

14. もやもや病

無症候性もやもや病の患者であっても脳梗塞や、検査上の脳循環障害を示す症例はそれぞれ 20%及び 40%存在し、治療方針の決定のための神経放射線学的検査が不可欠である。また無症候性もやもや病の患者が脳梗塞・頭蓋内出血を発症するリスクは年間 3.2%であり、外科的治療実施の有無に関わらず MRI/MRA を用いた注意深い経過観察が長期に渡って必要と考えられている。

② 鑑別しなければいけない疾患と鑑別のポイント

i. 動脈硬化性頭蓋内内頸動脈閉塞性疾患

特に成人もやもや病で、動脈硬化症との鑑別は必ずしも容易ではないケースに遭遇することがある。大脳基底核部異常血管網以外にも、経硬膜動脈吻合、経前篩骨動脈吻合などの特徴的な側副血行路の有無を参考にする。

以下に、動脈硬化性の両側中大脳動脈狭窄症により虚血性脳卒中を発症した 1 症例を提示する。

【症例：55 歳・男性】

主訴：右上下肢の頻繁な脱力発作

現病歴：運動性失語と右片麻痺で発症し救急車で搬送された。以前より、入浴後や仕事に、急に話せなくなり、右上下肢の脱力感を繰り返すため、脳卒中が疑われ救急搬入された同様な発作がたびたびあった。

既往歴/動脈硬化症リスクファクター(ポイント)：本態性高血圧症(内服治療)・糖尿病(経口血糖降下薬治療)・脂質異常症(スタチン製剤内服中)・喫煙習慣(とくに 40 歳代以上では脳卒中症状を有する患者では、動脈硬化症のリスクファクターの確認が重要となる)

家族歴：家系内に 2 名の成人期脳卒中発症者(家系図(Fig.3)参照)

検査所見(ポイント)：MRI/MRA 検査が本症を疑うきっかけになる、頭蓋内動脈閉塞性疾患を発見する契機となる。もやもや血管と称される、脳底部・篩骨洞部・円蓋部の異常血管網の有無が、こうした症例の場合、動脈硬化との鑑別診断のポイントになる。もやもや血管がないことを MRI・TOFMRA で断定するのは困難な事が多く、カテーテル脳血管撮影が診断の決め手になる

脳 MRA(TOF)検査(ポイント Fig.4)：左中大脳動脈が起始部で閉塞している(矢印)。右中大脳動脈の水平部が遠位部で狭窄している(矢頭)。しかしながら、脳底部異常血管網(もやもや血管)は、はっきりしない。

脳 MRI (Fig. 5)：拡散強調画像では急性期脳梗塞を認めない。

カテーテル脳血管撮影(ポイント Fig. 6)：MRA で判定されたのと同様に、左中大脳動脈起始部の閉塞と右中大脳動脈水平部遠位部を認める。カテーテル脳血管撮影による診断によっても、脳底部もやもや血管を構成しうる前脈絡動脈(矢印)・後交通動脈と前視床穿通動脈(矢頭)・レンズ核線条体動脈(*)などの異常発達を、両半球側ともに動脈相において認めない。経硬膜動脈吻合や経篩骨動脈吻合も認めない。両側ともに、もやもや血管を認めないことや、動脈硬化性に右中大脳動脈狭窄・左中大脳動脈閉塞をきたしても臨床的に必要十

15. もやもや病

分な動脈硬化性リスクファクターを有する 50 歳代半ばの成人であることから、本症例はもやもや病とは診断できない。

本症例診断後の経過：発症、約 3 年の経過で右中大脳動脈の狭窄が進行したがカテーテル脳血管撮影の結果、やはりもやもや血管は同定されていない。

- ii. 頭部（頭蓋底部）放射線照射後に生ずる頭蓋内内頸動脈閉塞性疾患
放射線照射により動脈に狭窄閉塞性変化が生ずることはよく知られた事実である。本邦では特に小児期に脳腫瘍と診断され頭部に放射線照射を受けたあと慢性期に脳血管撮影上、もやもや病と同様の所見を呈することが知られている。この場合、もやもや病あるいは類もやもや病とは診断しない。
以下に、代表的な 1 症例を提示する。

【症例：8 歳の時初診・14 歳で脳梗塞発症・男性】

主訴：多飲・多尿

現病歴：8 歳の時に多飲・多尿で小児科を受診し脳腫瘍を疑われて初診した。

初診後の経過（ポイント）：脳画像検査の結果、悪性脳腫瘍（神経下垂体原発胚腫）と診断され、化学療法と局所放射線照射（24Gy/12Fr）を実施された。

10 歳の時に画像上再発があり、化学療法再追加実施に加えて全脳全脊髄照射（24Gy/12Fr）を実施された。以後寛解して下垂体ホルモン補充療法と画像経過観察を実施されていた。

14 歳のとき、左上肢の運動麻痺を突然発症した。右大脳皮質に急性期脳梗塞の所見を認めたほか、脳 MRA(TOF)画像にて、両側内頸動脈終末部閉塞と、左脳底部異常血管網（脳底部もやもや血管）を認めた。MRA 診断上、もやもや現象と診断できるが、頭部放射線照射の既往があり、現診断基準では、非もやもや病と診断される。

脳 MRA (TOF) 画像（ポイント Fig. 7）：両側内頸動脈終末部の閉塞、両側中大脳動脈狭窄および右前大脳動脈閉塞、左前大脳動脈狭窄を認める。左半球脳底部にもやもや血管と思われる所見も見られる（矢印）。

脳 MRI 画像：TOF MPR 画像（MRA 元画像 Fig.8）と T1 強調画像では、左大脳基底核に、脳底部もやもや血管を示す MRA 信号（矢印）と flow signal void（矢印）をそれぞれ認める。Gd 増強 T1 強調画像矢状断面像で(Fig. 9)、脳腫瘍の再発を認めていない（14 歳時）

本症例の診断後の経過：脳循環動態検査の結果を踏まえて、脳血行再建術は実施せず、抗血小板療法が開始となった。脳卒中発作の再発はなかったが、16 歳のとき脳多発性海綿状血管腫が発見された。このため現在（26 歳）まで、抗血栓療法を中止して、脳腫瘍・脳卒中の再発なく経過している。

5) 最近のトピックス

- i. 「動脈硬化が原因と考えられる頭蓋内内頸動脈終末部の狭窄・閉塞」と、

16. もやもや病

「動脈硬化が原因ではないと頭蓋内内頸動脈終末部の狭窄・閉塞」との間には、明確なボーダーラインを引けない境界領域が存在することが明らかである。動脈硬化の定義は、ヒト動脈の病理学的な所見に基づくものであり臨床的に定義診断されるものではない。こうした背景から、もやもや病を診断するための、より客観的な診断指標の開発が模索されている。例えば、形態学的指標による診断法とは別の視点から遺伝学的指標によりもやもや病を診断しようとする試みがある。他には MR 診断技術の向上に伴いこれまでは非侵襲的に計測することが困難であった形態学的指標による診断法として、内頸動脈終末部の血管外径を指標とするもやもや病診断の試みもある。

- ii. 2011 年にもやもや病感受性遺伝子 **RNF213** が同定された。同遺伝子の一塩基多型 (**p.R4810K**) は、一般人口では、2-3%の多型保有頻度であるが、日本人もやもや病患者の約 80-90%に認め、特にホモ変異型患者では若年発症、重症化の傾向が示された。**RNF213** 遺伝子は血管形成などに関わることなど、様々な基礎医学的知見の集積が認められるが、疾患の発症に関わるメカニズムは正確に解明されていない。同遺伝子変異は動脈硬化性を含む頭蓋内脳動脈狭窄・閉塞患者においても、健常者より高頻度に認められることが判明した。こうした事実から、**RNF213** 遺伝子だけでは疾患の発症は説明できず、その他の二次的要因が発症に関与してもやもや病発症という表現型が臨床的に認められているものと推察される。

6) 本疾患の関連資料・リンク

・脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中ガイドライン 2009. 東京:協和企画; 2009.

・厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業, ウイリス動脈輪閉塞症における病態・治療における病態・治療に関する研究班. もやもや病 (ウイリス動脈輪閉塞症) 診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科. 2009; 37: 321-37.

新たな「もやもや病データベース」の構築に向けて

慶應義塾大学 医学部 神経内科

大木宏一，伊藤義彰，山田哲，鈴木則宏

研究要旨

今年度も昨年度に引き続き，2003年度から2011年度までの登録で得られたデータベース情報を経時的なデータとして再統合し，疫学的な検討を行った。

また従来までのデータベース登録を2013年度までで終了したことに伴い，今後の新たなデータベース構築に向けて，従来のデータベース登録・解析から判明した問題点と今後の在り方について検討を行った。

A. 研究目的及び背景

本研究班ではもやもや病の疫学，病態，治療，予後などを明らかにするために，班員およびその協力施設による全国調査を毎年行ってきた。コンピュータで入力可能なデジタルデータとしてのデータベースは2003年度から運用を開始し，2013年度まで毎年データの更新を行ってきた。しかし昨今の医学系研究は社会全体の要望からより厳格に遂行されることが求められており，従来方式のデータベース登録は2013年度をもって終了とした。今後最新の医学系研究の倫理指針に則った形で新たなデータベースを構築する必要があると考えられるが，本年度は従来までのデータベース集計における問題点を統括し，今後のデータベース集計の在り方を検討した。

B. 研究方法

昨年度と同様に，2003年度から2011年度までに調査を行ったデータベース情報を経時的なデータとして再統合を行い，その集計結果について検討を加えた。そして，この従来方式のデータベースについての問題点を列挙し，今後のデータベースの在り方についての展望を検討した。

C. 研究結果

1. 2003年度から2011年度までの統合データの解析

昨年度においては，この統合データから得られた各治療群（手術群と非手術群の比較，抗血小板剤の有無の比較）における再発率の検討を中心に報告を行ったが，今年度はこの統合データを更に検討し，疫学的な新知見を数点得ることができた。

登録までの罹病期間に対する初発病型の検討

昨年度報告を行ったように、発症・診断からデータベース登録までの期間が10年未満のRecent onset群は541例、登録までの期間が10年以上のRemote onset群は605例であった。この両群における初発病型を小児期発症群（発症時年齢≤15歳）と成人期発症群（発症時年齢>15歳）にさらに分けて再検討を行った（表1）。

表1 Recent群とRemote群における初発病型
(小児期発症例と成人期発症例別)

