

201231035A

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の診断・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24年度 研究報告書

平成25年(2013年)5月

主任研究者 橋本信夫

国立循環器病研究センター 理事長

## 目次

- I. 主任研究者 研究報告  
主任研究者 国立循環器病研究センター 橋本 信夫
- II. 分担研究報告
- III. 平成 24 年度研究成果の刊行に関する一覧
- IV. 研究班構成員名簿

## 総括

主任研究者

国立循環器病研究センター 理事長

橋本 信夫

### まとめ

平成 24 年度は、もやもや病に関する新規研究である無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE) が開始された。また、Japan Adult Moyamoya trial (JAM trial) は 2001 年度から行われてきたがついに 2013 年 6 月に結果が出ることとなった。そして、昨今社会問題となっている、高次脳機能障害に対する臨床研究についても Cognitive functional survey of Moyamoya (COSMO) JAPAN study として開始する予定である。また、もやもや病における原因遺伝子であることが示唆されている RNF213 に関しては、この変異を持つ患者より採取した fibroblast より iPS 細胞を樹立することができた。

以上のように、これまで通り、日本のみならず世界において、この研究班がもやもや病の臨床および研究をリードしていくことが期待できる。

### 平成 24 年度 研究成果

寶金らはもやもや病に対する血行再建術の周術期合併症に関して、自験 199 手術例の review と、すでに論文発表された high volume center からの治療成績を Systematic Review する形で、本治療の現状と周術期の問題点を探ることを計画した。自験例からはその発生要因を詳細に分析し、Systematic Review では世界的な治療実施状況と術式別の合併症頻度をメ

タ解析した。また、もやもや病患者から血行再建術前後に採血し、血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell, EPC) を測定した。成人、小児とも患者群の術前で EPC の有意な低下が示された。また術前後では EPC の低下がみられた。これらは病変部での EPC 消費亢進を示唆する所見と考えられると報告した。

富永らは 60 歳以上のもやもや病患者に対する血行再建術の治療成績を検証し、60 歳未満の患者と周術期合併症を含めた治療成績について比較検討した。

宮本らは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、新規登録を停止した。平成 25 年 4 月現在、手術群 6 例、非手術群 13 例が primary end point に達した (到達率: 手術群 3.2%/年、非手術群 8.2%/年)。多くの登録症例で登録から 5 年 (観察期間) を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは 1 例 (手術群) である。平成 25 年 6 月に全症例観察期間満了の予定であるとしている。

鈴木らは 2003 年度から 2012 年度までのモヤモヤ病データベースを集計し解析を行った。2003 年度～2012 年度までに、総登録施設 30 施設より、総計 1265 症例が登録された。2010 年 10 月 1 日から 2012 年 9 月 30 日までの 1



年間に新規登録された症例は 73 例となり、また同期間中に診察、あるいは画像検査によるフォローが行われた症例は、新規症例を含め 384 例（総症例中 36%）であった。

今年度はデータベースを改訂し従来困難であった経時的なデータ解析を試み、データ移行が不十分な中での解析ではあるが興味深い結果を得ることができたとしている。

もやもや病における高次脳機能障害例の画像診断法に関する多施設共同研究 COSMO-JAPAN study では、IMZ SPECT 統計画像に加えて脳血流 SPECT 統計画像の標準化が求められている。中川原らはそこで、脳血流 SPECT 定量画像解析のために開発された QSPECT 画像再構成ソフトを用いて脳血流 SPECT 統計画像解析のための NDB を作成し、平均画像や標準偏差 SD 画像に対して、空間解像度を統一するための画像フィルタ追加の影響や年齢階層別の影響について検討した。その結果、QSPECT 画像再構成により脳血流 SPECT 統計画像解析の標準化が可能と結論した。

小泉らはもやもや病の感受性遺伝子として RNF213 を同定した。しかし RNF213 の生理的機能および疾患に果たす役割は未解明な部分が多い。本年度は、もやもや病に対する新規の試験管内疾患モデル開発を目的に、もやもや病患者より iPS 細胞の樹立と血管内皮細胞への分化を行った。また RNF213 の機能を明らかにするために、Rnf213 ノックアウトマウスを作成して糖尿病モデルマウスと交配を行い、Rnf213 欠損が糖尿病に与える影響について検討した。

平成 24 年度は、無症候性もやもや病の治療指針を確立すべく計画してきた、新たな多施設共同研究（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）が本格的に開始された。本研究は無症候性もやもや病の予後を改善するための方策を明らかにすることを目的とし

ており、これまでの約 1 年間で 13 例が登録されている。

以上の様に、平成 24 年度の研究は進展した。今後、引き続いて重要な研究成果がこの研究班より報告されていくことが期待される。

## もやもや病患者の EPC 研究(第 2 報)と iPS 細胞系確立に向けて

北海道大学病院 脳神経外科  
宝金清博、七戸秀夫、伊東雅基、数又 研、中山若樹

### 研究要旨

もやもや病患者から血行再建術前後に採血し、血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell, EPC) を測定した。昨年の発表時から症例数が増加し、成人、小児とも患者群の術前で EPC の有意な低下が示された。また術前後では EPC の低下がみられた。これらは病変部での EPC 消費亢進を示唆する所見と考えられた。さらに本研究の発展として、もやもや病患者由来の iPS (induced pluripotent stem) 細胞株を樹立し病態研究に用いることを計画した。

### A. 研究目的

近年の研究により血中に存在する血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell, EPC) は、もやもや病の成因に関与している可能性が示唆されている。本研究では、もやもや病患者から血行再建術前後に血中の EPC を測定することで、もやもや病の病態への関与や治療による影響に着目した。

昨年の preliminary data の発表から症例数が増えたため、結果を報告させていただくとともに、本研究の発展として患者由来の iPS (induced pluripotent stem) 細胞株を樹立し、病態研究に用いることを計画したので、合わせて報告した。

### B. 研究方法

当科外来通院中、もしくは入院中のもやもや病患者、および健康ボランティアを対象とした。対象となる患者およびボランティアの方へ本研究に関して説明し、同意された方の研究参加登録をおこなった。

患者から術前と、手術後 4 ヶ月以降に採血し、血液を遠心分離して MNC (末梢血単核球) を採取した。MNC を抗体 (CD34、CD133、VEGFR2) と反応させ、フローサイトメトリー解析 (FACS: 100,000 event/test) をおこない、CD133+/CD34+、VEGFR2+/CD34+ の細胞を EPC と定義し四分解析をおこなった。

### C. 研究結果

現時点での登録者は、成人患者 19 名 (41.5 ± 13.1 才; 平均 ± SD、以下同様)、小児患者 13 名 (7.7 ± 4.0 才)、健康成人 7 名 (37.1 ± 7.5 才)、健康小児 3 名 (9.7 ± 2.5 才) であった。成人患者では術後採血までおこなったのが 7 名で、最終手術より平均 252 日後であった。小児患者で術後採血をおこなったのは 5 名で、最終手術より平均 188 日後であった。

術前の MNC 分画内での CD133+/CD34+ 細胞率は、成人患者 (0.18 ± 0.18%)、健康成人 (0.48 ± 0.38%)、小児患者 (0.13 ± 0.08%)、健康小児 (0.33 ± 0.16%) であり、成人、小児とも患者群で有意に低率であった。(図 1)

VEGFR2+/CD34+細胞率は、成人患者(0.13±0.10%)、健康成人(0.28±0.31%)、小児患者(0.18±0.14%)、健康小児(0.53±0.10%)であり、小児患者は対照群と比べ有意に低下しており、成人患者も低下傾向であった。(図2) また血行再建術前後で比較すると、CD34+/CD133+細胞率に関して、成人患者で術後に有意な低下がみられ、小児患者でも低下傾向がみられた。(図3) VEGFR2+/CD34+細胞率は、成人、小児とも術前後で有意差をみとめなかった。(図4)

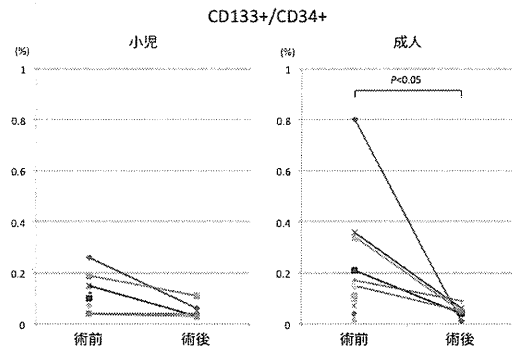


図3：術前後におけるCD133+/CD34+細胞率の変化  
(左) 小児患者、(右) 成人患者

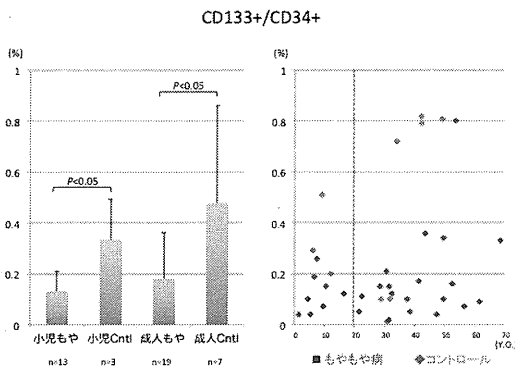


図1：術前のMNC分画内でのCD133+/CD34+細胞率  
(左) 各群における平均値、(右) 各症例の年齢との相関

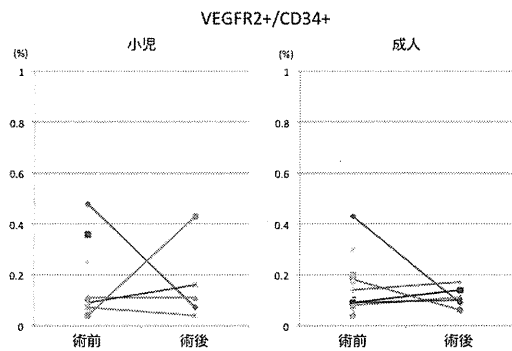


図4：術前後におけるVEGFR2+/CD34+細胞率の変化  
(左) 小児患者、(右) 成人患者

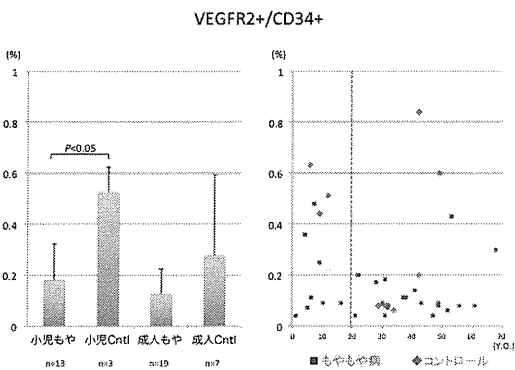


図2：術前のMNC分画内でのVEGFR2+/CD34+細胞率  
(左) 各群における平均値、(右) 各症例の年齢との相関

#### D. 考察

我々は以前の報告で、もやもや患者の病的血管にEPCが多数存在していることを明らかにした<sup>1)</sup>。このことから、本研究で明らかになった循環血液中のEPC数低下は、病変部への遊走と同部での消費に由来する可能性がある。また術後でのさらなるEPC(CD34+/CD133+)数低下は、血行再建術により脳虚血は改善されるが、もやもや病血管病変そのものを治療しているわけではないことに関連しているかもしれない。

しかし、なぜEPCが内頸動脈終末部に遊走し集積するのかは、全く解明がなされていない。もやもや病には現時点で有効な疾患モデルが存在せず、このことが原因究明や、外科的血行再建術以外の有効な治療法の開発を阻んでい

る。最近、山中ら(2006)が報告し世界から大きな注目を浴びている技術が、iPS 細胞である。この細胞は、成熟・分化した体細胞から人為的に誘導された自己増殖能および多分化能を示す未分化細胞であるが、もやもや病患者からの iPS 細胞作成と血管内皮細胞への分化、そしてその培養細胞を用いた機能解析には、全く新しい疾患モデルとしての可能性が開かれている。

今後本研究を発展させるため、熊本大学発生医学研究所と共同研究を行う。もやもや病患者由来の iPS 細胞(induced pluripotent stem cell)株を作成し、原因究明や治療法開発の基盤研究を行うことを計画している。樹立した細胞株を無血清培地で培養し、血管内皮細胞への分化誘導を試み、DNA マイクロアレイ解析やグライコムクス解析を行う。さらに分化させた内皮細胞の機能解析として、ずり応力負荷下のサイトカイン産生や接着因子の発現などに関し検討する予定である。

## E. 結論

小児症例、成人症例ともに、術前の EPC 数が有意に少なく、術後はさらに低下する傾向にあった。組織学的にもやもや病の血管病変で EPC が存在していることを考慮すると、循環血液中の EPC 数低下は病変部での消費に由来する可能性がある。今後、本研究を発展させるため、患者由来の iPS 細胞株を作成し、病態研究を行うことを計画している。

## F. 文献

1) Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in the initiation of moyamoya disease. Sugiyama T, Kuroda S, Nakayama N, Tanaka S, Houkin K. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(11):767-73.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 当科における複合血行再建術の周術期合併症と Systematic Review

北海道大学病院 脳神経外科  
伊東 雅基、数又 研、中山 若樹、七戸 秀夫、宝金 清博

### 研究要旨

平成 24 年度は、もやもや病に対する血行再建術の周術期合併症に関して、自験 199 手術例の review と、すでに論文発表された high volume center からの治療成績を Systematic Review する形で、本治療の現状と周術期の問題点を探ることを計画した。自験例からはその発生要因を詳細に分析し、Systematic Review では世界的な治療実施状況と術式別の合併症頻度をメタ解析した。

### A. 研究目的

もやもや病に対する脳血行再建術は、よくデザインされた準実験的研究によるエビデンスに基づいた治療法である<sup>1)</sup>。特に脳虚血症状を有する症例を対象とした場合、唯一、有効性を証明された治療とも言える。

本治療の手術手技は、直接血行再建単独・間接血行再建単独・両者を組み合わせた複合血行再建術に大別することができ、それぞれの安全性と有効性の観点から利点と欠点が報告されている。すなわち、成人例では間接血行再建単独による効果が不十分な場合が多いため、直接血行再建を含めた術式が有効であるという報告や、小児例では間接血行再建術が有効な場合がほとんどであるため間接血行再建術単独の有効性を報告したもの、直接バイパスによる短期間での脳循環改善効果と間接バイパスによる最終的な広範囲への脳循環改善効果を期待した複合血行再建の有用性を報告したもの、あるいは経験豊富な施設で実施する限りどのような術式であろうとも構わないと

する立場すら存在する<sup>2)</sup>。外科手術の適応決定や有用性の判断は、周術期侵襲による急性合併症と慢性期合併症、および客観的

な有効性と長期的な予後改善効果に基づいて判断されるべきであることは明らかである。したがって、周術期に発生した急性合併症の頻度や要因を分析して明らかにすることは、エビデンスに基づいた治療適応決定のプロセスに重要な情報をもたらすばかりでなく、こうした治療を受ける患者・家族への情報提供を行う際に極めて有用であると思われる。言うまでもなく外科的治療の成績は、実施施設および執刀医の技術レベルという非定量的な要因と、そういった要素がある程度標準化されていることを前提とした文献報告の系統的な集積と分析に基づく定量的な要因に左右される。

本研究では、まず、可能な限り複合血行再建術を実施する立場をとってきた自験連続 199 例の周術期合併症の頻度と要因を分析した。続いて、Systematic Review により、



これまでに文献報告されたもやもや病に対する脳血管再建術の周術期合併症データを集積してメタ解析した。これらに基づいて、もやもや病に対する脳血管再建術後の周術期合併症の現状と問題点を検討した。

## B. 研究方法

### 当科における複合血管再建術の周術期合併症

対象は、1980年から2012年10月までに北海道大学脳神経外科で複合血管再建術を実施した、もやもや病または類もやもや病の連続133例199手術である。対象者の手術時の平均年齢は $25.7 \pm 19.1$ 歳、成人例(≥18歳)98例、小児例101例である。病型はTIA型69症例、状側型35症例、出血型17症例と、その他であった。複合血管再建の方法は、全身麻酔下に浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術(STA-MCA bypass)を代表とする直接血管再建術(バイパス本数や前大脳動脈への直接吻合の有無は様々)と、encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis (EDAMS)またはencephalo-duro-myo-arterio-pericranio-synangiosis (EDMAPS)を代表とする間接血管再建術の組み合わせである<sup>3,4)</sup>。手術は本論文の共著者を含めた限定された術者によって実施され、周術期管理も一定の管理方針のもと実施された。周術期合併症として、術後4週間以内に発生した死亡および合併症を、参照可能なカルテ記録および画像所見を基に集計した。合併症については、客観的に評価可能な症候性脳梗塞・出血性脳卒中・再開頭を要した術後出血・形成外科的手術を要した創部合併症・穿頭術を要した慢性硬膜下血腫とし、一過性脳虚血発作・痙攣発作・過灌流症候群は

対象期間の中で過灌流症候群の定義にばらつきがあったり、症状と原因が重複していたりしたため、今回の検討からは除外した。周術期脳卒中については、画像所見からその要因を推定した。

### もやもや病血管再建術のSystematic Review

2013年1月までに検索可能な、もやもや病周術期合併症に関する記載のある英文論文を探索した。英文論文はEntrez Pubmedを検索エンジンとして、検索用語を“moyamoya disease”と“surgery”[AND/OR]“complication”として、網羅的に探索した。また、一部の教科書や論文文化されていない公的な報告も参考にしてそこから、重要な論文もあれば参照した。もやもや病血管再建術に関するcase seriesであること、合併症の頻度と内容が抽出できる内容であること、対象症例/手術数がおよそ50を超えるhigh volume centerからの報告であることを条件にその内容を批判的に吟味し、メタ解析の対象論文として選択した。但し、同一施設からの報告は、最新かつ周術期合併症の内容をも最もよく吟味できるものを採用した。新しい患者背景・術式・前述した術後4週間以内に発生した死亡または合併症を抽出し、各論文から抽出された対象手術数および合併症数を合算して頻度を算出した。尚、症例数のみ提示された論文については便宜上手術件数と同数と解釈した。Wald法による母比率の区間推定を実施して95%信頼区間(95%CI)を計算した。2群間あるいは分割表に基づく合併症頻度の差の検定には、 $\chi^2$ 乗またはFisherの確率検定を用いた。P<0.05の場合統計学的に有意と判定した。統計解析には

StatsDirect version 2.7.9 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK) を用いた。

### C. 研究結果

#### 当科における複合血行再建術の周術期合併症

1980年から2012年までの約30年間に当科で実施したもやもや病複合血行再建連続199手術の周術期死亡は0件(0%)、合併症は17件(8.5%)であった。合併症の内訳を表1に示す。周術期合併症の大半が周術期に生じた脳卒中であった。成人例と小児例の比較では、成人で合併症全体の発生が多い傾向が見られたが統計学的な有意差は見られなかった。周術期脳卒中の発生は有意に成人に多かった( $P = 0.02$ )。今回の検討条件で後方視的に検討する限り、開頭術を要する術後硬膜外血腫/硬膜下血腫の発生はなく、創部合併症・慢性硬膜下血腫の発生は少数にとどまった。しかしながら実際には、術中破綻したSTAや中硬膜動脈を再建した症例や、手術には至らない程度の創部トラブルや小規模の術後出血を可能な限り低侵襲的に治療し得た症例も複数存在した。また、周術期に詳細な脳血流測定を実施した時期に絞れば、術後過灌流症候群も稀ならず観察された。ごく少数例であったがMRI FLAIR画像上の皮質 high signal intensityが遷延する症例もあった。周術期脳梗塞9件の推定要因としては、対側や後大脳動脈領域など血行再建領域外の急激な狭窄/閉塞性変化の出現によるものが4件(44%)、同側の急激な病期進行によるものが3件(33%)、直接吻合に直接関連した病態が想定されたものが2件(22%)であった。出血性脳卒中5件の推定要因は、吻合

