

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 37: 321-337, 2009.

- (2) Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis, 2012. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 52, 245-66.
- (3) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al. 2011. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J. Hum. Genet.* 56, 34-40.
- (4) Liu W, Morito D, Takashima S, et al. 2011. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One*. 6, e22542.
- (5) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, et al. 2014. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: Results of the Japan Adult Moyamoya trial. *Stroke* 45, 1415-1421.
- (6) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, et al. 2016. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* 47:37-43.
- (7) Miyatake S, Miyake N, Touho H, et al. 2012. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 78, 803-10.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 27 年度発表論文（東北大学）

1. Fujimura M, Niizuma K, Endo H, Sato K, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Quantitative analysis of early postoperative cerebral blood flow contributes to the prediction and diagnosis of cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery for moyamoya disease. *Neurol. Res.* 2015;37: 131-138.
2. Ito A, Fujimura M, Niizuma K, Kanoke A, Sakata H, Morita-Fujimura Y, Kikuchi A, Kure S, Tominaga T. Enhanced post-ischemic angiogenesis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res.* 2015;1594: 310-320.
3. Sakata H, Fujimura M, Mugikura S, Sato K, Tominaga T. Local vasogenic edema without cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015;24:e179-84.
4. Fujimura M, Tominaga T. Significance of cerebral blood flow analysis in the acute stage after revascularization surgery for moyamoya disease. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 2015;55: 775-781.
5. Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of moyamoya disease: International standard and regional differences. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 2015;55:189-193.
6. Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, Ito A, Sakata H, Sato-Maeda M, Morita-Fujimura Y, Kure S, and Tominaga T. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histological analysis in mice with the R4859K mutation of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res.* 2015;1624: 497-505.
7. Mugikura S, Fujimura M, Takahashi S. Cortical microvascularization and leptomeningeal collaterals in moyamoya disease. *Eur. Neurol.* 2015;73:351-352.

8. Sato-Maeda M, Fujimura M, Kanoke A, Morita-Fujimura Y, Niizuma K, Tominaga T. Transient middle cerebral artery occlusion in mice induces neuronal expression of RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res.* 2016;1630:50-55.
9. Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, Niizuma K, Sakata H, Kure S, Tominaga T. Genetics and biomarkers of moyamoya disease: Significance of RNF213 as a susceptibility gene. *J. Stroke* 2014;16:65-72.
10. Fujimura M, Tominaga T. Current status of revascularization surgery for moyamoya disease: Special consideration for its ‘internal carotid-external carotid (IC-EC) conversion’ as the physiological reorganization system. *Tohoku J. Exp. Med.* 2015;236:45-53.
11. Bang OY, Fujimura M, Kim SK. The pathophysiology of moyamoya disease: an update. *J. Stroke* 2016;18:12-20.
12. Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, Fujimura T, Kakizaki A, Ito A, Sakata H, Sato-Maeda M, Kure S, Tominaga T. Temporal profile of magnetic resonance angiography and decreased ratio of regulatory T cells after immunological adjuvant administration to mice lacking RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* (in press)
13. Rashad S, Fujimura M, Niizuma K, Endo H, Tominaga T. Long-term follow-up of pediatric Moyamoya disease treated by combined direct-indirect revascularization surgery: Single institute experience with surgical and perioperative management. *Neurosurg. Rev.* (in press)
14. 藤村幹、新妻邦泰、遠藤英徳、佐藤健一、井上敬、富永悌二. もやもや病に対する血行再建術後・過灌流に対するミノサイクリンを用いた周術期管理の現状と問題点. *脳卒中の外科* 2015;43: 136-140.
15. 藤村幹、富永悌二. 専門医に必要な基本的知識：もやもや病に対する治療方針. *脳神経外科* 2015;43: 559-567.
16. 藤村幹、吉田和道. 無症候性もやもや病への対応. *日本医事新報* 2015;4751:57.

17. 藤村幹、富永悌二. もやもや病に対する血行再建術における脳循環画像の意義. The Mt. Fuji Workshop on CVD 2015;33:85-88.
18. 藤村幹. もやもや病の病態解明と外科治療に関する研究. 東北医学雑誌 2015;127:33-36.
19. 藤村幹 : もやもや病. 脳神経外科学 改訂12版 太田富雄編、金芳堂、京都.  
2016:1061-1077.

