

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

令和元年度は、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8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、40%で脳循環動態の異常が、20%で脳梗塞が存在していること、加齢とともに病期が進行すること、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、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、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。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、脳血行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行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。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。

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）そして令和元年からは宮本 享（京都大学脳神経外科）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した。4年間にわたって200例の

症例を目標に登録を行なった。当初は5年間の経過観察を行なう予定であったが、その後10年間の経過観察に変更した。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している。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して、経過観察中である。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

TIA

無症候性脳梗塞の出現

病期の進行

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①～⑤のさらなる発生割合

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。令和2年1月31日現在、109例のうち4例が転居などで脱落しているが、105例の経過観察が継続されている。これまでの平均53.8ヶ月間に脳卒中7例、TIA1例、無症候の病期進行2例が確認されている。現時点でのイベント発生リスクは脳卒中が年間1.5%、脳卒中+TIAが年間3.6%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

今後はまず全症例の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。

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. 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
2. 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
3. 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
4. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Muiyamoto 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]
5. 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]
6. 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* 2019 May 31:1-11. doi: 10.3171/2019.3.JNS181979. [Epub ahead of print]
 7. Yamamoto S, Fukaki K, Fujimura M, Takahashi JC, Uchino H, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kuroda S: Development of hemorrhagic-prone anastomoses in asymptomatic moyamoya disease – A comparative study with Japan Adult Moyamoya Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28:104328, 2019
 8. Uchino H, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S: Using postoperative remodeling of donor arteries on MR angiography to predict development of surgical collaterals in moyamoya disease. *J Neurosurg* 2019 Nov 8: 1-9 [Epub ahead of print]
 9. Kuroda S: General principles of indirect bypass surgery. Vajkoczy P (ed) *Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy – Tricks of the Trade*. Thieme, Stuttgart, Germany, pp14-19, 2019
 10. Kuroda S: STA-MCA Bypass and EDMAPS. Vajkoczy P (ed) *Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy – Tricks of the Trade*. Thieme, Stuttgart, Germany, pp116-125, 2019
 11. Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K: Crossed cerebellar diaschisis as an indicator of severe cerebral hyperperfusion after direct bypass for moyamoya disease. *Neurosurg Rev* 2020 Feb 9 [Epub ahead of print]
 12. Kuroda S, Nalayama N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Hori E, Akioka N, Houkin K, Kuwayama N: Late (5-20 years) Outcome after STA-MCA anastomosis and encephalo-duro-myo-arterio-pericranial synangiosis (EDMAPS) in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 2020 March 13 [Epub ahead of print]
 13. Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S, on behalf of the JAM Trial Investigators: Impact of cortical hemodynamic failure on subsequent bleeding attacks and preventive effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2020 March 13 [Epub ahead of print]
 14. Hayashi T, Yamamoto S, Hamashima T, Mori H, Sasahara M, Kuroda S: Critical role of platelet-derived factor- α in angiogenesis after indirect bypass in murine moyamoya disease model. *J Neurosurg (in press)*

学会発表

1. Kuroda S. Bypass surgery for moyamoya disease. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Educational Course in conjunction with INCONESON , 2019 Apr 4, Kathmandu.
2. 黒田 敏、AMORE Investigators .無症候性もやもや病～AMORE研究, 第28回日本脳ドック学会総会, 2019 6.21-22, 松江市.
3. Kuroda S. Long-term (5-20 years) outcome after bypass for moyamoya. Bypass 2020 - Anniversary Symposium. 2020 Jan 8-10, Zurich
4. Kuroda S. Repeat bypass surgery for contralateral ACA territory after combined bypass surgery in unilateral moyamoya disease

- report of two cases. Bypass 2020 -
Anniversary Symposium. 2020 Jan 8-10,
Zurich

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし