

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）の診断・治療に関する研究」

平成26～28年度 総合研究報告書

研究代表者 寶金 清博

平成29（2017）年5月

目 次

I. 総合研究報告

H26-28年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性克服研究事業）政策研究事業、もやもやの
診断、治療に関する研究総合報告書 ----- 1

寶金 清博

（資料）H26 研究報告総括

（資料）H26 北大・数又

（資料）H26 北大・佐藤

（資料）H26 もやもや難病テキスト

（資料）H26 京大・宮本

（資料）H26 京大・小泉

（資料）H26 慶應・鈴木

（資料）H26 東北・富永

（資料）H26 富山・黒田

（資料）H26 国循・高橋.

（資料）H26 代表論文一覧

（資料）研究総括 27 年度

（資料）H27 北大数又

（資料）H27 北大佐藤

（資料）H27 京大宮本

（資料）H27 京大小泉

（資料）H27 慶応鈴木

（資料）H27 東北富永

（資料）H27 富山黒田

（資料）H27 国循高橋

（資料）資料 1 班会議議事録

（資料）資料 2 班会議議事録

（資料）資料 3 班会議議事録

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 5

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

総合研究報告書

H28年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性克服研究事業)政策研究事業、もやもやの 診断、治療に関する研究総括

北海道大学脳神経外科

寶金 清博

研究要旨

難治性疾患克服事業「もやもやの診断、治療に関する研究」の3年の研究班活動の総合研究報告を行った。主な成果として診断基準、診療ガイドラインの改訂、及び日本脳卒中、日本脳卒中の外科学会での承認があげられる。また、実用化研究事業「もやもや病診療の質を高めるためのエビデンス構築を目指した包括的研究」との連携を行い基礎、臨床研究を推進した。

A. 研究目的

もやもや病は1960年代に日本の脳神経外科医が疾患概念を構築した稀少な脳血管疾患である。本研究班の母体となった特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症研究班は多数の基礎、臨床研究を行うことにより今日の診療の基盤となる科学的根拠を創出してきた。

厚生労働省政策研究「もやもやの診断、治療に関する研究」はもやもや病診断基準の適正化、重症度基準に関するエビデンス構築、QOL調査、診療ガイドラインの適宜改訂を主な課題とする。また、行政機関、関連学会、患者会(もやの会)の組織間コミュニケーションを可能にする国内で唯一の組織である。

本研究班の任務はガイドラインの科学的根拠の集積に応じた適切な改訂、客観的診断基準、重症度基準の策定、改訂、およびそれらの関連学会における承認等である。また、疾患レジストリ構築も開始され病態の

包括的把握によりの確な医療行政への助言、基礎、臨床研究を推進する。さらに、診療の質の向上に寄与する科学的根拠を構築する難治性疾患実用化研究事業「もやもや病診療の質を高めるためのエビデンス構築を目指した包括的研究」と連携し複数の多施設共同臨床研究を支援している。

B. 研究方法

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する研究課題を達成するため、日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳卒中の外科学会、及び日本を代表するもやもや病の研究者を招集し研究組織を構築した。これらメンバーは、現在行われている多施設共同臨床研究の主任研究者である。研究会議は3年の研究期間に10回開催した。議案は、多施設共同臨床研究の経過報告、レジストリ構築、ガイドライン改訂に関する事項等である。

C. 研究結果

H26-28 年度までの3年間に臨床個人調査票の改訂、重症度基準の策定、厚労省難病情報ホームページ上の疾患情報の更新を行った。

特に、臨床個人調査票に関しては、医学的、医療行政的観点からも実情に即していない項目が多く大幅な改訂を行った。以前より、疾患認定に関し、判定医の経験や認識の相違による地域間格差や診断モダリティーの違いによる診断率の差が問題とされてきた。これらの点は、新たな診断基準を策定することにより改善が図られた。また、医療費補助制度の変更に伴い、新たに重症度基準を策定した。また、最近の臨床研究により得られた科学的根拠を反映した診療ガイドラインの改訂（もやもや病ガイドライン 2017（改訂版））を行った。さらに、新診断基準、診療ガイドラインは日本脳卒中、日本脳卒中の外科学会の理事会において、平成29年1月31日に承認された。

診療エビデンスの構築を目的とする多施設共同臨床研究の支援を継続した。

H28 年度の分担研究の進捗状況に関してはそれぞれの分担項目の研究報告を参考にされたい。以下に H26-28 年度の各分担研究の成果の総括を行う。

1) レジストリ構築研究

2015 年 8 月、厚労省政策研究「もやもや病の診断と治療の質を向上する研究班」（以下、もやもや病研究班）の共同研究者に主任研究者 宝金清博からもやもや病レジストリ構築が提案された。日本脳神経外科学会特別シンポジウムにおける発表（宝金、宮本、数又）により、国内での一元的なレジストリ

構築に関しての周知を行った。北海道大学臨床研究開発センター（佐藤）と北海道大学脳神経外科（宝金、数又）らがデータ項目を選定した。2016 年 1-2 月の期間に共同研究者に選定したデータ項目の妥当性についての検討を依頼し 2016 年 11 月最終決定を行った。その後、登録画面上で整理を行い、2017 年 3 月登録用画面が完成した。2016 年 12 月、北海道大学学内倫理委員会に研究計画書を提出し 2017 年 4 月 17 日に北海道大学学内倫理委員会で研究計画が承認された。

2) 病期進行マーカーの探索のための他施設臨床共同研究（宮本、小泉）「片側例の両側進行例における RNF213 遺伝子多型頻度を探索する研究（SUPRA study）」が開始され、2 年の登録期間のうち 1 年半が経過した時点で（2015 年 9 月から 2017 年 2 月）110 例が登録されている。

3) 高次脳機能障害の診断体系の確立を目指した多施設共同臨床研究（COSMO Japan study）（宮本、高木、峰晴）は、平成 28 年 12 月 31 日にて登録終了し、36 症例の登録が行われた。今後、解析が行われる。

4) 適格な外科治療の適応を確立するため多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリ（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）が実施されている（黒田）。平成 24 年 1 月 1 日～平成 27 年 12 月 31 日の 4 年間に、全国の参加施設から計 109 例の登録がなされた。これまでに 8 例が一過性脳虚血発作を経験しているほか、4 例が頭蓋内出血をきたしているが今後、このようなサブグループの自然歴が明らかになり、適格な治療方針の選択を行う上で重

要な科学的根拠になることが期待されている。

5) 多施設共同研究である高齢者の外科治療の適応と安全性を調査する研究(MODEST study)が計画、継続され、また脳卒中治療ガイドライン改訂が行われた(富永、藤村)。平成 27 年の策定過程において、もやもや病に関する新たな文献の一次、二次、三次選択ならびに構造化抄録作成を実施し平成 28 年各章担当者による修正、加筆を行った。平成 29 年 1 月に各章担当者と班長による最終稿確認を経て終了した。本改訂ガイドラインはそれぞれ日本脳卒中の外科学会(平成 29 年 1 月)ならびに日本脳卒中学会(平成 29 年 3 月)の 2 学会で承認された。

6) もやもや病における抗血小板薬の使用実態調査が行われた(鈴木、大木)。虚血発症もやもや病では約 9 割の施設が使用することが明らかになりその効果と安全性を検証する臨床研究の早期実施が望ましいと考えられた。6) 成人の再出血に対する外科的血行再建術の予防効果に関する Randomized control study (Japan Adult Moyamoya Trial)の解析を継続中である(高橋)。出血に関与する画像所見の特徴が明らかになり新たな画像診断マーカーの発見に寄与した。7) もやもや病疾患感受性遺伝子 RNF213 の基礎研究が継続して行われ(小泉)、炎症や低酸素の関与が明らかになりつつある。また、欧米人に少ないとされている p.R4810K 変異の代わりに複数の rare variant が白人に発見され、血管内皮細胞の機能低下に関与していることが明らかになった。

D. 考察

本研究班は橋本信夫(国立循環器病研究センター理事長・総長)より平成27年度から宝金清博(北海道大学脳神経外科)に引き継がれている。3年の期間に、診断基準、診療ガイドラインの改訂と関連学会での承認、重症度基準の策定を行い課題は円滑に遂行された。実用化研究との連携により、疾患レジストリの構築が進み今後、患者登録が開始される。重症度基準に関しては医学的根拠の裏付けを適正な研究により行い適宜改訂を検討する必要がある。

しかしながら、発症機序、発症リスク評価等、診療に関する科学的根拠は未だ十分とはいえずレジストリ構築を端緒に研究が進むことを期待する。現在、行われている多施設共同臨床研究は世界的に見ても類を見ない研究である。もやもや病に関する臨床、基礎研究は日本が世界をリードしている。しかしながら、診断基準、治療指針の国際標準は確立されていない。今後、診断基準、診療ガイドラインについての情報発信が重要な課題となる。

E. 結論

もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する研究班の研究成果について総括した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文

- ① 数又 研、寶金清博 脳神経外科診療と難病行政 脳神経外科 45(5):

- 443-449, 2017
- ② Kazumata K, Ito M, Uchino H, Nishihara H, Houkin K. Proposal for a Prospective Registry for Moyamoya Disease in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jan 6. doi: 10.2176/nmc.st.2016-0153.
- ③ Yamada S, Oki K, Itoh Y, Kuroda S, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Hashimoto N, Suzuki N; Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of Willis (Moyamoya Disease). Effects of Surgery and Antiplatelet Therapy in Ten-Year Follow-Up from the Registry Study of Research Committee on Moyamoya Disease in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Feb;25(2):340-9.
- ④ Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue

T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):37-43.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

総括

主任研究者

北海道大学病院長
北海道大学大学院医学研究科脳神経外科
寶金 清博

まとめ

もやもや病は、日本に難病制度で指定されている難病の中でも、特異な位置を示す。それは、言うまでもなく、本疾患が、他の国と比べて、日本人において、数倍から数十倍以上の発症率を示していることである。当然のことながら、本疾患は、日本において最初の文献的記載がなされ、**moyamoya disease** として、国際的な疾患名が確立している。従来の難病研究班における精力的な努力により、本疾患の特異な疫学（小児、女性に多く、小児では虚血、成人では出血が多い）、外科的治療法（直接バイパス、間接バイパス）、そして、病因に迫る研究成果が発表されてきた。その量・質において、海外の研究を圧倒するものであった。

ただ、病因に迫る遺伝子研究、**proteomics** 研究などに関しては、近年、韓国や米国などの優れた研究が発表されてきた。こうしたグローバルな研究の広がりを踏まえて、本邦においても、病因の本質に迫る研究が必要である。

一方で、本邦における本疾患に対する適正な行政的な政策決定の上からも、本疾患のガイドラインの確立が必要であることは論を待たない。本研究班の前身である橋本班（橋本信夫・国立循環器病センター理事長）は、ガイドラインの確立を行った。それに引き継ぐ形で、本研究班では、新しい難病申請に相応しい申請要件、重症度の評価法を盛り込んだ新しい申請書式を設定した。また、新制度を支える指定医の指導に必要なテキストを作成した。これにより、本疾患の申請・認定が適切に行われることが期待される。

登録制度に関しては、これまでも小さなグループで行われてきたが、遺伝子解析に資するより精度の高い精度設計が必要であり、今後の課題である。政策研究は、AMED の実用化研究と連携する必要がある、新治療薬開発やエビデンスの構築を目指す両輪となるものである。また、国際的な連携が必要であり、疾患概念が一部統一されていない危惧もあり、国際的発信も本研究班の **mission** の一つと認識している。

平成26年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性克服研究事業)政策研究事業、もやもやの診
断、治療に関する研究(もやもや病研究班)に関して

北海道大学 脳神経外科
数又 研

研究要旨

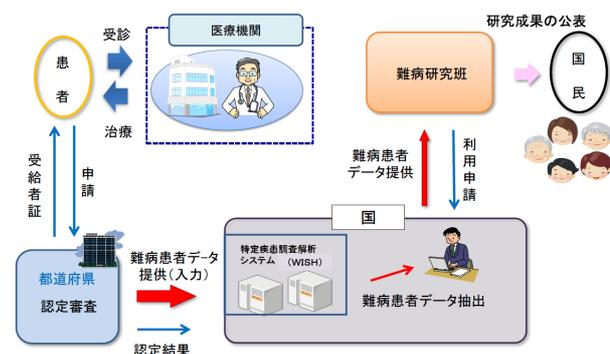
難治性疾患克服研究事業の研究体制は2つの事業に分けられた。つまり、政策研究事業は診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査を目的とし、実用化研究事業は病態解明、遺伝子解析や新規治療薬、医療機器等の開発につながる研究等を目的とする。この枠組みの中で、もやもや病研究班の平成27の活動内容を総括し今後の課題点を考察した。

A. 背景

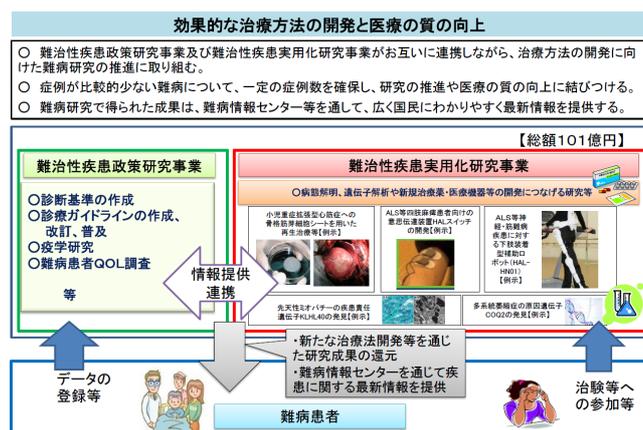
ウイルス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する橋本研究班(研究代表者 橋本信夫)は病態解明と治療方法の確立などに成果を挙げ、平成25年度で3年間の任期を終了した。この事業は、これまで法律に基づかない予算事業(特定疾患治療研究事業)として実施されていた。平成26年5月30日に公示された新たな「難病患者に対する医療等に関する法律」は、法定化によりその費用に消費税の収入を充てることができるようにするなど、公平かつ安定的な制度を確立する事を主眼として、平成27年1月1日から児童福祉法の一部を改正する法律案(小児慢性特定疾病の患児に対する医療費助成の法定化)と同日に施行が開始された。これに伴い、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)による研究事業の目的は、従来のような班員らによる臨床研究に関する意見交換、研究協力の場合から、より医療行政と医療現場の接点、或いは研究機関の連携を促進する役割を担う必要性を生じた。加えて、もやもや病の国際的認知、特に欧米での高い関心は、本邦におけるもやもや病研究や診療が世界をリードしていることを再認識させ、これまで以上に病態解明、

適正な診療を模索するための質の高い臨床研究の継続の必要性を意味する。このような状況において、本組織が将来に渡り持続可能で安定的な組織として継続、発展するために必要な組織の在り方を検討することは本研究班において最も重要な課題と思われた。

政策研究事業もやもや病研究班は、本疾患の効果的な治療法を見つけるための治療研究を推進し、難病患者に対する適正な支援に対して医療側として官への情報提供をする役割を担う。昭和47年から開始された特定疾患治療研究事業の枠組みで、「難病患者認定適正化事業」は申請時必要な臨床個人調査票を昭和53年より導入し、平成13年からは電子入力を開始することで審査業務及び認定作業の省力化を目指した。(図1)



平成25までの難病に関する研究は、難治性疾患克服事業（80億円）として希少性、原因不明、治療法未確立、生活面の長期の支障の4要素を満たす疾患から130疾患が選定され、難治性疾患患者の遺伝子解析等に関しては難病、がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）（20億円）が充てられていた。平成26年度以降の難治性疾患克服研究事業の研究体制は2つの事業に分けられた。つまり、政策研究事業は診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査を目的とし、実用化研究事業は病態解明、遺伝子解析や新規治療薬、医療機器等の開発につながる研究等を目的とする。さらに平成27より、実用化研究事業は独立行政法人日本医療研究開発機構へ移管されることになった。（図2）



B. 目的

本研究班での研究事業は診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査を主な目的としている。

現在、もやもや診断基準の理解や精度にはばらつきがあり適正な認定や登録が必ずしもなされておらず確かな診断法の確立が一層求められている。本疾患の全容解明と治療法の確立を目指し先進的研究を推進するため検査資料、画像情報などの交換が施設間で円滑に行われるようなシステムが理想的である。そのためには基礎となる患者登録システムが、現在の行政面での運用を念頭においたシステムから

研究へ運用できるような内容へ変えていく必要がある。

もやもや病患者に RNF213 の遺伝子多型 c. 14576G>A が高率に見られる事を端緒に、客観的な診断基準の作成に遺伝子診断の基準を利用できる可能性が開かれた。無症候性もやもや病 (AMORE)、高次脳機能研究 (COSMO japan)、成人出血発症例に対する血行再建術の出血予防効果の検討 (JAM trial) などの臨床研究の継続は今後も班会議での重要な任務の一つである。高齢化社会を見据え高齢化したもやもや病患者、高齢発症者への適正治療へのエビデンスも必要 (MODEST) である。遺伝子、画像診断マーカーと臨床型との相関を大規模データベースに基づき解析することにより臨床亜型の根本的な病態の相違が明らかにされるはずである。これらの解析により現時点で最も精度の高い診断法や最良の診療マネージメントを明らかにし、高いエビデンスレベルに基づく診療ガイドラインを適宜改訂し難病患者の治療の質の向上に還元することが可能である。さらに、患者による相談に必要な IT 整備、医療従事者が各地域の専門家に相談できるようなシステムなど、情報公開に関する努力も必要と思われる。

C. 方法

- 1) 新たな難病政策事業に関する制度設計や難病患者登録事業に関して：
金谷泰宏（国立保健医療科学院）先生、厚生労働省 健康局疾病対策課課長補佐 岩佐 景一郎氏を招き講演を依頼した。
- 2) 臨床個人調査票：
疾患登録における現状の臨床個人調査票は、臨床情報としてあいまいさを含む。難病の持つ根本的性質として確定診断が難しく疾患概念そのものが変遷することが挙げられている。疾患概念の変遷に合わせたデータモデルの対応が調査項目見直しの主なポイントだったが、平成26年度第一回班会議で問題を提起し、メール上の情報交換のやり取りを行い、10月に行われた

班会議で承認を得た。

3) 重症度基準設定：

重症度基準を設定し臨床個人調査票の項目に、重症度認定に必要な項目を設定した。

4) 難病指定医研修テキストの作成：

「難病指定医」は、難病に係る医療に関し専門性を有する医師※であることが指定の要件とされた。これを受けて、指定された学会(日本脳神経外科学会等)の専門医資格を有さない医師に対する一定の基準を満たした研修ならびに研修に使用するテキストの作成が要請された。

※専門学会に所属し専門医を取得している医師、または専門学会、日本医師会(地域医師会)、新・難病医療拠点病院(仮称)等で実施する一定の基準を満たした研修を受講した医師等

5) 難病ホームページの拡充：

6) 実用化研究への端緒：

本政策事業の班員を主な構成メンバーとし、実用化研究事業において病態解明、遺伝子解析や治療薬、新規診断法等の開発につながる研究を目指した。

7) 疫学研究、難病患者 QOL 調査：国立保健科学院と連携をとり、臨床個人調査票の集計から旧臨床個人調査票の調査項目で明らかになる最新の疫学情報、患者 QOL の調査を開始した。

D. 研究結果

難病に関する制度設計に関する理解が得られた。現時点(平成27年4月)の臨床個人調査表は修正点を反映していない事、誤りがあるなどの問題はああるものの、大幅に項目を増加させることなく必要な医療情報が把握できる形へ改善が図られた。Barthel index による重症者認定には大きな問題はないと思われるが、高次脳機能障害への配慮が必要であった。今後、現在施行中の臨床研究(COSMO-Japan)などからのエビデンスが集積されればより客観的かつ明確な重症度基準が策定できる可能性がある。難病指定教育用テキストの構成

は、第1章：難病対策や医療費助成について、患者及びその家族に正確に説明することができる。第2章：法律に従い、指定医が行うべき役割を理解する。臨床調査個人票を正確に記載できる。第3章：疾患概要や診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を適切に活用することができる、から成る(別掲)。難病ホームページにより、患者、医師への情報の公開を図るため、(1)一般利用者向け、(2)医療従事者向け、(3)FAQ(よくある質問と答え)など、の構成で内容を整備した。内容に関しては、近日中(平成27年4月現在)に、難病情報センターで公開される予定である(<http://www.nanbyou.or.jp/>)。

平成27年度4月の時点で、「もやもや病診療の質を高めるためのエビデンス構築を目指した包括的研究」の採択が内定した。

臨床個人調査票の集計から旧臨床個人調査票の調査項目で明らかになる最新の疫学情報、患者 QOL の調査を開始した。結果に関しては近日中に明らかになる予定(平成27年度4月時点)である。

E. 考察

診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査という政策研究の主な目的を考えると、現在のエビデンスレベルでの診断基準や診療ガイドラインは本疾患に関しては概ね整備されている。今後2~3年の期間に明らかにされる多施設共同研究の結果を待ち、診療ガイドラインの細部についての追加や修正などが必要と考えられる。疫学研究に関しては、既に最終の全国調査(平成15年)10年以上経過しており、患者分布が実態とかい離している傾向も指摘されている。この点については早期にしかるべき形での全国規模の疫学調査が必要と思われる。

これまで、各都道府県に集積される臨床個人調査票の煩雑な入力作業が全国的調査を阻んできた。新たなシステムでは、指定医が入力することにより患者登録が可能となる見込みであり、

現在の紙媒体での記入は向こう2－3年以内にIT化が図られる見通しである。

一方、現状の主に行政面での情報収集が主体であった臨床個人調査票の医療情報を病態研究のために使用することは困難だった。希少疾患の患者登録の形態に関しては、現在欧米を中心として議論が盛んに行われている。希少病であるがゆえに患者検体が集まりずらく研究が円滑に行われない状態を、疾患特異性のあるマーカーの開発に成功した主要な研究機関に資料、検体が提供されるようなシステムに構築することが理想的である。また、臨床研究も医療情報の充実したレジストリーによりこれまで以上に容易になる可能性がある。来年度以降の政策研究事業は、実用化研究事業に包括される各基礎、臨床研究との連携を取り病因研究、根本的治療に迫るような実用化研究に必要なレジストリーシステムの構築、継続性などの議論に重点が置かれるべきであると思われる。

患者のQOL調査に関しては、本年度重症度基準の設定を行ったことに対する妥当性を如何に検証するかが一つの課題である。今回の法改正により20歳未満のもやもや病患者は、事実上、小児慢性特定疾患治療研究事業(11疾患群514疾患)で医療費が負担されることになり、それに伴い疾患認定は原則的に小児科医が行い調査票も小児に限定されたものが使用されることになった。元来、小児もやもや病は脳神経外科医が密接に関与しているためシームレスな医療の実践にはさほど問題は生じないと思われる。しかし、発達障害のある患者が成人期に自主的に医療機関を受診できるようないわゆる移行期医療への配慮も政策研究事業の枠組みで開始することが望ましいと考えられる。個人調査票上はシームレスであった情報が20歳を境に別個な医療情報が集積されることになるため、IT化される時点で情報を統合できるかどうかも懸念事項として挙げられている。

F. 結論

政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究(もやもや病研究班)の平成26年度の活動を報告し、平成27年度以降の課題などに関し検討した。

G. 文献

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

新規患者レジストリーの構築

北海道大学北海道大学病院・臨床研究開発センター
佐藤 典宏

研究要旨

成人もやもや病に関する診断および治療法を確立するため、新規患者レジストリーの構築に関する検討を行った。本研究班で実施している既存研究に関する情報収集と国の新たな難病対策、医療技術創出対策に関する情報収集も行って検討した。これらの情報により、疾患レジストリー構築のための基礎的な情報収集を行うことができたので次年度には更に具体的な検討を行ってきたい。

