

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# ウィリス動脈輪閉塞症の診断・治療に 関する研究

The Research Committee on Spontaneous Occlusion of  
the Circle of Willis (Moyamoya Disease)

by

Science Research Grants of Ministry of Health, Labour  
and Welfare, Japan

平成 23-25 年度 総合研究報告書

平成 26 年 (2014 年) 5 月

主任研究者 橋 本 信 夫 国立

循環器病研究センター 理事長

# 目次

- I. 主任研究者 研究報告  
主任研究者 国立循環器病研究センター 橋本 信夫
- II. 平成 25 年度研究成果の刊行に関する一覧
- III. 研究班構成員名簿
- IV. 主要な成果

## 総括

### 主任研究者

国立循環器病研究センター 理事長

橋本 信夫

### 2013 年度 総括

#### まとめ

平成 25 年度は、もやもや病に関する新規研究である無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE) が進行している。また、Japan Adult Moyamoya trial (JAM trial) は 2001 年度から行われてきたがついに最終結果が報告された。そして、昨今社会問題となっている、高次脳機能障害に対する臨床研究についても Cognitive functional survey of Moyamoya (COSMO) JAPAN study が開始された。また、高齢者のもやもや病に対する MODEST 研究も開始されている。以上のように、これまで通り、日本のみならず世界において、この研究班がもやもや病の臨床および研究をリードしていくことが期待できる。

#### 平成 25 年度 研究成果

寶金らはこれまでとは別の新たな遺伝マーカーによるもやもや病の病因探索を行うことを計画した。従来の構造解析法で見いだされる染色体構造多型や繰り返し配列多型よりはミクロなゲノム構造多型で、DNA sequencing 法で見いだされる SNP よりはマクロなゲノム多型の遺伝子コピー数多型 (Copy Number Variation CNV) が、もやもや病の疾患ゲノムマーカーになりうるか検証する。富永らは 60 歳以上のもやもや病患者に対する血行再建術の治療成績を検証し、60 歳未満の患者と周術期合併症を含めた治療成績について比較検討した。

宮本らは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に、2001 年度から無作為振分け試験 (JAM trial) を行っている。平成 20 年 6 月に目標登録症例数 80 例 (手術群 42 例、非手術群 38 例) に到達し、新規登録を停止した。平成 25 年 4 月現在、手術群 6 例、非手術群 13 例が primary end point に達した (到達率: 手術群 3.2%/年、非手術群 8.2%/年)。多くの登録症例で登録から 5 年 (観察期間) を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは 1 例 (手術群) である。平成 25 年 6 月に全症例観察期間満了し、その結果を報告した。

鈴木らは 2003 年度から 2013 年度までのもやもや病データベースを集計し、解析を行った。2013 年度に新規登録された症例は 77 例であり、2003 年度から 2013 年度までの総計では、計 30 施設より 1348 症例が登録された。また既存登録症例で今年度調査期間内に診

察があり経過観察が行われている症例は、379 例（既存登録症例中 30%）であった。

もやもや病における高次脳機能障害例の画像診断法に関する多施設共同研究 COSMO-JAPAN study では、IMZ SPECT 統計画像に加えて脳血流 SPECT 統計画像の標準化が求められている。中川原らはそこで、脳血流 SPECT 定量画像解析のために開発された QSPECT 画像再構成ソフトを用いて脳血流 SPECT 統計画像解析のための NDB を作成し、平均画像や標準偏差 SD 画像に対して、空間解像度を統一するための画像フィルタ追加の影響や年齢階層別の影響について検討した。その結果、QSPECT 画像再構成により脳血流 SPECT 統計画像解析の標準化が可能と結論した。

小泉らはもやもや病の感受性多型として RNF213 遺伝子の p.R4810K を同定したが、病態に果たす役割は未解明な部分が多い。本年度は、もやもや病疾患 iPS 細胞を血管内皮細胞（iPSEC）に分化して解析を行い、p.R4810K を有するもやもや病患者由来の iPSEC で血管形成能が低下することを明らかにした。さらに、p.R4810K が有糸分裂異常を引き起こし、ゲノム不安定性を誘導することを証明した。

平成 25 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いる。

以上の様に、平成 24 年度の研究は進展した。今後、引き続いて重要な研究成果がこの研究班より報告されていくことが期待される。

## 2012 年度 総括

### まとめ

平成 24 年度は、もやもや病に関する新規研究である無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE) が開始された。また、Japan Adult Moyamoya trial (JAM trial) は 2001 年度から行われてきたがついに 2013 年 6 月に結果が出ることとなった。そして、昨今社会問題となっている、高次脳機能障害に対する臨床研究についても Cognitive functional survey of Moyamoya (COSMO) JAPAN study として開始する予定である。また、もやもや病における原因遺伝子であることが示唆されている RNF213 に関しては、この変異を持つ患者より採取した fibroblast より iPS 細胞を樹立することができた。以上のように、これまで通り、日本のみならず世界において、この研究班がもやもや病の臨床および研究をリードしていくことが期待できる。

平成 24 年度 研究成果 寶金らはもやもや病に対する血行再建術の周術期合併症に関して、自験 199 手術例の review と、すでに論文発表された high volume center からの治療成績を Systematic Review する形で、本治療の現状と周術期の問題点を探ることを計画した。自験例からはその発生要因を詳細に分析し、Systematic Review では世界的な治療実施状況と術式別の合併症頻度をメタ解析した。また、もやもや病患者から血行再建術前後に採血し、血管内皮前駆細胞 (endothelial progenitor cell, EPC) を測定した。成人、小児とも患者群の術前で EPC の有意な低下が示された。また術前後では EPC の低下がみられた。これらは病変部での EPC 消費亢進を示唆する所見と考えられると報告した。

富永らは 60 歳以上のもやもや病患者に対する血行再建術の治療成績を検証し、60 歳未満の患者と周術期合併症を含めた治療成績について比較検討した。

宮本らは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に、2001 年度から無作為振分け試験 (JAM trial) を行っている。平成 20 年 6 月に目標登録症例数 80 例 (手術群 42 例、非手術群 38 例) に到達し、新規登録を停止した。平成 25 年 4 月現在、手術群 6 例、非手術群 13 例が primary end point に達した (到達率: 手術群 3.2%/年、非手術群 8.2%/年)。多くの登録症例で登録から 5 年 (観察期間) を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは 1 例 (手術群) である。平成 25 年 6 月に全症例観察期間満了の予定であるとしている。

鈴木らは 2003 年度から 2012 年度までのモヤモヤ病データベースを集計し解析を行った。2003 年度～2012 年度までに、総登録施設 30 施設より、総計 1265 症例が登録された。2010 年 10 月 1 日から 2012 年 9 月 30 日までの 1 年間に新規登録された症例は 73 例となり、また同期間中に診察、あるいは画像検査によるフォローが行われた症例は、新規症例を含め 384 例 (総症例中 36%) であった。

今年度はデータベースを改訂し従来困難であった経時的なデータ解析を試み、データ移行が不十分な中での解析ではあるが興味深い結果を得ることができたとしている。

もやもや病における高次脳機能障害例の画像診断法に関する多施設共同研究 COSMO-JAPAN study では、IMZ SPECT 統計画像に加えて脳血流 SPECT 統計画像の標準化が求められている。中川原らはそこで、脳血流 SPECT 定量画像解析のために開発された QSPECT 画像再構成ソフトを用いて脳血流 SPECT 統計画像解析のための NDB を作成し、平均画像や標準偏差 SD 画像に対して、空間解像度を統一するための画像フィルタ追加の影響や年齢階層別の影響について検討した。その結果、QSPECT 画像再構成により脳血流 SPECT 統計画像解析の標準化が可能と結論した。

小泉らはもやもや病の感受性遺伝子として RNF213 を同定した。しかし RNF213 の生理的機能および疾患に果たす役割は未解明な部分が多い。本年度は、もやもや病に対する新規の試験管内疾患モデル開発を目的に、もやもや病患者より iPS 細胞の樹立と血管内皮細胞への分化を行った。また RNF213 の機能を明らかにするために、Rnf213 ノックアウトマウスを作成して糖尿病モデルマウスと交配を行い、Rnf213 欠損が糖尿病に与える影響について検討した。

平成 24 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 1 年間で 13 例が登録されている。

以上の様に、平成 24 年度の研究は進展した。今後、引き続いて重要な研究成果がこの研究班より報告されていくことが期待される。

## 2012 年度 総括

### まとめ

平成 23 年度は、もやもや病治療ガイドラインの英語版が日本脳神経外科学会の学会誌に採択され、5 月に Neurologia medico-chirurgica 誌に掲載された (Neurologia medico-chirurgica Vol. 52 (2012) No. 5)、日本発のこのガイドラインが、世界のもやもや病治療のエビデンスに基づいた標準化に役立つことが考えられる。また、当研究班が主催した Asian Neurosurgical Conference on Moyamoya disease が 2011 年 5 月に京都にて開催された。韓国、中国、台湾および日本からもやもや病の専門家が集まり最新の情報交換が行われた。また、新規研究である無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE) が開始された。以上のように、これまで通り、日本のみならず世界において、この研究班がもやもや病の臨床および研究をリードしていくことが期待できる。

### 平成 23 年度 研究成果

富永らはもやもや病に対する直接血行再建術における周術期管理指針の確立を目的に、積極的血压管理 (降圧) による症候性過灌流の予防を行ってきたが、降圧時の遠隔部脳虚血の潜在的リスクなどの問題点があることを報告してきた。今回血液脳関門透過性に関与するマトリックス分解酵素 MMP-9 の抑制効果・脳保護効果が知られているミノサイクリンを周術期に併用することにより、より重層的な過灌流予防・合併症回避戦略の構築を試み、報告した。

永田らは全国調査結果を解析し、もやもや病、片側型もやもや病および類もやもや病の患者数を推計し、有病率と発症率を算出した。もやもや病患者は 6670.9 人存在していると推計され、人口 10 万人あたりの有病率はもやもや病 5.22 人、片側型もやもや病 0.66 人、類もやもや病 0.34 人であり、発症率は人口 10 万人に対して 1 年間にもやもや病 1.13 人、片側型もやもや病 0.23 人、類もやもや病 0.11 人と算出し、報告した。

鈴木らは 2003 年度から 2011 年度までのモヤモヤ病データベースを集計し解析を行った。2003 年度～2011 年度までに、総登録施設 30 施設より、総計 1139 症例が登録された。2010 年 10 月 1 日から 2011 年 9 月 30 日までの 1 年間に新規登録された症例は 53 例となり、また同期中に診察、あるいは画像検査によるフォローが行われた症例は、新規症例を含め 295 例 (総症例中 32%) であり、この 295 例の解析からは、STA-MCA バイパス術後に梗塞・出血イベントが、術前に比較し大幅に減少する傾向することが確認された。今後、モヤモヤ病の診断基準の改訂にあわせ、本データベースにおける解析・調査事項の大幅な改訂を検討する予定であるとしている。

野川らはもやもや病の臨床症状としては、虚血性脳卒中あるいは脳出血による運動障害が多いが、「頭痛」(7.4%)あるいは「けいれん」(3.3%)といった本疾患に特異な症状で発症する患者もいるとして、本疾患の「けいれん発作」あるいは「不随意運動」の特徴 (種類、

誘因，持続時間)を，PubMed を用いて文献的に検討した．その結果，本疾患の不随意運動には，chorea, choreoathetosis, ballism(us)をはじめ数種類の表現型があり，誘因，持続時間は異なっており、また，短い持続時間の不随意運動は，TIA の亜型である“limb shaking”として捉えられていたと報告した。また今後，その発症機序や影響を及ぼす因子，治療方法に関して検討する必要があるとした。

北川らは甲状腺機能異常や抗甲状腺抗体陽性例の脳血管所見の特徴について検討した。脳血管造影検査または脳MRA検査を施行した患者のうち、頭蓋内脳血管閉塞・狭窄を認めた60歳未満の成人で甲状腺機能検査を施行している19例(もやもや病を除く)を対象として、脳血管の狭窄部やもやもや血管の有無と甲状腺機能・抗甲状腺抗体の関連を調べたところ、内頸動脈終末部の血管病変を有する例で抗甲状腺抗体陽性率が高かった。甲状腺機能異常と狭窄部位の明らかな関連はみられなかった。内頸動脈終末部病変に免疫学的機序が関与している可能性を報告した。

小泉らは、本年度は、感受性遺伝子の特定を行うとともに、日中韓での感受性遺伝子のキャリアの推定を行い、それに基づき患者の数を推定した。

寶金らはもやもや病患者から血行再建術前、術後における血液中の血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell, EPC)を測定した。EPCは患者群で低率の傾向がみられ、また血行再建術前後で比較すると、多くの症例で術後にEPCの低下がみられたと報告した。

黒田らは平成23年度は、無症候性もやもや病の治療指針を確立すべく、新たな介入型の多施設共同研究(Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE)を開始した。過去の当研究班での研究を前進させて、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としている。

菊田らはくも膜下出血で発症した、破裂脳動脈瘤合併もやもや病3症例の治療経験を報告した。動脈瘤が主幹動脈に存在した2例は、瘤内塞栓術により完全閉塞、穿通枝に動脈瘤を認めた他の1例は、保存的加療にて発症1年後に自然閉塞した。もやもや病に合併する動脈瘤は、その発生部位から、主幹動脈に発生する真性動脈瘤と、もやもや血管や穿通枝に発生する仮性動脈瘤に分かれる。前者では直達手術に比べて低侵襲である血管内治療が安全で効果的と考えられ、後者ではどちらの治療も困難な場合、保存的加療も一つの選択枝となりうると考察している。宮本らは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に、2001年度から無作為振分け試験(JAM trial)を行っている。平成20年6月に目標登録症例数80例(手術群42例、非手術群38例)に到達し、新規登録を停止した。平

成24年4月現在、手術群6例、非手術群13例がprimary end pointに達した(到達率:手術群3.2%/年、非手術群8.3%/年)。多くの登録症例で登録から5年(観察期間)を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは3例である。全症例が観察期間を満了するのは平成25年6月の予定である。

以上の様に、平成23年度の研究は進展した。今後、引き続いて重要な研究成果がこの研究



班より報告されていくことが期待される

### III. 研究班構成員名簿

研究者名	分担する研究項目	最終卒業校・卒業年次・学位及び専攻科目	所属研究機関及び現在の専門（研究実施場所）	所属研究機関における職名
橋本信夫	総括	京都大学医学部、昭和48年卒、医学博士、脳神経外科学	国立循環器病研究センター	総長
寶金清博	小児もやもや病に対する急性期治療およびもやもや病に対する再生治療の検討	北海道大学医学部、昭和54年卒、医学博士、脳神経外科学	北海道大学医学研究科脳神経外科	教授
富永悌二	もやもや病ガイドラインの出版と更新	東北大学医学部、昭和57年卒、医学博士、脳神経外科学	東北大学大学院医学系研究科神経外科学神経科学	教授
宮本享	JAM trial およびもやもや病の妊娠出産管理	京都大学医学部、昭和57年卒、医学博士、脳神経外科学	京都大学医学研究科脳神経外科	教授
鈴木則宏	もやもや病疫学画像データベース作成と更新	慶応義塾大学医学部、昭和52年卒、医学博士、神経内科	慶応義塾大学医学部神経内科学	教授
中川原譲二	もやもや病における高次脳機能診断とIMZ-SPECT	札幌医科大学、昭和53年卒、脳神経外科	中村記念病院脳神経外科	診療本部長
小泉昭夫	家族性もやもや病の遺伝子解析と原因遺伝子解析	東北大学医学部、昭和53年卒、医学博士、公衆衛生学	京都大学医学研究科社会医学系環境衛生学分野	教授
黒田敏	無症候性もやもや病	北海道医学部、昭和61年卒、医学博士、脳神経外科	富山大学医学研究科脳神経外科	教授

Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous  
occlusion of the Circle of Willis)

Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable  
Diseases

Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of  
the Circle of Willis

# CHAPTER I. CONCEPTS OF THE DISEASE

## 1. Concepts of the Disease

The characteristics of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis, cerebrovascular “moyamoya” disease) on cerebral angiography were reported for the first time in 1957<sup>1)</sup>, and the concept of moyamoya disease as a separate disease entity was established in the 1960s<sup>2-6)</sup>. Pathologically, moyamoya disease is characterized by chronic progressive stenosis of the terminal portion of the internal carotid arteries bilaterally, which leads to the formation of an abnormal vascular network composed of collateral pathways at the base of the brain (moyamoya vessels at the base of the brain) („moyamoya” is the Japanese term for a “puff of smoke,” which has been used to describe the appearance of these collateral vessels on cerebral angiograms<sup>5)</sup>). Eventually, with bilateral internal carotid occlusion, the moyamoya vessels at the base of the brain derived from the internal carotid arteries disappear, and the entire brain is perfused by the external carotid system and the vertebral-basilar system<sup>2-7)</sup>. This disease is included in the list of diseases for Research on Measures for Intractable Diseases and the Specified Disease Treatment Research Program specified by the Ministry of Health, Labour and Welfare. Currently, the diagnostic criteria for moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) laid down by the research committee are as follows<sup>8)</sup>.

## 2. Diagnostic Criteria<sup>4)</sup>

- (1) Cerebral angiography is considered essential for the diagnosis, and must show at least the following findings:
  - (i) Stenosis or occlusion of the terminal portion of the intracranial internal carotid artery or proximal portions of the anterior and/or the middle cerebral artery.
  - (ii) Abnormal vascular networks in the vicinity of the occlusive or stenotic lesions in the arterial phase.
  - (iii) Bilaterality of findings (i) and (ii).
- (2) However, when magnetic resonance imaging (MRI) and magnetic resonance angiographic (MRA) findings meet all of the following criteria, cerebral angiography can be omitted. See the “Guidelines for Diagnostic Imaging by MRI and MRA.”
  - (i) MRA shows stenosis or occlusion of the terminal portion of the intracranial internal carotid artery or proximal portions of the anterior and/or the middle cerebral artery.
  - (ii) MRA shows abnormal vascular networks in the basal ganglia.  
Note: When 2 or more visible flow voids are present in the basal ganglia on MRI, at least unilaterally, they can be deemed as representing an abnormal vascular network.

- (iii) Bilaterality of findings (i) and (ii).
- (3) Moyamoya disease is an illness of unknown etiology. The differential diagnosis of this disease includes similar cerebrovascular lesions associated with the following underlying diseases, which should, therefore, be excluded: (i) atherosclerosis, (ii) autoimmune disease, (iii) meningitis, (iv) brain tumors, (v) Down’s syndrome, (vi) von Recklinghausen’s disease, (vii) head injury, (viii) cerebrovascular lesions after head irradiation, and (ix) others.
- (4) Pathological findings that can be used as references for the diagnosis
  - (i) Thickening of the arterial intima, mainly in the terminal portion of the internal carotid arteries, and narrowing or blockage of the lumen caused by this change; usually bilateral. Occasionally, lipid deposits are also present in the thickened intima.
  - (ii) Arteries such as the anterior, middle and posterior cerebral arteries composing the circle of Willis occasionally show varying degrees of stenosis or occlusion associated with fibrocellular thickening of the intima, waviness of the internal elastic lamina, and thinning of the media.
  - (iii) Numerous small vascular channels (perforating and anastomotic branches) can be seen around the circle of Willis.
  - (iv) The pia mater may also show reticular conglomerates of small vessels.

## 3. Diagnostic Assessment

The condition should be classified as mentioned below based on items 2. (1) to (4). When autopsy is performed in the absence of cerebral angiography, the condition should be diagnosed based on the criteria in item (4).

**Definitive moyamoya disease:** All the criteria listed in (1) or (2) and in (3) should be met. In children, however, the criteria in item (1) or (2) (i) and (ii) on one side, and a visible stenosis around the terminal portion of the internal carotid arteries on the other side are sufficient for a definitive diagnosis.

**Probable case:** All criteria fulfilled except item (1) (iii) and/or item (2)(iii) among the criteria of (1) or (2) and (3).

## References

- 1) Takeuchi K, Shimizu K: Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries. *No To Shinkei* **9**:37-43, 1957
- 2) Kudo T: Occlusion of the internal carotid artery and the type of recovery of cerebral blood circulation. *Clin Neurol* **1**:199-200, 1960
- 3) Kudo T: Spontaneous occlusion of the circle of Willis: a disease apparently confined to Japanese. *Neurology* **18**:485-496, 1968

- 4) Nishimoto A, Takeushi T: Abnormal cerebrovascular network related to the internal carotid arteries. *J Neurosurg* **29**:255--260, 1968
- 5) Suzuki J, *et al.*: Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*, **20**: 288-299, 1969
- 6) Suzuki J, *et al.* Examination of disease groups showing abnormal reticular vascular images at the base of the brain that frequently occur in Japanese people. *No To Shinkei (Brain and Nerve)*, **17**: 67-776, 1965
- 7) Suzuki J, Kodama N.: Cerebrovascular "Moyamoya" disease. 2. Collateral routes to forebrain via ethmoid sinus and superior nasal meatus. *Angiology*, **2**: 223-236, 1971
- 8) Research committee on spontaneous occlusion of the Circle of Willis (moyamoya disease), Research on Specified Diseases of the Ministry of Health, Labour and Welfare. 1998 Research report: Latest diagnostic. Treatment guidelines. 1995.

## CHAPTER II. EPIDEMIOLOGY

Moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) is a disease that occurs frequently in Asian countries, including Japan, but is rare in Western countries. Epidemiological data reported from Japan are extremely valuable worldwide.

Early epidemiological surveys in Japan include an evaluation in 376 patients performed by Kudo<sup>1)</sup> in the early 1970's and an evaluation in 518 patients conducted by Mizukawa, et al.<sup>2)</sup>. Thereafter, a research committee on spontaneous occlusion of the circle of Willis was established in 1977. Since 1983, case registration and follow-up investigation have been carried out each year at medical institutions to which the committee members belong and their related facilities throughout Japan. As of 2006, there were a total of 962 patients, including 785 with a definitive diagnosis of moyamoya disease, 60 with a probable diagnosis, and 62 with quasi-moyamoya disease registered in the database of this research committee on spontaneous occlusion of the circle of Willis<sup>3)</sup>.

In addition to accumulation of cases in the database at the committee members' institutions, three large-scale national epidemiological surveys have been conducted in 1984, 1990 and 1994.

### 1. Number of Patients/ Male-to-Female Ratio

In a national epidemiological survey conducted by Wakai, et al.<sup>4)</sup> in 1994, approximately 3,900 people were estimated to be suffering from moyamoya disease (To be more precise, this was the number of patients that was examined). It affects 3.16 people per 100,000 persons, and occurs at an incidence of 0.35 people per 100,000 population. According to the "number of patients having a certificate for medical care for specified (intractable) disease: Occlusive disease in circle of Willis," the number of patients with moyamoya disease markedly increased from 5,227 patients in 1994 to 10,812 patients in 2005. If a national survey were conducted again now, it is expected that the number of patients would have grown further from that in 1994. This may be attributable to the spreading awareness of and familiarity with the concepts of moyamoya disease, as well as the establishment of the "Guidelines for Diagnostic Imaging by MRI and MRA" in 1995, which enabled the diagnosis of moyamoya disease based on the MRA findings alone.

The male:female ratio reported from various studies is nearly consistent<sup>3,4)</sup>, 1:1.8 to 1.9. The disease is more common in women. In addition, a positive family history has been reported in about 10.0% of the patients<sup>4)</sup>.

### 2. Age of Onset

The 1994 national survey and 2006 database evaluation showed a similar trend in relation to the age at onset of moyamoya disease: a bimodal peak consisting of a major

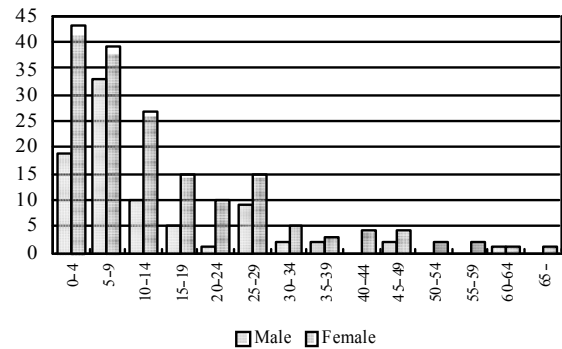


Figure 1. Age of Onset<sup>3)</sup>

peak in the first decade of life and a moderate peak in the late 20's to 30's (Figure 1). However, a recent report has indicated a higher age as compared with that mentioned above as the peak age at onset<sup>8)</sup>.

### 3. Age of Onset by the Disease Type of the Initial Attack

The various disease types by which the initial attack can manifest are presented in detail in CHAPTER IV "SYMPTOMS." The 2006 database evaluation<sup>3)</sup> has reported a unimodal peak age at onset in the late 20's for initial attacks of the hemorrhagic type, but a bimodal peak for initial attacks of other disease types (Figure 2). However, according to another report, the peak age range of onset for initial attacks of the hemorrhagic type is the 5th to 6th decade of life (CHAPTER IV, Figure 1).

### 4. Asymptomatic Moyamoya Disease

In recent years, asymptomatic cases of moyamoya disease and moyamoya disease manifesting with only non-specific symptoms, such as headache, have drawn attention. The increase in the number of such patients could be attributable, at least in part, to the current widespread availability of MRI and the increase in the number of people undergoing medical checkup procedures for the brain.

Ikeda, et al. performed MRI/MRA in 11,402 healthy people (male, n = 7,570; female, n = 3,832) who underwent a medical checkup for the brain and estimated a prevalence rate for moyamoya disease of 50.7 people per 100,000 healthy (asymptomatic) population. In an epidemiological survey conducted by Baba, et al. in Hokkaido, the prevalence rate of moyamoya disease was estimated as 10.5 people per 100,000 persons. This prevalence rate is higher than that reported from the previous national survey. While the possibility of

including patients with atherosclerosis cannot be ruled out, it could include a considerable number of patients with latent moyamoya disease (asymptomatic or only minor symptoms).

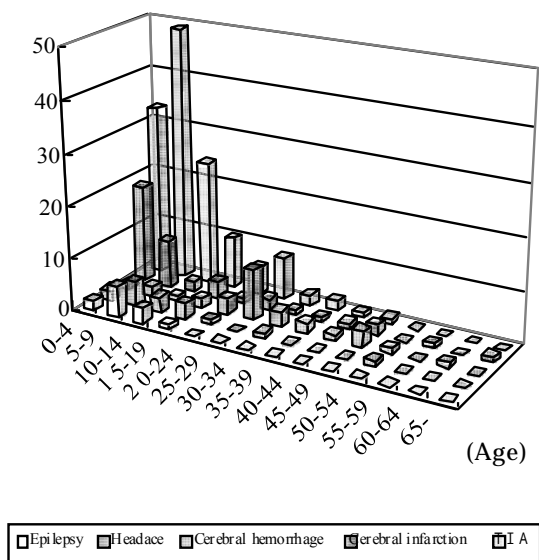


Figure 2. Age of Onset by Disease Type of the Initial Attack<sup>3)</sup>

## 5. Distribution of Moyamoya Disease in the World

Goto, et al.<sup>6)</sup> accumulated papers published between 1972 to 1989 and reported that 1,063 patients had been notified as being affected by moyamoya disease in the world excluding Japan, and that of these, 625 patients were Asian (Korean: n = 289, Chinese: n = 245), 201 were European and 176 were South or North American subjects. The 1990 national survey reported an estimated 3,000 Japanese patients. Even allowing for a difference in the rate of recognition of the disease, moyamoya disease appears to be a common illness in Asia, with the maximum number of cases from Japan. What is of even greater interest is that many patients of moyamoya disease reported from Europe and South/North America are Asian or African people, with the disease only rarely reported in Caucasians. Ikezaki, et al.<sup>9)</sup> also reported 451 patients from 29 institutions in South Korea in a 1995 survey.

## References

- 1) Kudo T.: The cause of spontaneous occlusion of the circle of Willis. Adult Diseases Medical Examination Course. Vol. 3, Stroke (Tazaki Y, editor). Kanehara, p. 253-259, 1975
- 2) Mizukawa N, et al.: Abnormal vascular network at

the brain base⇒ General theory: Statistical observation and problems⇒ . *Igaku no Ayumi (Journal of Clinical and Experimental Medicine)*, 91:279, 1974

- 3) Ohki H, et al.: 2006 Database evaluation by the Research committee on moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis), Research on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis of the Ministry of Health, Labour and Welfare (Group leader: Hashimoto N.). 2006: p19-25.
- 4) 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
- 5) Ikeda K, et al.: Adult moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population. *J Clin Neurosci*, 13: 334-8, 2006
- 6) Goto Y, et al.: World distribution of Moyamoya disease. *Neurol Med Chir*, 32: 883-6, 1992
- 7) Yamaguchi K, et al.: National survey on spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease). *Shinkei Naika (Neurological Medicine)*, 54: 319-327, 2008
- 8) Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec 12
- 9) Ikezaki K, Han DH, Kawano T, Kinukawa N, Fukui M. A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2513-7

## CHAPTER III. PATHOLOGY/ ETIOLOGY

### 1. Pathology

The main finding at autopsy is stenosis or occlusion of the terminal portion of the internal carotid arteries. Moyamoya vessels are assumed to represent collateral circulation developed for compensating the cerebral ischemia occurring due to stenosis. In the early stage of the disease (Stage I according to Suzuki's classification), moyamoya vessels are practically not noted. Degeneration of the smooth muscle cells in the media and the resultant death of the vascular smooth muscle cells cause thinning of the media. The waviness and duplication of the internal elastic lamina, accumulation of necrotic cell components in the interstitium, and proliferation of the vascular smooth muscle cells induce thickening of the intima and narrowing of the intravascular lumen. These are the processes assumed to be involved in the formation of the occlusive lesions<sup>1)</sup>.

These changes noted in the terminal portion of the internal carotid arteries suggest the possibility of their also occurring in the systemic arteries<sup>2)</sup>. Qualitative abnormalities of the vascular smooth muscle cells are considered to be an underlying reason for the internal carotid artery occlusion. Transcription factors such as TGF- $\beta$  and growth factors such as bFGF and HGF have also been implicated<sup>3)</sup>.

Genetic factors are also considered to be closely involved; however, because penetrance is incomplete and depends on the age, accumulation of the effects of genetic factors is believed to induce vascular smooth muscle cell death and proliferation<sup>4)</sup>.

### 2. Familial Moyamoya Disease

Both familial moyamoya disease, referring to the accumulation of affected patients among relatives, and sporadic moyamoya disease, where no affected person is identified among relatives, have been reported. Familial moyamoya disease has been reported to account for approximately 10% of all cases of moyamoya disease<sup>5)</sup>. Nonetheless, with the recent advances and spread of MRA, a non-invasive test, the number of cases of asymptomatic moyamoya disease among the relatives of patients has been increasing<sup>6)</sup>.

### 3. Genetic Factors

For familial moyamoya disease, gene loci have been identified in 3p24-p26<sup>7)</sup> and 8q23<sup>8)</sup> in a genomewide analysis, and in 6q25 (D6S441)<sup>9)</sup> and 17q25<sup>10)</sup> in a chromosomal search.

In families with strong genetic factors, in which affected people are identified in 3 or more generations, the disease assumes an autosomal dominant inheritance pattern<sup>5)</sup>, and a significant linkage to 17q25.3 has been noted in these families<sup>11)</sup>.

At present, it is thought that the responsible genes are present in multiple gene loci, representing locus heterogeneity.

Cases of unilateral moyamoya disease progressing to bilateral moyamoya disease,<sup>12)</sup> and of progression of major artery stenosis on the side contralateral to the initial disease

have been reported. Therefore, the possibility that major artery stenosis, unilateral moyamoya disease, and narrow-defined bilateral moyamoya disease are also a series of sequential lesions, established based on the same genetic susceptibility has been suggested for familial moyamoya disease<sup>11)</sup>. In addition, familial moyamoya disease is an autosomal dominantly inherited disease with incomplete penetrance, and various stages of the disease are noted in the same family. Consequently, interactions between genetic factors and aging or environmental factors are assumed to be necessary for the development of the disease.

### References

- 1) Oka K *et al.*: Cerebral hemorrhage in moyamoya disease at autopsy. *Virch Arch* 392:247-261, 1981
- 2) Weber C *et al.*: Adult moyamoya disease with peripheral artery involvement. *J Vasc Surg* 34:943-946, 2001
- 3) Takahashi A *et al.*: The cerebrospinal fluid in patients with moyamoya disease (Spontaneous occlusion of the circle of Willis) contains a high level of basic fibroblast growth factor. *Neurosci Lett* 160:214-216, 1993
- 4) Takagi Y *et al.*: Caspase-3-dependent apoptosis in middle cerebral arteries in patients with moyamoya disease. *Neurosurg* 59:894-900, 2006
- 5) Mineharu Y *et al.*: Inheritance pattern of familial moyamoya disease: Autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1025-1029, 2006
- 6) Kuroda S *et al.*: Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke* 36:2148-2153, 2005
- 7) Ikeda H *et al.*: Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24-p26. *Am J Hum Genet* 64:533-537, 1999
- 8) Sakurai K *et al.*: A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet* 49:278-281, 2004
- 9) Inoue TK *et al.*: Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J child neurol* 15:179-182, 2000.
- 10) Yamauchi T *et al.*: Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to Chromosome 17q25. *Stroke* 31:930935, 2000
- 11) Mineharu Y *et al.*: Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology* 70:2357-2363, 2008
- 12) Kelly ME *et al.*: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis* 22:109-115, 2006



## CHAPTER IV. SYMPTOMS

### (1) Disease type manifested at the initial attack

Moyamoya disease may occur at any age from childhood to adulthood. In general, it often manifests with cerebral ischemic symptoms in children and with intracranial hemorrhage symptoms in addition to ischemic symptoms in adults. The distribution of the age of development of the ischemic type and hemorrhagic type of moyamoya disease in 1,127 definitive moyamoya disease patients registered in the national survey conducted by the Research Committee on moyamoya disease until 2000 is illustrated in **Figure 1**<sup>1)</sup>. The symptoms and course vary according to the age and the disease type manifested at the initial attack, and varying degrees of severity of symptoms have been noted, such as transient attacks and attacks which are resulted in fixed neurological deficits. With the recent increase in the availability of MRI, many patients who were incidentally identified as having moyamoya disease during the asymptomatic stage<sup>2)</sup> or with only the complaint of headache<sup>3)</sup> have been reported.

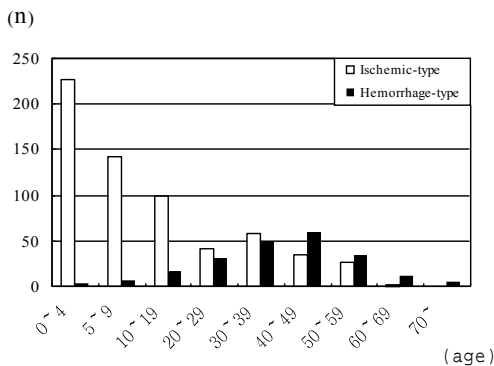


Figure 1. Age of onset of ischemic-type and hemorrhagic-type moyamoya disease (n = 1127)

The Research Committee on Moyamoya Disease classified the initial attacks into 6 types in 1979: “hemorrhagic-type,” “epileptic-type,” “infarction-type,” “transient ischemic attack (TIA)-type,” “frequent TIA-type” (twice or more often per month), and “other.” Subsequently, the “asymptomatic-type” was added, and in 2003 “headache-type” was also added. The proportions of patients with each of the disease types at the initial attack in 962 patients registered from 2003 to 2006 are listed in **Table 1**<sup>4)</sup>. The data belong mainly to patients from medical institutions to which the committee members belonged. In a complete survey in Hokkaido, the frequency of the asymptomatic-type has been reported to have increased

further, and the percentage of adult patients has also been suggested to have possibly increased as compared with the figure reported previously<sup>5)</sup>.

Table 1. Disease type manifested at the initial attack (n = 962)

Disease type manifested at the initial attack	No. of patients
TIA	353 (37%)
Frequent TIA	63 (7%)
Cerebral infarction	165 (17%)
Intracerebral hemorrhage	186 (19%)
Headache	57 (6%)
Epilepsy	29 (3%)
Asymptomatic	32 (3%)
Others	13 (1%)
Details unknown	64 (7%)

Table 2. Initial symptom (n = 1127)

Initial symptom	Hemorrhagic-type	Ischemic-type
Muscle	58.6%	79.8%*
Consciousness	70.4%*	14.1%
Headache	64.6%*	18.8%
Seizure	8.5%	8.0%
Psychiatric	8.7%	2.5%
Speech disorder	24.5%	20.1%
Sensory disturbance	18.4%	19.3%
Involuntary	3.3%	3.0%
Intellectual disturbance	5.3%	6.2%
Visual impairment	2.0%	3.2%
Visual field defect	3.9%	5.0%

\* Significantly more frequent as compared with the others (p < 0.05).

### (2) Frequency of each symptom

The frequency of each initial symptom in the 1,127 definitive moyamoya disease patients registered until 2000 is presented in **Table 2** for the patients with the hemorrhagic-type and ischemic-type (infarction-type,

TIA-type and frequent TIA-type) of initial attack. For both types, muscle weakness, consciousness disturbance, headache, speech disorder, and sensory disturbance were the most frequent, however, the incidence of consciousness disturbance and headache was higher and the incidence of muscle weakness lower for patients with the hemorrhagic-type than for the ischemic-type initial attacks ( $p < 0.01$ )<sup>1)</sup>.

### (3) Characteristics of symptoms according to the age and disease type

Symptoms vary according to the age and disease type. In children, the disease often manifests initially with cerebral ischemic symptoms, particularly after hyperventilation caused by strenuous exercise, crying, harmonica playing, and eating a hot meal. Symptoms such as cataplexy (quadriplegia, hemiplegia and monoplegia), sensory disturbance, consciousness disturbance, seizure and headache occur in a paroxysmal and recurrent manner. The symptoms always appear on the same side in many patients, but occasionally, the affected side interchanges between the right and left sides. In addition, some patients develop involuntary movements such as chorea<sup>6)</sup> and limb shaking. Such cerebral ischemia attacks may persist or resolve. In patients with repeated cerebral ischemia attacks, cerebral atrophy occurs, leading to mental dysfunction or diminished intelligence<sup>7)</sup>, or sequelae of cerebral infarction may remain. In moyamoya disease, the posterior cerebral arteries often remain patent until the advanced stage of the disease<sup>8)</sup>, however, in some patients, posterior cerebral artery disorder may result in visual impairment or visual field defect<sup>9)</sup>. In pediatric patients, particularly those aged less than 5 years old, intracranial bleeding rarely occurs, unlike in adult patients.

In adult patients, especially those aged 25 years or older, moyamoya disease frequently manifests with sudden-onset intracranial hemorrhage (intraventricular, subarachnoid space or intracerebral hemorrhage), causing symptoms such as consciousness disturbance, headache, muscle weakness and speech disorder, according to the site of hemorrhage. Intracranial hemorrhage is often small intraventricular hemorrhage so that the symptoms may abate, however, it may also cause fixed neurological deficits or progress to a more serious condition and lead to death. In addition, the patients are at a high risk of rebleeding, and approximately a half of the patients die as a result of bleeding.

In addition to these symptoms, moyamoya disease may also manifest as cerebral ischemia attacks in adult patients as in pediatric patients. In such patients, age-related vascular changes are also present. This may cause cerebral infarction, resulting in permanent impairment in many cases.

As previously described, with the recent widespread availability of MRI, an increasing number of patients with only headache or even entirely asymptomatic

patients are detected to have moyamoya disease. The characteristics of the headache vary, and may be migraine-like throbbing pain or the dull headache noted in tension-type headache. The precise mechanism is not yet fully understood.

### References

- 1) Yamaguchi K, *et al.*: National survey on spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease). *Shinkei Naika (Neurological Medicine)*, 54:319-27, 2001
- 2) Kuroda S *et al.*: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke* 38: 1430-5, 2007
- 3) Fukuuchi Y, *et al.*: Research committee on moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis): New database⇒ Importance of headache as a symptom⇒. Study on the etiology and pathology of spontaneous occlusion of the circle of Willis (chief researcher: Yoshimoto T.). 2002-2004 General study report. 2005, p.p.9-13.
- 4) Ohki K, *et al.*: Database evaluation by the Research committee on moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). Study on the pathology and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis (chief researcher: Hashimoto N.). 2006 Comprehensive/subdivided study report. 2007, p.p.19-25.
- 5) Baba T, *et al.*: Recent trend of notified patients with moyamoya disease: Complete survey in Hokkaido 2002-2006. Study on the pathology and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis (chief researcher: Hashimoto N.). 2006 Comprehensive/subdivided study report. 2007, p.p.4-5.
- 6) Lyoo CH *et al.*: Hemidystonia and hemichorea-athetosis as an initial manifestation of moyamoya disease. *Arch Neurol* 57: 1510-2, 2000
- 7) Matsushima Y, *et al.*: Long-term prognosis of intelligence in childhood moyamoya patients evaluated by Wechsler tests: I. Determination of standard changes in intelligence of non-operated patients. *Shoni no Noshinkei (Nervous System in Children)*, 21: 224-31, 1996
- 8) Kudo T: Spontaneous occlusion of circle of Willis. *Neurology* 18: 485-96, 1968
- 9) Miyamoto S *et al.*: Study of the posterior circulation in moyamoya disease. Part 2: Visual disturbances and surgical treatment. *J Neurosurg* 65: 454-60, 1986

## CHAPTER V. SIMILAR CONDITIONS

### 1. Quasi-moyamoya Disease

#### 1) Definition

Quasi-moyamoya disease refers to the presence of stenosis or occlusion of the terminal portion of the internal carotid artery or proximal portion of the anterior and/or middle cerebral arteries accompanied by an abnormal vascular network detected in association with an underlying disease. Even in cases with unilateral lesions, if an underlying disease is present, the condition is considered as quasi-moyamoya disease.

This condition is also called “rui-moyamoya disease” in Japanese and “quasi-moyamoya disease” in English (synonym of “moyamoya syndrome” or “akin to moyamoya disease”). Unilateral moyamoya disease without underlying disease should be considered as probable moyamoya disease and be differentiated from quasi-moyamoya disease.

#### 2) Supplemental notes

The following illnesses have been reported as underlying diseases: atherosclerosis, autoimmune disease (systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid antibody syndrome, periarteritis nodosa, and Sjögren’s syndrome), meningitis, von Recklinghausen’s disease, brain tumors, Down’s syndrome, head injury, irradiation, hyperthyroidism, stenocephaly, Turner’s syndrome, Alagille’s syndrome, William’s syndrome, Noonan’s syndrome, Marfan’s syndrome, tuberous sclerosis, Hirschsprung’s disease, glycogen storage disease type I, Prader-Willi syndrome, Wilms tumor, primary oxalosis, sickle cell disease, Fanconi’s anemia, spherocytosis, eosinophilic granuloma, type II plasminogen deficiency, leptospirosis, pyruvate kinase deficiency, protein someone deficiency, protein C deficiency, fibromuscular hyperplasia, osteogenesis imperfecta, polycystic kidney, oral contraceptives, and drug poisoning (cocaine, etc.).

#### 3) Evidence

Quasi-moyamoya disease can affect people of all races. Concurrent occurrence with underlying congenital disease is frequent in children, while that with acquired underlying disease is common in adults<sup>1,2)</sup>. It may manifest as epilepsy or headache, or be asymptomatic<sup>1,2)</sup>. Co-presence of symptoms associated with mental retardation due to underlying disease and those associated with cerebrovascular disorder results in a complicated clinical condition<sup>1)</sup>.

Cerebral angiographic findings vary widely from those very similar to definitive moyamoya disease to rather different, such as atherosclerotic lesions<sup>1,3)</sup>. In a study of quasi-moyamoya disease associated with von Recklinghausen disease, unilateral lesions were noted in 30% of the cases<sup>3)</sup>. In quasi-moyamoya disease after irradiation, the affected arteries were enhanced by a contrast agent, whereas no significant contrast enhancement was noted in patients with definitive

moyamoya disease<sup>4)</sup>. In moyamoya disease associated with irradiation, collateral circulation involving the external carotid arteries is well developed<sup>3)</sup>. Pathological findings also vary according to the underlying disease. In quasi-moyamoya disease concurrently associated with von Recklinghausen’s disease, inflammatory cell infiltration is noted in the lesions<sup>5)</sup>. The findings of quasi-moyamoya disease secondary to meningitis were similar to those of definitive moyamoya disease<sup>6)</sup>.

The treatment of quasi-moyamoya disease is like that of definitive moyamoya disease. For quasi-moyamoya disease associated with hormonal abnormalities, such as hyperthyroidism, or with autoimmune disorder, correction of the hormonal abnormality and immunosuppressive therapy, respectively, are reported to be effective<sup>6,7)</sup>. For quasi-moyamoya disease associated with von Recklinghausen’s disease, Down’s syndrome or irradiation, revascularization (direct and indirect) has been demonstrated to be effective<sup>8, 9,10)</sup>. The effect of revascularization on the prevention of rebleeding in patients with quasi-moyamoya disease has not yet been clarified. In quasi-moyamoya disease, unilateral involvement may progress to bilateral disease<sup>11)</sup>. The nature of the underlying diseases influences the prognosis of patients with quasi-moyamoya disease<sup>12)</sup>.

### References

- 1) Inoue T, *et al.*: Examination on pediatric patients with quasi-moyamoya disease. *No Shinkei Geka (Neurological Surgery)*, **21**: 59-65, 1993
- 2) Rosser TL *et al.*: Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, **64**: 553-555, 2005
- 3) Horn P *et al.*: Moyamoya-like vasculopathy (moyamoya syndrome) in children. *Childs Nerv Syst*, **20**: 382-391, 2004
- 4) Aoki S *et al.*: Radiation-induced arteritis: thickened wall with prominent enhancement on cranial MR images report of five cases and comparison with 18 cases of Moyamoya disease. *Radiology*, **223**: 683-688, 2002
- 5) Hosoda Y *et al.*: Histopathological studies on spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular moyamoya disease). *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S203-S208, 1997
- 6) Czartoski T *et al.*: Postinfectious vasculopathy with evolution to moyamoya syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76**: 256-259, 2005
- 7) Im SH *et al.*: Moyamoya disease associated with Graves disease: Special considerations regarding clinical significance and management. *J Neurosurg*, **102**: 1013-1017, 2005
- 8) Ishikawa T *et al.*: Vasoreconstructive surgery for radiation-induced vasculopathy in childhood. *Surg Neurol*, **48**: 620-626, 1997
- 9) Jea A *et al.*: Moyamoya syndrome associated with

Down syndrome: Outcome after surgical revascularization. *Pediatrics*, **116**: e694-e701, 2005

- 10) Scott RM *et al.*: Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*, **100**(2 Suppl Pediatrics): 142-149, 2004
- 11) Kelly ME *et al.*: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis*, **22**: 109-115, 2006
- 12) Kestle JR *et al.*: Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma. *J Neurosurg*, **79**: 32-35, 1993

## 2. Unilateral cases

### 1) Definition

Unilateral moyamoya disease is also referred to as probable moyamoya disease and refers to the presence of unilateral stenosis or occlusion of the terminal portion of the internal carotid arteries accompanied by the formation of moyamoya vessels around that region. These unilateral changes may occur concurrently with other underlying diseases, such as hyperthyroidism, intracranial arteriovenous malformation, Down's syndrome, Apert's syndrome, von Recklinghausen's disease, postirradiation of the head, SLE and Sjögren's syndrome; when these underlying diseases are present, the condition is classified as quasi-moyamoya disease and not as unilateral moyamoya disease<sup>1)</sup>. In children, when there is a stenosis of the terminal portion of the internal carotid arteries on the other side also, it should be included as definitive moyamoya disease and not as unilateral moyamoya disease<sup>2)</sup>.