Type of initial event	Childhood-onset			Adult-onset		
	Recent (%)	Remote (%)	p	Recent (%)	Remote (%)	p
TIA	59.9	64.2	0.56	34.4	31.0	0.43
CI	19.0	13.9	0.17	23.7	18.1	0.10
ICH	3.4	1.7	0.25	24.2	36.1	0.004
Headache	6.1	7.8	0.51	7.6	4.5	0.09
Seizure	5.4	7.8	0.34	1.3	1.0	0.70
Asymptomatic	1.4	0.3	0.24	1.5	3.2	0.14
Others	4.8	4.4	0.86	7.4	6.1	0.52
Total	100%	100%		100%	100%	

この検討からは従来の報告と同様に、成人期発症群では小児期発症群に比べて脳出血を初発症状とする症例が多いことが分かるが、発症から登録までの期間が短いRecent群（この群には1990年代半ば以降の最近の発症例が多く含まれると考えられる）では、Remote群より脳出血を初発病型とする症例が有意に少ない(p=0.004)ことも確認できた。すなわち、成人期に脳出血を初発症状として発症する症例は近年減少傾向にあると考えられた。

登録までの罹病期間別にみた手術施行率とその予後（脳虚血発症群での脳梗塞再発に関して）

次に脳虚血（脳梗塞+TIA）発症例でのRecent群とRemote群における手術施行の割合を検討すると（表2）、小児期発症例では両群とも80%程度の症例において手術が施行されていた。一方成人期発症例ではRemote群

では59.9%で手術が施行されていたのに対してRecent群では71.5%が手術を施行されており、近年は成人期脳虚血発症例において有意に手術が選択される頻度が増加している(p=0.018)と考えられた。またRecent群における成人期発症例では、手術群の脳梗塞再発率が非手術群に対して有意に低いこと(p=0.035)が確認された。

表2 脳虚血（脳梗塞+TIA）発症例でのRecent群とRemote群における手術施行率と脳梗塞再発率
(小児期発症例と成人期発症例別)

	Recent			Remote			p*
	Surgery	Non-surgery	p†	Surgery	Non-surgery	p†	
CHILD							
n (%)	98 (84.5)	18 (15.5)		187 (81.0)	44 (19.0)		0.42
Recurrence (%/5 years)	1.5±1.5	0	0.63	0.4±0.7	0	0.66	
ADULT							
n (%)	163 (71.5)	65 (28.5)		91 (59.9)	61 (40.1)		0.018
Recurrence (%/5 years)	2.4±1.8	6.2±4.6	0.035	1.1±1.9	2.4±1.9	0.74	

P*: Recent群とRemote群の手術施行率の比較

P†: 手術群と非手術群の再発率の比較

2. 従来のデータベースにおける問題点

悉皆性

従来までのデータベースでは、班員とその協力施設における症例を対象として、1年毎に登録（新規登録と、既存症例の更新）を行ってきた（約30施設）。そのため本疾患に対しての専門的な知識及び経験を持つ医師による診療・治療内容が分かる一方で、全国すべての地域での本疾患の患者数やその推移、治療内容を把握することは不可能であり、全ての症例が把握できているかという悉皆性の点において問題が残る。本邦における本データベース以外の疫学調査としては、1984年、1990年、1994年の3回にわたり行われた全国の医療機関を対象として行われた調査¹⁾と、厚労省で行われている特定疾患治療研究事業（いわゆる難病指定）が挙げられるが、前者

に関しては物理的及び経済的にも毎年行うのは不可能であり、後者に関しては情報の質の担保が問題となる。前者と後者の中間となるのが本データベースであるが、その悉皆性をどこまで求めるかは本データベースの目的と照らし合わせて考える必要がある。

観察項目の設定

本データベースには疫学的情報として基本的な、性別や年齢、診断名（類もやもや病や片側もやもや病等）、初発時期・初発病型等が含まれ、これらのデータから毎年一定の成果報告を行ってきた。一方で、その他にも合併疾患や脳血流検査、知能検査、血液検査等の様々な項目が設定されているが、それらが必ずしも全施設で統一した尺度で行われているわけではなく、また現状ではデータの漏れや後述する観察脱落の問題もあり、有用な情報とはなり得ずに入力自体を煩わしている可能性もある。従ってむやみに観察項目を増やせば増やすほど症例の登録は少なく脱落も多くなり、バランスをうまくとっていく必要があると考える。

観察脱落症例（研究の質の担保）

本データベースは毎年更新が行われているが、初めてに特定の観察項目を設定して前向きに追跡しているわけではなく、ある時点でのテーマに合わせて過去のデータベースをさかのぼって原因と結果を確認する後ろ向きコホート研究（historical cohort study）に分類される。通常のコホート研究では、ある特定期間での特定項目に絞って観察が行われるので、記入漏れや観察脱落症例への対処がしやすくなるが、本データベースでは過去の時点での脱落症例に対する対処は困難で、その理由も不明となるため、経時的な観察を行うコホート研究としては一定の限界があることを認識しなければならない。本データベースの

目的を「ある一時点での横断研究」として行うのか、「経時的な観察研究」として考えるのかについて、改めて検討を行う必要があると思われる。

3. 今後のデータベースの在り方

特定疾患治療研究事業との兼ね合い

平成 27 年 1 月より特定疾患治療研究事業（いわゆる難病指定）制度に変更が行われるのに際し、今後この情報を疫学情報として利用できる可能性が出てきている。難病指定によるデータは全国規模の調査としてある程度悉皆性があり、また毎年更新が行われるためデータベースとして利用できる可能性がある。しかし一方で、日常診療の中で入力されるデータであり、また診断に精通した医師以外でも（ある一定の条件を満たせば）記入するという側面もあり、データの質をどのように担保するかが重要となってくる。難病指定制度によって得られたデータが、従来のデータベース情報を代替するものとして使用できるか、今後の動向を鑑みながら検討する必要がある。

