

1. 背景

ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病、以下本疾患）は 1960 年代にわが国で発見されて概念が確立された疾患である。本疾患は両側内頸動脈終末部を中心に進行性の閉塞が生じる原因不明の疾患である。東アジアを中心に小児、成人両者に発生するのが特徴で、一部には家系内発生も認められる。大部分の小児は脳虚血発作（一過性脳虚血発作および脳梗塞）あるいは片頭痛に類似した頭痛発作で発症するが、成人では脳虚血発作に加えて頭蓋内出血で発症することが特徴である。これまでの研究によって、脳血行再建術は脳虚血発作の再発を予防して長期予後を改善させることが判明している。

一方、近年のわが国における非侵襲的画像診断法の進歩と普及によって、発症以前にウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）と診断される症例が増加している。すなわち、本疾患全体に占める無症候例の頻度は、1994 年の山田らによる全国調査では 1.5%であったが(6)、2008 年の Baba らの北海道における悉皆調査では 17.8%に増加している(1)。しかしながら、無症候例の疫学、病態、予後などの臨床像は未だに不明なことが多いばかりではなく、その治療指針も確定していないのが現状である。

過去に無症候例の予後について検討した報告は少なく、10 例中 1 例で脳梗塞を発症したという報告、8 例中 2 例で一過性脳虚血発作を発症したという報告、28 例中 4 例で一過性脳虚血発作、2 例で脳出血を発症したという報告が散見されるのみである(2, 5, 6)。

ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班（以下、本研究班）が平成 15～18 年度に実施した多施設共同観察研究では、これまでで最多の 40 例が登録されたが、加齢に伴って病期が進行していること、脳梗塞、脳循環障害を有していた症例がそれぞれ 20%、40%存在していることが判明した。また、未治療の 34 例のうち 5 例で病期が進行し、7 例で一過性脳虚血発作、脳梗塞あるいは頭蓋内出血が発生した。その結果、一過性脳虚血発作を除く脳血管イベントの発生リスクは年間 3.2%であった。診断時に脳虚血を有している例で脳梗塞をきたしやすかった。これに対して、脳血行再建術を実施した 6 例では脳血管イベントは生じなかった(4)。

したがって、本研究班が作成したガイドラインにおいても、無症候例は脳血管イベントをきたす可能性を潜在的に有していると考え、保存的に経過観察する場合も MRI/MRA を用いた注意深い経過観察が長期にわたって必要である

と結論した。(グレード B)。また、高度の脳虚血を有する例や病期が進行する例では、十分なインフォームド・コンセントの上で脳血行再建術も考慮すべきであること(グレード C1)を推奨したが、その科学的根拠は強くなく、主治医の判断に委ねられているのが現状である(3)。

2. 目的

無症候性ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の疫学・病態・予後をこれまで以上に明らかとすることが本研究の目的である。

3. 対象

3.1 選択対象

以下の全てを満たす患者を本研究の対象とする

- (1) 本研究への参加に同意した日に年齢が20歳以上70歳未満である患者
- (2) 新たに神経放射線学的に両側あるいは片側ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）とはじめて確定診断された患者
- (3) 確定診断までに一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞、頭蓋内出血（脳出血、脳室内出血あるいはクモ膜下出血）のエピソードを有していない患者（小児期にTIAを示唆するエピソードを有しているが、医療機関で検査が実施されていない場合は本研究の対象とする）
- (4) 登録後は、何からの症状・所見等の変化がない限り、経過観察を行う方針であると研究責任医師あるいは研究分担医師（以下、研究担当医師）が判断した患者
- (5) 日常生活が自立している（modified Rankin scale 0～1）患者
- (6) 外来通院および経過観察が可能である患者
- (7) 十分なインフォームド・コンセントによる研究参加への同意が得られている患者

3.2 除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は本研究の対象としない

- (1) 成人以降、確定診断までに明らかなTIA、脳梗塞、頭蓋内出血（脳出血、脳室内出血あるいはクモ膜下出血）のエピソードを有している患者
- (2) 類もやもや病である患者
- (3) 体内の金属などによりMRIの実施が困難である患者
- (4) 画像判定委員会にて、もやもや病ではないと判定された患者
- (5) そのほか、研究担当医師が不適格と判断した患者

4. 実施要項

4.1. 研究デザイン

多施設共同観察研究

4.2. 医師の研究参加 参加を意図する医師が所属する施設の倫理委員会の承認および施設長の許可を得

る必要がある（後述）。

4.3 . 症例登録 担当医：病状説明を十分に行なって文書によるインフォームド・コンセントを得る

登録票に記入して事務局へ FAX で送付する（別途配布）

↓

事務局：登録票より適格性を確認、その結果を FAX で担当医に返信する
（その際は研究固有番号を付与する）

↓

担当医：適格であれば、画像を含めた登録時データを事務局に送付する
（その際は研究固有番号を使用し、個人情報を利用しない）

↓

事務局：送付された画像を委員会で判定して、当該患者は適格であるか最終判断する

結果を担当医に通知する

↓

担当医：適格であった患者については1年目以降の観察を継続する

* 症例登録用のファイル(別途配布)に必要事項を記入して画像データを含む CD-R とともに下記の研究事務局に郵送する。

黒田 敏、浜田秀雄

富山大学附属病院 脳神経外科

〒076-0194 富山市杉谷 2630

Tel 076-43407348 Fax 076-434-5034

E-mail skuroda@med.u-toyama.ac.jp

竹内佐和子、高戸賀子（担当秘書）

E-mail nsurgery@med.u-toyama.ac.jp

4.4 経過観察

本研究期間中は、十分な注意深い観察を行う。その際は、保険診療内で実施し、本研究による特別な検査等は実施しない。

【参考】

無症候例を保存的に経過観察する場合も MRI/MRA を用いた注意深い経過観察が長期にわたって必要である(グレード B)。また、高度の脳虚血を有する例や病期が進行する例では、十分なインフォームド・コンセントの上で脳血行再建術を考慮すべきである(グレード C1)。(もやもや病診断治療ガイドライン, pp18)

4.5 内科治療

抗血小板剤、抗てんかん剤は必須ではなく、その使用は研究責任医師あるいは研究分担医師の方針に委ねる。高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの内科疾患があれば適切な治療を実施すべきである。

【参考】無症候性もやもや病の内科的管理 内科的には慢性期の再発予防に準じて危険因子の管理、生活指導を行なう()。抗血小板薬の使用は、成人では出血発症が半数近くを占めるため無症候例に対しては使用を考慮しない。(脳卒中治療ガイドライン 2009, pp253 / もやもや病診断治療ガイドライン, pp14)

4.6 外科治療

経過観察中に以下のイベントが発生した場合は、研究担当医師は当該患者に対して外科治療を含め、適切な治療を行う。その際は、以下のガイドライン等を参考にすること。ただし、近い将来、他の大規模臨床試験にて脳血行再建術の有効性が証明されれば、これらの症例に対する脳血行再建術の適応を再検討してプロトコールの改訂を検討するものとする。

< イベント >

全ての脳梗塞および頭蓋内出血

TIA

無症候性脳梗塞の出現

病期の進行（MRA で不確かな場合は DSA を実施して確認する）

無症候性出血病変の出現

【参考】もやもや病の外科治療 虚血症状を有するもやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)に対しては血行再建術が有効である(グレード B1)。成人例では間接血行再建術単独による効果は少なく、直接血行再建術を含めた術式が有効である。(脳卒中治療ガイドライン 2009, pp250)

【参考】無症候例のうち高度の脳虚血を有する例や病期が進行する例では、十分なインフォームド・コンセントの上で脳血行再建術を考慮すべきである(グレード C1)。(もやもや病診断治療ガイドライン, pp18)

【参考】無症候性もやもや病の内科的管理 基礎疾患(動脈硬化、血管炎など)を有する類もやもや病と異なり、原因不明のもやもや病では血管病変を阻止する有効な手段がないため、無症候性とはいえ招来の脳卒中発症予防のため外科治療を考慮して良い。(脳卒中治療ガイドライン 2009, pp253)

5. 研究期間

平成 24 年 1 月 1 日 ~ 平成 31 年 12 月 31 日

登録期間 : 3 年 (登録締切 : 平成 26 年 12 月 31 日)