### 2) Epidemiology

In a primary survey conducted in 2,998 Japanese institutions in 2006, the frequency of unilateral moyamoya disease was 10.6% among 2,635 patients with moyamoya disease, including initially diagnosed and re-diagnosed patients<sup>3)</sup>. A family history is occasionally present for patients with unilateral moyamoya disease<sup>4)</sup>. An analysis of 15 families having a family history of the disease in 3 or more generations revealed 5 patients with concurrent unilateral moyamoya disease in addition to 43 patients with definitive moyamoya disease, and suggested the possibility that the disease was inherited by the same autosomal dominant inheritance pattern. Because of this, unilateral moyamoya disease with a family history is also viewed as a subtype of moyamoya disease<sup>5)</sup>. In addition, unilateral moyamoya disease is also distinguished from definitive moyamoya disease without a positive family history or increased bFGF levels in the cerebrospinal fluid<sup>6)</sup>.

### 3) Symptoms and diagnostic methods

The symptoms of unilateral moyamoya disease are basically the same as those of the patients with definitive moyamoya disease. In addition to cerebral ischemic symptoms<sup>7)</sup>, cerebral hemorrhage<sup>8)</sup>, concurrent cerebral

aneurysm<sup>9)</sup>, involuntary movement<sup>10)</sup>, etc., may be noted. A definitive diagnosis is made based on cerebral angiography, and the severity of cerebral ischemia is determined by brain perfusion scintigraphy<sup>11)</sup>.

### 4) Progression from unilateral to bilateral moyamoya disease

The reported frequency of progression from unilateral to bilateral moyamoya disease varies from 10 to 39% among reports. In a study where 10 patients with unilateral moyamoya disease were followed up for 10 years, the condition progressed to bilateral disease in only 1 (10%) pediatric patient; thus, progression to bilateral disease appears to be rare<sup>6)</sup>. In another study conducted on children, however, a unilateral condition progressed to bilateral disease in 2 of 6 patients (33%)<sup>12)</sup> and in a study of 64 patients with unilateral moyamoya disease followed up for 1 to 7 years, progression to bilateral disease was noted in 17 (27%) patients, and such progression to bilateral disease within 5 years was frequent in children with early-onset of moyamoya disease (age at onset 10 years or less)<sup>13)</sup>. In a follow-up study of 12 pediatric patients and 5 adult patients, progression to bilateral disease was noted in only 6 (39%) pediatric patients during a 20-month follow-up period<sup>14)</sup>.

In contrast, in a recent follow-up study of 28 patients with unilateral moyamoya disease, the condition progressed to bilateral disease in 7 (25%) patients, and 5 of these patients were adults. Thus, progression to bilateral disease may be noted not only in pediatric patients, but also in adult patients. The statistically significant risk factors for progression to bilateral disease have been suggested to be the presence of equivocal or mild stenotic changes in the internal carotid artery, middle cerebral artery or anterior cerebral artery of the other side<sup>15)</sup>.

## References

- 1) Kitagawa K.: "Guidelines for diagnosis of quasi-moyamoya disease." Subdivided study report. Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases. 2006 Comprehensive/subdivided study report. p.68
- 2) Fukui M *et al.*: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg*. **Suppl 2**: S238-240, 1997
- 3) Nagata I.: "Pathology and treatment of unilateral moyamoya disease." Subdivided study report. Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases. 2006 Comprehensive/subdivided study report. P.38
- 4) Kusaka N *et al.*: Adult unilateral moyamoya disease with familial occurrence in two definite cases: a case report and review of the literature. *Neurosurg Rev*, **29**: 82-87, 2006

- 5) Mineharu Y *et al.*: Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology*, in press, 2007
- 6) Houkin K *et al.*: Is "unilateral" moyamoya disease different from moyamoya disease? *J Neurosurg*, **85**: 772-776, 1996
- 7) Nagata S *et al.*: Unilaterally symptomatic moyamoya disease in children: Long-term follow-up of 20 patients. *Neurosurgery*, **59**:830-836, 2006
- 8) Cultrera F *et al.*: Hemorrhagic unilateral moyamoya: Report of one case. *Neurologia*, **19**: 277-279, 2004
- 9) Kasamo S *et al.*: Unilateral moyamoya disease associated with multiple aneurysms. A case report and review of the literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **24**: 30-34, 1984
- 10) Nijdam JR *et al.*: Cerebral haemorrhage associated with unilateral Moyamoya syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, **88**: 49-51, 1986
- 11) Honda N *et al.*: Iodine-123 IMP SPECT before and after bypass surgery in a patient with occlusion of left anterior and middle cerebral arteries with basal abnormal telangiectasis (unilateral Moyamoya disease). *Ann Nucl Med*, **1**: 43-46, 1987
- 12) Matsushima T *et al.*: Children with unilateral occlusion or stenosis of the ICA associated with surrounding moyamoya vessels - "unilateral" moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)*, **131**: 196-202, 1994
- 13) Kawano T *et al.*: Follow-up study of patients with "unilateral" moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **34**: 744-747, 1994
- 14) Hirotsume N *et al.*: Long-term follow-up study of patients with unilateral moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S178-81, 1997
- 15) Kelly ME *et al.*: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis*, **22**: 109-115, 2006

## CHAPTER VI. DIAGNOSIS

### 1. Cerebral angiography, MRI, etc.

#### 1) Recommendation

Cerebral angiography is essential for a definitive diagnosis of moyamoya disease (Diagnostic criteria, P.1)<sup>1)</sup>.

In MRI, a definitive diagnosis can be made when the following findings are fulfilled on Time of Flight (TOF) imaging conducted using a device with a magnetostatic intensity of  $\frac{24}{12}$  1.5 T (especially 3.0 tesla)<sup>1-4)</sup>:

- (1) On MRA, stenosis or occlusion of the terminal portion of the intracranial internal carotid artery or proximal portion of the anterior and/or middle cerebral arteries.
- (2) On MRA, abnormal vascular networks in the basal ganglia. (Note) When 2 or more visible flow voids in the basal ganglia are present at least unilaterally on MRI, they can be deemed as representing an abnormal vascular network.
- (3) Bilaterality of findings (1) and (2).

Stage classification can be also made based on the MR findings in some cases; it can be performed in consideration of the safety of examination (C1)<sup>1)</sup>.

#### 2) Explanation

In principle, the diagnosis of moyamoya disease is made based on

- (1) stenosis or occlusion of the terminal portion of the intracranial internal carotid artery or the proximal portion of the anterior and/or middle cerebral arteries;
- (2) abnormal vascular networks in the vicinity of the occlusive or stenotic lesions in the arterial phase; and
- (3) bilaterality of findings (1) and (2).

Cerebral angiography is essential for the diagnosis, but when the above MR findings are present, they are, as an exception, recognized as diagnostic criteria (III). However, the above diagnostic criteria should be considered as the standard for designation as an intractable disease by the Ministry of Health, Labour and Welfare. When assuming surgical treatment, conventional cerebral angiography should be performed as far as possible (III)<sup>1)</sup>.

Stage classification based on the cerebral angiographic findings is well known (Table 1)<sup>5,6)</sup>.

On the other hand, a classification based on the MRA findings has been proposed (Table 2)<sup>7)</sup>. In this system, the stage is determined by simply assigning scores to the MRA findings and then totaling the scores. The stage classification using this method corresponds well to the conventional classification based on angiography, and has been reported to have a high sensitivity and specificity (III)<sup>7)</sup>.

MRA stage 1 identified using the above approach corresponds to stages I and II of the angiographic classification, stage 2 corresponds to stage III, stage 3 corresponds to stage IV, and stage 4 corresponds to stages V and VI; the classification is thus practical (III)<sup>8)</sup>.

Table 1 Stage classification

Stage I	Narrowing of the carotid fork
Stage II	Initiation of the moyamoya (dilated major cerebral artery and a slight moyamoya vessel network)
Stage III	Intensification of the moyamoya (disappearance of the middle and anterior cerebral arteries, and thick and distinct moyamoya vessels)
Stage IV	Minimization of the moyamoya (disappearance of the posterior cerebral artery, and narrowing of individual moyamoya vessels)
Stage V	Reduction of the moyamoya (disappearance of all the main cerebral arteries arising from the internal carotid arterial system, further minimization of the moyamoya vessels, and an increase in the collateral pathways from the external carotid arterial system)
Stage VI	Disappearance of the moyamoya (disappearance of the moyamoya vessels, with cerebral blood flow derived only from the external carotid artery and the vertebral-basilar arterial system)

Table 2 Classification and scoring based on the MRA findings

1) Internal carotid artery		
Normal		0
	Stenosis of C1	
	Discontinuity of the C1 signal	2
Invisible		3
2) Middle cerebral artery		
Normal		0
	Stenosis of M1	
	Discontinuity of the M1 signal	2
Invisible		3
3) Anterior cerebral artery		
Normal A2 and its distal		0
	A2 and its distal signal decrease	1
Invisible		2
4) Posterior cerebral artery		
Normal P2 and its distal		0
	P2 and its distal signal decrease	1
Invisible		2

A total score of 1) to 4). Calculate individually for the right and left sides.

MRA score	MRA stage
0-1	1
2-4	2
5-7	3
8-10	4

MRA is effective for assessing the effects of surgical intervention and observing the angiographic changes after treatment (III). MRI perfusion imaging is also a useful and simple tool for cerebral blood flow evaluation (III)<sup>9)</sup>.

## References

- 1) Fukui M: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg*, **Suppl 2**: S238-40, 1997
- 2) Houkin K *et al.*: Diagnosis of moyamoya disease with magnetic resonance angiography. *Stroke*, **25**: 2159-64, 1994
- 3) Yamada I *et al.*: Moyamoya disease: Comparison of assessment with MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology*, **196**: 211-8, 1995
- 4) Fushimi Y *et al.*: Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience. *Radiology*, **239**: 232-7, 2006
- 5) Suzuki J *et al.*: Cerebrovascular "moyamoya" disease: Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*, **20**: 288-99, 1969 Mar.
- 6) Suzuki J *et al.*: Cerebrovascular "Moyamoya" disease: 2. Collateral routes to forebrain via ethmoid sinus and superior nasal meatus. *Angiology*, **22**: 223-36, 1971 Apr.
- 7) Houkin K *et al.*: Novel magnetic resonance angiography stage grading for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis*, **20**: 347-54, 2005
- 8) Houkin K *et al.*: How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst*, **20**: 734-41, 2004
- 9) Fujimura M, *et al.*: Diagnostic value of perfusion-weighted MRI for evaluating postoperative alteration of cerebral hemodynamics following STA-MCA anastomosis in patients with moyamoya disease. *No Shinkei Geka (Neurological Surgery)*, **34**: 801-809, 2006

## 2. Cerebral Blood Flow SPECT and PET, etc.

### 1) Recommendation

n

Evaluation of the cerebral hemodynamics by SPECT and PET is useful for diagnosis and assessment of the severity of cerebral ischemia in patients with ischemic-type moyamoya disease (B).

### 2) Explanation

#### 1. Clinical significance of the examinations

Cerebral blood flow (CBF)-SPECT and PET have been applied for evaluating the cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease. Assessment of the hemodynamic severity of cerebral ischemia using these diagnostic tools is clinically meaningful for determining the indications of cerebral revascularization and assessment of the therapeutic effects and prognosis, mainly in patients with moyamoya disease.

#### 2. Cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease

reported to reveal hemodynamically-induced cerebral ischemia and misery perfusion in both pediatric and adult patients with moyamoya disease<sup>1-3)</sup> (III). This clinicopathological condition is characterized by cerebral ischemia, which induces a series of compensatory responses to maintain the cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO<sub>2</sub>), including increase of the oxygen extraction fraction (OEF) (decrease of the cerebral metabolic reserve), because cerebral blood flow (CBF) cannot be maintained by the cerebral vasodilatory response alone (increase of cerebral blood volume [CBV], decrease of cerebrovascular reserve) owing to the marked decrease in the cerebral perfusion pressure (CPP). In regard to CBF-SPECT, with the development of the CBF tracers (<sup>123</sup>I-IMP, <sup>99m</sup>Tc- HMPAO and <sup>99m</sup>Tc-ECD) and advances in the quantitative analysis procedures since the mid-1990's, both the CBF at rest and the CBF under acetazolamide-activation can be measured quantitatively; these advances in the techniques of SPECT have also enabled assessment of the hemodynamic severity of cerebral ischemia in patients with moyamoya disease<sup>4)</sup> (III). In atherothrombotic stroke, Stage 2 hemodynamic cerebral ischemia, defined as  $\leq 80\%$  of the normal resting CBF and  $\leq 10\%$  of cerebrovascular reserve [(CBF under acetazolamide- activation / resting CBF -1) x 100%] as measured by quantitative SPECT is considered to be equivalent to the misery perfusion demonstrated by PET. Severity assessment using the same index has also been found to be useful in moyamoya disease patients, but no direct comparisons of the indices obtained using the two examinations have been made. It should be remembered that acetazolamide-activated SPECT should be performed carefully in pediatric patients with moyamoya disease assumed to have severe ischemia, because cerebral ischemia may deteriorate during the examination.

### 3. Cerebral hemodynamics and outcome

A high recurrence rate in patients with misery perfusion demonstrated by PET, or Stage 2 hemodynamic cerebral ischemia demonstrated by CBF-SPECT after a cerebral ischemic attack, has already been identified among patients with atherothrombotic stroke. For pediatric patients with moyamoya disease, a high recurrence rate of cerebral ischemic attacks has also been reported when the cerebrovascular reserve is markedly decreased<sup>5)</sup> (IIb). In pediatric patients, the outcome is poor in the group showing inadequate improvement of the cerebrovascular reserve after revascularization, and a high probability of residual neurological deficit and recurrent ischemic attacks during the course have been reported<sup>6)</sup> (IIa).

### 4. Indications of cerebral revascularization based on evaluation of the cerebral hemodynamics

In general, cerebral revascularization (EC-IC Bypass) is indicated in patients with misery perfusion (on PET) or Stage 2 hemodynamic cerebral ischemia (on CBF- SPECT), as it can be expected to improve the CPP. For moyamoya disease, because the clinical condition of cerebral ischemia progresses in not only in children but also in adults<sup>7)</sup> (IIa), cerebral revascularization is considered when CBF-SPECT demonstrates decreased cerebrovascular reserve in patients with moyamoya disease manifesting as cerebral ischemia<sup>4)</sup>

(III). Nonetheless, cerebral revascularization can be delayed until the development of ischemic symptoms in pediatric patients with



only unilateral symptoms, as long as the cerebral ischemia on the asymptomatic side is not severe<sup>8)</sup> (III). In contrast, even if the cerebrovascular reserve is not decreased, cerebral revascularization has been performed for preventing rebleeding in patients with moyamoya disease manifesting as cerebral hemorrhage. However, there are practically no studies that can be used as evidence. Currently, an investigation of the cerebral hemodynamics is ongoing in the JAM trial in adult patients with moyamoya disease manifesting as cerebral hemorrhage in Japan<sup>9)</sup> (III).

### 5. Cerebral hemodynamics after cerebral revascularization

Long-term improvement of the cerebral chemodynamics after cerebral revascularization has been commonly reported, however, the number of reports on the improved postoperative outcome is limited<sup>6)</sup> (IIb). A hyperperfusion phenomenon, with transient deterioration of the neurological symptoms, has been reported to be seen sometimes immediately after cerebral revascularization in adult patients with moyamoya disease<sup>10)</sup> (III).

### 6. Cerebral angiographic findings and cerebral hemodynamics

Evaluation of the cerebral angiographic findings and cerebral hemodynamics in adult patients with moyamoya disease manifesting as cerebral ischemia has revealed that cerebral ischemia is more severe in patients with a marked increase over a wide extent of basal moyamoya vessels than in those with less pronounced formation of moyamoya vessels; thus, the degree of development of moyamoya vessels as visualized on cerebral angiograms may well be an index for assessing the severity of cerebral ischemia<sup>11)</sup> (III).

### 7. Re-build-up phenomenon on electroencephalogram and cerebral hemodynamics

Electroencephalography performed in pediatric patients with moyamoya disease manifesting as cerebral ischemia has revealed the characteristic finding of the re-build-up phenomenon, assumed to be associated with a delay in recovery of the cortical CBF after hyperventilation loading<sup>12)</sup>. Examination by CBF-SPECT has revealed a marked decrease in the cerebrovascular reserve in the region showing the re-build-up phenomenon and also evident improvement of the cerebral hemodynamics in the region where the re-build-up phenomenon disappeared after cerebral revascularization<sup>13)</sup> (III).

### References

- 1) Ikezaki K *et al.*: Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: A perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg*, **81**: 843-50, 1994
- 2) Kuwabara Y *et al.*: Cerebral hemodynamics and metabolism in moyamoya disease - A positron emission tomography study. *Clin Neurol Neurosurg*, **99 Suppl 2**: S74-8, 1997
- 3) Morimoto M *et al.*: Efficacy of direct revascularization in adult Moyamoya disease: Haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir* (Wien), **141**: 377-84, 1999
- 4) Saito N *et al.*: Assessment of cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study. *Ann Nucl Med*, **18**: 323-31 2004
- 5) Touho H *et al.*: Preoperative and postoperative evaluation of cerebral perfusion and vasodilatory capacity with 99mTc-HMPAO SPECT and acetazolamide in childhood Moyamoya disease. *Stroke*, **27**: 282-9, 1996
- 6) So Y *et al.*: Prediction of the clinical outcome of pediatric moyamoya disease with postoperative basal/acetazolamide stress brain perfusion SPECT after revascularization surgery. *Stroke*, **36**: 1485-9, 2005
- 7) Kuroda S, *et al.*: Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke*, **36**: 2148-53, 2005
- 8) Nagata S *et al.* : Unilaterally symptomatic moyamoya disease in children: long-term follow-up of 20 patients. *Neurosurgery*, **59**: 830-6; discussion 6-7, 2006
- 9) Miyamoto S: Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset. The Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir* (Tokyo) 2004; **44**:218-9.
- 10) Fujimura M *et al.*: Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. *Surg Neurol*, **67**: 273-82, 2007
- 11) Piao R *et al.*; Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: Comparison of angiographic collateral circulation. *Ann Nucl Med*, **18**: 115-21, 2004
- 12) Kodama N *et al.*: Electroencephalographic findings in children with moyamoya disease. *Arch Neurol* **36**:16-19, 1979
- 13) Kuroda S *et al.*; Cerebral hemodynamics and "re-build-up" phenomenon on electroencephalogram in children with moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*, **11**: 214-9, 1995

## CHAPTER VII. TREATMENT

### 1. Surgical Treatment

#### 1) Recommendation

Surgical revascularization is effective for moyamoya disease manifesting with cerebral ischemic symptoms (B).

#### 2) Explanation

##### 1. Candidates for surgery

Surgical revascularization for moyamoya disease patients with cerebral ischemic attacks has been reported to reduce the frequency of transient ischemic attacks and the risk of cerebral infarction, and improve the postoperative ADL and long-term prognosis of higher brain functions<sup>1-8)</sup> (IIb). Improvement of the cerebral hemodynamics and metabolism has been reported following revascularization surgery in patients with hemodynamic compromise, noted on preoperative evaluation, by SPECT or PET<sup>1,8,9)</sup> (IIb).

##### 2. Surgical procedures

In regard to the revascularization procedures for moyamoya disease, direct revascularizations such as superficial temporal artery–middle cerebral artery (STA-MCA) anastomosis, and indirect pial synangiosis such as encephalo-myo-synangiosis (EMS), encephalo-arterio-synangiosis (EAS), encephalo-duro-synangiosis (EDS) and multiple burr hole surgery have been employed. Both direct and indirect revascularizations alone or a combination of the two types of procedures have been reported to improve cerebral hemodynamics, ameliorating the severity/frequency of ischemic attacks, reducing the risk of cerebral infarction, and improving the postoperative ADL and long-term prognosis of the higher brain functions in the patients<sup>1-10)</sup> (IIb). The effect of indirect procedure alone is not very significant in adult patients, but direct revascularization is often effective<sup>11)</sup>. In pediatric patients, surgical revascularization, regardless of whether direct or indirect revascularization has been performed, has been reported to improve the prognosis<sup>12,13)</sup> (IIb).

##### 3. Perioperative management

During the perioperative period, the blood pressure should be maintained, normocapnea should be ensured, and adequate body fluid balance should be maintained, while paying attention to ischemic complications, including on the non-surgical side<sup>14)</sup> (III). When neurological symptoms may appear during the acute phase after revascularization, it has been reported to be useful to bear in mind clinical conditions such as cerebral hyperperfusion syndrome while evaluating the cerebral hemodynamics<sup>15)</sup> (III).

##### 4. Postoperative evaluation

Postoperative assessment of improvement of the cerebral blood flow and of the cerebrovascular reserve capacity by PET and/or SPECT is considered to be useful for evaluating the effect of revascularization<sup>1,8,9)</sup>. Not only cerebral angiography, but also MRA has been reported to be useful for evaluation of

development of the bypass flow<sup>16,17)</sup> (III).

### References

- 1) Morimoto M *et al.*: Efficacy of direct revascularization in adult Moyamoya disease: Haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien)*, **141**: 377-84, 1999
- 2) Miyamoto S, *et al.*: Long-term prognosis after direct bypass in moyamoya disease. *No socchu no geka (Surgery for Cerebral Stroke)*, **28**: 111-114, 2000
- 3) Choi JU *et al.*: Natural history of moyamoya disease: Comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S11-8, 1997
- 4) Scott RM *et al.*: Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*, 100(2 Suppl Pediatrics): 142-9, 2004
- 5) Matsushima Y, *et al.*: Long-term prognosis of intelligence in childhood moyamoya patients evaluated by Wechsler tests: II. Childhood Moyamoya Patients who Underwent Encephalo-duro-arterio-synangiosis (EDAS) more than 10 Years Previously. *Shoni No Noshinkei (Nervous Dystem In Children)*, **21**: 232-238, 1996
- 6) Kawaguchi T *et al.*: Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease. *J Neurosurg*, **84**: 468-76, 2006
- 7) Houkin K *et al.*: Cerebral revascularization for moyamoya disease in children. *Neurosurg Clin N Am*, **12**: 575-84, 2001
- 8) Kuroda S *et al.*: Regional cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*, **11**: 584-90, 1995
- 9) Ikezaki K *et al.*: Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: A perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg*, **81**: 843-50, 1994
- 10) Kawaguchi T *et al.*: Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease. *J Neurosurg*, **84**: 468-76, 1996
- 11) Mizoi K *et al.*: Indirect revascularization for moyamoya disease: Is there a beneficial effect for adult patients? *Surg Neurol*, **45**: 541-9, 1996
- 12) Matsushima T *et al.*: Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients - Comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery*, **31**: 401-5, 1992
- 13) Ishikawa T *et al.*: Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke*, **28**: 1170-3, 1997
- 14) Iwama T *et al.*: The relevance of hemodynamic factors to perioperative ischemic complications in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery*, **38**: 1120-6, 1996
- 15) Fujimura M *et al.*: Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery - Middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. *Surg Neurol*, **67**: 273-82, 2007

- 16) Houkin K *et al.*: How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst*, **20**: 734-41, 2004
- 17) Honda M *et al.*: Magnetic resonance angiography evaluation of external carotid artery tributaries in moyamoya disease. *Surg Neurol*, **64**: 325-30, 2005

bleeding, antihypertensive therapy is likely to be effective, in

## 2. Medical Treatment

### 1) Recommendation

s

Oral administration of antiplatelet agents is recommended as a medical treatment for moyamoya disease, however, adequate scientific evidence for this recommendation is still lacking (C1).

### 2) Explanation

The medical treatment of moyamoya disease is roughly classified into treatment for the acute phase of stroke, treatment for preventing recurrence in the chronic phase of stroke, and treatment of asymptomatic moyamoya disease.

#### 1. Acute phase

Intravenous tPA (alteplase) therapy is contraindicated in moyamoya disease manifesting as cerebral ischemia ("Guidelines for Proper Treatment with Intravenous tPA (Alteplase) Therapy" by the Japan Stroke Society)<sup>1)</sup>. In adult patients with moyamoya disease manifesting as cerebral infarction, the use of edaravone, a cerebroprotective agent, and of antithrombotic drugs such as ozagrel, argatroban, aspirin and heparin has been recommended, as specified for the treatment of atherothrombotic cerebral infarction<sup>2)</sup>. Although there is only insufficient evidence, these drugs are considered to be effective in patients with cerebral infarction caused by moyamoya disease (III). For patients with large infarcts causing cerebral edema and intracranial hypertension, glycerol is reportedly effective (III). Furthermore supportive treatment, such as antipyretics for fever, anticonvulsants for convulsions, proper control of blood sugar, oxygen supplementation for maintenance of the arterial oxygen saturation, and prophylactic administration of antiulcer agents for severe case, is considered to be important in patients in the acute phase of cerebral infarction in general (III). When mechanical ventilatory support is necessary, the partial pressure of carbon dioxide in the arterial blood should be kept above 40 mmHg. In regard to blood pressure control, as in the treatment of other cerebral infarction, the blood pressure should not be lowered during the acute phase, as a rule (III).

Treatment of moyamoya disease manifesting as cerebral infarction in children has rarely been reported. Antiplatelet therapy with aspirin (1 to 5 mg/kg) has been reported to be effective (III). Similar to the case in adult patients with moyamoya disease manifesting as ischemia, administration of edaravone, a cerebroprotective agent, and of ozagrel and argatroban, antithrombotic drugs, can be considered for pediatric patients. Anticonvulsants should be used for the treatment of convulsions. The use of aspirin can be considered while keeping in mind that it may increase the risk of development of Reye's syndrome in pediatric patients.

For adult patients with moyamoya disease manifesting as

accordance with the treatment of cerebral hemorrhage, when the systolic blood pressure is  $\geq 180$  mmHg, diastolic blood pressure is  $\geq 105$  mmHg, or the mean blood pressure is  $\geq 130$  mmHg. Any antiplatelets in use should be discontinued, any anticoagulant therapy should be immediately stopped, and the use of vitamin K and blood products (fresh frozen plasma and factor IX complex) should be considered (III).

## **2. Prevention of recurrence in the chronic phase**

The indications of surgical treatment for the prevention of recurrence should be examined first in patients with moyamoya disease manifesting with a cerebral ischemic attack. Medically, oral administration of aspirin is recommended, but attention is required, because long-term aspirin treatment may convert the disease type from ischemic to the hemorrhagic type (III). Whether or not a regular follow-up for the development of microbleeds using MRI T2\* might be effective for the prevention of bleeding is a topic that needs to be examined in the future<sup>5)</sup>. When patients cannot tolerate aspirin, or aspirin does not appear to be beneficial for the ischemic attack, use of clopidogrel, a thienopyridine drug, is recommended. Clopidogrel also has good tolerability and safety profiles in children<sup>6)</sup>. However, long-term combination of aspirin and clopidogrel is believed to increase the risk of bleeding complications. Especially, in patients with severe moyamoya disease showing marked cerebral atrophy, or the moyamoya vessels with weakened walls are present in abundance, combined use of two or more antiplatelet agents has been reported to elevate the risk of cerebral hemorrhage (III)<sup>6)</sup>.

Risk factors for stroke should be managed in accordance with that in general: antihypertensive therapy for hypertension, lipid-lowering therapy for dyslipidemia, adequate blood sugar control for diabetes mellitus, and smoking cessation, and weight reduction advice for obese people. In terms of lifestyle guidance, hyperventilation often induces the symptoms of moyamoya disease; therefore, pediatric patients should avoid hot meals (noodles, soup, etc.), strenuous exercise, playing wind instruments such as a flute, and blowing balloons (III). In infants, crying also induces symptoms, therefore crying should be avoided.

## **3. Medical management of asymptomatic moyamoya disease**

Even asymptomatic patients diagnosed as having moyamoya disease are at an elevated risk of developing cerebrovascular events during follow-up, regardless of whether the disease is the ischemic type or the hemorrhagic type<sup>7)</sup>. Unlike in quasi-moyamoya disease with underlying disease (e.g. atherosclerosis and angiitis), there are no effective procedures for preventing vascular lesions in patients with moyamoya disease of unknown cause; therefore, surgical treatment for the prevention of future stroke can be considered even in asymptomatic patients. Medically, the management of risk factors and lifestyle guidance should be implemented in accordance with the prevention of recurrence in the chronic phase (III). In adults, the use of antiplatelet agents should not be considered for asymptomatic patients, because nearly a half of the patients with moyamoya disease manifest bleeding.

- 1) Members of Subcommittee for Guidelines for Intravenous tPA (Alteplase) Therapy, Committee for Medical Improvement and Social Insurance Japan Stroke Society (Subcommittee leader: Yamaguchi T.): Guidelines for Proper Treatment with Intravenous tPA (Alteplase) Therapy. Oct. 2005; *Japanese Journal of Stroke*, **27**: 327-354, 2005
- 2) Committee for Japanese Guidelines for the Management of Stroke (Shinohara Y, Yoshimoto T, Fukuuchi Y. and Ishigami S, editors.): 2004 Guidelines for Stroke Treatment.
- 3) deVeber G: In pursuit of evidence-based treatments for pediatric stroke: The UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol*, **4**: 432-436, 2005
- 4) Toriyama T *et al.*: Post-marketing surveillance on edaravone (Radicut Inj. 30 mg) for cerebral infarction in children: *Japanese Journal of Pediatrics* (under submission)
- 5) Kikuta K *et al.*: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2\*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg*, **102**: 470-475, 2005
- 6) Soman T *et al.*: The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*, **37**: 1120-1122, 2006
- 7) Kuroda S *et al.*: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease. Results of multicenter survey in Japan. *Stroke*, **38**: 1430-1435, 2007

### 3. Treatment for Patients with Moyamoya Disease Manifested as Hemorrhage

#### 1) Recommendation

s

While revascularization can be considered for patients with hemorrhagic-type moyamoya disease, adequate scientific evidence is still lacking (C1).

#### 2) Explanation

Intracranial bleeding in patients with moyamoya disease is the most significant factor worsening the survival and functional prognosis of the patients<sup>1)</sup> (III). Hemorrhage is assumed to be caused by collapse of the dilated vessels of the collateral circulation (moyamoya vessels), due to hemodynamic loading and rupture of the peripheral aneurysms often formed on moyamoya vessels. The rebleeding rate in patients with hemorrhagic-type moyamoya disease is reportedly 7.09%/year<sup>2)</sup> (III).

No treatment policy for the prevention of rebleeding has yet been established. In cerebral angiography performed after direct revascularization in patients with moyamoya disease, reduction in the number of moyamoya vessels and/or disappearance of the peripheral aneurysm has been reported<sup>3,4)</sup> (III). Based on the assumption that the hemodynamic loading on these collateral vessels is reduced, it has been hypothesized that direct revascularization may prevent or reduce the incidence of rebleeding. In patients with ischemic-type moyamoya disease undergoing direct revascularization, the frequency of conversion to the hemorrhagic type of the disease on long-term follow-up has been reported to be reduced as

compared with that in patients treated conservatively<sup>5)</sup> (III).

It has been reported that the rebleeding rate is significantly lower in patients with hemorrhagic-type moyamoya disease undergoing revascularization procedures as compared with that in patients receiving only conservative medical treatment<sup>6)</sup> (III); there are other reports suggesting that the frequency of rebleeding and ischemic attacks is significantly decreased after direct revascularization in patients with hemorrhagic-type moyamoya disease<sup>7,8)</sup> (III). On the other hand, there are also a number of reports denying the beneficial effect of revascularization on the prevention of rebleeding<sup>9-11)</sup> (III). It has been reported that the effect of indirect revascularization on hemorrhagic-type moyamoya disease is inferior to that on the ischemic type of the disease, and neovascularization or a decrease in the number of moyamoya vessels cannot be achieved in many cases<sup>12)</sup> (III). However, a beneficial effect of revascularization on the prevention of cerebrovascular events, including ischemic attacks, has been reported in patients with hemorrhagic-type moyamoya disease<sup>7)</sup>; thus, it appears that revascularization may be more effective for hemorrhagic-type moyamoya disease patients with ischemic attacks.

A randomized, controlled trial (RCT) to demonstrate the effect of direct revascularization on the prevention of rebleeding in patients with moyamoya disease was initiated in Japan in 2001, and is currently ongoing (Japanese Adult Moyamoya (JAM) Trial)<sup>13)</sup> (Ib). The JAM Trial is a multicenter study in which patients with hemorrhagic-type moyamoya disease are randomly assigned to a group undergoing direct bilateral revascularization of the cerebral hemispheres or a group administered conservative medical treatment only, and then the patients of both groups are followed up for at least 5 years.

#### References

- 1) Han DH *et al.*: A co-operative study: Clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. *Acta Neurochir* (Wien), **142**: 1263-1273, 2000
- 2) Kobayashi E *et al.*: Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg*, **93**: 976-980, 2000
- 3) Kuroda S *et al.*: Effects of surgical revascularization on peripheral artery aneurysms in moyamoya disease: Report of three cases. *Neurosurgery*, **49**: 463-467, 2001
- 4) Houkin K *et al.*: Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke*, **27**: 1342-1346, 1996
- 5) Miyamoto S *et al.*: Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurgery Focus* **5**(5): article5, 1998
- 6) Karasawa A, *et al.*: Revascularization in adult patients with hemorrhagic moyamoya disease. Research committee on the etiology and pathology of spontaneous occlusion of the circle of Willis, Specified Disease by the Ministry of Health, Labour and Welfare. 2000 comprehensive/subdivided study report. p.55-58, 2001
- 7) Kawaguchi S *et al.*: Effect of direct arterial bypass on the

- prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg*, **93**: 397-401, 2000
- 8) Nakagawa I, *et al.*: Direct bypass of STA-MCA anastomosis prevents future stroke in patients with the hemorrhagic type of moyamoya disease. *No socchu no geka (Surgery for Cerebral Stroke)*, **32**: 416-420, 2004
  - 9) Suzuki S, *et al.*: Surgical treatment of adult moyamoya disease: Mainly hemorrhagic-type. *No socchu no geka (Surgery for Cerebral Stroke)*, **20**: 463-467, 1992
  - 10) Yoshida Y *et al.*: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: An extensive follow-Up study. *Stroke*, **30**: 2272-2276, 1999
  - 11) Fujii K *et al.*: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S194-195, 1997
  - 12) Aoki N.: Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the patients presenting with intracranial hemorrhage. *Surg Neurol*, **40**: 372-377, 1993
  - 13) Miyamoto S.: Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset - The Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **44**: 218-219, 2004

## CHAPTER VIII PROGNOSIS (NATURAL HISTORY)

### 1. Pediatric Moyamoya Disease

Episodes of transient cerebral ischemia occur most frequently a few years after the onset of moyamoya disease, thereafter the frequency usually decreases. However, the frequency increases with the passage of time after the disease onset in patients with intellectual disturbance and dysfunction, and the severity also deteriorates<sup>1)</sup>. In younger infants, cerebral infarction, especially cortical infarction, occurs often, and the presence/absence of cerebral infarction is assumed to be the most important factor associated with the functional prognosis<sup>2-4)</sup>. In children, the disease stage progresses in many patients, but the speed of progression becomes gradual during puberty<sup>5,6)</sup>. It has been reported that during long-term follow-up, unilateral lesions often change to bilateral lesions, and that TIA arising from the cerebral hemispheres occurs in 65% of patients who were originally asymptomatic<sup>7)</sup>. When the disease persists until adulthood, the ADL is favorable in only a small number of patients<sup>8)</sup>, and intracranial hemorrhage may result in death in a few patients<sup>5,9)</sup>.

There are no reported RCTs conducted to examine the effect of cerebral revascularization. However, following cerebral revascularization, it is assumed that the TIAs would decrease in frequency or disappear altogether, that recurrent cerebral infarction would be quite rare regardless of the surgical procedure employed, and that the functional prognosis would be better as compared with that in untreated patients<sup>4,10-19)</sup>. Cerebral revascularization has been shown to result in a reduced frequency/severity of headache, but it has also been reported that even after surgery, irrespective of the improvement of the cerebral circulatory dynamics, headache may persist or even appear anew<sup>20,21)</sup>. Higher brain functions are also an important factor influencing the prognosis, and a decrease of the IQ often becomes evident 5 years or more after the disease onset<sup>22)</sup>. Cerebral revascularization is believed to improve the intellectual prognosis<sup>23)</sup>.

### 2. Adult Moyamoya Disease

A higher recurrence rate of cerebrovascular events and a poorer prognosis have been reported in adult patients with untreated moyamoya disease than in those undergoing surgical treatment, regardless of the disease type manifested at the initial attack<sup>24,25)</sup>. As for the case of pediatric patients, cerebral revascularization should be considered.

In recent years, disease progression has been found to be more frequent than previously assumed<sup>26-29)</sup>. Irrespective of the symptomatic/asymptomatic status of the patients or of a definitive/probable diagnosis, disease progression has been reported to occur in approximately 20% of the cases in the non-surgically treated hemisphere, and TIA/cerebral infarction or intracranial hemorrhage has been reported to occur in about half of the cases. Disease progression is known to be more likely to occur in women<sup>30)</sup>. With regard to the complications during pregnancy and delivery in women with moyamoya disease, serious stroke events, such as intracranial hemorrhage,

have been reported to occur occasionally. Evidence-based management policies have not yet been established. Rigorous management during pregnancy, delivery and puerperium in an environment of active collaboration between the obstetrician and neurosurgeon is recommended<sup>31,32)</sup>.

#### 1) Adult ischemic-type moyamoya disease

As for the case of children with the disease, there are no RCTs conducted to examine the efficacy of cerebral revascularization in adult patients with moyamoya disease. A marked decrease of the frequency of TIA and cerebral infarction has been reported after cerebral revascularization. Nonetheless, intracranial hemorrhage and cerebral infarction attributable to disease progression in the non-surgically treated hemisphere may occur in few patients during the follow-up period; therefore, long-term follow-up is believed to be important after surgery for ensuring that a good prognosis is maintained<sup>17,33-36)</sup>.

#### 2) Adult hemorrhagic-type moyamoya disease

The estimated mortality of patients presenting with intracranial hemorrhage at the initial attack ranges from 6.8 to 20%. Rebleeding worsens the functional prognosis and increases the mortality<sup>37,38)</sup>. Rebleeding may occur at the same site as that in the initial episode, or at a different site<sup>39)</sup>.

It has been reported that following conservative treatment, rebleeding may occur 2 to 20 years after the initial bleeding in 30 to 65% of the patients, and that the incidence tends to increase with increasing duration of the follow-up period<sup>37,38,40-42)</sup>. The risk of rebleeding is reportedly higher in patients with abnormal dilation of the anterior choroidal artery or posterior communicating artery branches<sup>42,43)</sup>. The disappearance of aneurysms formed in moyamoya vessels after cerebral revascularization has also been reported<sup>44)</sup>.

The effect of revascularization on the prevention of rebleeding is unknown at present. However, long-term follow-up is considered to be essential, regardless of whether or not a patient has been treated by cerebral revascularization.

### 3. Asymptomatic Moyamoya Disease

In recent years, with the advances and spread of non-invasive diagnostic imaging, the number of patients diagnosed as having moyamoya disease even before the onset of symptoms has been growing. A recent follow-up investigation by the Research Committee revealed that the disease progresses with age, and that as many as 20% and 40% of patients with cerebral infarction and cerebral circulatory disturbance, respectively, are at a high risk for cerebral ischemia<sup>45)</sup>.

The prognosis of asymptomatic moyamoya disease remains unknown for the most part. According to a previous report, 4 out of 33 patients developed TIA, and 2 patients died of intracranial hemorrhage<sup>46)</sup>, and 1 of 10 patients developed cerebral infarction with the progression of the disease<sup>47)</sup>. In a recent follow-up investigation, the disease progressed in 5 of 34 untreated patients, and the risks of cerebral infarction and intracranial hemorrhage were reported to be 3.2%/year. While

cerebral infarction occurred more frequently in patients found to have cerebral ischemia on medical examination, no cerebrovascular events reportedly occurred in the 6 patients who underwent cerebral revascularization<sup>45</sup>. Therefore, patients with asymptomatic moyamoya disease are also considered to be potentially at risk for cerebrovascular events. When the disease is conservatively followed up, careful long-term observation of the course using MRI/MRA is considered to be necessary.

## References

- 1) Kurokawa T *et al.* : Prognosis of occlusive disease of the circle of Willis (moyamoya disease) in children. *Pediatr Neurol*, **1**: 274-277, 1985
- 2) Kim SK *et al.*: Moyamoya disease among young patients: Its aggressive clinical course and the role of active surgical treatment. *Neurosurgery*, **54**: 840-846, 2004
- 3) Kuroda T, *et al.*: Clinical picture of infants with moyamoya disease. *No Shinkei Geka (Neurological Surgery)*, **31**: 1073-1078, 2003
- 4) Karasawa J *et al.*: Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. *J Neurosurg*, **77**: 84-89, 1992
- 5) Ezura M, *et al.*: Examination in patients with moyamoya disease who were followed up for a long time: Patients who developed moyamoya disease in childhood that continued in adulthood. *Shoni no Noshinkei (Nervous System in Children)*, **18**: 461-465, 1993
- 6) Ezura M *et al.*: Clinical and angiographic follow-up of childhood - onset moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*, **11**: 591-594, 1995
- 7) Nagata S *et al.* : Unilaterally symptomatic moyamoya disease in children: Long-term follow-up of 20 patients. *Neurosurgery*, **59**: 830-837, 2006
- 8) Imaizumi T *et al.*: Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol*, **18**: 321-325, 1998
- 9) Suzuki S, *et al.*: Surgical treatment of adult moyamoya disease: Mainly hemorrhagic-type. *No socchu no geka (Surgery for Cerebral Stroke)*, **20**(6): 463-467, 1992
- 10) Houkin K *et al.* : Direct and indirect revascularization for moyamoya disease surgical techniques and peri- operative complications. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S142-145, 1997
- 11) Ishikawa T *et al.* : Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke*, **28**: 1170-1173, 1997
- 12) Miyamoto S *et al.* : Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus*, **5**: e5, 1998
- 13) Chiu D *et al.*: Clinical features of moyamoya disease in the United States. *Stroke*, **29**: 1347-1151, 1998
- 14) Golby AJ *et al.*: Direct and combined revascularization in pediatric moyamoya disease. *Neurosurgery*, **45**: 50-60, 1999
- 15) Miyamoto S, *et al.*: Long-term prognosis after direct bypass in moyamoya disease. *No socchu no geka (Surgery for Cerebral Stroke)*, **28**: 111-114, 2000
- 16) Kuroda S, *et al.*: Long-term outcome after surgical revascularization in childhood moyamoya disease. *No socchu no geka (Surgery for Cerebral Stroke)*, **28**: 421-426, 2000
- 17) Kuroda S, *et al.*: Overall outcome after surgical revascularization in childhood and adult moyamoya disease. *No socchu no geka (Surgery for Cerebral Stroke)*, **30**: 369-374, 2002
- 18) Scott RM *et al.*: Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*, **100**(Suppl Pediatrics): 142-149, 2004
- 19) Sainte-Rose C *et al.*: Multiple bur hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children. *J Neurosurg*, **105**: 437-443, 2006
- 20) Seol HJ *et al.* : Headache in pediatric moyamoya disease: Review of 204 consecutive cases. *J Neurosurg*, **103**: 439-442, 2005
- 21) Matsushima Y, *et al.*: Headache in pediatric moyamoya patients: pre- and postoperative changes. *Shoni no Noshinkei (Nervous System in Children)*, **25**: 442-447, 2000
- 22) Imaizumi C *et al.*: Serial intelligence test scores in pediatric moyamoya disease. *Neuropediatrics*, **30**: 294-299, 1999
- 23) Matsushima Y *et al.*: Long-term intelligence outcome of post-encephalo-duro-arterio-synangiosis childhood moyamoya patients. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S147-150, 1997
- 24) Han DH *et al.*: A co-operative study: Clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. *Acta Neurochir (Wien)*, **142**: 1263-1274, 2000
- 25) Hallemeier CL *et al.*: Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke*, **37**: 1490-1496, 2006
- 26) Kawano T *et al.*: Follow-up study of patients with "unilateral" moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **34**: 744-747, 1994
- 27) Ikezaki K *et al.*: Clinical features of probable moyamoya disease in Japan. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S173-177, 1997
- 28) Houkin K *et al.*: Is "unilateral" moyamoya disease different from moyamoya disease? *J Neurosurg*, **85**(5): 772-6, 1996
- 29) Kelly ME *et al.*: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis*, **22**(2-3): 109-15, 2006.
- 30) Kuroda S *et al.*: Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke*, **36**: 2148-2153, 2005
- 31) Komiya M, Yasui, T, Kitano S, Sakamoto H, Fujitani K, Matsuo S: Moyamoya Disease and Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Neurosurgery* **43**: 360-368, 1998
- 32) Takahashi A, Ikeda T, Iihara K, Miyamaoto S. A questionnaire survey in obstetric institutions throughout Japan and female patients concerning pregnancy and delivery in women affected by moyamoya disease.



- Japanese Journal of Neurosurgery*, 18: 2009 (in press).
- 33) Kim DS *et al.*: Combined direct anastomosis and encephaloduroarteriogaleosynangiosis using inverted superficial temporal artery-galeal flap and superficial temporal artery-galeal pedicle in adult moyamoya disease. *Surg Neurol*, **66**: 389-395, 2006
  - 34) Kohno K *et al.*: Cerebral blood flow measurement as an indicator for an indirect revascularization procedure for adult patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*, **42**: 752-758, 1998
  - 35) Okada Y *et al.*: Effectiveness of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult moyamoya disease: Cerebral hemodynamics and clinical course in ischemic and hemorrhagic varieties. *Stroke*, **29**: 625-630, 1998
  - 36) Wanifuchi H *et al.*: Management of adult moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **33**: 300-305, 1993
  - 37) Yoshida Y *et al.*: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: An extensive follow-up study. *Stroke*, **30**: 2272-2276, 1999
  - 38) Kobayashi E *et al.*: Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg*, **93**: 976-980, 2000
  - 39) Iwama T *et al.*: Mechanism of intracranial rebleeding in moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S187-190, 1997
  - 40) Kohno K, *et al.*: Evaluation of long-term prognosis and cerebral blood flow in adult patients with moyamoya disease with and without vascular reconstructive surgery. *Japanese Journal of Neurosurgery*, **6**: 456-463, 1997
  - 41) Fujii K *et al.*: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S194-195, 1997
  - 42) Morioka M, *et al.*: High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease: Long-term follow-up study. *Neurosurgery*, **52**(5): 1049-54; discussion 54-5, 2003
  - 43) Irikura K *et al.*: A source of haemorrhage in adult patients with moyamoya disease: The significance of tributaries from the choroidal artery. *Acta Neurochir (Wien)*, **138**: 1282-1286, 1996
  - 44) Kuroda S *et al.*: Effects of surgical revascularization on peripheral artery aneurysms in moyamoya disease: Report of three cases. *Neurosurgery*, **49**: 463-468, 2001
  - 45) Kuroda S *et al.*: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke*, **38**: 1430-1435, 2007
  - 46) Yamada M, *et al.*: Clinical picture and prognosis of asymptomatic moyamoya disease: Based on the results of national questionnaire survey. *No Shinkei Geka (Neurological Surgery)*, **33**: 337-342, 2005
  - 47) Nanba R, *et al.*: Clinical features and outcomes of 10 asymptomatic adult patients with moyamoya disease. *No Shinkei Geka (Neurological Surgery)*, **31**: 1291-1295, 2003

Classification of evidence levels and recommendation grades in the Guidelines.

**Table 1 Classification of evidence levels in the Guidelines**

Evidence level	Contents
Ia	A meta-analysis of RCTs (The results of RCTs are practically consistent.)
Ib	RCT
IIa	Well-designed controlled study (non-randomized)
IIb	Well-designed quasi-experimental study
III	Well-designed non-experimental, descriptive study (comparison/ correlation/ case study)
IV	Report/comments/experience of specialists

This classification is according to that adopted in the “2004 Guidelines for Stroke Treatment” by the Japan Stroke Society.

