

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 30 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 7 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、4 年間に登録された 109 例を注意深く経過観察中である。

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, 4]。

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、平成 27 年度からは宝金清博（北海道大学脳神経外科）に引き継がれている。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、九州大学である。

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。平成31年3月現在、これまでに6例が頭蓋内出血をきたしたほか、10例11側が一過性脳虚血発作、2例が無症候性の病期進行を経験している。今後、全症例の5年間の予後が判明した時点で最終結果を報告する予定である。

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とともに、将来、無症候性もやもや病の治療指針を確立する際にきわめて重要な基礎資料になることが期待される。

E. 結論

2020年12月31日まで全ての症例を5年間経過観察する予定である。この時点で学会や英文誌に結果を報告して、今後の無症候性もやもや病におけるリスク評価スコアの確立、治療指針の策定に発展させる予定である。

F. 研究発表

論文発表

1. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S on behalf of the JAM Trial Investigators: High rebleeding risk associated with choroidal collaterals – Analysis of nonsurgical cohort in Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2018 Mar 2:1-8 [Epub ahead of print]
2. Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J: Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nat Rev Neurol* 14:237-250, 2018
3. Yamamoto S, Hori S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S: Longitudinal anterior to posterior shift of collateral channels in moyamoya disease – An implication for its hemorrhagic onset. *J Neurosurg* 2018 Mar 23:1-7 [Epub ahead of print]
4. Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Takeuchi S, Tomata Y, Tominaga T, Miyamoto S on behalf of the JAM Trial Investigators: Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in

- hemorrhagic-type moyamoya disease – Case control study of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2018 May 4:1-7 [Epub ahead of print]
5. Hori S, Kashiwazaki D, Yamamoto S, Acker G, Czabanka M, Akioka N, Kuwayama N, Vajkoczy P, Kuroda S: Impact of interethnic difference of collateral angioarchitectures on prevalence of hemorrhagic stroke in moyamoya disease. *Neurosurgery* 2018 Jun 8 [Epub ahead of print]
 6. Kamo T, Uchino H, Saito H, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S: Persistent primitive olfactory artery as novel collateral channel to anterior cerebral artery in moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28:392-398, 2019
 7. Russin JJ, Dehdashti AR, Vajkoczy P, Kuroda S, Mao Y: Introduction. The unrealized gain of cerebral revascularization. *Neurosurg Focus*. 2019 Feb 1;46(2):E1. doi: 10.3171/2018.11.FOCUS18620
 8. Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S: Progressive shrinkage of involved arteries in parallel to disease progression in moyamoya disease. *World Neurosurgery* 122:e253-e261, 2019
 9. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S, JAM Trial Investigators: Effect of choroidal collateral vessels on de novo hemorrhage in moyamoya disease: analysis of nonhemorrhagic hemispheres in the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2019 Feb 1; 46(2) E1 [Epub ahead of print]
 10. Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S: Senosis severity-dependent shrinkage of posterior cerebral artery in moyamoya disease. *World Neurosurg* 2019 Mar 4 [Epub ahead of print]
 11. Uchino H, Kashiwazaki D, Akioka N, Koh M, Kuwayama N, Houkin K, Kuroda S: Strategy and effect of repeat bypass surgery for anterior/posterior circulation in refractory moyamoya disease. *J Neurosurg (in press)*

学会発表

1. Kuroda S. History and perspective of bypass surgery for Moyamoya disease. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Educational Course, 2018 Apr 19-21, Moscow.
2. Kuroda S, Nakayama N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kazumata K, Kuwayama N, Houkin K. Long-term (5-20 years) outcome after STA-MCA anastomosis and ultimate indirect bypass for moyamoya disease. 4th European Stroke Organisation Conference (ESOC 2018), 2018 May 16-18, Sweden.
3. Kuroda S, Nakayama N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kazumata K, Kuwayama N, Houkin K. Long-term outcome up to 20 years after STA-MCA anastomosis and ultimate indirect bypass for moyamoya disease. 5th International Moyamoya Meeting. 2018 Jul 13-14, Seoul
4. 黒田 敏、もやもや病の病態・診断・治療の現況と展望、第 21 回日本臨床脳神経外科学会、2018 7.14-15、金沢市
5. 黒田 敏、寶金清博. 無症候性もやもや病の自然歴—AMORE 研究の中間解析、第 44 回日本脳卒中学会学術集会、2019 3.21-23、横浜市

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし