5 秒、Post label delay 1.5 秒とし 8 channel head array coil を用いて検出した。標準的条件での収集時間は 5-6 分であった。

27 側の手術に対して、術前、術後 2 週間以内の少なくとも 2 度、3 テスラ MRI 検査を行った。撮像画像は、拡散強調画像 (DWI)、FLAIR 画像 (FLAIR)、T2*強調画像 (T2*)、MR 血管撮影 (MRA) および 3D spiral SE CASL 画像 (CASL)の 5 種類を必須とした。DWI により急性期脳虚血、FLAIR により脳虚血およびうっ血、浮腫、T2*により脳出血、MRA によりバイパス開存、CASL により脳血流の増減をおのおのの評価した。

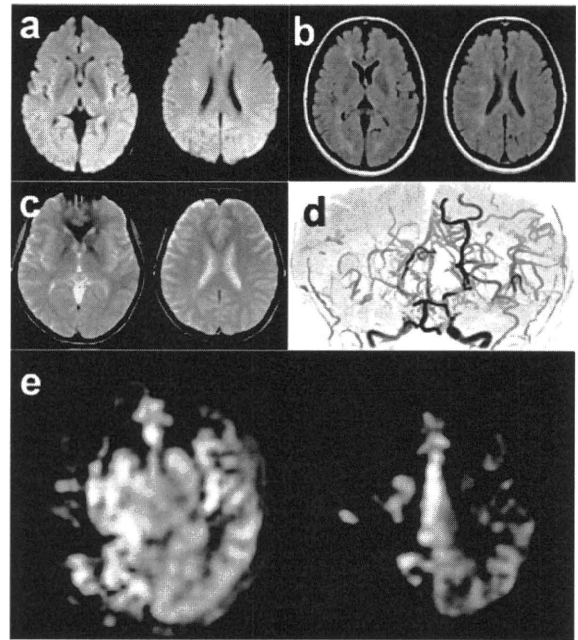
C. 研究結果

27 側の手術後の周術期において何らかの神経症状を認めた症例は 9 側(33%)であった。この 9 例においては緊急 MRI 検査が行われ、のこり 18 側の手術前後においては予定検査として施行された。27 側全例において 5 種類の撮像法を 30 分以内に完遂ことができ、検査項目に欠損を生じた例はなかった。神経症状を認めた 9 側の手術のうち 8 側は一過性症状であり、FLAIR により 1 側が EMS による脳圧迫、脳浮腫と診断され、MRA と CASL により 5 側が過還流症状、2 側が一過性脳虚血発作と診断された。残り 1 例は DWI で急性期脳梗塞と診断され、神経症状が残存した。

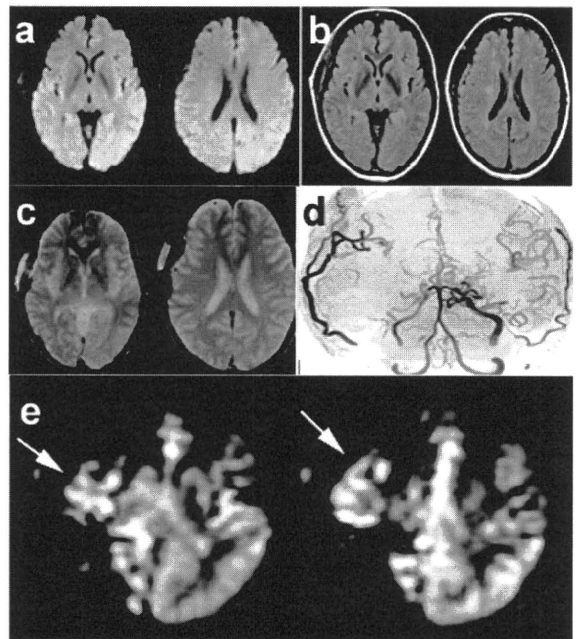
特に過還流の診断において CASL が有用であったと思われる代表症例を提示する。

(症例) 45 歳女性、TIA 発症のもやもや病患者。術前 3 テスラ MRI 検査において DWI(図 1a)、FLAIR(図 1b)、T2*(図 1c)では特に異常を認めず、MRA(図 1d)では右半球優位な血管狭窄を認め、CASL 像でも右優位な血流低下を認めた。右 STA-MCA+EMS を施行したところ、第 7 病日に 5 分ほどの一過性左片麻痺を呈した。緊急で施行した 3 テスラ MRI 画像を図 2 に示す。DWI(図 2a)、FLAIR(図 2b)、T2*(図 2c)で脳浮腫、急性期脳梗塞、出血性病変が除外診断された。MRA(図 2d)ではバイパスを介した良好な血流と CASL(図 2e)では術前に比して右前頭葉に局所過還流を認めた。これらの結果から、一過性症状は局所過還流にともなうものと診断され、血压管理を厳重に行い、症状はその後生じなかった。