A. 研究目的

成人もやもや病に関する診断および治療法を確立するため、新規患者レジストリーの構築方法について検討を行った。その際、厚生労働省の新規難病対策、および平成 27 年 4 月より発足する日本医療研究開発機構（AMED）と本レジストリー構築についての関連の検討も行った。

B. 研究方法

新規レジストリーの構築の検討にあたり、本研究班で実施している各種研究について、その進捗状況を確認した。すなわち、AMORE 研究（富山大学・黒田）、COSMO Japan 研究（京都大学・高木）、JAM 研究（京都大学・舟木）、MODEST 研究（東北大学・藤村）の各研究について担当者から情報提供を受けた。また、厚生労働省健康局疾病対策課が平成 26 年 8 月 30 日付けで作成した「難病の新たな医療費助成制度に係る説明資料」により、今後の難病政策について検討を行った。AMED については、最新情報を入手し、本研究班の活動のあり方に参考になるか否かを検討した。

C. 研究結果

AMORE 研究は、登録症例が 76 例であること、および登録施設名や登録患者の背景に関する情報を得た。今後の患者レジストリーの参考材料となり得た。COSMO Japan 研究、JAM 研究に関しては、研究内容を把握した。MODEST 研究は高齢者を対象としたものであり、今後のデータの推移を注目して参考にしていきたい。新たな難病対策については、もやもや病については引き続き難病指定が継続されることから、継続的な患者情報の収集と分析は、本疾患の診断と治療の向上において重要な位置を占めることが確認できた。一方で指定医療機関、指定医の制度が変更となるため患者情報収集のあり方については検討を要すると考えられ、次年度に向けて課題であると考えられた。AMED に関しては、平成 26 年度末に発表された「日本医療研究開発機構の中長期目標」において、研究領域 9 件が提示された。この中で「疾患に対応した研究〈難病〉」が明示されており、本研究も AMED の動向を踏まえておく必要があると考えられた。また、同じく研究領域の中で「革新的な医療技術創出拠点」もあり、この拠点との連携も検討する必要があると考えられた。

D. 結論

本研究班が行っている既存研究の進捗を踏まえ、新たな疾患レジストリー構築のあり方について検討を行ったが、次年度に向けてこれらの研究情報を更に収集してよりよい疾患レジストリーの構築方法について検討を加えるべきと考えられた。また、国の難病対策、新規医療技術開発の動向にも引き続き注視していく必要があると考えられた。

E. 文献

なし

1. もやもや病

1) 概要

a. 定義

原因不明の進行性脳血管閉塞症で、両側内頸動脈終末部に狭窄を生じ、側副路として脳底部などに異常血管網（もやもや血管）が形成される。この変化が進行すると、最終的に両側内頸動脈は閉塞し、基底核部に生じたもやもや血管も消失し、外頸動脈系および椎骨脳底動脈系により脳全体が灌流される。本症の診断は頭部MR血管撮影やカテーテル脳血管造影の形態学的所見に基づいて行われ、両側の内頸動脈終末部に狭窄ないしは閉塞とその周囲の異常血管網の発達を主な所見とする。類似の血管変化を来す疾患の除外診断が必要である。

b. 疫学

平成 25 年度医療受給者証保持者数は 16,086 人である。これまでに難治性疾患克服事業の一環として本邦における疫学調査が反復的に実施されているが、直近 3 年間のデータによると（最新は 2005 年）、有病率は最近の全国調査の結果では人口 10 万人に対して 3~6 人で、男女比は 1:1.8、家系内発症を 10~12%に認める。

これまでの全国規模の疫学調査によると、10 歳未満の小児期に発症した患者の割合が 47.8%である。2002 年から 2006 年の日本の特定地域に限定した疫学研究データによると、発症時の年齢分布は 10 歳と 40 歳を中心とする二峰性分布を呈し、全体として成人患者、成人期発症患者の割合がより高いと報告されている。MRI などの低侵襲画像診断の普及の影響や、本疾患の発症時年齢分布の変化が示唆される。今後、比較的早期に全国規模での患者人口動態調査が行われる予定である。

c. 病因・病態

病理学的に、内頸動脈終末部の血管内膜の線維細胞性肥厚、弾性繊維の新生による層状構造、内弾性板の屈曲蛇行、重複化及び、中膜の菲薄化を認める。血管外膜には特徴的な変化を認めない。

もやもや病は、遺伝的素因に何らかの環境要因が作用して発症する多因子遺伝形式をとる疾患と考えられている。一方、遺伝的異質性（同じ遺伝子座での異なる変異や、異なる遺伝子座での変異の結果、同一の疾患表現型を生じる）を示す研究結果も多数存在し、家族性もやもや病を対象とした本邦による研究報告によれば、もやもや病に関連する遺伝子座としては 3p24.2~p26, 6q25, 8q23, 17q25 が挙げられる。本邦の家族性もやもや病で 3 世代以上の各世代に罹患者を有するもやもや病確定診断例（両側例と片側例）の大家系を含む家系の研究の結果では、遺伝子座は 17q25.3 にのみ存在し、家族性もやもや病では浸透率の低い常染色体優性遺伝形式をとる単一遺伝子疾患であることが示唆されている。浸透率が低いことから、遺伝子以外の要因（その他の遺伝的要因や環境要因）の関与も示唆された。2011 年には、17 番長腕上（17q25.3）に位置

2. もやもや病

する RNF213 遺伝子が疾患感受性遺伝子であると報告された。また、RNF213 遺伝子上のミスセンス変異 (p.R4810K) をもたらす一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) が、日本以外の韓国・中国のもやもや病患者で高頻度に認められた。本遺伝子多型のホモ接合体では、早期発症・重症化といった臨床的な表現型と強い関連があるとされる。しかし、一般人口でも 2-3% の頻度でこの変異を有する非発症者が存在するなど、この遺伝子多型単独では疾患の発症を説明できない。また、RNF213 遺伝子変異は、動脈硬化性の頭蓋内動脈閉塞性疾患にも高率に見られることから、頭蓋内動脈閉塞性変化に共通した遺伝子多型であることも示唆される。

類似の血管変化を来す疾患に、ダウン症候群、神経線維腫症 1 型、鎌状赤血球症など多数の疾患が報告されている (後述)。これらの合併症を随伴するものはもやもや症候群、あるいは「類もやもや病」などとして区分されてきた。現在の疾患認定上は、動脈硬化に起因すると判断できる例と、放射線照射例を除いたものを、類もやもや病も含めて、広義のもやもや病として総称する。また片側のみ血管変化が見られる例を確定診断例から区別する考え方もあったが、初期病変であることがしばしば見られるため両側例同様、診断基準を満たせばもやもや病とする。

欧米コーカサス人種における、もやもや病患者には、前述した RNF213 変異の出現頻度が低いという特徴がある。また、何らかの合併疾患を有する類もやもや病の比率が高い。本症の発症や異なる臨床型には人種差が関与していることが示唆される。国際疫学研究が有益な情報をもたらす可能性が高く、国際的に統一された疾患概念や診断基準の策定が今後の課題である。

d. 症状

小児、成人例ともに一過性脳虚血症状 (TIA 型) を示す例が多いが、小児では過呼吸で症状が誘発される頻度が高い。成人例には頭蓋内出血を来す例 (出血型) が 30~40% に観察される。これらの他には梗塞型、てんかん型、無症状型、頭痛型などに大きく分類される。MRA での診断機会が増えるにつれて成人例では、めまい、四肢のしびれ、失神発作などの非 TIA 症状や無症候での発見が多くなっている。幼少期に失神、頭痛が高頻度に見られる例などでは、幼少期から血管の変化が生じていた事も示唆されるが、医療機関を受診し初めて画像上診断された時点をもって発症時期と考えるのが実用的である。

特に注意すべき臨床症状は、1)号泣、激しい運動、笛などを吹く、といった過呼吸を誘発する行為のあとに一過性脳虚血発作を生じたか、2)一過性虚血発作(TIA)が頻回に生じているか、3)TIA 症状から神経学的に想定される責任病巣の位置 (運動麻痺の側、単麻痺、対麻痺、運動性失語などから想定される責任大脳皮質局在など) と、画像上の脳虚血病巣の位置が一致しているか等、である。1), 2)は脳循環動態が不全であることを示唆し、特に 2)は予後とも関連する。血行再建術を実施すべき半球側や領域の判断には、3)の虚血領域の局在診断が重要な判断材料となる。また、頻度は少ないが不随意運動なども診断の

3. もやもや病

契機となることがあり、これらが単独の症状として観察された場合は、「その他」の項目に記載する。

脳梗塞合併例では、病変の局在に応じた神経脱落症状を呈する（運動障害、言語障害、感覚障害、視野障害など）。また広範梗塞例、後大脳動脈閉塞を伴う例などで、精神発達遅延、認知機能低下などが見られる。成人例は頭蓋内出血（多くは脳室内出血で、他にくも膜下出血、脳内出血）が、40～50歳代を中心として多く観察される。死亡例の約半数が出血例である。最近は無症候で発見されるもやもや病が増加している（3～16%）。初回発作として7%程度を頭痛が占め、また少なくとも虚血型の20～30%の症例で、頭痛を合併する。特に小児例では朝方に嘔気を伴う強い頭痛を呈し血行再建術後に軽快する例も稀ならず観察されるため、脳循環不全との関連が示唆されている。

e. 治療

急性期・慢性期（安定期）・増悪期の病状に応じて、外科的治療と薬物療法（保存的治療）が考慮される。

急性期管理の段階で、本症の診療経験の多い診療施設への紹介を考慮すべきである。急性期症状が安定した段階で、血行再建術を含めた治療が考慮される。目安は最終虚血発作から2-3週間程度以上経過した時点、及び脳出血の場合は脳浮腫や水頭症などの影響が消失して安定したと判断される段階である。TIAが頻発する例、進行性に脳梗塞病巣が拡大する症例等には、亜急性期の血行再建が考慮される事もあるが、術後脳梗塞等の出現頻度がより高いことが知られている。血行再建術は脳虚血発作防止、脳出血再発率の軽減を目的に行われる。直接血行再建術（直接法）とは浅側頭動脈-中大脳動脈（STA-MCA）吻合術などを指す。側頭筋接着術、硬膜接着術、浅側頭動脈の脳表への接触術や複数の穿頭術が単独に行われることもあり、これらを間接血行再建術（間接法）と呼ぶ。直接法と間接法の両者を併用した複合血行再建術も広く行われている。

薬物療法は、抗血小板剤が投与されることがあり一定の効果があると考えられるが、現在のところ有効性や安全性を担保する高いレベルのエビデンスはない。その他、抗けいれん剤、頭痛用薬、高血圧治療薬などが病状に応じて投与される。

f. 予後

予後不良群は、乳児期発症例、脳梗塞、脳出血合併例などである。

適切な外科的治療が達成され、脳実質病変がないか軽微な患者における社会的予後は良好である。脳虚血のために手術を実施した症例のほとんどで、時間的経過は様々であるが、術後にTIAは消失することが多い。

成人出血例では頭蓋内出血の再発がしばしば見られるが、直接バイパスを含む外科的血行再建術による再出血率の軽減が見込める。ただ、その詳細は、専門的知識を有する脳神経外科医にコンサルトすべきである。脳皮質病変や脳

4.もやもや病

室内出血を既往に持つ例は精神機能低下、知能発達障害をきたすことが多い。一方、成人期に発見された無症候型の自然歴（血管病変の進行及び症候化の頻度）については、不明な点が多い。

2) 診断

① 診断基準

もやもや病の基本病態像は、両側内頸動脈終末部に慢性進行性の狭窄を生じ、側副路として脳底部などに異常血管網（もやもや血管）が形成される疾患である。診断基準は以下の通りである。