**Table 2 Classification of recommendation grades in the Guidelines**

Recommendation grade	Contents
A	Strongly recommended
B	Recommended
C1	Can be considered, but adequate scientific rationale lacking
C2	Not recommendable because of absence of scientific rationale
D	Not recommended

Precautions for the use of the Guidelines

- (1) The clinical condition needs to be assessed in individual patients, and the Guidelines are not uniformly applicable to all individual patients. Therefore, the judgment of the treating physician who most accurately understands his/her patient’s clinical condition should be afforded priority in the management of patients with moyamoya disease.
- (2) The Guidelines should not be referred to without careful consideration, used as data for evaluation of medical examinations, or for medical accidents or lawsuits. Attention should be paid to the fact that the Guidelines include drugs not approved or therapies not authorized in Japan and drugs used for purposes other than the original intent.
- (3) The number of patients is small and the cause of moyamoya disease is still unknown. Therefore, there are many aspects of the disease that still remain unresolved and for which adequate amount of evidence has not yet been collected. Therefore, it must be borne in mind while using the Guidelines that there may be many inaccuracies and that the contents may not always necessarily be up to date or the best for the time.

2005 to 2008 Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases  
 Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis

Chief Researcher:

Nobuo Hashimoto, Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine  
 (Current) National Cardiovascular Center

Researchers:

Teiji Tominaga, Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine  
 Susumu Miyamoto, Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine  
 Izumi Nagata, Department of Neurosurgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences  
 Kiyohiro Houkin, Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine  
 Norihiro Suzuki, Department of Neurology, Keio University School of Medicine  
 Akio Koizumi, Department of Health and Environmental Sciences, Kyoto University, Graduate School of Medicine, School of Public Health  
 Shigeru Nogawa, Department of Internal Medicine, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital  
 Jyoji Nakagawara, Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital  
 Kazuo Kitagawa, Department of Neurology, Osaka University, Graduate School of Medicine  
 Satoshi Kuroda, Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine  
 Kenichiro Kikuta, Department of Neurosurgery, Fukui University Graduate School of Medicine

Research collaborators:

Miki Fujimura, Department of Neurosurgery, Sendai Medical Center  
 Jun Takahashi, Department of Neurosurgery, Kyoto University, Graduate School of Medicine  
 Kentaro Hayashi, Department of Neurosurgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences  
 Koichi Oki, Department of Neurology, Keio University School of Medicine  
 Haruhiko Hoshino, Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital

Secretariat:

Yasushi Takagi, Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

『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』

Asymptomatic Moyamoya Registry (AMORE)

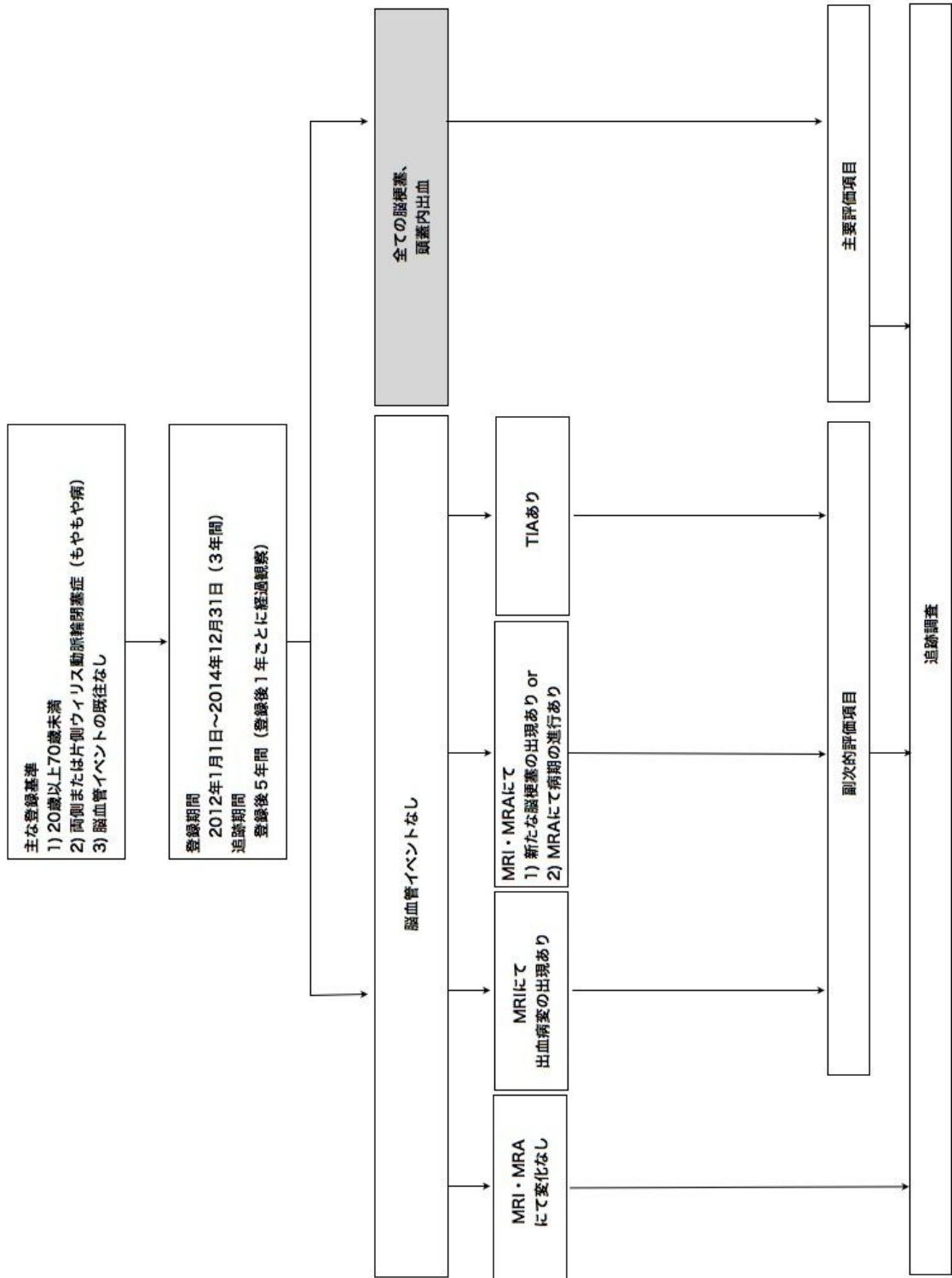
プロトコール

厚生科学研究費特定疾患対策研究事業

～ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究～

# 0. 概要

## 0.1. フローチャート



## 1.2 . 目的

無症候性ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の疫学・病態・予後を明らかにとする。

## 1.3 . 登録基準

新たにウィリス動脈輪閉塞症と診断された20～70歳の患者のうち、それまでに一過性脳虚血発作、脳梗塞、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症例。

## 0.4. 目標登録症例数

200 症例

## 0.5. 研究期間

登録期間：3年、観察期間：5年（合計8年）

## 0.6. 研究デザイン

多施設共同観察研究

## 0.7. 連絡先

研究事務局

黒田 敏、浜田秀雄

富山大学附属病院 脳神経外科

〒076-0194 富山市杉谷2630

Tel 076-43407348 Fax 076-434-5034

E-mail [skuroda@med.u-toyama.ac.jp](mailto:skuroda@med.u-toyama.ac.jp)

竹内佐和子、高戸賀子（担当秘書）

E-mail [nsurgery@med.u-toyama.ac.jp](mailto:nsurgery@med.u-toyama.ac.jp)

本研究実施計画書は、本研究に直接かかわる者および倫理審査委員会以外の者に情報を開示してはならない。また、本方法は事前の書面による主任研究者の承諾なしに本件の実施あるいは評価以外の目的

に利用してはならない。

本研究に關与する全ての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に關する倫理指針」に従う。

## 1. 背景

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）あるいは片頭痛に類似した頭痛発作で発症するが、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、近年のわが国における非侵襲的画像診断法の進歩と普及によって、発症以前にウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）と診断される症例が増加している。すなわち、本疾患全体に占める無症候例の頻度は、1994 年の山田らによる全国調査では 1.5%であったが(6)、2008 年の Baba らの北海道における悉皆調査では 17.8%に増加している(1)。しかしながら、無症候例の疫学、病態、予後などの臨床像は未だに不明なことが多いばかりではなく、その治療指針も確定していないのが現状である。

過去に無症候例の予後について検討した報告は少なく、10 例中 1 例で脳梗塞を発症したという報告、8 例中 2 例で一過性脳虚血発作を発症したという報告、28 例中 4 例で一過性脳虚血発作、2 例で脳出血を発症したという報告が散見されるのみである(2, 5, 6)。

ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班（以下、本研究班）が平成 15～18 年度に実施した多施設共同観察研究では、これまでで最多の 40 例が登録されたが、加齢に伴って病期が進行していること、脳梗塞、脳循環障害を有していた症例がそれぞれ 20%、40%存在していることが判明した。また、未治療の 34 例のうち 5 例で病期が進行し、7 例で一過性脳虚血発作、脳梗塞あるいは頭蓋内出血が発生した。その結果、一過性脳虚血発作を除く脳血管イベントの発生リスクは年間 3.2%であった。診断時に脳虚血を有している例で脳梗塞をきたしやすかった。これに対して、脳血行再建術を実施した 6 例では脳血管イベントは生じなかった(4)。

したがって、本研究班が作成したガイドラインにおいても、無症候例は脳血管イベントをきたす可能性を潜在的に有していると考え、保存的に経過観察する場合も MRI/MRA を用いた注意深い経過観察が長期にわたって必要である



と結論した。(グレード B)。また、高度の脳虚血を有する例や病期が進行する例では、十分なインフォームド・コンセントの上で脳血行再建術も考慮すべきであること(グレード C1)を推奨したが、その科学的根拠は強くなく、主治医の判断に委ねられているのが現状である(3)。

## 2. 目的

無症候性ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の疫学・病態・予後をこれまで以上に明らかとすることが本研究の目的である。

## 3. 対象

### 3.1 選択対象

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20歳以上70歳未満である患者
- (2) 新たに神経放射線学的に両側あるいは片側ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）とはじめて確定診断された患者
- (3) 確定診断までに一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞、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（小児期にTIAを示唆するエピソードを有しているが、医療機関で検査が実施されていない場合は本研究の対象とする）
- (4) 登録後は、何からの症状・所見等の変化がない限り、経過観察を行う方針であると研究責任医師あるいは研究分担医師（以下、研究担当医師）が判断した患者
- (5) 日常生活が自立している（modified Rankin scale 0～1）患者
- (6) 外来通院および経過観察が可能である患者
- (7) 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

### 3.2 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) 成人以降、確定診断までに明らかなTIA、脳梗塞、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る患者
- (2) 類もやもや病である患者
- (3) 体内の金属などによりMRIの実施が困難である患者
- (4) 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
- (5) そのほか、研究担当医師が不適格と判断した患者

#### 4. 実施要項

##### 4.1. 研究デザイン

多施設共同観察研究

4.2. 医師の研究参加 参加を意図する医師が所属する施設の倫理委員会の承認および施設長の許可を得

る必要がある（後述）。

4.3 . 症例登録 担当医：病状説明を十分に行なって文書によるインフォームド・コンセントを得る

登録票に記入して事務局へ FAX で送付する（別途配布）

↓

事務局：登録票より適格性を確認、その結果を FAX で担当医に返信する  
（その際は研究固有番号を付与する）

↓

担当医：適格であれば、画像を含めた登録時データを事務局に送付する  
（その際は研究固有番号を使用し、個人情報を利用しない）

↓

事務局：送付された画像を委員会で判定して、当該患者は適格であるか最終判断する

結果を担当医に通知する

↓

担当医：適格であった患者については1年目以降の観察を継続する

\* 症例登録用のファイル(別途配布)に必要事項を記入して画像データを含む CD-R とともに下記の研究事務局に郵送する。

黒田 敏、浜田秀雄

富山大学附属病院 脳神経外科

〒076-0194 富山市杉谷 2630

Tel 076-43407348 Fax 076-434-5034

E-mail [skuroda@med.u-toyama.ac.jp](mailto:skuroda@med.u-toyama.ac.jp)

竹内佐和子、高戸賀子（担当秘書）

E-mail [nsurgery@med.u-toyama.ac.jp](mailto:nsurgery@med.u-toyama.ac.jp)

#### 4.4 経過観察

本研究期間中は、十分な注意深い観察を行う。その際は、保険診療内で実施し、本研究による特別な検査等は実施しない。

#### 【参考】

無症候例を保存的に経過観察する場合も MRI/MRA を用いた注意深い経過観察が長期にわたって必要である(グレード B)。また、高度の脳虚血を有する例や病期が進行する例では、十分なインフォームド・コンセントの上で脳血行再建術を考慮すべきである(グレード C1)。(もやもや病診断治療ガイドライン, pp18)

#### 4.5 内科治療

抗血小板剤、抗てんかん剤は必須ではなく、その使用は研究責任医師あるいは研究分担医師の方針に委ねる。高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの内科疾患があれば適切な治療を実施すべきである。

【参考】無症候性もやもや病の内科的管理 内科的には慢性期の再発予防に準じて危険因子の管理、生活指導を行なう( )。抗血小板薬の使用は、成人では出血発症が半数近くを占めるため無症候例に対しては使用を考慮しない。(脳卒中治療ガイドライン 2009, pp253 / もやもや病診断治療ガイドライン, pp14)

#### 4.6 外科治療

経過観察中に以下のイベントが発生した場合は、研究担当医師は当該患者に対して外科治療を含め、適切な治療を行う。その際は、以下のガイドライン等を参考にすること。ただし、近い将来、他の大規模臨床試験にて脳血行再建術の有効性が証明されれば、これらの症例に対する脳血行再建術の適応を再検討してプロトコールの改訂を検討するものとする。

#### < イベント >

全ての脳梗塞および頭蓋内出血

TIA

無症候性脳梗塞の出現

病期の進行（MRA で不確かな場合は DSA を実施して確認する）

## 無症候性出血病変の出現

【参考】もやもや病の外科治療 虚血症状を有するもやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)に対しては血行再建術が有効である(グレード B1)。成人例では間接血行再建術単独による効果は少なく、直接血行再建術を含めた術式が有効である。(脳卒中治療ガイドライン 2009, pp250)

【参考】無症候例のうち高度の脳虚血を有する例や病期が進行する例では、十分なインフォームド・コンセントの上で脳血行再建術を考慮すべきである(グレード C1)。(もやもや病診断治療ガイドライン, pp18)

【参考】無症候性もやもや病の内科的管理 基礎疾患(動脈硬化、血管炎など)を有する類もやもや病と異なり、原因不明のもやもや病では血管病変を阻止する有効な手段がないため、無症候性とはいえ招来の脳卒中発症予防のため外科治療を考慮して良い。(脳卒中治療ガイドライン 2009, pp253)

## 5. 研究期間

平成 24 年 1 月 1 日～平成 31 年 12 月 31 日

登録期間：3 年(登録締切：平成 26 年 12 月 31 日)

観察期間：5 年

## 6. 観察項目とスケジュール

### 6.1. 登録時

#### 6.1.1 基本情報

a) 登録日

b) 施設名

c) 担当医氏名

d) 年齢、性別

e) 確定診断のきっかけ

- ・ 家系内発症のスクリーニング
- ・ 脳ドッグ
- ・ 頭部外傷
- ・ めまい感
- ・ 頭痛
- ・ その他

他 f) 既往症

- ・ TIA、脳梗塞
- ・ 頭蓋内出血（脳出血、脳室内出血、クモ膜下出血）
- ・ 片頭痛
- ・ 高血圧
- ・ 糖尿病
- ・ 脂質代謝異常
- ・ 喫煙
- ・ 過度の飲酒習慣（150g/週以上の飲酒）
- ・ その他

g) ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の家族歴

h) 日常生活自立度（modified Rankin scale

) i) 登録時内服薬

j) 頭痛の有無

- ・ 頻度（毎日、週に一～数回、月に一～数回）
- ・ 局在（前頭部、側頭部、後頭部、頭全体）
- ・ 性質（拍動性、重苦しい）

- ・ 嘔吐（あり、なし）



### 6.1.2 採血データ

- ・ 血液学的データ
- ・ 生化学データ 一般的な項目に加えて、可能であれば、CRP、抗核抗体、RF、抗 SS-A/SS-B 抗体（シェーグレン関連）、T3、T4、TSH、Tg 抗体、TPO 抗体（甲状腺関連）、抗リン脂質抗体、ホモシステインをチェックする。実施の可否は施設ごとに判断するが、実施する際には被験者に採血量が 5ml 程度増加することを含めて、十分に説明すること。

### 6.1.3 血圧

#### 6.1.4 放射線学的データ

- ・ 脳 MR (1.5 テスラ以上の臨床用 MR 装置にて撮像)
  - T2 強調画像, T2\*強調画像, FLAIR
  - MRA (3D-TOF 法)
- ・ 脳血管撮影
  - MRA で確定診断が可能な場合は必須ではないが、不確実な場合には診断基準にしたがって実施すべきである
- ・ 脳血流検査
  - $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT、cold Xe CT を使用する場合、安静時、acetazolamide 負荷時の脳血流量を定量的に測定する(ARG 法など)
  - $^{15}\text{O}$  gas あるいは  $\text{H}_2$  O PET を使用する場合、安静時の脳血流量、脳血<sub>15</sub>液量、脳酸素摂取率、脳酸素抽出率を定量的に測定する
  - いずれの検査データにも MCA 領域に ROI を設けて定量値を測定した画像を添付する

## 6.2. 追跡調査時（12 ヶ月毎）

### 6.2.1 転帰：脳血管イベント発生の有無

- ・ TIA
  - 脳梗塞
- ・ 頭蓋内出血（脳出血、脳室内出血、クモ膜下出血）
  - その他

### 6.2.2 血圧

### 6.2.3 放射線学的データ

- ・ 脳MR(1.5テスラ以上の臨床用MR装置にて撮像)
  - T2 強調画像, T2\*強調画像, FLAIR
  - MRA (3D-TOF 法)

## 7 . 研究スケジュール

	登録時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
基本情報						
採血データ						
血圧						
MRI/MRA						
DSA	△					
脳血流検査						
転帰						

\* 登録後の追跡調査に関しては、調査すべき時期が近づいた時点で研究事務局から E メールにて研究責任医師へ追跡調査の実施を依頼する。研究責任医師あるいは分担医師 は外来などで登録症例の追跡調査を実施して、必要データを研究事務局に郵送する。

## 8 . 予想される利益および不

### 利益

8.1. 予想される利益 本研究は日常診療による観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

8.1. 予想される不利益 本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等であることから、本研究に参加することによる不利益は生じないと考えられる。

## 9. 評価項目（エンドポイント）

### 9.1. 主要評価項目

全ての脳梗塞および頭蓋内出血の 5 年間の発生割合

24 時間以内に神経症状が消失して症候学的に TIA と考えられても、MRI (DWI) にて脳梗塞が認められれば「脳梗塞」と診断する

### 9.2. 副次的評価項目

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（MRA で不確かな場合は DSA を実施して確認する）

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 ~ の更なる発生割合

### 9.3. 評価項目に該当するイベントの報告と判定

上記の主要評価項目（全ての脳梗塞および頭蓋内出血）および副次的評価項目の ~

に掲げたイベントのいずれかを満たした場合、エンドポイント関連イベントとして症例報告用のファイル（別途配布）に必要事項を記入して研究事務局に通知する。また、上記のイベントのうち、~ の場合は、MRI、MRA (必要があれば DSA)、<sup>123</sup>I-IMP SPECT

あるいは <sup>15</sup>O gas あるいは <sup>15</sup>O PET を実施して、そのデータも添付する。

<sup>15</sup>

画像検討委員会でエンドポイントの要件を満たしているかどうかを検討したのち、研究事務局から研究責任医師あるいは研究分担医師に結果を通知する。なお、死亡例を除くすべての登録患者について定期的な経過観察を継続する。

## 10. 目標症例数

### 10.1. 目標症例数

200 例

### 10.2. 目標症例数の根拠

本研究班が平成15～18年度に実施した多施設共同観察研究では40例が登録され、そのうち34例が平均43.7ヶ月間経過観察された。その結果、脳血管イベントは7例(20.6%)に発生した。その内訳はTIA 3例、脳梗塞1例、頭蓋内出血3例であった。それ以外に無症候であったものの、3例で画像上の変化が確認された。その内訳は病期の進行1例、病期の進行+脳梗塞の出現1例、微小出血の出現1例であった。

したがって、もやもや病に関連する事象の年間発生率は、画像上の変化あるいは全ての脳血管イベントで8.1%、全ての脳血管イベントで5.6%、TIAを除く脳血管イベントで3.2%であった。一方、脳血行再建術を実施した6例では脳血管イベントは発生しなかった。

上記を参考にすると、今回の臨床試験の主要エンドポイントであるTIAを除く脳血管イベントは、5年間の追跡により、15%に発生すると考えられる。期待発症割合が15%の場合、95%信頼区間を±5%の精度で評価するためには、計196名の症例数が必要となる。そこで、本研究では、目標症例数を200例として設定した。

## 11. 中間評価

年 1 回または2回、参加施設の代表者による検討会を開催し、本研究の中間評価を行なう。その際は必要に応じて本研究の継続の可否を検討する。

## 12. 倫理的事項

### 12.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関与する全ての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。

### 12.2. 倫理審査委員会

本研究およびそのプロトコールは研究事務局の所属する研究機関の倫理審査委員会の審査を受け、承認されたのちに発効する。本研究に参加する各医療機関においては、その医療機関の倫理審査委員会でプロトコールの審査を受け、承認されたのちに医療機関の長の許可を得て研究を開始する。

### 12.3. インフォームド・コンセント

研究責任医師は、患者から本研究への参加の同意を得る際に同意文書を用いて口頭で患者と家族に十分説明する。同意を得た場合には同意文書に患者、説明を行なった

研究

責任医師あるいは研究分担医師が自筆による署名を行なう。同意文書は原本を医療機関が保管し、コピーを患者に渡す。

#### 12.4. プライバシーの保護と症例識別

本研究に携わる関係者は患者の個人情報の保護に最大限の努力を払う。研究責任医師あるいは研究分担医師は、症例登録票や放射線学的データを研究事務局に送付する場合、各医療機関における識別番号を新たに付し、患者を特定できる情報（氏名など）を記載しない。研究事務局が医療機関へ照会する場合には研究責任医師あるいは研究分担医師が管理する患者識別番号を用いて行なう。

#### 13. プロトコールの改訂

主任研究者は研究開始後にプロトコールの改訂が必要になった場合には研究参加医師の承認を得てプロトコールの改訂を行なう。改訂の内容が重大と判断される場合には、改定前に倫理審査委員会で審査を受けなければならない。改定後、主任研究者は改定後のプロトコールを研究参加医師に送付する。

#### 14. 研究の終了と早期中止

##### 14.1. 研究の終了

追跡期間の終了および全ての症例データの確定を以て研究の終了とする。主任研究者は研究が終了したことを研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は医療機関の長および関連部門に本研究が終了したことを報告する。

##### 14.2. 個々の被験者の研究の早期中止

以下の条件のいずれかに該当する場合は研究を中止し、当該被験者の観察およびデータの収集は中止する。

- (1) 患者の拒否または同意撤回
- (2) その他、研究責任医師が早期中止すべきと判断した場合

14.3. 研究全体の早期中止 以下の条件のいずれかに該当する場合は、本研究自体を早期中止する。ただし、その

際は、関係者による十分な議論の上で決定する。

- (1) 研究の目的に明らかに達成される、またはされないと判断された場合

(2) 他の臨床研究等の成果により、本研究継続の意義の再検討が必要となった場合

(3) その他、研究代表者が早期中止すべきと判断した場合

#### 15. 被験者の健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、日常生活を行なって被験者の診療情報を利用するものである。したがって、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

#### 16. 被験者の費用負担

本研究は通常の保険診療内で行なわれるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。

#### 17. 研究資金および利益

##### 相反

本研究は本研究班の研究費で実施する。また、本研究の研究担当者は、所属機関の規定に従って、利益相反審査委員会の審査と承認を得るものとする。

#### 18. 研究結果の帰属と公表について

研究成果のとりまとめは主任研究者が分担研究者等と協議しながら行なう。その結果については本研究に参加した研究責任医師に承諾を得た上で学会、医学雑誌等に公表する。その際の著者名には「AMORE Group」を使用する。

#### 19. 記録の保存

研究責任医師、研究事務局は、研究等の実施に関わる重要な文書（申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

## 20. 研究組織

### 20.1. 主任研究者

橋本信夫（国立循環器病研究センター 理事長・総長）

### 20.2. 画像判定委員会

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）

### 20.3. 統計解析委員

佐藤典宏（北海道大学高度先進医療支援センター）

### 20.4. 研究参加施設と研究責任医師

宝金清博（北海道大学）

中川原譲二（中村記念病院）

小笠原邦昭（岩手医科大学）

富永悌二（東北大学）

岡田芳和（東京女子医科大学）

鈴木則宏（慶応義塾大学）

野川 茂（東京歯科大学市川総合病院）

成相 直（東京医科歯科大学）

小野純一（千葉県循環器病センター）

藤井清孝（北里大学）

山田和雄（名古屋市立大学）

黒田 敏（富山大学）

菊田健一郎（福井大学）

宮本 享（京都大学）

飯原弘二（国立循環器病研究センター）

北川一夫（大阪大学）

永田 泉（長崎大学）



## 20.5. 研究事務局

黒田 敏、浜田秀雄

富山大学附属病院 脳神経外科

〒076-0194 富山市杉谷 2630

Tel 076-43407348 Fax 076-434-5034

E-mail [skuroda@med.u-toyama.ac.jp](mailto:skuroda@med.u-toyama.ac.jp)

竹内佐和子、高戸賀子（担当秘書）

E-mail [nsurgery@med.u-toyama.ac.jp](mailto:nsurgery@med.u-toyama.ac.jp)

## 21. 参考文献

1. Baba T, Houkin K, Kuroda S: Novel epidemiological features of moyamoya disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79:900-904, 2008.
2. Ikeda K, Iwasaki Y, Kashihara H, Hosozawa K, Anan K, Tamura M, Satoyoshi E, Ikeda H: Adult moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population. J Clin Neurosci 13:334-338, 2006.
3. Kawai K, Kuroda S, Kawabori M, Nakayama N, Terasaka S, Iwasaki Y: [Revascularization surgery for asymptomatic adult moyamoya disease presenting silent disease progression: report of two cases]. No Shinkei Geka 38:825-830, 2010.
4. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. Stroke 38:1430-1435, 2007.
5. Nanba R, Kuroda S, Takeda M, Shichinohe H, Nakayama N, Ishikawa T, Houkin K, Iwasaki Y: [Clinical features and outcomes of 10 asymptomatic adult patients with moyamoya disease]. No Shinkei Geka 31:1291-1295, 2003.
6. Yamada M, Fujii K, Fukui M: [Clinical features and outcomes in patients with asymptomatic moyamoya disease--from the results of nation-wide questionnaire survey]. No Shinkei Geka 33:337-342, 2005.

患者さんへ

「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)」

についてのご説明

## はじめに

この冊子は、**富山大学**脳神経外科において行われている「無症候性もやもや病の予後と治療法の確立を目指した多施設共同研究(AMORE 研究)」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しくください。

### 1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを

「臨床研究」と言います。臨床研究は患者さんを始めとした多くの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究にはいろいろな種類がありますが、今回ご説明する研究は「観察研究」と呼ばれているものです。これは、新しいお薬や治療法を試す研究ではなく、現在、標準的と考えられている治療を行い、その結果を「観察」させていただくものです。つまり、今のあなたの病気の状態からみた標準的な治療を行い、その治療前、治療中あるいは治療後のあなたの身体所見や検査結果などをデータとして集めさせていただきます。これらのデータを分析することにより、病気の原因の解明やよりよい治療方法の開発に役立てようとするものです。したがって、通常の治療を行いながら、あなたのデータを利用させていただくことが、今回の臨床研究でお願いすることです。

なお、この臨床研究は、**富山大学**の「自主臨床研究審査委員会」で厳密な審査を受けており、その承認により実施するものです。

## 2. あなたの病気の治療法について

あなたの病気はもやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）で、この病気は1960年代にわが国で発見されて概念が確立された疾患です。この病気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、東アジアを中心に小児、成人両者に発生するのが特徴です。小児の患者さんの大部分は脳虚血発作（一過性脳虚血発作および脳梗塞）あるいは片頭痛に類似した頭痛発作で発症しますが、成人の患者さん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す。これまでの研究によって、脳血管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ます。

一方、近年のわが国におけるMR検査法の進歩と普及によって、もやもや病と診断される症例が増加しています。すなわち、もやもや病全体に占める無症候例の頻度は、1994年の全国調査では1.5%でしたが、2008年の調査では17.8%に増加しています。しかしながら、無症候性もやもや病（はっきりとした症状のないもやもや病）の疫学、病態、予後などの臨床像は未だに不明なことが多いばかりではなく、その治療指針も確定していないのが現状です。

過去に無症候例の予後について検討した報告はほとんど見られず、厚生労働省のもやもや病に関する研究班が平成15～18年度に全国で初めて実施した

多施設共同観察研究では、加齢に伴って病期が進行していること、脳梗塞、脳循環障害を有していた症例がそれぞれ20%、40%存在していることが判明しました。また、未治療の34例のうち5例で病期が進行し、7例で一過性脳虚血発作、脳梗塞あるいは頭蓋内出血が発生しました。その結果、一過性脳虚血発作を除く脳血管イベント（脳梗塞や脳出血などの脳の血管に関する病気や症状）の発生リスクは年間3.2%でした。

したがって、最近、もやもや病の研究班が作成したガイドラインにおいても、無症候例は脳血管イベントをきたす可能性を潜在的に有していると考え、保存的に（外科手術などの積極的な治療を行わないこと）経過観察する場合もMRI/MRAを用いた注意深い経過観察が長期にわたって必要であると結論しています。また、高度の脳虚血を有する例や病期が進行する例では、十分なインフォームド・コンセントの上で脳血管再建術も考慮すべきであること（グレードC1）を推奨しましたが、

その科学的根拠は強くなく、主治医の判断に委ねられているのが現状です。

### 3. この研究の目的

無症候性もやもや病の疫学・病態・予後をこれまで以上に明らかにすることが本研究の目的です。



## 4. 研究の方法

### (1) 対象となる患者さん

富山大学脳神経外科に通院または入院中の患者さんで、無症候性もやもや病と診断され、担当医師が定期的な経過観察を行うことが適切と判断した方を対象とします（年齢が20歳以上70歳未満で、日常生活が自立していて外来通院が可能な方を対象としています）。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不適切と判断した患者さんは除きます。

### (2) 無症候性もやもや病に対する治療方針 無症候性もやもや病に対して、以下の治療方針で診療いたします。この治療

方針は、あなたの現在の病状に対して標準的な方法で、この臨床研究に参加する、しないに関係なく、担当医師はこの方針をおすすめしています。

- 1) MRI/MRA を用いた定期的な経過観察を継続する
- 2) 高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの内科疾患があれば適切な治療を行う
- 3) 外科治療は実施しない

\*ただし、何らかの症状や検査上の変化がみられる場合は、主治医の判断により外科治療を行う場合があります。その際は、あなたやご家族に改めて十分にご説明させていただきます。

### (3) 検査および観察項目

この研究期間中に、以下の検査および観察を行います。これらのうち、下線で示した項目は、この研究を実施するために行うものです。それ以外の項目はすべて通常の診療で行うものです。

#### 4.1. 登録時

- a) 登録日
- b) 施設名
- c) 担当医氏名
- d) 年齢、性別
- e) 確定診断のきっかけ

・ 家系内発症のスクリーニング

・ 脳ドッグ

・ 頭部外傷

・めまい感



- ・ 頭痛

- ・ その

他 f) 既往

症

- ・ TIA、脳梗塞
- ・ 頭蓋内出血（脳出血、脳室内出血、クモ膜下出血）
  - ・ 片頭痛
  - ・ 高血圧
  - ・ 糖尿病
  - ・ 脂質代謝異常
  - ・ 喫煙
- ・ 過度の飲酒習慣（150g/週以上の飲酒）
  - ・ その他

g) ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の家族歴

h) 日常生活自立度（modified Rankin scale

） i) 登録時内服薬

j) 頭痛の有無

- ・ 頻度（毎日、週に一～数回、月に一～数回）
- ・ 局在（前頭部、側頭部、後頭部、頭全体）
- ・ 性質（拍動性、重苦しい）
  - ・ 嘔吐（あり、

なし） k) 採血デー

タ

- ・ 血液学的データ
- ・ 生化学データ

一般的な項目に加えて、CRP、抗核抗体、RF、抗 SS-A/SS-B 抗体（シェー

グレン関連）、T3、T4、TSH、Tg 抗体、TPO 抗体（甲状腺関連）、抗リン脂

質抗体、ホモシステインを測定する場合があります。実施するかどうかは担当医師から説明があります。その際は、採血量が5ml程度増加します。

l) 血圧

m) 放射線学的データ

- 脳MR(1.5テスラ以上の臨床用MR装置にて撮像)
  - T2強調画像, T2\*強調画像, FLAIR
  - MRA (3D-TOF 法)
- 脳血管撮影
  - MRA で不確実な場合には診断基準にしたがって実施します

- 脳血流検査

- $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT、cold Xe CT (安静時、acetazolamide 負荷時)
- $^{15}\text{O}$  gas あるいは  $^{15}\text{O}$  PET  
H<sub>2</sub>

4.2. 追跡調査時（12 ヶ月  
毎） a)脳血管イベント発生  
の有無

- TIA
- 脳梗塞
- ・ 頭蓋内出血（脳出血、脳室内出血、クモ膜下出血）
- その他

b) 血圧

c) 放射線学的データ

- ・ 脳MR(1.5テスラ以上の臨床用MR装置にて撮像)
- T2強調画像, T2\*強調画像, FLAIR
- MRA (3D-TOF 法)

\* スケジュール表

	登録時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
基本情報						
採血データ						
血圧						
MRI/MRA						
DSA	△					
脳血流検査						
転帰						

(4) 研究への参加期間

それぞれの患者さんにご参加いただく期間は、5年間です。

(5) 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

## 5. 予想される利益と不利益

### (1) 予想される利益

この研究で実施する MRI/MRA や SPECT/PET、採血データは、いずれも通常の診療の範囲内で実施するもので、あなたの治療のための参考データとして役に立つ可能性があります。また、研究の成果により、将来的に治療方法が改善し、利益を受ける可能性があります。また、同じ病気の患者さんに貢献できる可能性があります。

### (2) 予想される不利益

この研究で実施する治療および検査などは標準的な診療内容ですので、この研究にご参加いただくことによる直接的な不利益はないと考えております。ただし、無症候性もやもや病の経過観察中に脳出血や脳梗塞を発症する場合があります、そのため無症候のうちから積極的に外科手術を行う、という考え方もあります。これは現在では標準的な治療とはなっていませんが、そのような治療法を希望される場合には、担当医師にご相談ください。

## 6. ご協力をお願いすること

この研究への参加に同意いただけた場合にご協力をお願いすることは次の2点です。

同意文書に署名し提出していただくこと

あなたのカルテの記録を研究結果の分析に利用させていただくこと

## 7. お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。

他の病院を受診したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。

## 8. 研究実施予定期間と参加予定者数

### (1) 実施予定期間

この研究は、平成24年1月から平成31年12月まで行われます。

### (2) 参加予定者数

200 名の患者さんの参加を予定しております。

## 9. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。また、あなたが研究の参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

## 10. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

あなたが研究への参加の中止を希望された場合

この臨床研究全体が中止となった場合

その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

## 11. この研究に関する情報の提供について

この研究は、標準的な治療を行いながらデータを利用させていただくものですが、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

## 12. 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体や診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、研究事務局(北海道大学病院脳神経外科)に提出

されますので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、自主臨床 研究審査委員会などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがありま



す。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この研究で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。なお、この研究で得られたデータは、研究終了5年後にはすべて廃棄いたします。その際も、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

### 13. 健康被害が発生した場合の補償について

この研究は、保険適用が認められた標準的な治療を行いながら実施するものです。したがって、この研究中に健康被害が発生して検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。この研究による特別な補償はありませんが、病院で誠意をもって対応させていただきます。

### 14. 費用負担、研究資金などについて

この研究は、通常の保険診療内で行われます。したがって、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。なお、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いもありません。

また、この研究の研究責任者と研究分担者は、当院の利益相反審査委員会の承認を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

### 15. 知的財産権の帰属について

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります。その権利は研究グループに帰属します。

## 16. 研究組織

この研究は以下の組織で行います。

### 【研究代表者】

国立循環器病研究センター 理事長・総長 橋本信夫

### 【研究事務局および責任者】

富山大学脳神経外科 教授 黒田 敏

住 所：富山市杉谷 2630

電 話：076-434-7348

### 【参加施設】

富山大学など17施設

## 17. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

### 【研究担当者】

- 富山大学脳神経外科 教授 黒田 敏
  - 富山大学脳神経外科 准教授 桑山直也
  - 富山大学脳神経外科 助教 浜田秀雄
  - 富山大学脳神経外科 助教 黒崎邦和
  - 富山大学脳神経外科 医員 堀 聡
- （○ 研究責任者）

### 【連絡先】

富山大学脳神経外科

住 所：富山市杉谷 2630

電 話：076-434-7348（脳神経外科医局）  
076-434-7711（脳神経外科外来）

076-434-7695（脳神経外科病棟）

## 同意文書

富山大学附属病院 病院長 殿

臨床研究課題名：「無症候性もやもや病の予後と治療法の確立を目指した多施設共同  
研究」

- |                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| 1. 臨床研究について           | 11. この研究に関する情報の提供について  |
| 2. あなたの病気の治療法について     | 12. 個人情報の取扱いについて       |
| 3. この研究の目的            | 13. 健康被害が発生した場合の補償について |
| 4. 研究の方法              | 14. 費用負担、研究資金などについて    |
| 5. 予想される利益と不利益        | 15. 知的財産権の帰属について       |
| 6. ご協力をお願いすること        | 16. 研究組織               |
| 7. お守りいただきたいこと        | 17. 研究担当者と連絡先          |
| 8. 研究実施予定期間と参加予定者数    |                        |
| 9. 研究への参加とその撤回について    |                        |
| 10. 研究への参加を中止する場合について |                        |

### 【患者さんの署名欄】

私はこの研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：平成 年 月 日

患者さん氏名： \_\_\_\_\_（自署）

【担当医師の署名欄】 私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明した上で同意を得ました。

説明日：平成 年 月 日

説明者氏名： \_\_\_\_\_（自署）

## 同意撤回書

富山大学附属病院 病院長 殿

臨床研究課題名：「無症候性もやもや病の予後と治療法の確立を  
目指した多施設共同  
研究」

【患者さんの署名欄】 私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、  
この研究に参加すること  
について同意をいたしました。これを撤回しま

す。同意撤回日：平成 年 月 日

患者さん氏名： \_\_\_\_\_（自署  
）

【担当医師の署名欄】 私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確  
認しました。

確認日：平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_（自署  
）

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)

プロトコール

厚生科学研究費特定疾患対策研究事業 もやもや病（ウィ  
リス動脈輪閉塞症）の治療・診断に関する研究 研究代表

者

橋本 信夫

（国立循環器病研究センター 理事長）

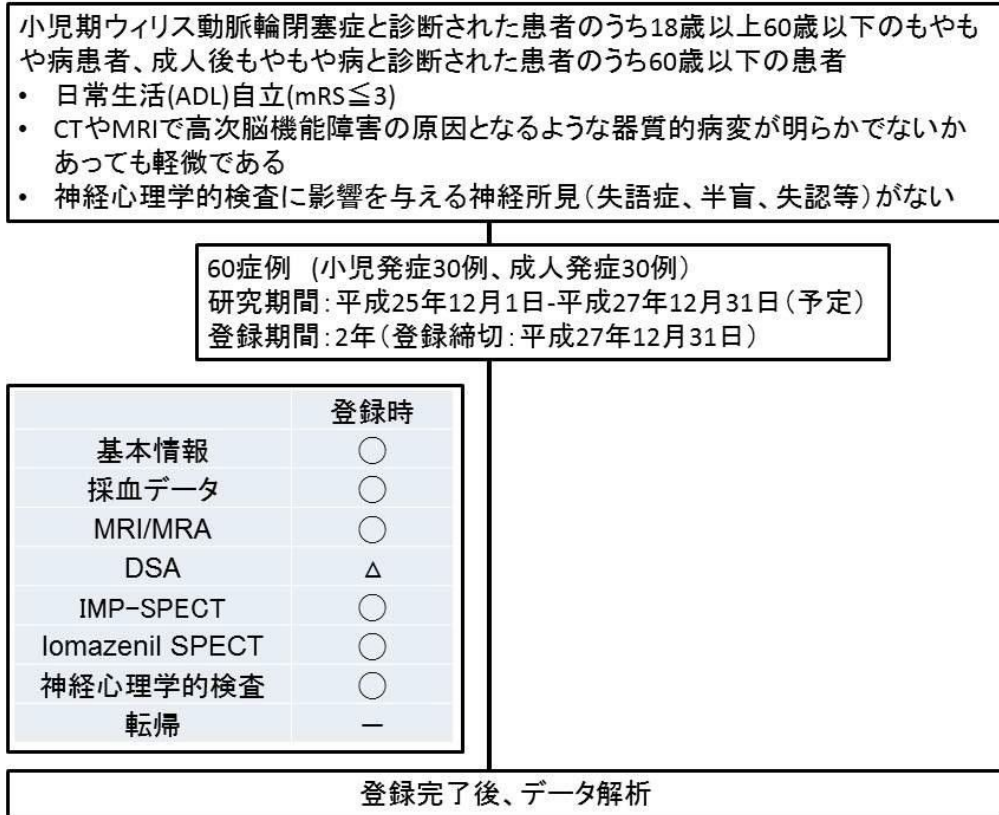
COSMO-JAPAN study  
主任研究者

宮本 享

（京都大学 医学研究科 脳神経外科）

## 0. 概要

### 0.1. フローチャート



### 1.2. 目的

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

### 1.3. 登録基準

小児期ウィリス動脈輪閉塞症と診断された患者のうち18歳以上60歳以下のもやもや病患者

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

### 0.4. 目標登録症例数

60 症例 (小児癆症 30 例、成人癆症 30 例)

0.5. 研究期間 登録期

間：2年

0.6. 研究デザイン 多施設共同登録観察研究

0.7. 連絡先 主任研究者

宮本 享

京都大学医学研究科 脳神経外科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

Tel 075-751-3459 Fax 075-752-9501

研究事務局

高木康志

京都大学医学研究科 脳神経外科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

Tel 075-751-3459 Fax 075-752-9501

E-mail ytakagi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

森井香代子（担当秘書）

E-mail kayokom@kuhp.kyoto-u.ac.jp

連絡先

COSMO-JAPAN 事務局

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学 脳神経外科資料室内 E-

mail: cosmo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Tel: 075-751-3459 Fax:075-752-9501

本研究実施計画書は、本研究に直接かかわる者および倫理審査委員会以外の者に情報を開示してはならない。また、本情報は事前の書面による主任研究者の承諾なしに本



件の実施 あるいは評価以外の目的に利用してはならない。

本研究に關与する全ての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に關する倫理 指針」に従う。

## 1. 背景

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關する検討 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。

2. 目的 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。

### 3. 対象

3.1. 選択対象 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。

3.2. 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

#### 4. 実施要項

4.1. 研究デザイン 多施設共同登録観察研究

4.2. 医師の研究参加 参加を意図する医師が所属する施設の倫理委員会の承認および施設長の許可を得る

必要がある。

4.3. 症例登録 担当医：病状説明を十分に行なって文書によるインフォームド・コンセントを得る

登録票に記入して事務局へFAXで送付する（別途配布）

↓

事務局：登録票より適格性を確認、その結果をFAXで担当医に返信する

（その際は研究固有番号を付与する）

↓

担当医：適格であれば、画像（DICOM dataにて送付）を含めた登録時データを事務局に送付する

（その際は研究固有番号を使用し、個人情報を利用しない）

↓事務局：送付された画像を委員会で判定して、当該患者は適格であるか最終判断する

結果を担当医に通知する

\* 症例登録用のファイル（別途配布）に必要事項を記入して画像 DICOM データを含む CD-R とともに下記の研究事務局に郵送する。

COSMO-JAPAN 事務局

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学 脳神経外科資料室内

E-mail: cosmo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Tel: 075-751-3459 Fax:075-752-9501

事務担当 高木康

志

E-mail: [ytakagi@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:ytakagi@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

森井香代子（担当秘書）

E-mail: kayokom@kuhp.kyoto-u.ac.jp

4.4. データ送付・保管 各施設は患者情報を匿名化の上で、SPECT、MRI、脳血管撮影、神経心理学的検査のデータを収集の1ヶ月以内に研究事務局に送付する。その際、厚生労働省の認定基準に従い、下記の特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変が除外されていることを確認する。もし不明もしくは疑わしい場合には、その旨を同時に連絡する。

動脈硬化 自己免疫疾患 髄膜炎 脳腫瘍 ダウン症候群  
レックリングハウゼン病 頭部外傷 頭部放射線照射 その他

研究事務局ではこれらデータを一括管理するとともに、必要に応じて中央画像判定委員会などに提供する。

#### 4.5. 経過観察

本研究期間中は、十分な注意深い観察を行う。内科治療については、抗血小板剤、抗てんかん剤は必須ではなく、その使用は研究責任医師あるいは研究分担医師の方針に委ねる。高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの内科疾患があれば適切な治療を実施すべきである。その際は、保険診療内で実施し、手術適応があれば手術を行っても良い。

### 5. 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）研究期間については症例の集積状況によりプロトコール委員会にて変更することがあり得る。

### 6. 登録項目とスケジュール

#### 6.1. 登録時

##### 6.1.1 基本情報

- a) 登録日
- b) 施設名

- c) 担当医氏名
- d) 年齢、性別
- e) 学歴
- f) 職種
- g) 確定診断のきっかけ
  - ・ 家系内発症のスクリーニング
  - ・ 脳ドック
  - キ 脳梗塞・TIA
  - ・ 頭痛
  - ・ その他
- h) ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の家族歴
- i) 日常生活自立度（modified Rankin scale）
- j) 登録時内服薬

6.1.追加 高次脳機能障害のためにきたしている社会生活の支障について（患者申告がある場合に使用）

（添付ファイル参照）

#### 6.1.2 採血データ

- ・ 血液学的データ
- ・ 生化学データ（一般的な項目）

#### 6.1.3 放射線学的データ

6.1.3.1 中央画像判定委員会設置 中央画像判定委員会は、これを下記に置く。

COSMO-JAPAN study 中央画像判定委員会 国立循環器病  
研究センター・脳卒中統合イメージングセンター  
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1  
TEL: 06-6833-5004, FAX: 06-6836-2876



### 6.1.3.2. SPECT

#### 6.1.3.2.1. IMP-SPECT

##### a) 本研究で使用する SPECT 装置 (ガンマカメラおよびコリメータ)

Q-SPECT プログラムによる画像再構成が可能な機種およびコリメータを使用するものとする。複数のガンマカメラを所有する施設では、本研究の遂行には、研究期間を通じて同一のカメラおよびコリメータを用いる。

##### b) SPECT 装置の精度管理

機器メーカー推奨の方法に従って日常および定期点検をおこなう。さらに、各施設の SPECT 装置については、データの精度管理を行うためにファントム実験を行う。ファントム実験は別途定める「ファントム実験計画書」に基づいて行う。また、<sup>123</sup>IMP-SPECT 検査は、原則として保健診療として行う。

##### c) 脳血流量 (CBF) の定量方法

原則として <sup>123</sup>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。

##### d) 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 <sup>123</sup>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。

Energy window: 159KeV±10% マトリックスサ

イズ: 64×164 収集モード: continuous

Fanbeam コリメータの場合は、Fanpara 変換する。

各機器メーカーのマニュアルに従い、プロジェクションデータを加算する (安静時: 0 ~ 28 分, Calibration: 24 ~ 28 分, Diamox 負荷時: 30 ~ 58 分)。データを Windows に転送し、Q-SPECT 再構成および Dual Table ARG 法による CBF 画像を作成する。