観察期間 : 5 年

6. 観察項目とスケジュール

6.1. 登録時

6.1.1 基本情報

a) 登録日

b) 施設名

c) 担当医氏名

d) 年齢、性別

e) 確定診断のきっかけ

- ・ 家系内発症のスクリーニング
- ・ 脳ドッグ
- ・ 頭部外傷
- ・ めまい感
- ・ 頭痛
- ・ その他

他 f) 既往症

- ・ TIA、脳梗塞
- ・ 頭蓋内出血（脳出血、脳室内出血、クモ膜下出血）
- ・ 片頭痛
- ・ 高血圧
- ・ 糖尿病
- ・ 脂質代謝異常
- ・ 喫煙
- ・ 過度の飲酒習慣（150g/週以上の飲酒）
- ・ その他

g) ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の家族歴

h) 日常生活自立度（modified Rankin scale

) i) 登録時内服薬

j) 頭痛の有無

- ・ 頻度（毎日、週に一～数回、月に一～数回）
- ・ 局在（前頭部、側頭部、後頭部、頭全体）
- ・ 性質（拍動性、重苦しい）

- ・ 嘔吐（あり、なし）

6.1.2 採血データ

- ・ 血液学的データ
- ・ 生化学データ 一般的な項目に加えて、可能であれば、CRP、抗核抗体、RF、抗 SS-A/SS-B 抗体（シェーグレン関連）、T3、T4、TSH、Tg 抗体、TPO 抗体（甲状腺関連）、抗リン脂質抗体、ホモシステインをチェックする。実施の可否は施設ごとに判断するが、実施する際には被験者に採血量が 5ml 程度増加することを含めて、十分に説明すること。

6.1.3 血圧

6.1.4 放射線学的データ

- ・ 脳 MR (1.5 テスラ以上の臨床用 MR 装置にて撮像)
 - T2 強調画像, T2*強調画像, FLAIR
 - MRA (3D-TOF 法)
- ・ 脳血管撮影
 - MRA で確定診断が可能な場合は必須ではないが、不確実な場合には診断基準にしたがって実施すべきである
- ・ 脳血流検査
 - ^{123}I -IMP SPECT、cold Xe CT を使用する場合、安静時、acetazolamide 負荷時の脳血流量を定量的に測定する(ARG 法など)
 - ^{15}O gas あるいは H_2O PET を使用する場合、安静時の脳血流量、脳血₁₅液量、脳酸素摂取率、脳酸素抽出率を定量的に測定する
 - いずれの検査データにも MCA 領域に ROI を設けて定量値を測定した画像を添付する

6.2. 追跡調査時（12 ヶ月毎）

6.2.1 転帰：脳血管イベント発生の有無

- ・ TIA
 - 脳梗塞
- ・ 頭蓋内出血（脳出血、脳室内出血、クモ膜下出血）
 - その他

6.2.2 血圧

6.2.3 放射線学的データ

- ・ 脳MR(1.5テスラ以上の臨床用MR装置にて撮像)
 - T2 強調画像, T2*強調画像, FLAIR
 - MRA (3D-TOF 法)

7 . 研究スケジュール

	登録時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
基本情報						
採血データ						
血圧						
MRI/MRA						
DSA	△					
脳血流検査						
転帰						

* 登録後の追跡調査に関しては、調査すべき時期が近づいた時点で研究事務局から E メールにて研究責任医師へ追跡調査の実施を依頼する。研究責任医師あるいは分担医師 は外来などで登録症例の追跡調査を実施して、必要データを研究事務局に郵送する。

8 . 予想される利益および不

利益

8.1. 予想される利益 本研究は日常診療による観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

8.1. 予想される不利益 本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等であることから、本研究に参加することによる不利益は生じないと考えられる。

9. 評価項目（エンドポイント）

9.1. 主要評価項目

全ての脳梗塞および頭蓋内出血の 5 年間の発生割合

24 時間以内に神経症状が消失して症候学的に TIA と考えられても、MRI (DWI) にて脳梗塞が認められれば「脳梗塞」と診断する

9.2. 副次的評価項目

1) 以下の項目の 5 年間の発生割合

TIA

無症候性脳梗塞の出現

病期の進行（MRA で不確かな場合は DSA を実施して確認する）

無症候性出血病変の出現

全死亡 2) 追跡期間中の、全ての脳梗塞および頭蓋内出血および上記 ~ の更なる発生割合

9.3. 評価項目に該当するイベントの報告と判定

上記の主要評価項目（全ての脳梗塞および頭蓋内出血）および副次的評価項目の ~

に掲げたイベントのいずれかを満たした場合、エンドポイント関連イベントとして症例報告用のファイル（別途配布）に必要事項を記入して研究事務局に通知する。また、上記のイベントのうち、~ の場合は、MRI、MRA (必要があれば DSA)、¹²³I-IMP SPECT

あるいは ¹⁵O gas あるいは ¹⁵O PET を実施して、そのデータも添付する。

¹⁵

画像検討委員会でエンドポイントの要件を満たしているかどうかを検討したのち、研究事務局から研究責任医師あるいは研究分担医師に結果を通知する。なお、死亡例を除くすべての登録患者について定期的な経過観察を継続する。

10. 目標症例数

10.1. 目標症例数

200 例

10.2. 目標症例数の根拠

本研究班が平成15～18年度に実施した多施設共同観察研究では40例が登録され、そのうち34例が平均43.7ヶ月間経過観察された。その結果、脳血管イベントは7例(20.6%)に発生した。その内訳はTIA 3例、脳梗塞1例、頭蓋内出血3例であった。それ以外に無症候であったものの、3例で画像上の変化が確認された。その内訳は病期の進行1例、病期の進行+脳梗塞の出現1例、微小出血の出現1例であった。

したがって、もやもや病に関連する事象の年間発生率は、画像上の変化あるいは全ての脳血管イベントで8.1%、全ての脳血管イベントで5.6%、TIAを除く脳血管イベントで3.2%であった。一方、脳血管再建術を実施した6例では脳血管イベントは発生しなかった。

上記を参考にすると、今回の臨床試験の主要エンドポイントであるTIAを除く脳血管イベントは、5年間の追跡により、15%に発生すると考えられる。期待発症割合が15%の場合、95%信頼区間を±5%の精度で評価するためには、計196名の症例数が必要となる。そこで、本研究では、目標症例数を200例として設定した。

11. 中間評価

年 1 回または2回、参加施設の代表者による検討会を開催し、本研究の中間評価を行なう。その際は必要に応じて本研究の継続の可否を検討する。

12. 倫理的事項

12.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関与する全ての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。

12.2. 倫理審査委員会

本研究およびそのプロトコールは研究事務局の所属する研究機関の倫理審査委員会の審査を受け、承認されたのちに発効する。本研究に参加する各医療機関においては、その医療機関の倫理審査委員会でプロトコールの審査を受け、承認されたのちに医療機関の長の許可を得て研究を開始する。

12.3. インフォームド・コンセント

研究責任医師は、患者から本研究への参加の同意を得る際に同意文書を用いて口頭で患者と家族に十分説明する。同意を得た場合には同意文書に患者、説明を行なった

研究

責任医師あるいは研究分担医師が自筆による署名を行なう。同意文書は原本を医療機関が保管し、コピーを患者に渡す。

12.4. プライバシーの保護と症例識別

本研究に携わる関係者は患者の個人情報の保護に最大限の努力を払う。研究責任医師あるいは研究分担医師は、症例登録票や放射線学的データを研究事務局に送付する場合、各医療機関における識別番号を新たに付し、患者を特定できる情報（氏名など）を記載しない。研究事務局が医療機関へ照会する場合には研究責任医師あるいは研究分担医師が管理する患者識別番号を用いて行なう。

13. プロトコールの改訂

主任研究者は研究開始後にプロトコールの改訂が必要になった場合には研究参加医師の承認を得てプロトコールの改訂を行なう。改訂の内容が重大と判断される場合には、改定前に倫理審査委員会で審査を受けなければならない。改定後、主任研究者は改定後のプロトコールを研究参加医師に送付する。

14. 研究の終了と早期中止

14.1. 研究の終了

追跡期間の終了および全ての症例データの確定を以て研究の終了とする。主任研究者は研究が終了したことを研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は医療機関の長および関連部門に本研究が終了したことを報告する。

14.2. 個々の被験者の研究の早期中止

以下の条件のいずれかに該当する場合は研究を中止し、当該被験者の観察およびデータの収集は中止する。

- (1) 患者の拒否または同意撤回
- (2) その他、研究責任医師が早期中止すべきと判断した場合

14.3. 研究全体の早期中止 以下の条件のいずれかに該当する場合は、本研究自体を早期中止する。ただし、その

際は、関係者による十分な議論の上で決定する。

- (1) 研究の目的に明らかに達成される、またはされないと判断された場合

(2) 他の臨床研究等の成果により、本研究継続の意義の再検討が必要となった場合

(3) その他、研究代表者が早期中止すべきと判断した場合

15. 被験者の健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、日常生活を行なって被験者の診療情報を利用するものである。したがって、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

16. 被験者の費用負担

本研究は通常の保険診療内で行なわれるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。

17. 研究資金および利益

相反

本研究は本研究班の研究費で実施する。また、本研究の研究担当者は、所属機関の規定に従って、利益相反審査委員会の審査と承認を得るものとする。

18. 研究結果の帰属と公表について

研究成果のとりまとめは主任研究者が分担研究者等と協議しながら行なう。その結果については本研究に参加した研究責任医師に承諾を得た上で学会、医学雑誌等に公表する。その際の著者名には「AMORE Group」を使用する。

19. 記録の保存

研究責任医師、研究事務局は、研究等の実施に関わる重要な文書（申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

20. 研究組織

20.1. 主任研究者

橋本信夫（国立循環器病研究センター 理事長・総長）

20.2. 画像判定委員会

小笠原邦昭（岩手医科大学）

飯原弘二（国立循環器病研究センター）

菊田健一郎（福井大学）

黒田 敏（富山大学）

20.3. 統計解析委員

佐藤典宏（北海道大学高度先進医療支援センター）

20.4. 研究参加施設と研究責任医師

宝金清博（北海道大学）

中川原譲二（中村記念病院）

小笠原邦昭（岩手医科大学）

富永悌二（東北大学）

岡田芳和（東京女子医科大学）

鈴木則宏（慶応義塾大学）

野川 茂（東京歯科大学市川総合病院）

成相 直（東京医科歯科大学）

小野純一（千葉県循環器病センター）

藤井清孝（北里大学）

山田和雄（名古屋市立大学）

黒田 敏（富山大学）

菊田健一郎（福井大学）

宮本 享（京都大学）

飯原弘二（国立循環器病研究センター）

北川一夫（大阪大学）

永田 泉（長崎大学）

20.5. 研究事務局

黒田 敏、浜田秀雄

富山大学附属病院 脳神経外科

〒076-0194 富山市杉谷 2630

Tel 076-43407348 Fax 076-434-5034

E-mail skuroda@med.u-toyama.ac.jp

竹内佐和子、高戸賀子（担当秘書）

E-mail nsurgery@med.u-toyama.ac.jp

21. 参考文献

1. Baba T, Houkin K, Kuroda S: Novel epidemiological features of moyamoya disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79:900-904, 2008.
2. Ikeda K, Iwasaki Y, Kashihara H, Hosozawa K, Anan K, Tamura M, Satoyoshi E, Ikeda H: Adult moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population. J Clin Neurosci 13:334-338, 2006.
3. Kawai K, Kuroda S, Kawabori M, Nakayama N, Terasaka S, Iwasaki Y: [Revascularization surgery for asymptomatic adult moyamoya disease presenting silent disease progression: report of two cases]. No Shinkei Geka 38:825-830, 2010.
4. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. Stroke 38:1430-1435, 2007.
5. Nanba R, Kuroda S, Takeda M, Shichinohe H, Nakayama N, Ishikawa T, Houkin K, Iwasaki Y: [Clinical features and outcomes of 10 asymptomatic adult patients with moyamoya disease]. No Shinkei Geka 31:1291-1295, 2003.
6. Yamada M, Fujii K, Fukui M: [Clinical features and outcomes in patients with asymptomatic moyamoya disease--from the results of nation-wide questionnaire survey]. No Shinkei Geka 33:337-342, 2005.

患者さんへ

「無症候性もやもや病の予後と治療
法の確立をめざした多施設共同研究
(AMORE 研究)」

についてのご説明

はじめに

この冊子は、**富山大学**脳神経外科において行われている「無症候性もやもや病の予後と治療法の確立を目指した多施設共同研究(AMORE 研究)」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しくください。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを

「臨床研究」と言います。臨床研究は患者さんを始めとした多くの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究にはいろいろな種類がありますが、今回ご説明する研究は「観察研究」と呼ばれているものです。これは、新しいお薬や治療法を試す研究ではなく、現在、標準的と考えられている治療を行い、その結果を「観察」させていただくものです。つまり、今のあなたの病気の状態からみた標準的な治療を行い、その治療前、治療中あるいは治療後のあなたの身体所見や検査結果などをデータとして集めさせていただきます。これらのデータを分析することにより、病気の原因の解明やよりよい治療方法の開発に役立てようとするものです。したがって、通常の治療を行いながら、あなたのデータを利用させていただくことが、今回の臨床研究でお願いすることです。

なお、この臨床研究は、**富山大学**の「自主臨床研究審査委員会」で厳密な審査を受けており、その承認により実施するものです。