部近傍の過灌流による脳葉型出血が2件(40%)、Willis輪動脈瘤の破裂、脳底部もやもや血管からの出血、いわゆる remote hemorrhage によるくも膜下出血がそれぞれ1件(20%)ずつであった。

#### もやもや病血行再建術の Systematic Review

1969年から2013年1月までに報告された文献のうち、24編がメタ解析の対象となった(Fig A)。Randomized control trialは1編もなかった。総手術件数は5987件で、そのうち約4000件が間接血行再建であった(Fig B)。研究が実施された年代や国は様々であったが、年代別では2000年以前と最近3年間の論文数が多く、国別では本邦・韓国・中国からの報告が17編で全体の71%を占めていた(Fig C)。なお今回は要約形式のみで個別の合併症頻度が報告されていない論文は対象から除外している。各研究において血行再建術が実施された手術件数の中央値は101件(IQR: 62~222)であった。手術を実施された症例の国籍は、おおむね各研究が実施された国と一致していた。直接血行再建の方法は主としてSTA-MCA bypassであった。間接血行再建の方法は側頭筋・STA・硬膜のほか、帽状腱膜・大網・大腿筋の一部を脳に接着させる方法や穿頭孔をあける方法など様々であった。

術式別の周術期合併症の一覧を示す(表2-4)。

#### Mortality & Morbidity

累積5987手術における死亡率は0.1%、合併症率は6.6%(95%CI: 6.0~7.2%)であった。死亡率は複合血行再建で0%<sup>3-11)</sup>、間接血行再建で0.1%<sup>6, 11-22)</sup>、直接血行再建

で 0.6 %<sup>23-26)</sup>で統計学的に差が見られたが、合併症率はそれぞれ 5.0 %<sup>3-11)</sup>、7.2 %<sup>6, 11-22)</sup>、6.0 %<sup>23-26)</sup>で術式間の差は見られなかった。

### 脳梗塞

複合血行再建術における脳梗塞の発生率は 3.4% (95%CI : 2.5~4.6 %) であった。成人例および小児例における発生率はそれぞれ、6.5 %と 2.0 %で、有意に成人での発生率が高かった (P=0.001)。一方、間接血行再建術後の周術期脳梗塞発生率は 4.8 % (95%CI : 4.2~5.5 % ; 成人 4.8 %、小児 5.8 %)、直接血行再建術では 4.4 % (95%CI : 3.2~6.0 % ; 成人 5.6 %、小児 8.4 %) で、成人と小児で発症率に有意差は見られなかった。小児例に限ると、複合血行再建術後の脳梗塞の発生率が他術式に比べて有意に低かった (P=0.002)。

### 出血性脳卒中

複合血行再建術における出血性脳卒中の発生率は 1.0 % (95%CI : 0.5~1.7 % ; 成人 2.1 %、小児 0 %) であった。間接血行再建術後の周術期出血性脳卒中の発生率は 0.2 % (成人・小児ともに 0.2 %)、直接血行再建術では 1.3 % (成人・小児での内訳不明) であった。間接血行再建術後の出血性脳卒中の発生率が有意に低かった (P<0.001)。

### そのほかの合併症

開頭術を要した術後出血の発生率は複合血行再建の 0.09 %、間接血行再建の 1.4 %、直接血行再建では 0 %で、主に小児例での報告であった。統計学的に有意に間接血行再建後の発生が多かった (P<0.001)。一方、術後の感染や創部トラブルで形成外科的処置を要した頻度については術式間で統計学的な有意差を認めなかった (P=0.76)。

## D. 考察

もやもや病の原因は不明であるため、根治的な治療法は存在しない。これまでに脳血行再建術の効果を検証した RCT は存在しないが、脳血行再建術を実施した場合、その術式に関わらず外科的側副血行路が確立すると、TIA は消失または減少し、脳梗塞の再発は極めてまれで、自然歴と比較すると機能予後は良好であると考えられている<sup>1)</sup>。こうした治療成績は手術が安全かつ確実に実施されて初めて成立するものと思われる。今回の検討により、当科において過去約 30 年間に実施された約 200 件の複合血行再建の周術期死亡率は 0%、合併症率は 8.5% であった。当科で手術を実施した症例は 78.2% が脳虚血症状を有し、12.8% が出血性脳卒中の発症を契機に診断された症例群であった。すなわち 9 割以上の症候性もやもや病に対する治療合併症率としては、それらを保存的に経過観察した場合の自然歴や、長期的な生命・機能予後に影響した症例はこの数字より少ないことを考慮すると許容範囲内と言えるかもしれない。また、周術期合併症の大半を占めていた脳卒中の発生要因の中で、周術期の同側病期の急速進行や対側での脳梗塞発生、後大脳動脈の急速な狭窄/閉塞の進行といった要因で脳梗塞をきたした症例が数多くみられた。周術期の脳血管構築や脳循環動態の急激な変化が問題点の一つと考えられた。