(図 1) 術前 DWI(a), FLAIR(b), T2*(c), MRA(d), CASL(e)



(図 2) 術後 DWI(a), FLAIR(b), T2*(c), MRA(d), CASL(e)、バイパス開存(d)と局所過還流(e:矢印)を認める



D. 考察

もやもや病に患者においては周術期に一過性神経症状がしばしば見られることが知られている¹。藤村らは血行再建術を行った 59 名 80 側のもやもや病の術前、術後 1 日目、術後 7 日目に IMP-SPECT を行い、症候性の過還流を 22 側(27.5%)に認めたと報告し、術後症状の大

部分が局所過還流により生じ、従来考えられてきたよりも高い頻度で生じることを指摘した⁷。藤村らはまたこの過還流症状の危険因子が成人発症であること、出血発症であることなども統計解析より明らかにしている⁷。

これらのことから、もやもや病血行再建術の周術期症状の画像診断、特に過還流の診断は重要と考えられる。

Arterial spin labeling 法は頸部で血液に反転パルスを与え、内部トレーサとして検出することにより脳血流を測定する方法であり、これまで脳梗塞急性期や髄膜腫の診断に有用であることが報告されている⁶。今回はもやもや病周術期の解析に用いた。我々のシリーズでは visual inspection により画像的に過還流と診断された患者は 27 例中 12 例(44%)であり、single bypass を行った 21 例中 8 例(38%)、double bypass を行った 6 例中 4 例(67%)に認め、double bypass で高頻度であった。しかし症候性過還流は 5 例(19%)と藤村らの報告に比して低頻度であった。これらの違いは症例数や症例の臨床像の違いかもしれないし、また CASL 法が IMP-SPECT に比して検出能が低いからかもしれない。より多くの症例でさらに検討を行うこと、および CASL における過還流の定量的な定義が必要と考えられる。

E. 結論

もやもや病の脳血行再建術において CASL 法を含めた 3 テスラ MR は周術期神経症状の診断において有用である可能性が示唆された。

F. 文献

1. Iwama T, Hashimoto N, Tsukahara T, Murai B: Peri-operative complications in adult moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 132:26-31,1995
2. Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Nozaki K, Hashimoto N, Hanakawa T,

Fukuyama H, Togashi K: Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience. *Radiology* 239:232-237, 2006.

3. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hanakawa T, Okada T, Mikuni N, Miki Y, Fushimi Y, Yamamoto A, Yamada K, Fukuyama H, Hashimoto N: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 102:470-475, 2005
4. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N: The presence of multiple microbleeds as a predictor of subsequent cerebral hemorrhage in patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*. 62:104-111, 2008.
5. Mori N, Miki Y, Kikuta K-I, Fushimi Y, Okada T, Urayama S-I, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K: Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility -weighted imaging vs. T2*-weighted imaging at 3T. *Investigative Radiology* 43(8):574-579, 2008
6. Kimura H, Kabasawa H, Yonekura Y, Itoh H: Cerebral perfusion measurements using continuous arterial spin labeling: accuracy and limits of a quantitative approach. *International Congress Series* 1265:238-247, 2004. *Proceeding of the International workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI*
7. Fujimura M, Mugikura S, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T: Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* 71:442-447, 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況

もやもや病における『高次脳機能障害』の SPECT 診断 —SEE Level 3 解析で捉えられる特異的画像所見—

中村記念病院 脳神経外科部長
中川原譲二

A. 研究目的

高次脳機能障害支援事業（2001～2005 年度：厚労省）に基づき、脳血管障害を含む脳損傷による記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害を『高次脳機能障害』（行政的基準）、これにより生活に困難をきたす者を『高次脳機能障害者』と呼び、精神障害者保険福祉手帳の対象としての診断基準が示された¹⁾（表 1）。しかし、この診断基準には、MRI、CT、脳波などの検査により原因と考えられる脳の器質的病変が確認されることが要件とされ、脳の器質的病変の存在を明らかに出来ない高次脳機能障害の診断が問題となる。そこで、神経心理学的検査にて、行政的診断基準による高次脳機能障害と診断された成人もやもや病患者と軽症脳外傷患者を対象として、皮質神経細胞のマーカーである¹²³I-Iomazenil (IMZ) を用いて SPECT 統計画像解析を行ない、皮質神経細胞の脱落領域の画像化により病態の違いを超えて共通する特異的所見について検討した。