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) 進捗状況と新規研究 片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)

京都大学 脳神経外科  
高木康志、峰晴楊平、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。また、本年度は新規研究 片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry) が計画された。

#### 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。また、新規研究の目的は片側性もやもや病における血管狭窄進行の頻度と、遺伝因子を含めたリスク要因を特定することである。

#### B. 研究方法

COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)

以下の全てを満たす患者を本研究の対象とする

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

- (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  $^{123}\text{I}$ -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  $^{123}\text{I}$ -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:  $[(\text{Diamox 負荷後 CBF} - \text{安静時 CBF}) / \text{安静時 CBF}] \times 100\%$

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  $^{123}\text{I}$ -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 リピート) 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。

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。

## MRI

MRI の撮像プロトコールは J-ADNI1/2 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

### 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。

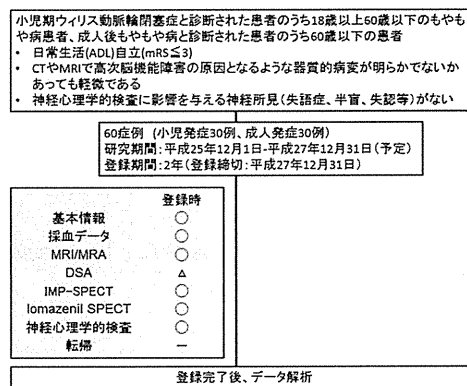
b) 神経心理検査

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。



Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)

1. 適格基準

1.1. 登録基準

- 1) SURPA Japan Registry 参加施設を受診した患者で、厚生労働省診断基準で片側もやもや病と診断された患者
- 2) 成人患者については、本人または家族の同意、未成年患者については、保護者の同意が得られること
- 3) 共同研究機関に登録された施設の症例であること (施設名は別途記載)

1.2. 除外基準

画像・イベント評価委員会で片側もやもや病でないと判断された場合は除外する

2. 患者登録

2.1. 同意取得

各参加施設にて、文書で(参考資料:同意書)該当患者から同意取得を行う。意識障害などの理由で本人から同意取得が困難な場合、家族からの同意を得る。20歳未満の未成年については、保護者の同意を得る。

3. 評価項目の定義

下記の評価項目は、各施設における臨床判断で決定されるが、データクリーニングの際に、研究主任施設から疑問点が生じた場合には、



イベント評価委員会での評価・判定後に確定されるものとする。すべての症例の画像上の進行の有無、診断に苦慮する症例については、後述の画像・イベント評価委員（16. 研究組織を参照）の合議で確定する。

### 3.1. 主要評価項目

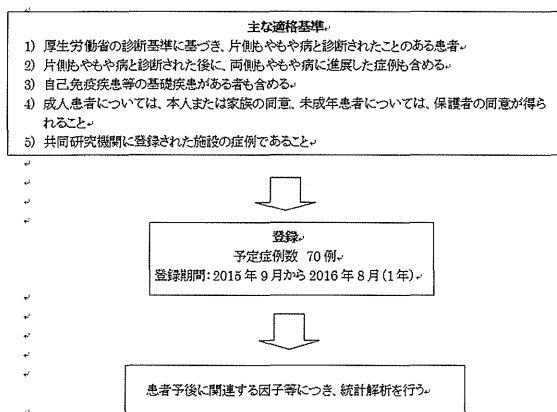
- 両側もやもや病への進行

### 3.2. 副次評価項目

- 画像上の同側（片側もやもや病罹患側）の血管狭窄進行
- 画像上の対側（片側もやもや病罹患側）の血管狭窄進行
- 脳卒中の発症（一過性脳虚血発作を含む）

### 3.3. 画像・イベント評価

- 片側もやもや病の確定診断と適格の判断、画像上の進行の有無については、画像を事務局に集めて画像・イベント評価委員で再評価を行う。



## C. 研究結果

COSMO-JAPAN study は平成 28 年 3 月 31 日現在、28 症例の登録がある。今後、症例の蓄積を予定している。また、SUPRA Japan Registry は参加施設での倫理委員会申請中である。

## 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。

また、SURPA Japan Registry の目的は、片側もやもや病における血管狭窄進行の頻度と、遺伝因子を含めたリスク要因を特定することである。血管狭窄の進展が予測できれば、早期診断と早期治療が可能になると期待される。また、進行を確認するための適切な MRI 検査の頻度が明確になり、MRI スクリーニングにかかる費用を軽減しうる。また、進行低リスク者の精神的な負担を軽減する効果も期待できる。

#### 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。また、新規研究 片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)が計画されている。

#### F. 文献

- 1) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke. 2016 Jan;47(1):37-43.
- 2) Fushimi Y, Okada T, Takagi Y, Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K. Voxel Based Analysis of Surgical Revascularization for Moyamoya Disease: Pre- and Postoperative SPECT Studies. PLoS One. 2016 Feb 11;11(2):e0148925.
- 3) Funaki T, Takahashi JC, Yoshida K, Takagi Y, Fushimi Y, Kikuchi T, Mineharu Y, Okada T, Morimoto T, Miyamoto S. Periventricular anastomosis in moyamoya disease: detecting fragile collateral vessels with MR angiography. J Neurosurg. 2015 Nov 27:1-7.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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

## もやもや病における抗血小板薬の有用性について

慶應義塾大学 医学部 神経内科

大木宏一，高橋慎一，鈴木則宏

### 研究要旨

もやもや病における抗血小板薬の有用性に関しては明らかなエビデンスはなく，今後その有用性を検討することはもやもや病診療において重要であると考えられる．本年度は，もやもや病における抗血小板薬投与のエビデンスを構築することを目指し，その第一段階として，全国の脳卒中診療専門施設でのもやもや病に対する抗血小板薬の使用実態や使用方針を把握する調査を予定した．調査票の送付・回収と結果の解析は次年度に行う予定である．

### A. 研究目的及び背景

もやもや病の治療に関しては，近年発表された JAM trial 等の外科的治療に関するエビデンスが蓄積されつつあるが，内科的治療，特に抗血小板薬の投与に関しては明白なエビデンスがなく，その使用は各施設や診療科，そして担当医師の判断により行われているのが実状である．

レジストリー研究においても抗血小板薬の使用について項目が設けられている場合もあるが，それ自体に焦点をあてたものではないため，情報の質や量が不十分なことが多い．本研究班においても 2005 年度において，もやもや病データベースの情報を基に抗血小板薬の投与と中枢神経系イベントの発生を比較したが，

データベース情報だけではその 2 つの時間的因果関係が不明であり，「イベントが発生したために抗血小板薬を開始した」のか，「抗血小板薬を使用していたにもかかわらずイベントが発生した」のかを検討することができず，抗血小板薬の有効性を比較することはできなかった 1)．

翌 2006 年度では上述の点を回避するため，抗血小板薬の投与と中枢神経系イベントの発生の時間的因果関係がわかるような詳細なアンケート調査を施行したが，回答数が少なく明確なエビデンスは示すことができなかった 2)．

今後，もやもや病での抗血小板薬使用を焦点とした大規模前向き観察研究や介入研究が必要となると考えられるが，今回はその前段階として，全国の脳卒中診療専門施設におけるもや

もや病の治療方針に関するアンケート調査を行うことを検討した。

## B. 研究方法

対象施設は、悉皆性を保ちつつ脳卒中診療の専門性も考え、全国の「日本脳卒中学会認定研修教育病院」765施設とした。各施設に下記の項目を記載した質問票を郵送する予定である。

(次年度4月に郵送、その後回収、結果の解析を行う。これらの項目に対する回答に際しては、診療録閲覧の必要性が低く、倫理指針に照らし各施設において倫理申請を行う必要性はないと考えている。)

### 質問票内容

1. もやもや病診療の担当科（内科，外科等）
2. もやもや病の年間診療数（概数）
3. その中での抗血小板薬使用症例数（概数）
4. 下記の項目に関するその施設の治療方針
  - 虚血発症もやもや病症例での抗血小板薬使用の是非
  - 無症候性もやもや病症例での抗血小板薬使用の是非
  - 出血発症もやもや病でその後虚血発作を認めた場合の抗血小板薬使用の是非
  - 使用する抗血小板薬（または脳循環改善薬）の種類

## C. 結論

次年度においては、今回の使用実態調査の結果を解析し、今後の前向き研究のデザインを検討する予定である。

## D. 文献

1. 鈴木則宏，山口啓二，高橋一司，高尾昌樹，野川茂. 2005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. 厚生労働省・ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究（班長 橋本信夫）平成17年度総括・分担研究報告書. 2006:15-18.
2. 大木宏一，星野晴彦，鈴木則宏，野川茂，山口啓二. 2006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. 厚生労働省・ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究（班長 橋本信夫）平成18年度総括・分担研究報告書. 2007:19-25.

## E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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 27 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 4 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 4 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・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

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）である。画像判定委員会での判定は、省力化を目的にオンラインでの作業法を導入した。

平成 24 年 1 月以降、参加施設で新たに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。4 年間にわたって 200 例の症例を目標に登録を行ない、5 年間の経過観察を行なう予定である。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。12 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。

本研究における主要評価項目は「全ての脳梗塞および頭蓋内出血の 5 年間の発生割合」である。

副次的評価項目としては、

- 1) 以下の項目の 5 年間の発生割合
  - ① TIA
  - ② 無症候性脳梗塞の出現
  - ③ 病期の進行
  - ④ 無症候性出血病変の出現
  - ⑤ 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①～⑤のさらなる発生割合

参加施設は、北海道大学、中村記念病院、岩手医科大学、東北大学、東京女子医科大学、慶応義塾大学、東京歯科大学市川総合大学、東京医科歯科大学、千葉県循環器病センター、北里大学、名古屋市立大学、福井大学、京都大学、国立循環器病研究センター、大阪大学、長崎大学、東京大学、岡山大学、富山大学の計 20 施設であったが、今年度、九州大学脳神経外科（飯原弘二教授）を新たな参加施設として迎えた。また、当該症例の登録終了を平成 26 年 12 月 31 日から平成 27 年 12 月 31 日まで一年間延長

することが了承された。

### C. 研究結果

平成 24 年 1 月 1 日～平成 27 年 12 月 31 日の 4 年間に、全国の参加施設から計 109 例の登録がなされた。これまでに 8 例が一過性脳虚血発作を経験しているほか、3 例が頭蓋内出血をきたしている。

本研究の進捗状況を参加施設に周知するとともに症例登録を促進する目的で、日本脳神経外科学会の機関誌「Neurol Med Chir (Tokyo)」に本研究の背景、目的、方法、研究デザインなどを報告した[4]。また、本研究の周知を目的に、富山大学脳神経外科のホームページ、および、Facebook ページにも本研究の概要を掲載した。

### D. 考察

本研究によって無症候性もやもや病の自然経過が明らかになることが期待される。

また、今後は「無症候性」もやもや病の用語についても検討が必要である。もし、本当に「無症候性」もやもや病に年間 3%以上もの脳卒中発症リスクが存在するとすれば、それは年間 1%未満の破裂リスクを有するとされる「未破裂」脳動脈瘤よりも明らかに発症リスクが高い疾患である。患者さんへの説明に用いる際は、「無症候性」もやもや病というよりも「未発症型」もやもや病と呼称すべきなのかもしれない。今後、広く議論すべき問題であろう。

### E. 結論

無症候性もやもや病を対象とした多施設共同研究(AMORE)について本年度の活動を中心に報告した。

### F. 文献

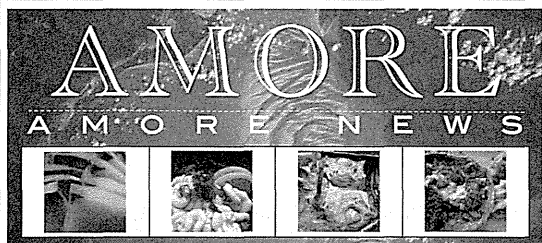
1. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki

- 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管再建術—2例報告。脳外 38:825-830, 2010
  3. AMORE Study Group：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。脳卒中の外科41:235-239, 2013
  4. Kuroda S, AMORE Study Group: Asymptomatic moyamoya disease – literature review and ongoing AMORE study. Neurol Med Chir (Tokyo) 55:194-198, 2015

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし





**AMORE NEWS VOL.3をお届けします！**

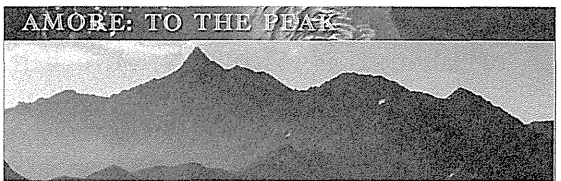
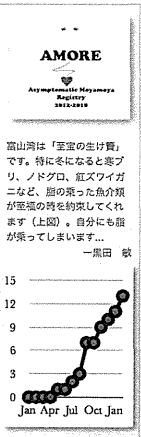
AMORE研究の症例登録が13例となりました！今後とも先生方のご協力をよろしく願いたします！

AMORE研究では先生方に大変お世話になっております。あらためて感謝申し上げます。昨年1月にAMORE研究が本格的に開始となったから1年が過ぎました。昨年5月に第一号が正式に登録されたのち、先生方のおかげでほぼ毎月のペースで症例が登録され始めております。昨年10月に「AMORE NEWS Vol. 2」を発刊したのちも慶応大学神経内科（伊藤義彰先生、高橋慎一先生、鈴木和宏先生）、東京大学脳神経外科（宮脇 哲先生、今井英明先生、岡藤延人先生）から1例ずつ、中村記念病院（本庄雄輔先生、大里俊明先生）から2例が正式登録されました（n=11）。今月に入ってから、北里大学脳神経外科（佐藤公俊先生）、京都大学脳神経外科（白田和道先生、宮本 孝先生）から1例ずつ登録がなされました（n=13）。日常のお忙しい診療・研究の中、ご協力いただいたき本報にありがとうございます！

先生方からお送りいただいた登録用のデータは、画像判定委員（小笠原和昭先生、坂原弘二先生、菊田健一郎先生、栗田 勉）にお送りして、File Makerを使用したオンライン判定作業を開始しております。われわれ事務局も、ようやく徐々に慣れてきたのが現状であります。

先生方におかれましては、日々の診療や研究でご多忙とは存じますが、該当する患者さんがいらっしゃった際には、本研究へのご登録をお願いしております。また、先日来、ご依頼申し上げておりますように、先生方の関連病院にもこのAMORE研究についてご周知いただき、症例登録の促進をお願いできれば幸いです。

来たる3月21日（月）13:30~14:00、ザ・プリンスさくらタワー東京を隔「IN15」にて、AMORE研究の連絡会議を開催させていただきますので、万障お取り合わせの上、ご出席のほど、よろしくお願いたします。



**AMORE Case Study**

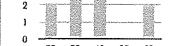
本年1月までに本登録していただいた10例の臨床像を簡単にまとめてみました。ご参考になれば幸いです。

【もやもや病の家族歴】  
あり 2  
なし 8  
【日常生活自立度】  
mRS 0 10

【性別】  
男性2例、女性8例

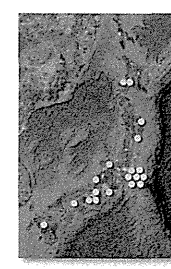


【年齢】  
25~64歳



【確定診断のきっかけ】

- 家族内発症のスクリーニング 1
- 顔面外傷 1
- めまい感 2
- 頭痛 5
- 顔ドッグ 1
- その他 2



**Recent Article To Be Read...**

- Kim JM et al. High-resolution MR technique can distinguish moyamoya disease from atherosclerotic occlusion. *Neurology* 80: 775-776, 2013
- Goetti R et al. Arterial spin labeling MRI for assessment of cerebral perfusion in children with moyamoya disease: Comparison with dynamic susceptibility contrast MRI. *Neuroradiology* 2013 Feb 13
- Kosa M et al. Moyamoya syndrome associated with neurofibromatosis type 1: perioperative and long-term outcome after surgical revascularization. *J Neurosurg Pediatr* 2013 Feb 1
- Hwang JW et al. Predictive factors of symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult patients with moyamoya disease. *Br J Anaesth* 2012 Dec 28

AMORE研究参加施設（登録症例数）	東京大学脳神経外科 [n=1]	国立循環器病研究センター脳神経外科 [n=2]
北海道大学脳神経外科 [n=1]	千葉県循環器病センター脳神経外科 [n=1]	岡山大学脳神経外科 [n=2]
中村記念病院脳神経外科 [n=2]	北里大学脳神経外科 [n=1]	茨城大学脳神経外科 [n=1]
岩手医科大学脳神経外科	名古屋市立大学脳神経外科	
東北大学脳神経外科	富山大学脳神経外科	
東京女子医科大学脳神経外科	福井大学脳神経外科 [n=2]	19施設、本登録 11例、仮登録 2例 (2013.02.25 現在)
東京医科歯科大学脳神経外科	京都大学脳神経外科 [n=1]	
慶応義塾大学神経内科 [n=1]	大阪大学神経内科	
東京医科大学川村総合病院神経内科		

平成 27 年度発表論文 (富山大学)