他の前向き観察研究との整合性

現時点において、AMORE、COSMO Japan、MOZEST 等の非介入の前向き観察研究が各班員により施行されている。全ての観察研究を一つのデータとして統合して行うことも理論上は可能であるが、各研究ではその目的に応じた観察項目が細かく規定されており、複数の研究を一つのデータベースとして統合して行うと観察項目が多くなり入力に関する労力やデータの脱落を懸念しなければならない。各観察研究が行われている中で本データベースの目的を確認することが、今後の在り方を考える上で重要となるであろう。

個人情報保護と同意の徹底

昨今の医学系研究は、社会の要望という点からも厳格に遂行されることが求められている。また今後「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の導入が予定されており、介入のない観察研究でも各施設の倫理委員会の監視下で厳密に行われる必要があり、確実な同意書の取得及びその一元管理、そして必須ではないがUMIN登録等が求められる状況になっている。残念ながら従来までのデータベースでは上記のような医学系研究を取り巻く環境に対応するのは困難であり、今後のデータベースの作成にあたっては十分この点を議論する必要があると考える。

D. 結論

従来のデータベースは、毎年更新可能で詳細な診療情報までを網羅するキャパシティを持つ大変貴重な資料であったが、その運用にあたりさまざまな問題点・検討点が出てきたのも事実である。従来のデータベース情報を元にした解析は本年度でいったん終了とし、今後は本報告書で提示した問題点を考慮し、その目的をより明確化した新たなデータベースを作成する必要があると考えられる。

E. 文献

1) Wakai K et al.: Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. Clin Neurol Neurosurg 99 Suppl 2:S1-5, 1997

F. 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
国立病院機構仙台医療センター	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
東京女子医科大学	小児科
北里大学	脳神経外科
東京歯科大学市川総合病院	内科
聖マリアンナ医科大学	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
岐阜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
福井大学	脳脊髄神経外科
高山赤十字病院	脳神経外科
名古屋市立大学	脳神経外科
富山大学	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	神経内科・脳卒中科
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

新規患者レジストリーの構築

北海道大学北海道大学病院・臨床研究開発センター
佐藤 典宏

研究要旨

成人もやもや病に関する診断および治療法を確立するため、新規患者レジストリーの構築に関する検討を行った。本研究班で実施している既存研究に関する情報収集と国の新たな難病対策、医療技術創出対策に関する情報収集も行って検討した。これらの情報により、疾患レジストリー構築のための基礎的な情報収集を行うことができたので次年度には更に具体的な検討を行ってきたい。

A. 研究目的

成人もやもや病に関する診断および治療法を確立するため、新規患者レジストリーの構築方法について検討を行った。その際、厚生労働省の新規難病対策、および平成 27 年 4 月より発足する日本医療研究開発機構（AMED）と本レジストリー構築についての関連の検討も行った。

B. 研究方法

新規レジストリーの構築の検討にあたり、本研究班で実施している各種研究について、その進捗状況を確認した。すなわち、AMORE 研究（富山大学・黒田）、COSMO Japan 研究（京都大学・高木）、JAM 研究（京都大学・舟木）、MODEST 研究（東北大学・藤村）の各研究について担当者から情報提供を受けた。また、厚生労働省健康局疾病対策課が平成 26 年 8 月 30 日付けで作成した「難病の新たな医療費助成制度に係る説明資料」により、今後の難病政策について検討を行った。AMED については、最新情報を入手し、本研究班の活動のあり方に参考になるか否かを検討した。

C. 研究結果

AMORE 研究は、登録症例が 76 例であること、および登録施設名や登録患者の背景に関する情報を得た。今後の患者レジストリーの参考材料となり得た。COSMO Japan 研究、JAM 研究に関しては、研究内容を把握した。MODEST 研究は高齢者を対象としたものであり、今後のデータの推移を注目して参考にしていきたい。新たな難病対策については、もやもや病については引き続き難病指定が継続されることから、継続的な患者情報の収集と分析は、本疾患の診断と治療の向上において重要な位置を占めることが確認できた。一方で指定医療機関、指定医の制度が変更となるため患者情報収集のあり方については検討を要すると考えられ、次年度に向けて課題であると考えられた。AMED に関しては、平成 26 年度末に発表された「日本医療研究開発機構の中長期目標」において、研究領域 9 件が提示された。この中で「疾患に対応した研究〈難病〉」が明示されており、本研究も AMED の動向を踏まえておく必要があると考えられた。また、同じく研究領域の中で「革新的な医療技術創出拠点」もあり、この拠点との連携も検討する必要があると考えられた。

D. 結論

本研究班が行っている既存研究の進捗を踏まえ、新たな疾患レジストリー構築のあり方について検討を行ったが、次年度に向けてこれらの研究情報を更に収集してよりよい疾患レジストリーの構築方法について検討を加えるべきと考えられた。また、国の難病対策、新規医療技術開発の動向にも引き続き注視していく必要があると考えられた。

E. 文献

なし

もやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) 進捗状況

京都大学 脳神経外科
高木康志、宮本 享

研究要旨

もやもや病において高次脳機能障害は社会活動を行う上で重要な問題となっている。そこで日本全国で、これまでの conventional な画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能に focus した神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study(Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が計画された。登録証例数は参加施設に対する症例予備調査に基づき 60 症例(小児発症 30 例、成人発症 30 例)とした。

A. 研究目的

もやもや病において高次脳機能障害の原因となるような器質的病変が明らかでないかあっても軽微な症例における画像診断法と神経心理学的検査を確立することが本研究の目的である。

血および脳実質に影響のない脳室内出血は除く)

- (4) 画像診断にて大きな器質的病変(1 cortical artery の支配領域以上の病変)を指摘できない患者
- (5) 神経心理学的検査に大きな影響を与える神経所見(失語症、半盲、失認等)を有していない患者

B. 研究方法

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 18 歳以上 60 歳未満である患者
- (2) 神経放射線学的に両側または片側ウィリス動脈輪閉塞症(もやもや病)と確定診断された患者
- (3) 確定診断までに頭蓋内出血(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(ただし微少出

- (6) 日常生活がほぼ自立している(modified Rankin scale 0~3)患者
- (7) 自覚あるいは他覚症状、日常生活状況から高度な高次脳機能障害の存在が疑われる患者(片麻痺等の神経学的脱落症状が原因の場合は除く)
- (8) 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(未成年の場合は親権者)

* 確定診断までに脳虚血症状のエピソードを有しているかどうかは問わない。

* 血行再建術の既往の有無は問わない。

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) 類もやもや病である患者
- (2) 体内の金属などにより MRI の実施が困難である患者
- (3) 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
- (4) そのほか、研究担当医師が不適格と判断した患者

脳血流検査

IMP-SPECT

a) 脳血流量(CBF)の定量方法

原則として ^{123}I IMP-SPECT(Dual table ARG*)により、安静時及び diamox 負荷後の CBF を定量測定する。Q-SPECT による定量化を必須とする。

CBF 定量測定は、重度の血行力学的脳虚血における安全性を考慮して two day method も可能とするが、two day method では、安静時と diamox 負荷後の CBF 定量測定を一週間以内に行うものとする。

b) SPECT scan の方法 (Dual table ARG*)

安静閉眼にて、安静時及び diamox 負荷後に等量の ^{123}I -IMP(111~167MBq)を肘静脈から投与し、以下の条件下で、各々28分間のダイナミック SPECT 収集を連続して行う。diamox 負荷のタイミングと投与量は別途定める。

c) SPECT 画像解析法

① 定量画像解析

i) 関心領域による評価(施設解析のみ)

側脳室前角、大脳基底核のスライスおよび側脳室体部のスライスに対して両側中大脳動脈、前大脳動脈および後大脳動脈の灌流域領域に関心領域を設定し、各領域について平均

CBF を測定する。参考として両側小脳にも関心領域を設定し、平均 CBF を測定する。各領域について血行力学的脳虚血の重症度評価(Stage 分類)を行う。

血行力学的脳虚血の判定基準:

Stage 0 : 脳循環予備能: >30%

Stage I : 脳循環予備能: 10%<, ≤30% あるいは脳循環予備能: ≤10%、かつ安静時脳血流量: >正常平均値の80%

Stage II : 脳循環予備能: ≤10%、かつ安静時脳血流量: ≤正常平均値の80%

脳循環予備能: [(Diamox 負荷後 CBF-安静時 CBF)/安静時 CBF]×100%

正常平均値は Q-SPECT 解析で得られた値を各施設共通の値として用いる。

IMZ-SPECT

a) SPECT scan の方法

安静閉眼にて ^{123}I -IMZ 167MBq を肘静脈から投与し、以下の条件により、投与後3時間をスキャン中心とする28分間(14分間×2リポート)の SPECT データ収集を行う。

Energy window: 159KeV±10%

マトリックスサイズ:128×128

収集モード:continuous

Fanbeam コリメータの場合は、Fanpara 変換する。

MRI

MRI の撮像プロトコールは J-ADNII/2 に準拠しておこなう。

a) 研究に使用する MRI 装置

本研究で使用する MRI 装置は 1.5T もしくは 3T の装置とする。MRI 撮像撮像の項目撮像パラメータは J-ADNI2 用として各 MRI 装置メーカーから提供されたものを使用する。概算を下記に例示する。

MPRAGE/IR-SPGR	約 10 分
FLAIR	約 5 分
T2WI (Dual Echo)	約 5 分
T2*WI	約 5 分
TOF-MRA	約 6 分

病変や出血の検索目的として FLAIR、T2WI、T2*WI の撮像を行う。さらに volume data による詳細な検討と脳容積計測による SPECT データ補正の可能性も考慮して

MPRAGE/IR-SPGR 撮像も実施する。なお TOF-MRA は当研究では脳血管撮影が必須とされていないため診断確定、確認のため撮像する。ただし脳血管撮影が施行されている場合は省略可能である。なお J-ADNI-2 に規定のない TOF-MRA 撮像は下記パラメータとする。

頭部用 8 チャンネル以上の頭部コイルを使用。TR 21-23ms, TE 3-4ms, FA 18-22°。

FOV 220×220mm (折り返しがなく頭皮が欠けない範囲であれば PE 方向に reduced FOV 可), マトリックス 320×320, スライス厚 0.7mm, スライス数/スラブ 48 以上で 3 スラブ以上 (重なり 15-20%)。撮像範囲は AC-PC 線に平行で大後頭孔から脳梁までを含むものとする。

Parallel factor 1 - 2 (位相エンコーディング方向のみ), Tone ramp: 60 - 70%, MTC pulse: none。

b) MRI データの中央解析

- ① MRI 画像撮像規定に合致しているかを確認する。
- ② モヤモヤ病の診断基準に合致するかを確認する。可能であれば脳血管撮

影データも参照する。

- ③ 脳出血を T2*WI で 0 - 4 段階で評価する (森ら、Invest Radiol 43:574, 2008)。
- ④ 大きな器質的病変 (1 皮質動脈枝支配領域以上の病変や奇形、腫瘍など) の評価。
- ⑤ 脳ドックのガイドライン 2008 の基準に従い、虚血性病変を側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) を 0 - 4 段階で評価する。

神経心理学的検査

a) バックグラウンドデータ

i. 利き手

ii. 教育年数

中退は期間に含めない。複数の高等教育を受けている場合もあるので、最終学歴だけでなく、卒業・終了した学校を全て聞いて年数を足す。(記録シートを準備します)

iii. 職業

iv. ADL (包含基準とも関連)

mRS (modified rankin scale)

- ##### v. 諸検査の実施を困難とする粗大な神経心理症状 (失語症、視覚失認、視空間認知障害、など)、および、神経学的症状 (半盲、麻痺など) の有無 (包含基準とも関連) 粗大なものを担当医師が臨床的に判断。加えて、WAIS-III, WMS-R の所見から、粗大な神経心理学的障害が想定される症例がみられた場合、事後的に基準を設けて、対象から除外。

b) 神経心理検査
検査バッテリーの所要時間

	所要時間 (分)
WAIS-III	95
WMS-R	60
FAB (スクリーニング)	10
WCST (カード版)	30
Stroop test	5
Word Fluency	10
Trail making test	10
BDI II (抑うつ)	10
STAI(不安)	10
FrSBe (本人・介護者)	10
WHOQOL26	10
合計	260 分

(注 1) 所用時間は約 5 時間。
(注 2) 上記のうち、WAIS-III、WMS-R は、通常の臨床でも年金・手帳診断書の作成に必要。エントリー前にすでに実施済のものがある場合は、3か月以内のものであれば、そのデータで可とする。

小児期ウィリス動脈輪閉塞症と診断された患者のうち16歳以上60歳以下のもやもや病患者、成人後もやもや病と診断された患者のうち60歳以下の患者

- 日常生活(ADL)自立(mRS ≤3)
- CTやMRIで高次脳機能障害の原因となるような器質的病変が明らかでないかあっても軽微である
- 神経心理学的検査に影響を与える神経所見(失語症、半盲、失認等)がない

60症例 (小児発症30例、成人発症30例)
研究期間:平成25年12月1日-平成27年12月31日(予定)
登録期間:2年(登録締切:平成27年12月31日)

	登録時
基本情報	○
採血データ	○
MRI/MRA	○
DSA	△
IMP-SPECT	○
Iomazenil SPECT	○
神経心理学的検査	○
転帰	—

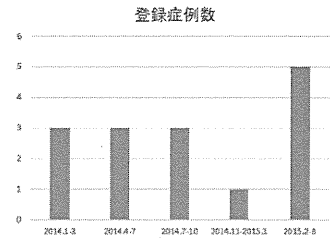
登録完了後、データ解析

C. 研究結果

平成 27 年 3 月 20 日現在、15 症例の登録がある。今後、症例の蓄積を予定している。

登録状況 (平成27年3月20日現在)

- ・ 佐賀大学 2例
 - ・ 富山大学 1例
 - ・ 京新大学 3例
 - ・ 奈良県立医科大学 3例
 - ・ 名古屋大学 4例
 - ・ 福岡大学 1例
 - ・ 北海道大学 1例
- 計 15例
- 登録準備中
福岡大学 1例
東京女子医科大学 1例
名古屋市立大学 1例



D. 考察

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)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、高次脳機能障害の定義は高次脳機能障害診断基準によると「脳の器質的病変の原因となる事故による受傷や疾病の発症により、日常生活または社会生活に制約が生じ、その主たる要因が、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動、障害などの高次の認知障害」とあり、その原因として外傷、脳血管障害、その他と記載されている。高次脳機能障害の症状は多種多様で、記憶・注意力の低下、言語障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害などが一般的で、脳の損傷箇所や程度によって大きく異なる。また、感情や行動の抑制力が

低下するなどの精神・心理的症状も現れ、正しい判断ができなくなる症例もあり社会問題となっている。特に前頭葉に起因する症状は、専門家による神経心理テストにより診断する必要があり、診断に苦慮することが多いことが報告されている。本疾患においては、これまでに前頭葉内側面の神経細胞の脱落が SPECT を用いた解析で示唆され(Neurol Med Chir (Tokyo). 2012)、また成人例で Stroke の既往のない症例においても 23%に神経心理学的検査で異常を認めたとの報告がある(Neurosurgery. 2012)。しかし、いずれも少数例での報告であり、まとまった症例数の解析ではない。また、精神障害者保健福祉手帳の取得には原則として脳器質性障害を示す画像診断が必要であり、新たな画像診断法の確立は社会的にも急務である。そこでこの度、日本全国で、これまでの conventional な画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能に focus した神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study(Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が計画された。登録証例数は参加施設に対する症例予備調査に基づき 60 症例(小児発症 30 例、成人発症 30 例)とした。