本研究では、さらに Systematic review により、脳血行再建術の周術期合併症の頻度を明らかにし、術式別の違いを詳細に検討した。これまでも narrative review や、過去の systematic review が数多く発表されているが、本研究の特色は、ある程度とまっ

た報告数を有する論文に焦点を絞ったことと、系統的に review したことで累積約 6000 件にのぼる脳血管再建術の周術期合併症の分析を実施した点にある。その結果、国際的なもやもや病研究の論文発表の動向や、術式選択の概況が明らかとなった。当然のことながら publication バイアスや、適応症例が限定的となることによる selection バイアスの潜在する結果であることに注意が必要である。しかし、世界的にみて間接血管再建の実施件数が他と 4 倍以上の差があること、成人と小児、梗塞型と出血型など実際の症例では十分考慮すべき症例背景を考慮しない場合、術式間で合併症率に差はないこと、小児例に限定すると複合血管再建より間接血管再建後に有意に周術期脳梗塞の発生が多いこと、複合血管再建では成人で周術期の出血性脳卒中および脳梗塞発生率が高いことなどが初めて客観的なデータとして明らかとなった。間接血管再建術では周術期脳卒中の発生率が低いものの、術後の硬膜下や硬膜外出血の頻度が高いことも明らかとなった。これらの事実はこれまでの研究でも知られていた事実であるが、今回の研究では術後感染や創部トラブルの発生頻度が術式間で差がないことも初めて明らかとなった。High volume center からの報告の集約であることを考慮すると、症例ごとのきめ細やかな手術適応・タイミングの考慮・バイパス手技や開頭/間接血管再建デザインの戦略・周術期管理の徹底により達成された結果を反映しているものと思われる。

#### E. 結論

もやもや病に対する脳血管再建術の問題

点と現状を、自験複合再建例個々の分析と Systematic Review による集団の分析により検討した。周術期死亡は 0-0.6%、周術期合併症は 5.0-7.2%で発生する。周術期脳梗塞が合併症の半数を占めている点に十分な留意が必要である。一方、世界的には間接血管再建術の実施が全体の約 2/3 を占めていた。実態を反映したものなのかどうか当研究班として本邦での実態を明らかにする必要がある。

#### F. 文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班：もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科 37:321-337, 2009
- 2) Smith ER, Scott RM: Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines A review. J Neurosurg Pediatrics 9: 353-360, 2012
- 3) Houkin K, Ishikawa T, Yoshimoto T, Abe H. Direct and indirect revascularization for moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications. Clin Neurol Neurosurg 99 Suppl2: S142-S145, 1997
- 4) Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Nakayama N, Iwasaki Y. Novel bypass surgery for moyamoya disease using pericranial flap: its impact on cerebral hemodynamics and long-term outcome. Neurosurgery 66:1093-1101, 2010
- 5) Karasawa J, Touho H, Ohnishi H, Miyamoto S, Kikuchi H. Long-term follow-up study

- after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. *J Neurosurg* 77: 84-89, 1992
- 6) Sakamoto T, Kawaguchi M, Kurehara K, Kitaguchi K, Furuya H, Karasawa J. Risk factors for neurologic deterioration after revascularization surgery in patients with moyamoya disease. *Anesth Analg* 85: 1060-1065, 1997
  - 7) Czabanka M, Peña-Tapia P, Scharf J, Schubert GA, Münch E, Horn P, Schmiedek P, Vajkoczy P. Characterization of direct and indirect cerebral revascularization for the treatment of European patients with moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* 32: 361-369, 2011
  - 8) Jung YJ, Ahn JS, Kwon do H, Kwun BD. Ischemic complications occurring in the contralateral hemisphere after surgical treatment of adults with moyamoya disease. *J Korean Neurosurg Soc* 50: 492-496, 2011
  - 9) Bang JS, Kwon OK, Kim JE, Kang HS, Park H, Cho SY, Oh CW. Quantitative angiographic comparison with the OSIRIS program between the direct and indirect revascularization modalities in adult moyamoya disease. *Neurosurgery* 70: 625-632, 2012.
  - 10) Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Saito A, Mugikura S, Tominaga T. Efficacy of prophylactic blood pressure lowering according to a standardized postoperative management protocol to prevent symptomatic cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* 33: 436-445, 2012
  - 11) Kim DS, Huh PW, Kim HS, Kim IS, Choi S, Mok JH, Huh CW. Surgical treatment of moyamoya disease in adults: combined direct and indirect vs. indirect bypass surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 333-338, 2012
  - 12) Matsushima Y, Aoyagi M, Suzuki R, Tabata H, Ohno K. Perioperative complications of encephalo-duro-arterio synangiosis: prevention and treatment. *Surg Neurol* 36: 343-353, 1991
  - 13) Choi JU, Kim DS, Kim EY, Lee KC. Natural history of moyamoya disease: comparison of activity of daily living in surgery and non surgery group. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2: S11-18, 1997
  - 14) Kim SK, Seol HJ, Cho BK, Hwang YS, Lee DS, Wang KC. Moyamoya disease among young patients: its aggressive clinical course and the role of active surgical treatment. *Neurosurgery* 54: 840-846, 2004
  - 15) Starke RM, Komotar RJ, Hickman ZL, Paz YE, Pugliese AG, Otten ML, Garrett MC, Elkind MS, Marshall RS, Festa JR, Meyers PM, Connolly ES Jr. Clinical features, surgical treatment, and long-term outcome in adult patients with moyamoya disease. Clinical article. *J Neurosurg* 111: 936-942, 2009
  - 16) Hyun SJ, Kim JS, Hong SC. Prognostic factors associated with perioperative ischemic complications in adult-onset moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 152: 1181-1188, 2010



- 17) Kim SK, Cho BK, Phi JH, Lee JY, Chae JH, Kim KJ, Hwang YS, Kim IO, Lee DS, Lee J, Wang KC. Pediatric Moyamoya Disease: An Analysis of 410 Consecutive Cases. *Ann Neurol* 68: 92-101, 2010
- 18) Dusick JR, Gonzalez NR, Martin NA. Clinical and angiographic outcomes from indirect revascularization surgery for Moyamoya disease in adults and children: a review of 63 procedures. *Neurosurgery* 68: 34-43, 2011
- 19) Kim SH, Choi JU, Yang KH, Kim TG, Kim DS. Risk factors for postoperative ischemic complications in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 103: 433-438, 2005
- 20) Duan L, Bao XY, Yang WZ, Shi WC, Li DS, Zhang ZS, Zong R, Han C, Zhao F, Feng J. Moyamoya disease in China: its clinical features and outcomes. *Stroke* 43: 56-60, 2012
- 21) Ng J, Thompson D, Lumley JP, Saunders DE, Ganesan V. Surgical revascularisation for childhood moyamoya. *Childs Nerv Syst* 28: 1041-1048, 2012
- 22) Bao XY, Duan L, Li DS, Yang WZ, Sun WJ, Zhang ZS, Zong R, Han C. Clinical features, surgical treatment and long-term outcome in adult patients with Moyamoya disease in China. *Cerebrovasc Dis* 34: 305-313, 2012
- 23) Iwama T, Hashimoto N, Tsukahara T, Murai B. Peri-operative complications in adult moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 132: 26-31, 1995
- 24) Iwama T, Hashimoto N, Yonekawa Y. The relevance of hemodynamic factors to perioperative ischemic complications in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery* 38: 1120-1126, 1996
- 25) Mesiwala AH, Sviri G, Fatemi N, Britz GW, Newell DW. Long-term outcome of superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for patients with moyamoya disease in the US. *Neurosurg Focus* 24: E15, 2008
- 26) Guzman R, Lee M, Achrol A, Bell-Stephens T, Kelly M, Do HM, Marks MP, Steinberg GK. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article. *J Neurosurg* 111: 927-935, 2009

**知的財産権の出願・登録状況**

なし

## 60 歳以上の高齢発症もやもや病の治療成績

東北大学 大学院 神経外科学分野  
富永悌二 藤村幹

### 研究要旨

脳虚血症状を有するもやもや病患者に対する血行再建術の有効性は確立しており、患者年齢に関係なく本患者群への血行再建は推奨されている。一方、高齢患者に対しても若年者と同等に血行再建術が有効であるかは不明な点も多い。本研究では、当該施設における 60 歳以上のもやもや病患者に対する血行再建術の治療成績を検証し、60 歳未満の患者と周術期合併症を含めた治療成績について比較検討した。

### A. 研究目的

多くのもやもや病患者は小児例と若年成人例に大別されるが、近年においては 60 歳以上で初めてもやもや病と診断される患者も稀ではない。脳虚血症状を有するもやもや病患者に対する血行再建術の有効性は確立しており、患者年齢に関係なく本患者群への血行再建はガイドラインにおいて推奨されているが、高齢初発例に対しても若年成人に対する場合と同様に血行再建術が有効であるかは不明である。より高齢のもやもや病患者においては、血行再建術後過灌流症候群のリスクが高くさらに過灌流に対する降圧中に梗塞に至った例も経験されているため、小児例や若年成人例同様の血再建術の benefit が期待できない可能性も推測された。本研究の目的は、単一施設における 60 歳以上の高齢もやもや病患者に対する血行再建術の治療成績を検証することである。さらに、60 歳未満の患者と周術期合併症を含めた治療成績について比較検討

を行った。

### B. 研究方法

対象は 2004 年以降、197 半球側に対して血行再建術を行ったもやもや病連続手術例 146 例のうち、手術時の年齢が 60 歳以上であった 9 例（10 半球側手術）である。手術適応は下記すべてを満たすものとした。(1) 脳虚血症状を呈すること、(2) 脳循環不全が証明されること、(3) 日常生活が自立していること、(4) 1 血管支配領域に及ぶ大梗塞がないこと。術式としては全例に対して中大脳動脈 M4 に対する STA-MCA 吻合術と encephalo-duro-myosynangiosis を行った。全症例において術翌日と 7 日目に <sup>123</sup>I-IMP SPECT、ならびに術後 2 日に MRI/MRA を施行した。