- i. 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。
 - ① 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄または閉塞が見られる。
 - ② もやもや血管（異常血管網）が動脈相においてみられる
- ii. もやもや病は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は除外する。
 - ① 動脈硬化が原因と考えられる内頸動脈閉塞性病変
 - ② 頭部放射線照射の既往

【推奨される画像診断法】

1. もやもや病の確定診断に脳血管造影は必須である。とくに片側性病変や動脈硬化を合併することが疑われる病変の場合には脳血管造影を行うことが必須である。

2. ただし、MRI では、1.5 テスラー以上（3.0 テスラーではさらに有用）の静磁場強度の機種を用いた TOF（Time of Flight）法による MRA により、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい。

- ① MRA で頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄または閉塞が見られる
- ② MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる

（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 を認める場合や、3 テスラー MR 機器で撮像された T2 強調画像や MRA で脳底部シルビウス槽に通常の中大脳動脈水平部の flow void とは異なる異常血管網を認めた場合は、もやもや血管（異常血管網）と判定してよい。）

【MRI /MRA（magnetic resonance imaging/angiography）による画像診断のための指針】

1. 磁気共鳴画像（MRI）と磁気共鳴血管画像（MRA）により、通常脳血管撮影における診断基準に照らして、上記のすべての項目を満たしている場合は、通常脳血管撮影は省いてもよい。
2. 撮像法及び判定

5.もやもや病

- ① 磁場強度は1.5テスラー以上の機種を用いることが望ましい。
- ② **MRA** 撮像法は**TOF**と規定する。
- ③ 磁場強度・撮像法・造影剤の使用の有無などの情報は、画像の質を確認するうえで重要である。
- ④ **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**を認める場合や、**3テスラーMR**機器で撮像された**T2**強調画像や**MRA**で脳底部シルビウス槽に通常の中大脳動脈水平部の**flow void**とは異なる異常血管網を認めた場合は、異常血管網と判定してよい。
- ⑤ 撮像条件により病変の過大・過小評価が起これり、疑陽性病変が得られる可能性があることに注意を要する。

3. 成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、**MRI・MRA**のみでの診断は、小児例を対象とすることが望ましい。

【診断の参考となる病理学的所見】

1. 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。時に肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともあるが、あくまで細胞や線維成分を主体とする内膜肥厚であることに留意する（線維細胞性内膜肥厚）。但しその細胞の由来には諸説（血管平滑筋説や血管内皮前駆細胞説あるいは血管内皮細胞機能的異常説など）あるのが現状である。
2. 前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈など **Willis** 動脈輪を構成する動脈に、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。
3. **Willis** 動脈輪を中心として多数の小血管（穿通枝および吻合枝）がみられる。
4. しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる

② 重症度分類

小児例と成人例にわけて考慮する。小児慢性特定疾患医療費助成制度に準じて小児例の定義を **18 歳未満**とする。小児例、成人例それぞれについて、以下の基準を満たすものを重症例またはそれに準ずる状態と認定する。

i. 小児例（18才未満）

小児慢性特定疾患の認定要件に準ずる。小児慢性特定疾患の認定要件とは、以下に挙げる条件を満たすものである。すなわち、運動障害・知的障害・意識障害・自閉傾向・行動障害（自傷行為、多動）・けいれん発作・皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するもの）・呼吸異常・体温調節異常・温痛覚低下・骨折または脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合をいう。

ii. 成人例（18歳以上）

以下①～④のいずれかに該当する者。

- ① Barthel Index(Fig. 1)が 85 点以下
- ② 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、難病指定医の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合
- ③ 手術患者・手術予定患者において、術後 5 年は、症状の有無に関わらず重症患者と考える
- ④ 再発例（画像上の新たな梗塞、出血の出現）

③ 診断の判定（認定基準）

診断基準を参考として、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、上述の【診断の参考となる病理学的所見】を参考として別途に検討する。

- ① 両側例：診断基準 i ①および②の所見が両側性に認められ、かつ ii. ①および②の条件を満たすもののうち、後述する基礎疾患を有しないもの
- ② 片側例：診断基準 i. ①および②の所見が片側性に認められ、かつ ii. ①および②の条件を満たすもののうち、後述する基礎疾患を有しないもの
- ③ 類もやもや病：診断基準 i. ①および②の所見が両側性または片側性に認められ、かつ ii. ①および②の条件を満たすもののうち、後述する基礎疾患に合併すると認められるもの

【類もやもや病と判断される合併基礎疾患の例示】

類もやもや病に分類すべき合併疾患としては、以下の疾患が報告されている。

自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、結節性動脈周囲炎、シェーグレン症候群）、髄膜炎、神経線維腫症Ⅰ型（フォンレックリングハウゼン病）、脳腫瘍、ダウン症候群、頭部外傷、甲状腺機能亢進症、狭頭症、Turner 症候群、Allagille 症候群、Williams 症候群、Noonan 症候群、Marfan 症候群、結節性硬化症、Hirschsprung 病、糖原病Ⅰ型、Prader-Willi 症候群、Wilms 腫瘍、一次性シュウ酸症、鎌状赤血球症、Fanconi 貧血、球状赤血球症、好酸球肉芽種、2 型プラスミノーゲン異常症、レプトスピラ症、ピルビン酸キナーゼ欠損症、プロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、線維筋性過形成症、骨形成不全症、多発性嚢胞腎、経口避妊薬服用、薬物中毒（コカインなど）である。

《新規申請時》

7.もやもや病

もやもや病の確定診断に、脳血管撮影は必須である。とくに、成人例で片側性病変や動脈硬化を合併することが疑われる病変の場合にはカテーテル脳血管造影を行うことが必須である。成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、**MRI・MRA** のみでの診断は、小児例を対象とすることが望ましい。これらの診断基準に基づいて、各都道府県から任命された判定委員が、疾患認定と重症度に応じた医療費扶助の対象認定が行われる。初回申請時点で、血管変化が軽微なために認定されなくても、閉塞性変化の進行、病変部の多発化により新たに認定基準を満たし、改めて新規申請するとその時点では認定されるという事象が生じ得る。その際は改めての申請の際に、その旨を記載すべきである。