E. 結論

もやもや病における前頭葉機能に focus した神経心理学的検査と Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study(Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が現在進行中である。

F. 文献

- 1) Takagi Y, Miyamoto S; COSMO-Japan Study Group. Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study): Study Protocol. Neurol Med Chir (Tokyo). 2015 Mar 15;55(3):199-203
- 2) Funaki T, Fushimi Y, Takahashi JC, Takagi Y, Araki Y, Yoshida K, Kikuchi T, Miyamoto S. Visualization of Periventricular Collaterals in Moyamoya Disease with Flow-sensitive Black-blood Magnetic Resonance Angiography: Preliminary Experience. Neurol Med Chir (Tokyo). 2015 Mar 15;55(3):204-9
- 3) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhara T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications. J Neurosurg. 2015 Feb;122(2):400-7
- 4) Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Murai T, Miyamoto S. Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Aug;23(7):1789-94
- 5) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Sano N, Miyamoto S. Incidence of late cerebrovascular events after direct bypass among children with moyamoya disease: a descriptive longitudinal study at a

single center. Acta Neurochir (Wien).
2014 Mar;156(3):551-9

- 6) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Miyamoto S. Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease. J Neurosurg Pediatr. 2013 Dec;12(6):626-32
- 7) Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Miyamoto S. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. Cerebrovasc Dis. 2013;36(2):155-7

G. 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

国立循環器病研究センター脳神経外科¹
京都大学医学研究科脳神経外科²

高橋 淳¹、舟木健史²、宮本 享²

研究要旨

JAM Trial は出血発症もやもや病に対する直接バイパス手術の再出血予防効果を明らかにするための無作為割り付け試験であり、2014 年に成果が報告された。これによると、Primary endpoint、secondary endpoint のいずれの発生率も手術群で有意に抑えられた。もやもや病に関する初の randomized controlled trial により、直接バイパスが再出血予防効果を持つ可能性が強く示唆された。

本研究では「自然歴や手術効果が出血部位（前方群・後方群）により異なる」という研究開始前の仮説に基づいて出血部位による層別割り付けが行われたが、同仮説を検証するためのサブグループ解析が二次報告として行われた。これによると、後方出血群は前方出血群に比べ非手術群での予後が有意に不良であり、後方出血群で有意に手術効果が高いことが明らかとなった。本研究成果は、治療効果のより高い患者集団を今後同定する一助となり得る。

A. 研究目的

- (1) 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。
- (2) 出血部位による出血性もやもや病の自然歴や手術効果の違いを明らかにする。

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、保存的治療のみの「非手術群」と STA-MCA anastomosis を実施する「手術群」への randomization を行う。出血部位により前方循環出血群（A 群）、後方循環出血群（P 群）に分類、層別割り付けを行うことで手術群・非手術群間の出血部位の偏りを排除する。

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 primary endpoint、再出血発作単独が secondary endpoint である。目標症例数は 80 例（平成 18 年 1 月症例数見直し：手術群、非手術群各 40 例）とする。

C. 研究結果

1. 主要結果

平成 13 年 1 月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 22 施設。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 例である。

平成 25 年 6 月に最終症例登録から 5 年が経過、全症例の観察期間が終了した。手術群 6 例 (3.2%/年)、非手術群 13 例 (8.2%/年) に primary endpoint に該当するイベントが発生した。再出血の発生 (secondary endpoint) は手術群 5 例 (2.7%/年)、非手術群 12 例 (7.6%/年) であった。

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 endpoint 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

手術群、非手術群で患者の年齢、性別、併存全身合併症、過去の神経学的イベント、出血様式や部位に有意差はなかった。

Primary endpoint

手術群 : 0.032/patient-year

非手術群 : 0.082/ patient-year

(a)Log rank 検定 p=0.048

(b)Cox regression analysis

手術群の Hazard ratio (HR)

0.391 (95%CI: 0.148-1.029, p=0.057)

Secondary endpoint (再出血)

手術群 : 0.027/patient-year

非手術群 : 0.076/patient-year

(a)Log rank 検定 p=0.048

(b)Cox regression analysis

手術群の HR

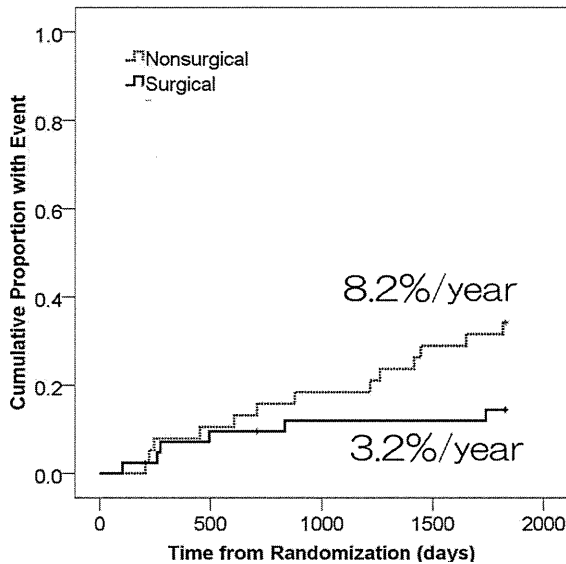
0.355 (95%CI: 0.125-1.009, p=0.052)