周術期管理については 2008 年以降の症例に対して過灌流病態の予防目的に術後より積極的な降圧（収縮期血圧 130mmHg 以下）を厳格に行った。術翌日の SPECT に

て高灌流を認めた場合は対側病変に留意しつつ、さらなる降圧を行った。術後急性期の虚血性合併症ならびに症候性過灌流を含めた周術期合併症、ならびに術後3カ月のmodified Rankin scaleについて検証した。

### C. 研究結果

60歳以上の高齢もやもや病患者の10半球側に対する手術において周術期に症候性過灌流を3半球側(30%)で認めたのに対して、60歳未満の患者においては187半球側中25半球(13.5%)において症候性過灌流を認めた( $p=0.142$ )。過灌流による症候性出血については60歳以上の高齢群では10半球側中2半球(20%)であり60歳未満の非高齢群(1.6%; 2/187)と比較して有意に高頻度であった( $p=0.028$ )。60歳以上の高齢もやもや病患者における術後慢性期の日常生活自立度(modified Rankin scale)については、9例中7例(78%)で改善、2例(22%)で不変であり術後増悪した症例は認めなかった。

### D. 考察

脳虚血症状を呈するもやもや病に対する血行再建術の有効性は確立されており、長期的な脳卒中予防効果が期待できる。一方、高齢もやもや病患者に対しても若年成人例と同等に血行再建術が有効であるかは不明な点も多い。本研究では、最終的予後については高齢群においても術後、日常生活自立度の低下を来した症例はなく78%でmodified Rankin scaleの改善が得られ比較的良好な結果であった。一方、60歳以上の高齢もやもや病患者においては周術期過灌流による症候性出血の頻度が60歳未満

の若年群と比較して有意に高頻度であった。

以上、単一施設における連続9例10半球側手術の結果からは、高齢もやもや病患者においては血行再建術後の過灌流による症候性出血のリスクが高く、慎重な手術適応の決定・厳格な周術期管理が必要なものと考えられた。今後は多施設からの症例の集積を行うことにより、高齢もやもや病患者の周術期病態、血行再建術の治療効果をより明らかにできることが期待される。

### 結論

60歳以上の高齢もやもや病患者においては直接・間接血行再建術後の過灌流による症候性出血のリスクが60歳未満の患者と比較して高頻度であり、より慎重な手術適応の決定・厳格な周術期管理が必要なものと考えられた。

### E. 文献

2012年度発表論文

2. Fujimura M and Tominaga T. Lessons Learned From Moyamoya Disease: Outcome of Direct/Indirect Revascularization Surgery For 150 Affected Hemispheres. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 327-332, 2012
3. Shimoda Y, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Temporal Profile of De Novo Development of Moyamoya Vasculopathy in an Adult-Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 339-342, 2012
4. 佐々木貴史、藤村幹、赤松洋祐、木村尚人、江面正幸、上之原広司、明城光三、富永悌二. 周産期に進行性脳梗塞にて発症し両側頭蓋外内血行再建術を行ったもやもや病合併妊娠の1例. *脳神経外科* 40: 1095-1099, 2012

5. 藤村幹、富永悌二. もやもや病術後の過灌流 : 83-88, 2012  
診断と治療. **脳循環代謝** 23: 114-119, 2012

6. 藤村幹、清水宏明、井上敬、斉藤敦志、富永悌二. 周術期管理指針に基づいたもやもや病に対する血行再建術 : 急性期脳血流評価と予防的降圧の効果と限界. **脳卒中の外科** 40:

#### F. 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

京都大学医学研究科脳神経外科  
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、新規登録を停止した。平成 25 年 4 月現在、手術群 6 例、非手術群 13 例が primary end point に達した（到達率：手術群 3.2%/年、非手術群 8.2%/年）。多くの登録症例で登録から 5 年（観察期間）を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは 1 例（手術群）である。平成 25 年 6 月に全症例観察期間満了の予定である。

#### 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。

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 を悪化させる虚血発作」、「その他の死亡なら

#### 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 25 年 4 月時点で手術群 6 例、非手術群 13 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 3.2%/年、非手術群 8.2%/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
F	P	3.9年	再出血

統計解析 (2013年4月1日現在)

○Mean follow-up period: 4.32年

○Primary end point 到達率

手術群 : 0.032/patient-year

非手術群 : 0.082/ patient-year

(Log rank 検定 p=0.0490)

○再出血 (secondary end point) 率

手術群 : 0.026/patient-year

非手術群 : 0.076/patient-year

(Log rank 検定 p=0.0424)

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)

: 79人 (手術群 41, 非手術群 38)

○観察期間内出血 : 17人

(手術群 5, 非手術群 12)

○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 : 11人

(手術群 6, 非手術群 5)

○有害事象なし : 48人

(手術群 28, 非手術群 20)

●観察継続中 (5年未満かつ endpoint 該当事象なし) : 1人 (手術群)

観察期間内と観察期間終了後を合わせると、登録 80人中 28人 (全症例の 35.0%) が再出血発作を起こしていた。群別内訳は手術群 11人、非手術群 17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 19 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 1 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。

#### 結論

JAM trial に 80 症例（手術群 42 例、非手