

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3月24日の約3年間に、全国の参加施設から計81例の登録がなされた。これまでに2例が一過性脳虚血発作を経験しているほか、1例が頭蓋内出血をきたして死亡している。

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、今年度は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、昨年度に引き続いて、定期的に『AMORE NEWS』を発刊して参加施設に配信した。これまでに平成24年8月・10月、平成25年2月・7月・11月、平成26年3月・10月の計7回にわたって発刊した。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行再建術—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！

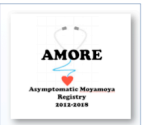
AMORE研究の症例登録が**13例**となりました！今後とも先生方のご協力をよろしく願っています！

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てから1年が過ぎました。昨年5月に第一例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、鈴木則宏先生）、東京大学脳神経外科（吉藤 哲先生、今井英明先生、斎藤延人先生）から1例ずつ、中村記念病院（本田肇雄先生、大車俊明先生）から2例が正式に登録されました（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（吉田和道先生、宮本 享先生）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、ご協力いただいた登録時のデータは、画像判定委員（小笠原邦昭先生、飯原弘二先生、菊田健一郎先生、黒田 敏）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。

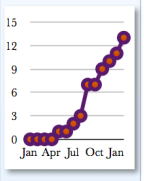


先生方におかれましては、日々の診療や研究でご多忙とは存じますが、該当する患者さんがいらっしゃった際には、本研究へのご登録を切にお願いする次第です。また、先日来、ご依頼申し上げておりますように、先生方の関連病院にもこのAMORE研究についてご周知いただき、症例登録の促進をお願いできれば幸いです。

来たる3月21日(水) 13:30~14:00、ザ・プリンスさくらタワー東京2階「N1.N5」にて、AMORE研究の連絡会議を開催させていただきますので、万障お繰り合わせの上、ご出席のほど、よろしく願います。



富山湾は「空の生け簀」です。特に冬になると寒ブリ、メドコロ、紅ズワイガニなど、脂の乗った魚介類が空堀の味を約束してくれます(上記)。自分にも脂が乗ってしまいます...
—黒田 敏



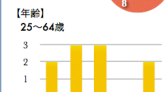
AMORE Case Study

本年1月までに本登録していた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



- 【確定診断のきっかけ】
- 脳系内発症のスクリーニング 1
 - 脳部外傷 1
 - めまい感 2
 - 頭痛 5
 - 脳ドック 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
- Goenli 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
- Koss 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 Anesth* 2012 Dec 28

AMORE研究参加施設 (登録症例数)

- | | | |
|------------------------|---------------------|-------------------------|
| 北海道大学脳神経外科 (n=1) | 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) |
| 千葉県循環器病センター脳神経外科 (n=1) | 京都府立医科大学脳神経外科 (n=1) | 岡山大学脳神経外科 (n=1) |
| 中村記念病院脳神経外科 (n=2) | 北里大学脳神経外科 (n=1) | 東海大学脳神経外科 (n=1) |
| 岩手医科大学脳神経外科 | 名古屋大学脳神経外科 | |
| 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) | |
| 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 | |
| 東京歯科大学市川総合病院神経内科 | | |
- 19施設、本登録 11例、仮登録 2例 (2013.02.25 現在)