Primary endpoint, secondary endpoint に

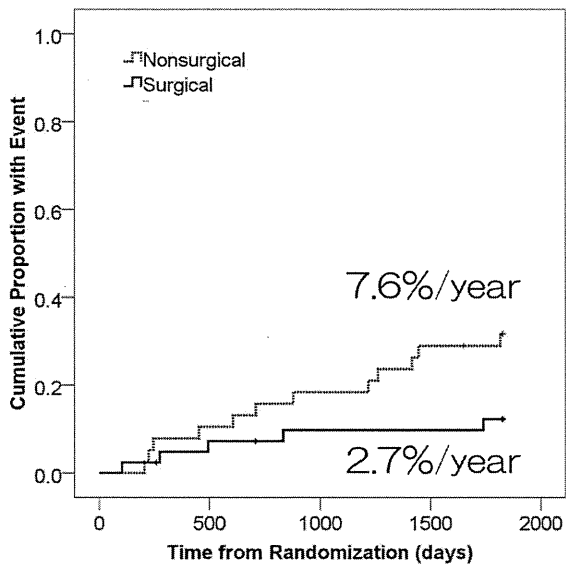
関する Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

図 1 Kaplan-Meier 曲線

Primary endpoint



Secondary endpoint



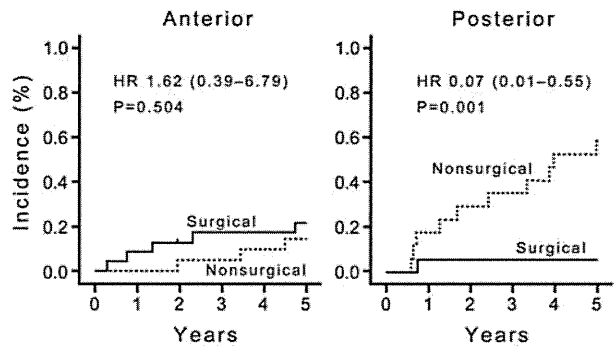
3. サブグループ解析

(1) 出血部位による手術効果の差異

P 群における HR(primary endpoint) は 0.07 (95%CI:0.01-0.55) であり、手術群で有意に予後が良好であるのに対し、A 群における HR は 1.62 (95%CI:0.39-6.79) であり、有意な手術効果は認められなかった (図 2)。交互作用検定では A・P 群間で手術効果が

質的・量的に有意に異なることが示された (P=0.013)。

図 2 サブグループ解析 (primary endpoint)



(2) 出血部位による非手術群予後の差異

非手術群 38 例のみを対象として A・P 群間での予後の違いを検討した。

Primary endpoint:

Log rank P=0.003

P 群の HR: 5.83 (95%CI 1.60-21.27)

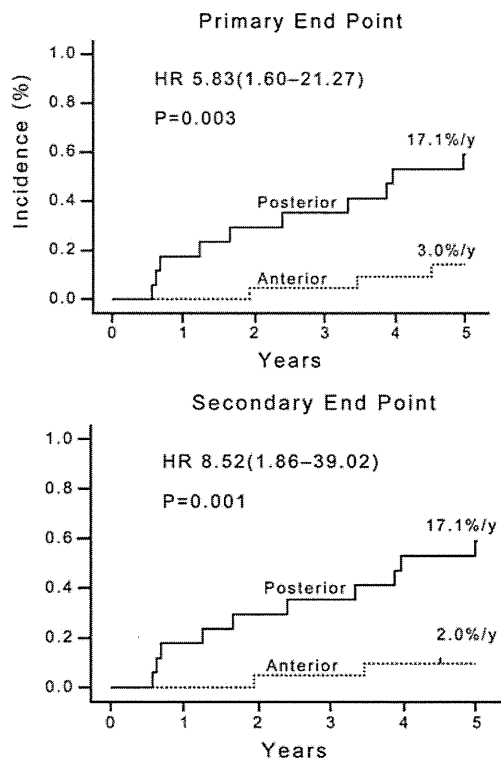
Secondary endpoint:

Log rank P=0.001

P 群の HR: 8.52 (95%CI 1.89-39.02)

であり、両 endpoint とも P 群で発生率が有意に高かった (図 3)。

図 3. 非手術群における Kaplan-Meier 曲線



D. 考察

サブグループ解析で得られたA群・P群の差異は、もやもや病における出血責任血管の脆弱性が解剖学的要因により異なることを反映している可能性がある。本解析結果は、後方出血群は再出血の高リスク群かつ、手術による再出血予防効果がより高い群であることを示唆しており、バイパスによる治療効果がより高い集団を同定する今後の一助となり得ると思われる。出血責任血管による予後の差異やバイパス手術による出血予防機序の更なる解明のために、更なる解析が望まれる。

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、統計学的に境界域ながら、直接バイパスの再出血予防効果が示された。二次解析結果からは、後方出血群は自然予後不良かつ手術効果の高いサブグループである可能性が示唆された。

文献

Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC; JAM Trial Investigators. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke. 2014 May;45(5):1415-21

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[症例登録22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、奈良県立医科大学附属病院、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

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

富山大学 脳神経外科
黒田 敏

研究要旨

平成 26 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て 3 年目を迎えた。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 3 年間で 80 例あまりが登録されている。

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、脳血管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

さなかつ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管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[3]。

B. 研究方法

本研究は前方視的な非介入型の多施設共同研究である。本研究が開始された当初の主任研究者は橋本信夫（国立循環器病研究センター理事長・総長）で、今年度から宝金清博（北海道大学脳神経外科）に引き継がれている。画像判定委員は小笠原邦昭（岩手医科大学）、飯原弘