B. 研究方法

MRI にて大脳皮質障害がないかあるいは軽度で神経心理学的検査にて『高次脳機能障害』

（行政的）と診断された成人もやもや病 4 症例と、軽度外傷性脳損傷（mild traumatic brain injury; MTBI）後の『高次脳機能障害』（行政的）と診断された 11 症例を対象とした。IMZ SPECT を施行し、統計画像解析である 3D-SSP を用いて Z-score 解析²⁾を行った。健常者データベースとして 20～36 歳の 18 例（男性 11 例、女性 7 例、平均年齢 26.6 ± 4.95 （20～36）歳）で構成された汎用データベースを用いた。解析画像として全脳で正規化された GLB 画像を用いた。MRI 上脳梗塞の見られない前頭葉領域の内側および外側について、 $Z\text{-score} > 2(\text{S.D.})$ の低下を示すピクセルの集合領域を、脳皮質神経細胞の脱落領域と定義した。

IMZ SPECT の 3D-SSP 解析については、それぞれの疾患群と健常群との間で、群間比較（ $Z\text{-score} > 1$ ）を行い、疾患群に共通する前頭葉の脳皮質損傷領域を同定した。

さらに、個々の症例における前頭葉の脳皮質損傷の広がりや程度を脳回のレベルで評価することを目的として、stereotactic extraction estimation(SEE)法³⁾による脳回レベル(Level 3)での解析（各脳回における異常（ $Z\text{-score} > 2$ ）を示すピクセルの割合を脳皮質損傷の広がりや程度：Extent として評価）を行ない、主として前頭葉内側の脳回である内側前頭回（medial frontal gyrus: MFG）と前方帯状回

(anterior cingulate gyrus: ACG) における脳皮質損傷の広がり の程度を評価した。尚、健常群 18 例の前頭葉内側における異常 (Z-score >2) を示すピクセルの Extent を健常群のデータベースを用いて検討したところ、MFG については、右: 0% (10 例) ~10.7% (平均 1.5±2.9%) 左: 0% (9 例) ~7.1% (平均 1.6±2.3%)、ACG については、右: 0% (16 例) ~15.0% (平均 1.0±3.5%) 左: 0% (14 例) ~25.6% (平均 2.2±6.2%) であった。これより、Extent > 10% を中等度の異常、10% > Extent > 1% を軽度の異常と判定した。

C. 研究結果

高次脳機能障害と判定された成人もやもや病 4 症例では、IMZ-SPECT の 3D-SSP 解析 (脳葉レベル) によって両側前頭葉の内側に皮質神経細胞の脱落領域が認められた。健常群との群間比較 (Z-score >1) では、図 1 の 2 段目の GLB 画像にて両側前頭葉内側 (両側の MFG や ACG を含む領域) に皮質神経細胞の脱落が認められた。

次に、高次脳機能障害との関連が示唆される前頭葉内側の脳皮質損傷の広がり の程度を脳

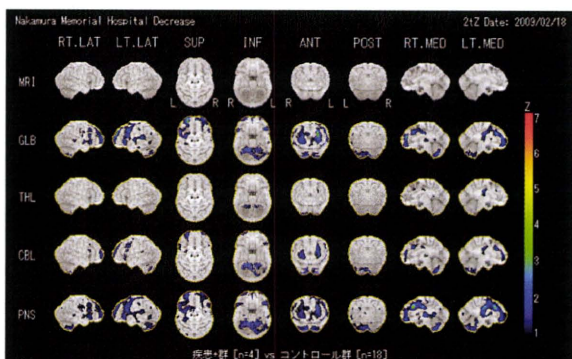


図 1 : 高次脳機能障害と判定されたもやもや病 4 例と健常群との群間比較

回レベルで評価することを目的として、有意水準 Z-score > 2(S.D.) の ¹²³I-IMZ SPECT 統計画

像で捉えられる両側前頭葉内側の脳皮質損傷領域について、SEE Level 3 解析 (脳回レベル) を行った結果、両側 MFG では、異常を示すピクセルの割合: Extent > 10% (中等度の異常) の症例が 4 例全例、両側 ACG では Extent > 10% (中等度の異常) の症例が 2 例、10% > Extent > 1% (軽度の異常) の症例が 1 例であった (図 2)。

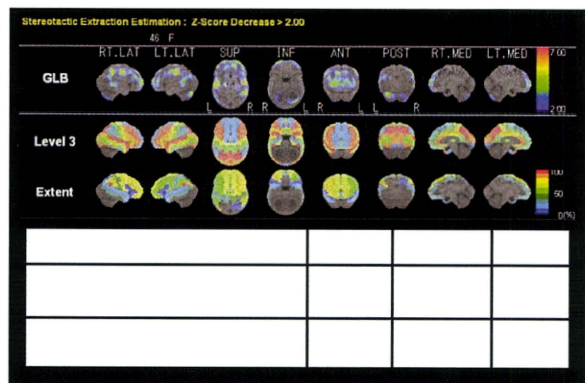


図 2 : 高次脳機能障害と判定されたもやもや病 4 例の SEE 法の Level 3 解析

一方、高次脳機能障害と判定された MTBI の 11 例では、全例で ¹²³I-IMZ SPECT 統計画像解析 (脳葉レベル) によって両側の前頭葉内側に脳皮質損傷領域が確認された。また、健常群との群間比較 (Z-score > 1) では、図 3 の 2 段目の GLB 画像にて RT.MED (右内側面) ・ LT.MED (左内側面) に見られるように、両側前頭葉内側 (両側の MFG や ACG を含む領域) に有意な脳皮質神経細胞の脱落が確認された。