1. Kuroda S, AMORE Study Group: Asymptomatic moyamoya disease – literature review and ongoing AMORE study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55:194-198, 2015
2. Hayashi T, Akioka N, Kashiwazaki D, Kuwayama N, Kuroda S: Ischemic stroke in pediatric moyamoya disease associated with immune thrombocytopenia – A case report. *Childs Nerv Syst* 31:991-996, 2015
3. Uchino H, Ito M, Fujima N, Kazumata K, Yamazaki K, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K: A novel application of four-dimensional magnetic resonance angiography using an arterial spin labeling technique for noninvasive diagnosis of moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 137:105-111, 2015
4. Kuroda S, Kashiwazaki D, Akioka N, Koh M, Hori M, Nishikata M, Umemura K, Horie Y, Noguchi K, Kuwayama N: Specific shrinkage of carotid fork in moyamoya disease – A novel key finding for diagnosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55:796-804, 2015
5. Yamada S, Oki K, Itoh Y, Kuroda S, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Hashimoto N, Suzuki N, on behalf of the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease): Effect of surgery and antiplatelet therapy in 10-year follow-up from the registry study of Research Committee on Moyamoya Disease in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25:340-349, 2016
6. Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S: Significance of the hemorrhagic site for recurrent bleeding – A prespecified analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* 47:37-43, 2016
7. Uchino H, Kim JH, Fujima N, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K: Synergistic interactions between direct and indirect bypasses in combined procedures: The significance of indirect bypasses in moyamoya disease. *Neurosurgery* 2016 Jan 22 [Epub ahead of print]
8. Yamamoto S, Koh M, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S: Is quasi-moyamoya disease a uniform disease entity? A 3D-CISS imaging study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (*in press*)

9. 黒田 敏：もやもや病のバイパス術。森田明夫（編）「バイパス術のすべて  
一次世代への技術の継承」メジカルビュー社、pp58-69, 2015
10. 黒田 敏：もやもや病に対する脳血行再建術の手術手技—STA-MCA  
anastomosis + EDMAPS。脳卒中の外科 (*in press*)

## 家族性モヤモヤ病の遺伝解析

京都大学大学院医学研究科・環境衛生学分野  
小泉 昭夫

### 研究要旨

*RNF213* 遺伝子 p.R4810K は東アジアにおけるもやもや病感受性多型であることが多くの報告により示されている。欧米人口集団には p.R4810K は存在しないが、p.R4810K 以外の *RNF213* rare variant が欧米人もやもや病患者に見出されることが多くの研究で報告されている。本年度はチェコスロバキアにおけるもやもや病患者（3家系4名）を対象に *RNF213* 遺伝子配列決定を行い、4つの rare variant を同定した。

### A. 研究目的

東アジアにおけるもやもや病の感受性多型である *RNF213* 遺伝子 p.R4810K は、2011年の同定以降、東アジア人を対象とした多くの研究でもやもや病との強い相関が確かめられている。欧米人口集団には p.R4810K が存在しないことが明らかとなっているが、近年の研究により、欧米のもやもや病患者に p.R4810K 以外の多くの *RNF213* rare SNP が見出されることが報告されている。本年度はチェコスロバキアにおけるもやもや病患者の *RNF213* 遺伝子配列決定を行い、4つの rare SNP を同定した。

### B. 研究方法

チェコスロバキアのもやもや病患者3家系4名に研究参加への同意を得た。末梢血からゲノムDNAを抽出した後、ダイレクトシーケンシングにより *RNF213* 遺伝子の coding exon の塩基配列決定を行った。

### C. 研究結果

塩基配列決定の結果、Family 1 の II-2 に新規変異 p.V4146A を見出した（図1）。p.V4146A は両親を含む非発症者の家族では認められず、

遺伝子マーカーによるハプロタイプ解析で血縁関係を確認したのち、De novo 変異であると結論付けた。Family 2 の II-1 は p.R4019C および p.E4042K の double mutation を有することが示された（図1）。p.E4042K は新規変異であり、p.R4019C は先行研究でアメリカ人（白人）もやもや病患者でも見出されている。さらにクローニングによる検討を行った結果、上記2変異は同一アレル上に存在することが示され、今回見出された p.R4019C は先行研究で single mutation として報告されたものとは異なる新規の変異であることが示された。Family 3 では家系内の2名（II-2、III-2）のもやもや病患者が p.W4677L を有することが示された（図1）。p.W4677L はヨーロッパにおいてアレル頻度1-2%で存在する rare SNP であり、家系内で不完全分離を示している。

### D. 結論

本研究により、ヨーロッパ人のもやもや病患者においても *RNF213* rare variant が一定程度存在することが示され、*RNF213* 遺伝子検査が東アジア人に限らずもやもや病患者の正確な診断に有用である可能性が示唆された。