- e) SPECT 画像解析法
  - 定量画像解析
  - ) 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。

) 定量 template による評価（中央解析）

定量 template である Flexer を用いて、特定の断層スライスの各画素について血行力学的脳虚血の重症度評価を行う。Template 上の両側中大脳動脈、前大脳動脈および後大脳動脈の灌流域領域に関心領域として、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。

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。

) 定位定量 template による評価（中央解析）

定位定量 template である SEE-JET template (3D-SSP と同様の template) を用いて、脳表の各画素について血行力学的脳虚血の重症度評価を行う。Template 上の両側中大脳動脈、前大脳動脈および後大脳動脈の灌流域領域に関心領域として、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。

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。

統計画像解析（中央解析）

安静時 0 28 分の収集データについて、Q-SPECT プログラムによる画像再構成を行う。SPECT 装置ごとに適切な Gauss filter を選択する。再構成画像は、3D-SSP 法により解析する。その際に用いる normal data base (NDB)は

、Q-SPECT で再構成された各施設共通の NDB（事前に作成され、各施設に別途提供される）を用いる。

) 対象群とNDB との群間比較

群間比較により、対象群において Z-score 2 の低下を示す画素を有意な CBF の低下を示す画素と定義し、これらの画素の集合領域 (cluster) を両側前頭葉の内側・外側に見出し、本病態の責任病巣とする。

) SEE level 3 解析を用いた各症例の脳回レベルでの評価

各症例と NDB との比較 (N 対 1) から、両側前頭葉の各脳回について、Z-score

2 の低下を示す画素を有意な CBF の低下を示す画素と定義し、各脳回におけるその割合 (%) から有意な低下を示す脳回を見出し、本病態の責任脳回とする。

判定基準：有意な低下 10%、10% > 低下傾向 1%、低下なし 0%

) IMZ-SPECT における統計画像解析結果との

比較 f) SPECT データファイルの提出

各施設は、すべての <sup>123</sup>IMP-SPECT データファイルを匿名化し、中央画像判定委員会に提出する。

g) SPECT データの中央解析

中央画像判定委員会は、提出された <sup>123</sup>IMP-SPECT データファイルを一括して中央解析する。

#### 6.1.3.2.2. IMZ-SPECT

a) 研究に使用する SPECT 装置 (IMP-SPECT プロトコールと同じ)

本研究で使用する SPECT 装置 (ガンマカメラおよびコリメータ) は、Q-SPECT プログラムによる画像再構成が可能な機種およびコリメータを使用するものとする。複数のガンマカメラを所有する施設では、本研究の遂行には、研究期間を通じて同一のカメラおよびコリメータを用いる。

b) SPECT 装置の精度管理 (IMP-SPECT プロトコールと同じ) 機器メーカー推奨の方法に従って日常および定期点検をおこなう。さらに、各施設の SPECT 装置については、データの精度管理を行うためにファントム実験を行う。ファントム実験は別途定める「ファントム実験計画書」に基づいて行う。また、<sup>123</sup>IMZ-SPECT 検査は、原則として保険内診療検査として行う。保険内診療が不可能な場合には IMZ の費用は京都大学脳神経外科が負担する。

c) 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。各機器メーカーのマニュアルに従い、プロジェクションデータを加算する。d)

SPECT 画像解析法 (統計画像解析のみを行う) (中央解析)

28 分間の収集データについて、Q-SPECT プログラムによる画像再構成を行う。SPECT 装置ごとに適切な Gauss filter を選択する。再構成画像は、3D-SSP 法により解析する。その際に用いる normal data base (NDB)は、Q-SPECT で再構成された各施設共通の NDB (事前に作成され、各施設に別途提供される)を用いる。

) 対象群とNDBとの群間比較

対象群とNDBとの群間比較により、対象群においてZ-score 2の低下を示す画素を有意な皮質神経細胞の脱落を示す画素と定義し、これらの画素の集合領域

(cluster)を両側前頭葉の内側・外側に見出し、本病態の責任病巣とする。

) SEE level 3 解析を用いた各症例の脳回レベルでの評価

各対象症例と NDB との比較 (1対n)から、両側前頭葉の各脳回について、

Z-score 2の低下を示す画素を有意な皮質神経細胞の脱落を示す画素と定義し、各脳回に占める画素の割合 (%) から有意な脱落を示す脳回を見出し、本病態の責任脳回とする。

判定基準 : 有意な脱落 10%、10% > 脱落傾向 1%、脱落なし 0%

) IMP-SPECT における統計画像解析結果との比較

e) SPECT データファイルの提出

各施設は、すべての <sup>123</sup>IMZ-SPECT データファイルを匿名化し、中央画像判定委員会に提出する。

f) SPECT データの中央解析

中央画像判定委員会は、提出された <sup>123</sup>IMZ-SPECT データファイルを一括して中央解析する。



### 6.1.3.3. 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。原則として 保健診療として撮像を実施する。事前に画像診断中央判定委員会で認証を得た装置・撮像条件を用いること。

b) MRI 装置の精度管理 機器メーカー推奨の方法に従って日常および定期点検をおこなう。

c) MRI 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。

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

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。

d) MRI データの中央解析

MRI 画像撮像規定に合致しているかを確認する。

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。

脳出血を T2\*WI で 0–4 段階で評価する（森ら、Invest Radiol 43:574, 2008）。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。

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。

#### 6.1.3.4 脳血管撮影

MRA で確定診断が可能な場合は必須ではないが、不確実な場合には診断基準にしたがって実施する。

#### 6.1.3.5 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)	基準値
WAIS-III	95	年齢群別
WMS-R	60	年齢群別

FAB(スクリーニング)	10	健常群は一部を除きほぼ天井効果
WCST (カード版)	30	年齢別基準値
Stroop test	5	年齢別基準値
Word Fluency	10	年齢別基準値
Trail making test	10	基準値は高齢者のみ
BDI (抑うつ)	10	カットオフ
STAI (不安)	10	カットオフ
FrSBe (本人・介護者)	10	Z スコア
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。

(注3) 上記検査は検査終了後、主治医より結果説明を行う。

## 6.2 追跡調査

研究終了時または登録2年後に基本情報他について追跡調査を行うことがあ

## る。7. 研究スケジュール

	登録時
基本情報	
採血データ	
MRI/MRA	
DSA	△
脳血流検査	
Iomazenil SPECT	
神経心理学的検査	

転帰	-
----	---

## 8. 予想される利益および不利益

8.1. 予想される利益 本研究は日常診療による観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

8.1. 予想される不利益 本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等であることから、本研究に参加することによる不利益は生じないと考えられる。

## 9. 評価項目

### 9.1. 主要評価項目

もやもや病患者におけるMRI、IMZ-SPECT 所見と神経心理学的検査所見

### 9.2. 評価項目に該当するイベントの報告と判定

上記の主要評価項目を研究事務局に通知する。

## 10. 目標症例数

### 10.1. 目標症例数

60 例

## 11. 中間評価

年 1 回または 2 回、参加施設の代表者による検討会を開催し、本研究の中間評価を行なう。その際は必要に応じて本研究の継続の可否を検討する。また登録が済んだ時点で、登録症例の解析データを発表するかどうかをプロトコール委員会で確認できる。

## 12. 倫理的事項

12.1. 遵守すべき諸規則 本研究に関与する全ての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫



理指針」に従う。

## 12.2. 倫理審査委員会

本研究およびそのプロトコールは研究事務局の所属する研究機関の倫理審査委員会の審査を受け、承認されたのちに発効する。本研究に参加する各医療機関においては、その医療機関の倫理審査委員会でプロトコールの審査を受け、承認されたのちに医療機関の長の許可を得て研究を開始する。

12.3. インフォームド・コンセント 研究責任医師は、患者から本研究への参加の同意を得る際に同意文書を用いて口頭で患者と家族に十分説明する。同意を得た場合には同意文書に患者、説明を行なった研究責任医師あるいは研究分担医師が自筆による署名を行なう。同意文書は原本を医療機関が保管し、コピーを患者に渡す。

12.4. プライバシーの保護と症例識別 本研究に携わる関係者は患者の個人情報の保護に最大限の努力を払う。研究責任医師あるいは研究分担医師は、症例登録票や放射線学的データを研究事務局に送付する場合、各医療機関における識別番号を新たに付し、患者を特定できる情報（氏名など）を記載しない。研究事務局が医療機関へ照会する場合には研究責任医師あるいは研究分担医師が管理する患者識別番号を用いて行なう。個人データに関しては事務局の研究者1名のみがアクセスし管理する。

13. プロトコールの改訂 主任研究者は研究開始後にプロトコールの改訂が必要になった場合には研究参加医師の承認を得てプロトコールの改訂を行なう。改定後、主任研究者は改定後のプロトコールを研究参加医師に送付する。

#### 14. 研究の終了と早期中止

14.1. 研究の終了 全ての症例データの確定を以て研究の終了とする。主任研究者は研究が終了したことを研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は医療機関の長および関連部門に

14.2. 個々の被験者の研究の早期中止

本 研究が終了したことを報告する。また登録が済んだ時点で、登録症例の解析データを発表するかどうかをプロトコール委員会で確認できる。

以下の条件のいずれかに該当する場合は研究を中止し、当該被験者の観察およびデータの収集は中止する。

(1) 患者の拒否または同意撤回 (2) その他、研究責任医師が早期中止すべきと判断した場合

14.3. 研究全体の早期中止 以下の条件のいずれかに該当する場合は、本研究自体を早期中止する。ただし、その際は、

関係者による十分な議論の上で決定する。

- (1) 研究の目的に明らかに達成される、またはされないと判断された場合
- (2) 本研究継続の意義の再検討が必要となった場合
- (3) その他、主任研究者が早期中止すべきと判断した場合

15. 被験者の健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、日常診療を行なって被験者の診療情報を利用するものである。したがって、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

16. 被験者の費用負担 本研究は通常の保険診療内で行なわれるため、研究に参加することによる患者の追加費用

負担は発生しない。

17. 研究資金および利益相反 本研究は本研究班の研究費で実施する。また、本研究の研究担当者は、所属機関の規定

に従って、利益相反審査委員会の審査と承認を得るものとする。

18. 研究結果の帰属と公表について 研究成果のとりまとめは主任研究者が分担研究者等と協議しながら行なう。その結果について

では本研究に参加した研究責任医師に承諾を得た上で学会、医学雑誌等に公表する。

その際の著者名には「COSMO-JAPAN Group」を使用する。

19. 記録の保存 研究責任医師、研究事務局は、研究等の実施に関わる重要な文書（申

請書類の控、病院長

からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等)を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

## 20. 研究組織

### 20.1. 主任研究者

宮本 享 (京都大学 脳神経外科 教授)

### 20.2. 画像判定委員会 中川原譲二 (国立循環器病研究センター) 岡田知久 (京都大学)

### 20.3. 神経心理検査検討委員会 村井俊哉 (京都大学)

西川 隆 (大阪府立大学総合リハビリテーション学部)

### 20.4. プロトコール検討委員会

小笠原邦昭 (岩手医科大学) 松島俊夫 (佐賀大学)

岡田 靖 (国立病院機構 九州医療センター) 高木康志 (京都大学)

### 20.5. 研究参加施設と研究責任医師 宝金清博 (北海道大学) 中川原譲二 (国立循環器病研究センター) 小笠原邦昭 (岩手医科大学)

富永悌二 (東北大学) 岡田芳和 (東京女子医科大学)

成相 直 (東京医科歯科大学) 黒田 敏 (富山大学)

藤井幸彦（新潟大学）

若林俊彦（名古屋大学

）

山田和雄（名古屋市立大学）  
宮本 享（京都大学）  
中瀬裕之（奈良県立医科大学） 飯  
原弘二（九州大学）  
井上 亨（福岡大学）  
松島俊夫（佐賀大学）  
永田 泉（長崎大学）

## 20.5. 研究事務局

高木康志

京都大学医学研究科 脳神経外科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

Tel 075-751-3459 Fax 075-752-9501

E-mail ytakagi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

森井香代子（担当秘書）

E-mail kayokom@kuhp.kyoto-u.ac.jp

## 21. 参考文献

1. Festa JR, Schwarz LR, Pliskin N, Cullum CM, Lacritz L, Charbel FT, Mathews D, Starke RM, Connolly ES, Marshall RS, Lazar RM. Neurocognitive dysfunction in adult moyamoya disease. *J Neurol*. 2010 May;257(5):806-15. Epub 2009 Dec 24.
2. Karzmark P, Zeifert PD, Tan S, Dorfman LJ, Bell-Stephens TE, Steinberg GK. Effect of moyamoya disease on neuropsychological functioning in adults. *Neurosurgery*. 2008 May;62(5):1048-51; discussion 1051-2.
3. Karzmark P, Zeifert PD, Bell-Stephens TE, Steinberg GK, Dorfman LJ. Neurocognitive impairment in adults with moyamoya disease without stroke. *Neurosurgery*. 2012 Mar;70(3):634-8.
4. Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Nakayama N, Ikeda J, Ishii N, Kamiyama H, Iwasaki Y. Determinants of intellectual outcome after surgical revascularization in pediatric moyamoya disease: a multivariate analysis. *Childs Nerv Syst*. 2004 May;20(5):302-8. Epub 2004 Mar 24.



5. Nakagawara J, Osato T, Kamiyama K, Honjo K, Sugio H, Fumoto K, Murahashi T, Takada H, Watanabe T, Nakamura H. Diagnostic Imaging of Higher Brain Dysfunction in Patients With Adult Moyamoya Disease Using Statistical Imaging Analysis for [123I]Iomazenil Single Photon Emission Computed Tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(5):318-26.
6. Weinberg DG, Rahme RJ, Aoun SG, Batjer HH, Bendok BR. Moyamoya disease: functional and neurocognitive outcomes in the pediatric and adult populations. *Neurosurg Focus*. 2011 Jun;30(6):E21. Review.

#### 付録 難病センター・モヤモヤ病（ウイリス動脈輪閉塞症）認定基準

[http://www.nanbyou.or.jp/upload\\_files/115z\\_s.pdf](http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/115z_s.pdf)

- (1) 診断上，脳血管撮影は必須であり，少なくとも次の所見がある。  
頭蓋内内頸動脈終末部，前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。  
その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。  
これらの所見が両側性にある。
- (2) ただし，磁気共鳴画像（MRI）と磁気共鳴血管撮影（MRA）により脳血管撮影における診断基準に照らして，下記のすべての項目を満たしうる場合は通常脳血管撮影は省いてもよい。  
MRA で頭蓋内内頸動脈終末部，前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。  
MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。  
注：MRI 上，大脳基底核部に少なくとも一側で 2 つ以上の明らかな flow void を認める場合，異常血管網と判定してよい。  
と の所見が両側性にある。
- (3) モヤモヤ病は原因不明の疾患であり，下記の特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外する。  
動脈硬化 自己免疫疾患 髄膜炎 脳腫瘍 ダウン症候群  
レックリングハウゼン病 頭部外傷 頭部放射線照射 その他
- (4) 診断の参考となる病理学的所見  
内頸動脈終末部を中心とする動脈の内膜肥厚と，それによる内腔狭窄ないし閉塞が通常両側性に認められる。ときに肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともある。  
前・中大脳動脈，後大脳動脈などウイリス動脈輪を構成する諸動脈に，しばしば内膜の線維性肥厚，内弾性板の屈曲，中膜の菲薄化を伴う種々の程度の狭窄ないし閉塞が認められる。

ウィリス動脈輪を中心として多数の小血管（穿通枝及び吻合枝）がみられる。

しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。

[ 診断の判定 ] (1)～(4)に述べられている事項を参考として、下記のごとく分類する。なお脳血管撮影を行わず剖検を行ったものについては、(4)を参考として別途に検討する。

#### 確実例

(1)あるいは(2)のすべての条件及び(3)を満たすもの。ただし、小児では一側に(1)あるいは(2)の、を満たし、他側の内頸動脈終末部付近にも狭窄の所見が明らかにあるものを含む。

#### 疑い例

(1)あるいは(2)及び(3)のうち、(1)あるいは(2)の の条件のみを満たさないもの。

患者さんへ

「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** )」

についてのご説明

作成日：2013年5月1日  
京都大学脳神経外科

## はじめに

この冊子は、京都大学脳神経外科において行われている「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**）」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しくください。

### 1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」と言います。臨床研究は患者さんを始めとした多くの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究にはいろいろな種類がありますが、今回ご説明する研究は「登録観察研究」と呼ばれているものです。これは、新しいお薬や治療法を試す研究ではなく、現在、標準的と考えられている治療を行い、その結果を「登録」させていただくものです。つまり、今のあなたの身体所見や検査結果などをデータとして集めさせていただきます。これらのデータを分析することにより、病気の原因の解明やよりよい治療方法の開発に役立てようとするものです。したがって、通常の治療を行いながら、あなたのデータを利用させていただくことが、今回の臨床研究でお願いすることです。

なお、この臨床研究は、京都大学医学部附属病院の「医の倫理委員会」で厳密な審査を受けており、その承認により実施するものです。

### 2. あなたの病気の治療法について

あなたの病気はもやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）で、この病気は1960年代にわが国で発見されて概念が確立された疾患です。この病気は脳へ血流を送る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、東アジアを中心に小児、成人両者に発生するのが特徴です。小児の患者さんの大部分

は脳虚血発作（一過性脳虚血発作および脳梗塞）にて手足の麻痺や感覚障害あ

るいは片頭痛に類似した頭痛発作で発症しますが、成人の患者さんでは脳虚血発作に加えて頭蓋内出血による手足の麻痺や感覚障害、重症例では意識障害などで発症することが特徴です。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ます。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」とあります。そして、その原因として外傷、脳血管障害、その他と記載されています。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、遂行機能障害により複雑な動作ができなくなったり、社会的行動障害により集団活動ができなくなったり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ります。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患者さんもあり社会問題となっています。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判っています。また、もやもや病の患者さんにおいて高次脳機能障害の認定のための精神障害者保健福祉手帳の取得には原則として脳に損傷部位があることを示す画像診断による証拠が必要であり、新たな画像診断法の確立は社会的にも急務と考えられています。そこでこの度、日本全国で、これまでの一般的な画像診断による脳損傷が軽度な患者さんにおいて、詳細な神経心理学的検査を行うとともに、SPECT 検査と 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)が計画されました。

### 3. この研究の目的

もやもや病における高次脳機能障害の疫学・病態をこれまで以上に明らかにすることが本研究の目的です。

### 4. 研究の方法

#### (1) 対象となる患者さん

京都大学病院脳神経外科に通院または入院中の患者さんで、もやもや病と診断され、担当医師が本研究による調査が適切と判断した方を対象とします(年齢が18歳以上60歳未満で、日常生活が自立していて外来通院が可能な方を対象としています)。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不

適切と判断した患者さんは除きます。



## (2) 検査および観察項目

この研究期間中に、以下の検査および観察を行います。これらのうち、下線で示した項目は、この研究を実施するために行うものです。それ以外の項目はすべて通常の診療で行うものです。

### 登録時に行う検査

登録日

施設名

担当医氏名

年齢、性別

学歴

職種

確定診断のきっかけ

ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の家族歴

日常生活自立度（modified Rankin scale）

登録時内服薬

採血データ（血液学的データ、生化学データ）

放射線学的データ

A) MRI (1.5T もしくは 3T 以上の臨床用 MR 装置にて撮像)

B) 脳血管撮影

MRA で不確実な場合には診断基準にしたがって実施します

C) SPECT 検査

IMP-SPECT

IMZ-SPECT

神経心理学的検査

### 検査バッテリーと所要時間

	所要時間 (分)	基準値
WAIS-III	95	年齢群別
WMS-R	60	年齢群別
FAB (スクリーニング)	10	健常群は一部を除きほぼ天井効果
WCST (カード版)	30	年齢別基準値
Stroop test	5	年齢別基準値
Word Fluency	10	年齢別基準値
Trail making test	10	基準値は高齢者のみ
BDI (抑うつ)	10	カットオフ値

STAI (不安)	10	カットオフ値
-----------	----	--------

FrSBe (本人・介護者)	10	Z スコア
WHOQOL26	10	
合計	260 分	

### (3) 研究終了後の対応

この研究が終了した後は、この研究で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもって最も適切と考える医療を提供いたします。

## 5. 予想される利益と不利益

### (1) 予想される利益

この研究で実施する MRI や SPECT、神経心理学的検査は、いずれもあなたの治療のための参考データとして役に立つ可能性があります。また、研究の成果により、将来的に治療方法や診断方法が改善し、利益を受ける可能性があります。また、同じ病気の患者さんに貢献できる可能性があります。

### (2) 予想される不利益

この研究で実施する検査は高次脳機能障害を診断する標準的な検査ですが、特に神経心理学的検査は時間がかかります。詳細な検査を希望されない場合には、担当医師にご相談ください。

## 6. ご協力をお願いすること

この研究への参加に同意いただけた場合にご協力をお願いすることは次の2点です。

同意文書に署名し提出していただくこと

あなたのカルテの記録を研究結果の分析に利用させていただくこと

## 7. お守りいただきたいこと

この研究に参加していただける場合には、次のことをお守りください。

研究に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。

他の病院を受診したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。

## 8. 研究実施予定期間と参加予定者数

(1) 実施予定期間

この研究は、平成 25 年 12 月から平成 27 年 12 月まで行われます。

(2) 参加予定者数

60 名の患者さんの参加を予定しております。

## 9. 研究への参加とその撤回について

あなたがこの研究に参加されるかどうかは、あなたご自身の自由な意思でお決めください。たとえ参加に同意されない場合でも、あなたは一切不利益を受けませんし、これからの治療に影響することはありません。また、あなたが研究の参加に同意した場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。

## 10. 研究への参加を中止する場合について

あなたがこの研究へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。あなたの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

あなたが研究への参加の中止を希望された場合

この臨床研究全体が中止となった場合

その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

## 11. この研究に関する情報の提供について

この研究は、標準的な治療を行いながらデータを利用させていただくものですが、あなたの安全性や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。

あなた個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。また、この研究に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や研究全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。研究全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

## 12. 個人情報の取扱いについて

この研究にご参加いただいた場合、あなたから提供された検体や診療情報などのこの研究に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、研究事務局（京都大学脳神経外科）に提出されますので、あなたの個人情報が外部に漏れることは一切ありません。

また、この研究が正しく行われているかどうかを確認するために、自主臨床研究審査委員会などが、あなたのカルテや研究の記録などを見ることがあります。このような場合でも、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが法律などで義務付けられているため、あなたの個人情報は守られます。

この研究から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることはあります。このような場合にも、あなたのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。この研究で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。

なお、この研究で得られたデータは、研究終了5年後にはすべて廃棄いたします。その際も、個人情報が外部に漏れないよう十分に配慮いたします。

### **13. 健康被害が発生した場合の補償について**

この研究は、保険適用が認められた標準的な治療を行いながら実施するものです。したがって、この研究中に健康被害が発生して検査や治療などが必要となった場合の費用は、通常の診療と同様に、あなたにお支払いいただくこととなります。この研究による特別な補償はありません。

### **14. 費用負担、研究資金などについて**

この研究に、ご参加いただくにあたって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。なお、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いもありません。

また、この研究の研究責任者と研究分担者は、当院の利益相反審査委員会の承認を受けており、関連する企業や団体などと研究の信頼性を損ねるような利害関係を有していないことが確認されております。

### **15. 知的財産権の帰属について**

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります、その権利は研究グループに帰属します。

## 16. 研究組織

この研究は以下の組織で行います。

### 【研究代表者】

国立循環器病研究センター 理事長・総長 橋本信夫

京都大学脳神経外科 教授 宮本 享

### 【研究事務局および責任者】

京都大学脳神経外科

准教授 高木康志

住 所：京都市左京区聖護院川原町 54

電 話： 075-751-3459

### 【参加施設】

京都大学附属病院など約 15 施設

## 17. 研究担当者と連絡先（相談窓口）

この研究について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の研究担当者におたずねください。

### 【研究担当者】

○ 京都大学脳神経外科 教授 宮本 享

京都大学脳神経外科 准教授 高木康志

京都大学脳神経外科 講師 高橋 淳

（○ 研究責任者）

### 【連絡先】

京都大学脳神経外科

准教授 高木康志

住 所：京都市左京区聖護院川原町 54

電 話： 075-751-3459

## 同意文書

京都大学病院 病院長 殿

臨床研究課題名：

「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)」

1. 臨床研究について
2. あなたの病気の治療法について
3. この研究の目的
4. 研究の方法
5. 予想される利益と不利益
6. ご協力をお願いすること
7. お守りいただきたいこと
8. 研究実施予定期間と参加予定者数
9. 研究への参加とその撤回について
10. 研究への参加を中止する場合について
11. この研究に関する情報の提供について
12. 個人情報の取扱いについて
13. 健康被害が発生した場合の補償について
14. 費用負担、研究資金などについて
15. 知的財産権の帰属について
16. 研究組織
17. 研究担当者と連絡先

【患者さんの署名欄】 私はこの研究に参加するにあたり、以上の内容について十分な説明を受けました。

研究の内容を理解いたしましたので、この研究に参加することについて同意します。また、説明文書「患者さんへ」と本同意文書の写しを受け取ります。

同意日：平成 年 月 日

患者さん氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

【担当医師の署名欄】 私は、上記の患者さんに本研究について十分に説明した上で同意を得ました。

説明日：平成 年 月 日

説明者氏名： \_\_\_\_\_ (自署)



## 同 意 撤 回 書

京都大学病院 病院長 殿

臨床研究課題名：

「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)」

- |                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| 1. 臨床研究について           | 11. この研究に関する情報の提供について  |
| 2. あなたの病気の治療法について     | 12. 個人情報の取扱いについて       |
| 3. この研究の目的            | 13. 健康被害が発生した場合の補償について |
| 4. 研究の方法              | 14. 費用負担、研究資金などについて    |
| 5. 予想される利益と不利益        | 15. 知的財産権の帰属について       |
| 6. ご協力をお願いすること        | 16. 研究組織               |
| 7. お守りいただきたいこと        | 17. 研究担当者と連絡先          |
| 8. 研究実施予定期間と参加予定者数    |                        |
| 9. 研究への参加とその撤回について    |                        |
| 10. 研究への参加を中止する場合について |                        |

【患者さんの署名欄】 私は、上記臨床研究について担当医師より説明を受け、この研究に参加すること

について同意をいたしました。これを撤回します。

同意撤回日：平成 年 月 日

患者さん氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

【担当医師の署名欄】 私は、上記の患者さんが、同意を撤回されたことを確認しました。

確認日：平成 年 月 日

担当医師氏名： \_\_\_\_\_ (自署)

## 業績

1. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 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：もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン．脳卒中の外科 37:321-337, 2009
2. Kuroda S, Houkin K: Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 7:1056-1066, 2008
3. Houkin K, Ito M, Sugiyama T, et al: Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease. *Neruol Med Chir (Tokyo)*52:267-277, 2012
4. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A et al: A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J. Hum. Genet* 56: 34-40, 2011
5. Liu W, Morito D, Takashima S, et al: Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* 6: e22542, 2011
6. Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, et al: Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-T magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNE213: A susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain research*, in press
7. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, et al: Downregulation of securing by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *BBRC* 438:13-19, 2013
8. MacDonald JR, Ziman R, Yuen RK, et al: The database of genomic variants: a curated collection of structural variation in the human genome. *Nucleic Acids Res* 42:D986-992, 2014
9. Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, et al: Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet* 39(10):1256-1260, 2007.
10. 佐藤秀則, 江見充．ゲノムコピー数多型解析(CNV)と疾患研究．ホルモンと臨床59:17-22, 2011
11. Joo SP, Kim TS, Lee IK, et al: A genome-wide study of moyamoya-type cerebrovascular disease in the Korean population. *J Korean Neurosurg Soc* 50(6):486-491, 2011
12. Cirulli ET, Goldstein DB: Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. *Nature Rev Genet*, 11:415-425, 2010
13. Nanba R, Kuroda S, Tada M, et al. Clinical features of familial moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* 22:258-262, 2006

14. Miyatake S, Miyake N, Touho H, et al: Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 78:803-810, 2012
15. McInnis MG. Anticipation: an old idea in new genes. *Am J Hum Genet* 59(5):973-979, 1996
16. 池田栄二、加藤真吾．ウィリス動脈輪閉塞症剖検例を用いたトリプレットリピート病候補遺伝子異常の検索．1997年度総括・分担研究報告書 35-37, 1998
17. 池田秀敏、吉本高志、近藤健男ら．家族性モヤモヤ病に於けるclinical anticipationの検討-RED methodに適する家系の選択- 2000年度総括・分担研究報告書:63-68, 2001
18. 近藤健男、池田秀敏、吉本高志．モヤモヤ病患者遺伝子におけるCAGリピート伸長の検討．2001年度総括・分担研究報告書 69-70, 2002
19. 池田秀敏、近藤健男、吉本高志．家族性モヤモヤ病遺伝子CAGリピート伸長のローカス同定：3番染色体短腕における検討．2002年度総括・分担研究報告書:43-46, 2003
20. 難波理奈、黒田敏、宝金清博ら．もやもや病家系における17q25のtriplet repeatの伸長に関する研究．2003年度総括・分担研究報告書:47-50, 2004
21. Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, et al: Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1025-1029, 2006
22. Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Nishijima Y, Ito A, Shimizu H, Kikuchi A, Arai-Ichinoi N, Kure S, Tominaga T: Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. **Brain Res** 1552: 64-71, 2014. (査読あり)
23. Fujimura M, Niizuma K, Inoue T, Sato K, Endo H, Shimizu H, Tominaga T: Minocycline prevents focal neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial- intracranial bypass for moyamoya disease. **Neurosurgery** 74: 163-170, 2014. (査読あり)
24. Fujimura M, Kimura N, Ezura M, Niizuma K, Uenohara H, Tominaga T. Development of de novo arteriovenous malformation after bilateral revascularization surgery in a child with moyamoya disease -Case report-. **J Neurosurg Pediatr** 2014 [Epub ahead of print] (査読あり)
25. Fujimura M, Akagi K, Uenohara H, Tominaga T: Moyamoya Disease in Pregnancy: A Single Institute Experience. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 53: 561-564, 2013 (査読あり)
26. 藤村幹、清水宏明、井上敬、新妻邦泰、富永悌二: 60歳以上の高齢もやもや病患者に対する血行再建術：周術期過灌流に注目して．*脳卒中の外科* 42:37-41, 2014 (査読あり)
27. 藤村幹、上之原広司、富永悌二: もやもや病に対する頭蓋外内血行再建術における生体

- 吸収性プレート/チタンプレートのハイブリッド使用による頭蓋骨形成. 脳神経外科ジャーナル 23: 418-422, 2014 (査読あり)
28. 藤村幹、富永悌二: もやもや病の研究課題. 脳神経外科ジャーナル 22: 695-698, 2013 (査読あり)
  29. 中川原譲二: 血行力学的脳虚血とmisery perfusion に関するPET/SPECT診断再考. 循環器病研究の進歩 34, 21-29,2013
  30. 中川原譲二: 神経細胞特異的イメージング. 高次脳機能障害の核医学イメージング. PET journal 21: 41-43, 2013
  31. Jyoji Nakagawara, Kenji Kamiyama, Masaaki Takahashi, and Hirohiko Nakamura: Cortical neuron loss in post-traumatic higher brain dysfunction using 123I-Iomazenil SPECT. In Brain Edema XV, Yoichi katayama, Toshihiko Kuroiwa (eds). Acta Neurochirurgica Supplement 118, Springer-Verlag, Wien, pp245-250, 2013
  32. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, Taura D, Sone M, Asaka I, Ameku T, Watanabe A, Kasahara T, Sudo T,
  33. Shiota F, Hashikata H, Takagi Y, Morito D, Miyamoto S, Nakao K, Koizumi A, Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients *Biochem Biophys Res Commun*. 438(1):13-19, 2013
  34. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, Taura D, Sone M, Asaka I, Ameku T, Watanabe A, Kasahara T, Sudo T, Shiota F, Hashikata H, Takagi Y, Morito D, Miyamoto S, Nakao K, Koizumi A, The moyamoya disease susceptibility variant RNF213 R4810K induces genomic instability by mitotic abnormality *Biochem Biophys Res Commun*. 439(4): 419-426, 2013
  35. 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*. 36(2): 155-157, 2013
  36. Liu W, Senevirathna STMLD, Hitomi T, Kobayashi H, Roder C, Herzig R, Kraemer M, Voormolen HJM, Cahova P, Krischek B Koizumi A Genome-wide association study identifies no major founder variant in Caucasian moyamoya disease *J Genet*. 92(3): 605-609, 2013
  37. 小林果、人見敏明、小泉昭夫、もやもや病の遺伝子変異 *Clinical Neuroscience* 31 巻12号:1147-1150. 2013年
  38. 小泉昭夫、小林果、もやもや病感受性遺伝子mysterin における日中韓で共通な創始者多型と人類学的考察 *DNA 多型*. 21 巻 1-7, 2013年
  39. 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
40. 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
  41. 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
  42. Sugiyama T, Kuroda S, Nakayama N, Tanaka S, Houkin K. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in the initiation of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(11): 767-73.
  43. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 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：もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン。脳卒中の外科 37:321-337, 2009
  44. Smith ER, Scott RM: Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines A review. *J Neurosurg Pediatrics* 9: 353-360, 2012
  45. Houkin K, Ishikawa T, Yoshimoto T, Abe H. Direct and indirect revascularization for moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl2: S142-S145, 1997
  46. Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Nakayama N, Iwasaki Y. Novel bypass surgery for moyamoya disease using pericranial flap: its impact on cerebral hemodynamics and long-term outcome. *Neurosurgery* 66:1093-1101, 2010
  47. Karasawa J, Touho H, Ohnishi H, Miyamoto S, Kikuchi H. Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. *J Neurosurg* 77: 84-89, 1992
  48. Sakamoto T, Kawaguchi M, Kurehara K, Kitaguchi K, Furuya H, Karasawa J. Risk factors for neurologic deterioration after revascularization surgery in patients with moyamoya disease. *Anesth Analg* 85: 1060-1065, 1997
  49. Czabanka M, Peña-Tapia P, Scharf J, Schubert GA, Münch E, Horn P, Schmiedek P, Vajkoczy P. Characterization of direct and indirect cerebral revascularization for the treatment of European patients with moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* 32: 361-369, 2011
  50. Jung YJ, Ahn JS, Kwon do H, Kwun BD. Ischemic complications occurring in the contralateral hemisphere after surgical treatment of adults with moyamoya disease. *J Korean Neurosurg Soc* 50: 492-496, 2011
  51. Bang JS, Kwon OK, Kim JE, Kang HS, Park H, Cho SY, Oh CW. Quantitative angiographic comparison with the OSIRIS program between the direct and indirect

- revascularization modalities in adult moyamoya disease. *Neurosurgery* 70: 625-632, 2012.
52. Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Saito A, Mugikura S, Tominaga T. Efficacy of prophylactic blood pressure lowering according to a standardized postoperative management protocol to prevent symptomatic cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* 33: 436-445, 2012
  53. Kim DS, Huh PW, Kim HS, Kim IS, Choi S, Mok JH, Huh CW. Surgical treatment of moyamoya disease in adults: combined direct and indirect vs. indirect bypass surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 333-338, 2012
  54. Matsushima Y, Aoyagi M, Suzuki R, Tabata H, Ohno K. Perioperative complications of encephalo-duro-arterio synangiosis: prevention and treatment. *Surg Neurol* 36: 343-353, 1991
  55. Choi JU, Kim DS, Kim EY, Lee KC. Natural history of moyamoya disease: comparison of activity of daily living in surgery and non surgery group. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2: S11-18, 1997
  56. Kim SK, Seol HJ, Cho BK, Hwang YS, Lee DS, Wang KC. Moyamoya disease among young patients: its aggressive clinical course and the role of active surgical treatment. *Neurosurgery* 54: 840-846, 2004
  57. Starke RM, Komotar RJ, Hickman ZL, Paz YE, Pugliese AG, Otten ML, Garrett MC, Elkind MS, Marshall RS, Festa JR, Meyers PM, Connolly ES Jr. Clinical features, surgical treatment, and long-term outcome in adult patients with moyamoya disease. Clinical article. *J Neurosurg* 111: 936-942, 2009
  58. Hyun SJ, Kim JS, Hong SC. Prognostic factors associated with perioperative ischemic complications in adult-onset moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 152: 1181-1188, 2010
  59. Kim SK, Cho BK, Phi JH, Lee JY, Chae JH, Kim KJ, Hwang YS, Kim IO, Lee DS, Lee J, Wang KC. Pediatric Moyamoya Disease: An Analysis of 410 Consecutive Cases. *Ann Neurol* 68: 92-101, 2010
  60. Dusick JR, Gonzalez NR, Martin NA. Clinical and angiographic outcomes from indirect revascularization surgery for Moyamoya disease in adults and children: a review of 63 procedures. *Neurosurgery* 68: 34-43, 2011
  61. Kim SH, Choi JU, Yang KH, Kim TG, Kim DS. Risk factors for postoperative ischemic complications in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 103: 433-438, 2005
  62. Duan L, Bao XY, Yang WZ, Shi WC, Li DS, Zhang ZS, Zong R, Han C, Zhao F, Feng J. Moyamoya disease in China: its clinical features and outcomes. *Stroke* 43: 56-60, 2012

63. Ng J, Thompson D, Lumley JP, Saunders DE, Ganesan V. Surgical revascularisation for childhood moyamoya. *Childs Nerv Syst* 28: 1041-1048, 2012
64. Bao XY, Duan L, Li DS, Yang WZ, Sun WJ, Zhang ZS, Zong R, Han C. Clinical features, surgical treatment and long-term outcome in adult patients with Moyamoya disease in China. *Cerebrovasc Dis* 34: 305-313, 2012
65. Iwama T, Hashimoto N, Tsukahara T, Murai B. Peri-operative complications in adult moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 132: 26-31, 1995
66. Iwama T, Hashimoto N, Yonekawa Y. The relevance of hemodynamic factors to perioperative ischemic complications in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery* 38: 1120-1126, 1996
67. Mesiwala AH, Sviri G, Fatemi N, Britz GW, Newell DW. Long-term outcome of superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for patients with moyamoya disease in the US. *Neurosurg Focus* 24: E15, 2008
68. Guzman R, Lee M, Achrol A, Bell-Stephens T, Kelly M, Do HM, Marks MP, Steinberg GK. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article. *J Neurosurg* 111: 927-935, 2009
69. Fujimura M and Tominaga T. Lessons Learned From Moyamoya Disease: Outcome of Direct/Indirect Revascularization Surgery For 150 Affected Hemispheres. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 327-332, 2012
70. Shimoda Y, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Temporal Profile of De Novo Development of Moyamoya Vasculopathy in an Adult-Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 339-342, 2012
71. 佐々木貴史、藤村幹、赤松洋祐、木村尚人、江面正幸、上之原広司、明城光三、富永悌二. 周産期に進行性脳梗塞にて発症し両側頭蓋外内血行再建術を行った もやもや病合併妊娠の1例. *脳神経外科* 40: 1095-1099, 2012
72. 藤村幹、富永悌二. もやもや病術後の過灌流：診断と治療. *脳循環代謝* 23: 114-119, 2012
73. 藤村幹、清水宏明、井上敬、斉藤敦志、富永悌二. 周術期管理指針に基づいたもやもや病に対する血行再建術：急性期脳血流評価と予防的降圧の効果と限界. *脳卒中の外科* 40: 83-88, 2012
74. Nakagawara J: Iomazenil SPECT (BZP- Receptor). *Moyamoya Disease Update*, Springer, Tokyo, pp. 189-196, 2010
75. Nakagawara J, Osato T, Kamiyama K, et al: Diagnostic imaging of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease using statistical imaging analysis for <sup>123</sup>I-IMZ SPECT. *Neurologia medico-chirurgica* 52: 318-326, 2012

76. Kobayashi H, Yamazaki S, Takashima S, Liu W, Okuda H, Yan J, Fujii Y, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Koizumi A Ablation of Rnf213 retards progression of diabetes in the Akita mouse. *Biochem Biophys Res Commun.* 432(3):519-525, 2013
77. Koizumi A, Kobayashi H, Liu W, Fujii Y, Senevirathna ST, Nanayakkara S, Okuda H, Hitomi T, Harada KH, Takenaka K, Watanabe T, Shimbo S. P.R4810K, a polymorphism of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease, is associated with blood pressure. *Environ. Health Prev. Med.* 18(2):121-9, 2013
78. 小林果, 人見敏明, 小泉昭夫 もやもや病感受性遺伝子の特定 *BioClinica.* 28巻1号 87-91, 2013
79. Yan JX, Takahashi T, Ohura T, Adachi A, Takahashi I, Ogawa E, Okuda H, Kobayashi H, Hitomi T, Liu WY, Harada KH, Koizumi A Combined linkage analysis and exome sequencing identifies novel genes for familial goiter. *J Hum Genet.* in press
80. 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
81. 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
82. Kawabori M, Kuroda S, Nakayama N, Hirata K, Shiga T, Houkin K, Tamaki N. Effective Surgical Revascularization Improves Cerebral Hemodynamics and Resolves Headache in Pediatric Moyamoya Disease. *World Neurosurg.* 2012 Sep 25. [Epub ahead of print]
83. Mikami T, Sugino T, Ohtaki S, Houkin K, Mikuni N. Diagnosis of Moyamoya Disease on Magnetic Resonance Imaging: Are Flow Voids in the Basal Ganglia an Essential Criterion for Definitive Diagnosis? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012 Aug 29. [Epub ahead of print]
84. Houkin K, Ito M, Sugiyama T, Shichinohe H, Nakayama N, Kazumata K, Kuroda S. Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52(5):267-77.
85. Kuroda S, Houkin K. Bypass surgery for moyamoya disease: concept and essence of surgical techniques. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52(5):287-94.
86. Uchino H, Kuroda S, Hirata K, Shiga T, Houkin K, Tamaki N. Predictors and clinical features of postoperative hyperperfusion after surgical revascularization for moyamoya disease: a serial single photon emission CT/positron emission tomography study. *Stroke.* 2012 Oct;43(10):2610-6.



87. Kuroda S, Kashiwazaki D, Ishikawa T, Nakayama N, Houkin K. Incidence, locations, and longitudinal course of silent microbleeds in moyamoya disease: a prospective t2\*-weighted MRI study. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):516-8.
88. Hokari M, Kuroda S, Simoda Y, Uchino H, Hirata K, Shiga T, Nakayama N, Houkin K, Tamaki N. Transient crossed cerebellar diaschisis due to cerebral hyperperfusion following surgical revascularization for moyamoya disease: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(5):350-3.
89. Uchino H, Nakamura T, Houkin K, Murata JI, Saito H, Kuroda S. Semiquantitative analysis of indocyanine green videoangiography for cortical perfusion assessment in superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Jan 4. [Epub ahead of print]
90. Kawabori M, Yoshimoto T, Ito M, Fujimoto S, Mikami T, Muraki M, Kaneko S, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K. Spontaneous echo contrast and thrombus formation at the carotid bifurcation after carotid endarterectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(12):885-91.
91. Small but severe residual hypoperfusion relates to symptomatic hemorrhage even after early perfusion improvement in tissue plasminogen activator therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(5-6):446-7.
92. Abumiya T, Katoh M, Moriwaki T, Yoshino M, Aoki T, Imamura H, Aida T, Nakayama N, Houkin K. Long-term clinical and radiological results of endovascular internal trapping in vertebral artery dissection. Kashiwazaki D, Ushikoshi S, Asano T, Kuroda S, Houkin K. *Neuroradiology*. 2013 Feb;55(2):201-6.
93. Kurisu K, Kawabori M, Niiya Y, Ohta Y, Nakayama N, Kuroda S, Mabuchi S, Houkin K. Experience of (123)I-iodoamphetamine SPECT study for crossed cerebello-cerebral diaschisis: report of two cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Nov;114(9):1274-6.
94. Miyamoto M, Kuroda S, Zhao S, Magota K, Shichinohe H, Houkin K, Kuge Y, Tamaki N. Bone marrow stromal cell transplantation enhances recovery of local glucose metabolism after cerebral infarction in rats: a serial 18F-FDG PET study. *J Nucl Med*. 2013 Jan;54(1):145-50.
95. Ito M, Kuroda S, Sugiyama T, Maruichi K, Kawabori M, Nakayama N, Houkin K, Iwasaki Y. Transplanted bone marrow stromal cells protect neurovascular units and ameliorate brain damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Neuropathology*. 2012 Oct;32(5):522-33.
96. Kawabori M, Kuroda S, Ito M, Shichinohe H, Houkin K, Kuge Y, Tamaki N. Timing and cell dose determine therapeutic effects of bone marrow stromal cell

- transplantation in rat model of cerebral infarct. *Neuropathology*. 2012 Jun 21. [Epub ahead of print]
97. Kuroda S, Houkin K: Bypass surgery for moyamoya disease – Concept and essence of surgical technique –. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52:287-294, 2012
  98. Houkin K, Ito M, Sugiyama T, Shichinohe H, Nakayama N, Kazumata K, Kuroda S: Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52:267-277, 2012
  99. Hokari M, Kuroda S, Shimoda Y, Uchino H, Hirata K, Shiga T, Nakayama N, Houkin K, Tamaki N: Transient crossed cerebellar diaschisis due to cerebral hyperperfusion following surgical revascularization for moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52:350-353, 2012
  100. Uchino H, Kuroda S, Hirata K, Shiga T, Houkin K, Tamaki N: Predictors and clinical features of postoperative hyperperfusion after surgical revascularization for moyamoya disease – A serial SPECT/PET study. *Stroke* 43:2610-2616, 2012
  101. Kawabori M, Kuroda S, Nakayama N, Hirata K, Shiga T, Houkin K, Tamaki N: Effective surgical revascularization improves cerebral hemodynamics and resolves headache in pediatric moyamoya disease. *World Neurosurgery* 2012 Sept 25 [Epub ahead of print]
  102. Kuroda S, Kashiwazaki D, Ishikawa T, Nakayama N, Houkin K: Incidence, locations, and longitudinal course of silent microbleeds in moyamoya disease – A prospective T2\*-weighted MRI study. *Stroke* 44:516-518, 2013
  103. Uchino H, Nakamura T, Houkin K, Murata J, Saito H, Kuroda S: Semi-quantitative analysis of indocyanine green videoangiography for cortical perfusion assessment in superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis. *Acta Neurochir (Wien)* 2013 Jan 4 [Epub ahead of print]
  104. 黒田 敏、杉山 拓、川堀真人、笹森 徹、栗栖宏多、内野晴登、七戸秀夫、中山若樹、宝金清博：もやもや病の病態、診断と治療—最近の知見と今後の課題。脳卒中の外科40:77-82, 2012
  105. 黒田 敏、浜田秀雄、黒崎邦和、柏崎大奈、秋岡直樹、桑山直也：小児もやもや病の外科治療と周術期管理—最近の知見と課題。脳外誌 (in press)
  106. 黒田 敏、宝金清博：小児もやもや病の外科治療—より良好な長期予後のために。小児の脳神経 (in press)
  107. 黒田 敏、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 (in press)
  108. Nakagawara J, Osato T, Kamiyama K, Honjo K, Sugio H, Hironori Fumoto K, Murahashi T, Takada H, Watanabe T, and Nakamura H: Diagnostic imaging of

higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease using statistical imaging analysis for  $^{123}\text{I}$ -IMZ SPECT. *Neurologia medico-chirurgica* 52: 318-326, 2012

109. 中川原譲二、上山憲司、高橋正昭、森 大輔、野呂秀策、中村博彦: 軽症頭部外傷例の高次脳機能障害と $^{123}\text{I}$ -Iomazenil SPECTによる局在診断. *日職災医誌*60: 199-205, 2012
110. 中川原譲二: 脳血管障害(JETなど). 最新脳SPECT/PETの臨床, メジカルビュー社, 東京, pp176-180, 2012
111. 中川原譲二: 脳血流測定機器の最新事情(PET、SPECTなど). *脳神経外科速報*22: 788-796, 2012