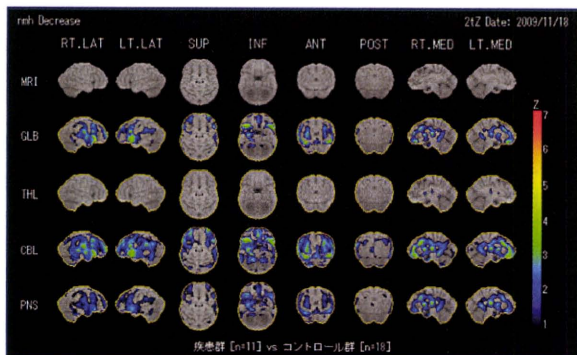


図3：高次脳機能障害と判定された MTBI 11例と健常群との群間比較

次に、もやもや病と同様に、有意水準 Z-score > 2(S.D.)の ¹²³I-IMZ SPECT 統計画像で捉えられる両側前頭葉内側の脳皮質損傷領域について、SEE Level 3 解析（脳回レベル）を行った結果、両側 MFG では異常を示すピクセルの割合：Extent > 10%（中等度の異常）の症例が 8 例、10% > Extent > 1%（軽度の異常）の症例が 3 例、両側 ACG では Extent > 10%（中等度の異常）の症例が 5 例、10% > Extent > 1%（軽度の異常）の症例が 5 例、1% > Extent の症例が 1 例であった（図 4）。

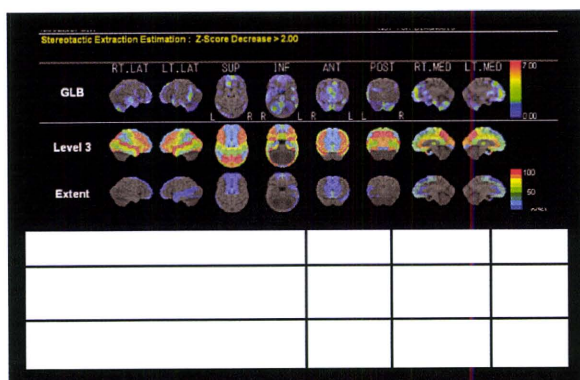


図4：高次脳機能障害と判定された MTBI 11例の SEE 法の Level 3 解析

D. 考察

中枢性 BZR は、大脳皮質に広範に存在する GABA 系抑制シナプスの一部をなし、その分布画像は、皮質神経細胞のマーカーとして臨床的意義を有し、中枢性 BZR に特異的に結合する IMZ を用いた SPECT によって皮質神経細胞の脱落が画像化される。

脳虚血症例における IMZ SPECT の臨床応用では、MRI で脳梗塞が見られない皮質領域における皮質神経細胞の脱落が証明され、すでに『不完全脳梗塞』⁴⁾として報告されている。

もやもや病の IMZ-SPECT 統計画像解析では、両側前頭葉の内側・外側に皮質神経細胞の脱落が認められ、その機序として、前方循環における長期の血行力学的脳虚血による不完全脳梗塞の関与が考えられた。さらに、高次脳機能障害（行政的基準）が見られる症例では、SEE Level 3 解析で両側前頭葉 MFG に全例に皮質神経細胞の脱落が捉えられ、高次脳機能障害に特異的な画像所見と考えられた⁵⁾。

一方、MTBI に伴う脳外傷後高次脳機能障害例においても、MRI など器質的病変が確認されない両側前頭葉 MFG の皮質神経細胞の脱落が高率に確認された。また、脳外傷後高次脳機能障害例における両側 MFG の皮質神経細胞の脱落は、¹¹C-flumazenil PET を用いた統計画像解析によっても報告され⁶⁾、両側 MFG の皮質神経細胞脱落は脳外傷後高次脳機能障害に特異的な画像所見と考えられた。その機序としては、脳梁を中心とするびまん性軸索損傷 (DAI) に伴う逆向性神経細胞障害の関与が推定される。最近の研究によれば、DAI の発生には、受傷直後の頭部の回転加速・減速と大脳鎌および小脳テントに区分けされた頭蓋内の特異的な構造により、膜組織の辺縁および近傍に位置する脳梁および側頭葉内側部 (吻側脳幹) に高いびり応力が発生することが見出され、DAI がこれらの特定の部位に発生し易い理由が明らかにされた⁷⁾。したがって、意識障害を伴わない MTBI でも、外傷機転の条件によって脳梁などの特定の部位のみに DAI が発生することが想定される。

今回、行政的診断基準により高次脳機能障害と判定されたもやもや病および MTBI に伴う脳外傷後高次脳機能障害の症例を対象として、IMZ SPECT 統計画像解析を実施し、SEE Level 3 解析を用いて脳回ごとの皮質神経細胞の脱落の程度を詳細に解析したところ、いずれの病態において両側前頭葉 MFG に高率に皮

質神経細胞の脱落所見が見出された。両側 MFG における 10%以上の皮質神経細胞の脱落所見は、行政的診断基準による高次脳機能障害に共通して見られる特異的画像所見と考えられ、器質的脳損傷が明確でない高次脳機能障害の診断に有用と考えられるが、その有用性の確立には多施設共同研究による検証が必要である。

E. 結論

1. もやもや病における高次脳機能障害例では、前方循環の長期の血行力学的脳虚血による両側前頭葉の不完全脳梗塞を機序とする両側前頭葉 MFG の皮質神経細胞脱落が IMZ SPECT 統計画像により画像化される。
2. 一方、MTBI 例の脳外傷後高次脳機能障害では、脳梁のびまん性軸索損傷に起因する両側 MFG の皮質神経細胞の脱落が画像化される。
3. SEE Level 3 解析による両側 MFG の 10%以上の皮質神経細胞脱落の所見は、病態の違いを超えて共通する特異的所見であり、高次脳機能障害の診断に有用である。
4. 今後は、高次脳機能障害の診断における IMZ SPECT 統計画像の有用性の確立を目指した多施設共同研究による検証が必要である。

F. 文献

- 5) 高次脳機能障害ハンドブック 診断・評価から自立支援まで 編集：中島 八十一／寺島 彰 医学書院 2006
- 6) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional

stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36: 1238-1248,1995

- 7) Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, et al. Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: Assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. Ann Nucl Med 2003; 17: 289-295.
- 8) Nakagawara J, Sperling B, and Lassen NA: Incomplete brain infarction may be quantitated with iomazenil. Stroke 28: 124-132, 1997
- 9) Nakagawara J: Iomazenil SPECT (BZP-Receptor) Moyamoya Disease Update: pp. 189-196, 東京 Springer, 2010
- 10) 河井信行、岡内正信、河北賢哉、ほか: 頭部外傷後高次脳機能障害評価のための ^{11}C -フルマゼニルによる中枢性ベンゾジアゼピン受容体の測定. 第 33 回日本脳神経外傷学会 抄録集 pp52
- 11) 高尾洋之、谷諭、渡辺大、ほか: 三次元ボクセル頭部モデルを用いたシミュレーションによる瀰漫性脳損傷発生メカニズムの検討. 第 15 回日本脳神経救急学会 抄録集 pp53

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

京都大学医学研究科脳神経外科
宮本 享、 高橋 淳

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 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 20 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 23 年 4 月時点で手術群 6 例、非手術群 12 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 3.3%/年、非手術群 7.8%/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

	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			
性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	A	3ヶ月	再出血
M	P	8ヶ月	脳幹梗塞死
M	A	9ヶ月	再出血
F	A	1.4年	再出血
F	A	2.3年	再出血
F	A	4.8年	再出血
(2) 非手術群			
性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	P	7ヶ月	再出血
F	P	7ヶ月	再出血
M	P	8ヶ月	再出血
F	P	1.2年	再出血
F	P	1.7年	再出血
M	A	2.0年	再出血
F	P	2.4年	再出血
F	P	3.3年	再出血
F	A	3.5年	再出血
F	P	4.0年	再出血
F	A	4.5年	虚血発作増強
M	P	4.98年	再出血

統計解析 (2011年4月1日現在)

○Mean follow-up period: 4.18年

○Primary end point 到達率

手術群 : 0.033/patient-year

非手術群 : 0.078/ patient-year

(Log rank 検定 p=0.063)

○再出血 (secondary end point) 率

手術群 : 0.028/patient-year

非手術群 : 0.072/patient-year

(Log rank 検定 p=0.057)

全登録症例 (80例) の現状は下記のよ

うになっている。

●観察終了 (5年満了または endpoint)

: 70人 (手術群 38, 非手術群 32)

○観察期間内出血 : 16人

(手術群 5, 非手術群 11)

○観察期間内虚血 : 2人

(手術群 1, 非手術群 1)

○観察期間中脱落 (victim of murder) : 1

人

((手術群 1)

○観察期間終了後出血 : 7人

(手術群 4, 非手術群 3)

○有害事象なし : 44人

(手術群 27, 非手術群 17)

●観察継続中 (5年未満かつ endpoint

該当事象なし) : 10人 (手術群 4, 非手

術群 6)

観察期間内と観察期間終了後を合わせると、登録 80人中 23人 (全症例の 28.8%) が再出血発作を起こしていた。群別内訳は手術群 9人、非手術群 14人である。

(参考) 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 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]

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大学附属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、

北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋第二赤十字病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部附属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院

D. 考察

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

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 18 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。観察期間内追跡例は残り 10 例となっており、最終的に統計学的有意差が証明されるか否かが注目される。

E. 結論

JAM trial に 80 症例（手術群 42 例、非手術群 38 例）の登録が行われ、平成 23 年 4 月現在、手術群 6 例、非手術群 12 例が primary end point に達した。現時点での到達率は手術群 3.3%/年、非手術群 7.8%/

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。最終的には平成 25 年 6 月に全症例の追跡終了となる見込みである。

F. 文献

発表論文

- (1) Takahashi JC, Miyamoto S.
Moyamoya disease: Recent Progress
and Outlook. Neurologia
Medico-Chirurgica 50:824-831,2010

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧

1. Fujimura M, Mugikura S, Shimizu H, Tominaga T. Asymptomatic moyamoya disease subsequently manifesting as transient ischemic attack, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage in a short time-Case Report - **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50:316-319, 2010
2. Hayashi T, Shirane R, Fujimura M, Tominaga T. Postoperative neurological deterioration in the pediatric moyamoya disease watershed shift and hyperperfusion. **J Neurosurg Pediatr** 6:73-81, 2010
3. Mugikura S, Higano S, Fujimura M, Shimizu H, Takahashi S. Unilateral moyamoya syndrome involving the ipsilateral anterior and posterior circulation associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Jpn J Radiol** 28:243-246, 2010
4. Endo H, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Paradoxical association of moyamoya syndrome with large middle cerebral artery aneurysm and subarachnoid hemorrhage: a case report. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50:1088-1091, 2010
5. Mugikura S, Higano S, Shirane R, Fujimura M, Hitachi S, Takahashi S **Posterior circulation** and high prevalence of ischemic stroke among young pediatric patients with moyamoya disease: Evidence of **angiographic-based differences according to diagnostic age**. **AJNR Am J Neuroradiol** 32:192-198, 2011
6. Endo H, Fujimura M, Niizuma K, Shimizu H, Tominaga T. Efficacy of revascularization surgery for moyamoya syndrome associated with Graves' disease **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50:979-985, 2010
7. Fujimura M, Shimizu H, Inoue T, Mugikura S, Saito A, Tominaga T. Significance of focal cerebral hyperperfusion as a cause of transient neurologic deterioration after EC-IC bypass for moyamoya disease: Comparative study with non-moyamoya patients using 123I-IMP-SPECT. **Neurosurgery** 68:957-965, 2011
8. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. **J Human Genet** 56:34-40, 2011
9. Horie et al. "Brush Sign" on Susceptibility-weighted MR Imaging Indicates the Severity of Moyamoya Disease. *American Journal of Neuroradiology in press*
10. 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 鈴木則宏: モヤモヤ病 (ウイリス動脈輪閉塞症) 調査研究班 新データベース —症状としての頭痛の重要性—. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウイリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究 (主任研究者 吉本高志). 平成 14-16 年度総合研究報告書: 9-13, 2005.

11. Nogawa S, Takao M, Dembo T, Suzuki N, Fukuuchi Y: Clinical importance of headache as a symptom of moyamoya disease. The XIIIth International Congress of Headache Society. Kyoto, 10.9-10.12, 2005.
12. 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 鈴木則宏: 2004 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. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究 (主任研究者 吉本高志). 平成 16 年度総括・分担研究報告書: 7-11, 2005.
13. 野川 茂, 山口啓二, 高尾昌樹, 高橋一司, 鈴木則宏: もやもや病の 1 症状としての頭痛の重要性. 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 (主任研究者 橋本信夫). 平成 17 年度総括研究報告書: 19-22, 2006.
14. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: 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—. 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 (主任研究者 橋本信夫). 平成 19 年度総括研究報告書: 19-22, 2008.
15. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: 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—. 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 (主任研究者 橋本信夫). 平成 20 年度総括研究報告書: 16-19, 2009.
16. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: 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 3 報—. 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 (主任研究者 橋本信夫). 平成 21 年度総括研究報告書: 14-17, 2010.
17. Sakai, F, Igarashi, H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. **Cephalalgia** 17: 15-22, 1997.
18. Nogawa, S, Yoshii, N: Hemodynamics. In: Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis—Moyamoya Disease. Ed: Yoshii, N, The Press Publishing Company, Tokyo, 2010, p.p.94-103.
19. 長倉克江: 脳の血流足りないモヤモヤ病. 日本経済新聞, 2011 年 2 月 25 日夕刊. p.7.
20. 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 鈴木則宏: 2004 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. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究 (主任研究者 吉本高志). 平成 16 年度総括・分担研究報告書: 7-11, 2005.
21. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: 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—. 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 (主任研究者 橋本信夫). 平成 19 年度総括研究報告書: 19-22, 2008.

22. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: 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—. 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 (主任研究者 橋本信夫). 平成20年度総括研究報告書: 16-19, 2009.
23. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: 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3報—. 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 (主任研究者 橋本信夫). 平成21年度総括研究報告書: 14-17, 2010.
24. 野川 茂, 山口啓二, 高尾昌樹, 高橋一司, 鈴木則宏: もやもや病の1症状としての頭痛の重要性. 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 (主任研究者 橋本信夫). 平成17年度総括研究報告書: 19-22, 2006.
25. Sakai, F, Igarashi, H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. **Cephalalgia** 17: 15-22, 1997.
26. Nogawa, S, Yoshii, N: Hemodynamics. In: Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis—Moyamoya Disease. Ed: Yoshii, N, The Press Publishing Company, Tokyo, 2010, p.p.94-103.
27. Tanaka M, Sakaguchi M, Kitagawa K. Mechanism of Moyamoya Vessels Secondary to Intracranial Atherosclerotic Disease: Angiographic Findings in Patients with Middle Cerebral Artery Occlusion. **J Stroke Cerebrovasc Dis.** 2010 Nov 24. [Epub ahead of print]
28. Hashikata H, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Yamada S, Nanayakkara S, Matsuura N, Hitomi T, Takagi Y, Hashimoto N, Miyamoto S, Koizumi A. Confirmation of an association of single-nucleotide polymorphism rs1333040 on 9p21 with familial and sporadic intracranial aneurysms in Japanese patients. **Stroke.** 2010 Jun;41(6):1138-44. Epub 2010 Apr 15.
29. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. **Stroke** 38:1430-1435, 2007
30. 川合かがり, 黒田 敏, 川堀真人, 中山若樹, 寺坂俊介, 岩崎喜信: 病期が進行した無症候性成人もやもや病に対する脳血行再建術—2例報告。脳外 38:825-830, 2010
31. Iwama T, Hashimoto N, Tsukahara T, Murai B: Peri-operative complications in adult moyamoya disease. **Acta Neurochir (Wien)** 132:26-31,1995
32. Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Nozaki K, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K: Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience. **Radiology** 239:232-237, 2006.
33. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hanakawa T, Okada T, Mikuni N, Miki Y, Fushimi Y, Yamamoto A, Yamada K, Fukuyama H, Hashimoto N: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease:

- T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. **J Neurosurg** 102:470-475, 2005
34. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N: The presence of multiple microbleeds as a predictor of subsequent cerebral hemorrhage in patients with moyamoya disease. **Neurosurgery**. 62:104-11, 2008.
 35. Mori N, Miki Y, Kikuta K-I, Fushimi Y, Okada T, Urayama S-I, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K: Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility -weighted imaging vs. T2*-weighted imaging at 3T. **Investigative Radiology** 43(8):574-579, 2008
 36. Kimura H, Kabasawa H, Yonekura Y, Itoh H: Cerebral perfusion measurements using continuous arterial spin labeling: accuracy and limits of a quantitative approach. *International Congress Series* 1265:238-247, 2004. *Proceeding of the International workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI*
 37. Fujimura M, Mugikura S, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T: Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. **Surg Neurol** 71:442-447, 2009
 38. 高次脳機能障害ハンドブック 診断・評価から自立支援まで 編集：中島 八十一／寺島 彰 医学書院 2006
 39. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. **J Nucl Med** 36: 1238-1248,1995
 40. Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, et al. Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: Assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. **Ann Nucl Med** 2003; 17: 289-295.
 41. Nakagawara J, Sperling B, and Lassen NA: Incomplete brain infarction may be quantitated with iomazenil. **Stroke** 28: 124-132, 1997
 42. Nakagawara J: Iomazenil SPECT (BZP- Receptor) Moyamoya Disease Update: pp. 189-196, 東京 Springer, 2010
 43. 河井信行、岡内正信、河北賢哉、ほか: 頭部外傷後高次脳機能障害評価のための ¹¹C-フルマゼニルによる中枢性ベンゾジアゼピン受容体の測定. 第 33 回日本脳神経外傷学会抄録集 pp52
 44. 高尾洋之、谷諭、渡辺大、ほか: 三次元ボクセル頭部モデルを用いたシミュレーションによる瀰漫性脳損傷発生メカニズムの検討. 第 15 回日本脳神経救急学会 抄録集 pp53
 45. Takahashi JC, Miyamoto S. Moyamoya disease: Recent Progress and Outlook. **Neurologia Medico-Chirurgica** 50:824-831,2010

ウイリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班 名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	橋本 信夫	国立循環器病研究センター	理事長
分担研究者	寶金 清博	札幌医科大学脳神経外科学講座 (現籍 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座脳神経外科)	教授
	富永 悌二	東北大学大学院医学系研究科神経外科学神経科学	教授
	宮本 享	京都大学大学院医学研究科脳神経外科	教授
	鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科学	教授
	野川 茂	東京歯科大学市川総合病院内科学	准教授
	中川原 穰二	中村記念病院脳神経外科	診療本部長
	小泉 昭夫	京都大学医学研究科社会医学専攻系環境衛生学分野	教授
	北川 一夫	大阪大学大学院医学研究系研究科神経内科学	准教授
	永田 泉	長崎大学医歯薬学総合研究科病態解析制御学	教授
	黒田 敏	北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座脳神経外科	講師
菊田健一郎	福井大学大学院脳脊髄神経外科	教授	

もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）の診断基準（改定案）

1 診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、少なくとも次の所見がある

- (1) 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる
- (2) もやもや血管（異常血管網）が動脈相においてみられる

2 もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は除外する

- (1) 動脈硬化が原因と考えられる内頸動脈閉塞性病変
- (2) 頭部放射線照射 の既往

【画像診断法の推奨】

1 もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）の確定診断に脳血管造影が必要である。とくに片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行うことが必須である。

2 ただし、MRI では、1.5T以上(3.0テスラーではさらに有用)の静磁場強度の機種を用いた TOF (Time of Flight) 法により、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい。

(1) MRA で頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。

(2) MRA で大脳基底核部にもやもや血管（異常血管網）がみられる。

（注）MRI 上、大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow void を認める場合、もやもや血管（異常血管網）と判定してよい。

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症） 臨床調査票 (新規・更新) 初回認定 年 月

ふりがな	性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女	<input type="checkbox"/> 平成	年 月 日生 (満 歳)
氏名		<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 大正 <input type="checkbox"/> 明治	
ふりがな	TEL		
現住所 〒 -	保険種別 <input type="checkbox"/> 政 <input type="checkbox"/> 組 <input type="checkbox"/> 船 <input type="checkbox"/> 共 <input type="checkbox"/> 国 <input type="checkbox"/> 老	出生都道府県	

発病年月	<input type="checkbox"/> 昭和 年 月 (満 歳) <input type="checkbox"/> 平成	初診年月	<input type="checkbox"/> 昭和 年 月 (満 歳) <input type="checkbox"/> 平成
身体障害認定	<input type="checkbox"/> あり (級) <input type="checkbox"/> なし	介護認定	<input type="checkbox"/> 要介護 (度) <input type="checkbox"/> 要支援 (I・II) <input type="checkbox"/> なし
生活状況	社会活動 (<input type="checkbox"/> 就労 <input type="checkbox"/> 就学 <input type="checkbox"/> 家事労働 <input type="checkbox"/> 在宅療養 <input type="checkbox"/> 入院 <input type="checkbox"/> 入所 <input type="checkbox"/> その他) 日常生活 (<input type="checkbox"/> 自立 <input type="checkbox"/> やや不自由であるが独力で可能 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助)		
受診状況	<input type="checkbox"/> 主に入院 <input type="checkbox"/> 入院通院半々 <input type="checkbox"/> 主に通院 (月()回) <input type="checkbox"/> 往診あり <input type="checkbox"/> 入院通院なし <input type="checkbox"/> その他 ()		
家族歴	<input type="checkbox"/> あり (続柄) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明		

発症と経過 (具体的に記述)

診断 両側 片側 病型分類 出血型 てんかん型 梗塞型 TIA型
頭痛型 無症状 その他 ()

動脈硬化、髄膜炎、脳腫瘍、など他の原因と考えられる脳動脈閉塞症を
否定できる 否定できない

既往歴 あり
頭部放射線照射 自己免疫疾患 von Recklinghausen病 Down症候群
その他 ()
なし

臨床症状	現在 (<input type="checkbox"/> 平成 年 月)	発症時 (<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成 年 月)
運動障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
意識障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
頭痛	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
痙攣	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
精神症状	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
言語障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
感覚障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
不随意運動	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
認知機能低下	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
視力低下	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度
視野障害	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 軽度 <input type="checkbox"/> 重度