なお、これまでの診断基準では、もやもや病の除外診断として様々な疾患が合併疾患として挙げられていた。新たな診断基準では、動脈硬化が原因と考えられる場合と、頭部への放射線照射の既往がある場合のみを、もやもや病ではないとして、除外することになっている（すなわち、政策上は、今後は類もやもや病とも判定しないということになる）。

《更新時》

基本的に内頸動脈を中心とする閉塞性変化が改善することはなく、既に認定された患者の継続認定に問題はないが、重症度認定、疾患の安定性に関する継続的な評価は必要である。脳卒中による **ADL** 低下、閉塞性変化に伴う一過性虚血症状の頻度の変化、頭蓋内出血発症の等が重要な観察項目である。

- ・ 脳血管撮影上の病期判定は、**MRI/MRA** に基づく判定が優先されて良い。
- ・ 以下の重症度に関わる点に配慮する。
 - ✓ 脳梗塞や **TIA** 発作を含む虚血性脳卒中症状やエピソードがあった場合
 - ✓ 出血性脳卒中を発症した場合
 - ✓ 前回申請から更新までの間に脳血行再建手術が実施された場合
 - ✓ 上記に該当しなくても、臨床的に一定程度の重症度が持続したか、悪化した場合。臨床的判断には診察に基づく所見の変化の他に、脳循環代謝測定検査を含む客観的画像所見の変化が重視される。

診断のためのフローチャートを **Fig.2** に示す。

さらに本症では、手術適応の決定のための脳循環不全の有無、及び通院中の患者における進行性閉塞性病変の有無、社会生活への適応性に関わる高次脳機能障害に対する診断を要する。

✓ 脳循環不全の診断

脳血流評価は PET (^{15}O -gas など酸素代謝 PET)、SPECT(^{123}I -IMP・ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PAO など)などを使用して行われる。脳循環予備能の評価は、手術適応、脳卒中リスク評価、手術側の決定に有効である。PET においては脳血流量(CBF)のほか、脳血液量(CBV)、脳酸素摂取率(OEF)、脳酸素消費量 (CMRO₂)などを指標とする。アセタゾラミド (ダイアモックス[®]注)を使用した脳循環予備能検査は、これまで SPECT において安静時脳血流測定に加えて脳循環動態を知るための補助診断として使用されてきた。最近、重篤副作用や適応外使用の問題が指摘され、本検査適応の十分な検討、本剤の適応外使用についての十分な説明と文書による同意取得、本検査実施時の留意点が、日本脳卒中学会・日本脳神経学会・日本神経学会・日本核医学会の4 医学会合同の緊急メッセージとして各学会ホームページに掲示されている。平成 27 年 1 月現在は、もやもや病では、この〈緊急メッセージ〉に従って、安静時脳血流 SPECT 検査単独では手術適応を決定しきれない場合や、先行すべき手術半球側の決定のために必要不可欠と判断される症例においてのみ患者同意のもとに検査が実施されているのが現状と思われる (アセタゾラミド (ダイアモックス注射用) 適正使用に関しては、平成 27 年のしかるべき時点で、関連学会から指針が示される予定であり、これを参考にして、検査適応の十分な検討・ハイリスク症例の除外・同意取得・検査室における監視と救急処置体制の整備・治療実施に配慮すること)。頭部 MRI(Arterial Spin labeling 法など)を使用した脳循環時間などの評価法、Xenon CT などによる脳血流評価法も用いられているが、局所脳血流量測定の定量性において、核医学検査による脳血流測定が優れている。また、核医学による脳血流検査は成人例術後に高頻度に観察される過灌流現象の診断にも極めて有用である。過灌流現象は通常術直後から、1 週間程度見られるが、2 週間程度持続する事もあり、血行再建術後の脳血流が過剰にも不足にもなりうる患者において、術後の継続反復的な脳血流検査は欠かせない。

✓ 頭部主幹動脈狭窄性病変の変化

外来通院中の患者において、中大脳動脈などの閉塞性変化の進行、片側例の両側化、後大脳動脈の狭窄性変化の出現などがしばしば観察される。これらの変化は必ずしも臨床症状を伴わない。従って、症状が安定している患者でも、6 ヶ月程度の間隔で MRI 撮影を行い、病期進行の早期発見と早期対処を行う事には、臨床上予防医学的意義 (疾患の発症予防・重症化予防) があると思われる。

✓ 高次脳機能検査

もやもや病は、多発性脳梗塞 (皮質、皮質下、深部白質、基底核) による精神発達遅滞、脳血管障害性認知症を呈する事がある。必ずしも脳梗塞の多寡と知能低下の程度とは相関せず、臨床所見と画像上の病変との乖離が大きい場合には高次脳機能検査による客観的評価が必要となる。

明らかな脳病変のない例での前頭葉機能低下を中心とする高次脳機能障害が認められることは知られており、注意力障害、遂行機能障害などが知られている。しかし、現時点で、高次脳機能低下を客観的に証明する画像診断法は本症においては確立されていない。大脳皮質微小構造の評価には、中枢性ベンゾジアゼピンレセプターアゴニストであるフルマゼニル、イオマゼニルが有効であるが、多施設共同研究により今後明らかにされる可能性がある。

3) 治療

<急性期・増悪期>

虚血症状の出現機序として、血行力学的脳虚血が第一に挙げられ、微小脳塞栓の **wash out** の低下など、血栓塞栓性の機序の関与も考えられる。

a 狭窄性病変の急速な進行・一過性脳虚血発作が頻発する場合の内科的治療

一過性神経脱落症状には、脳虚血を伴わないてんかんに起因する場合もあるため、その鑑別は重要である。症状が脳血流の低下による事が確認できれば、循環補助(**hemodynamic augmentation**) を検討する。また、もやもや病血行再建術の術後に観察されることが多いとされる、過灌流現象が見られる場合には相反する治療を要するため、脳血流検査で低灌流なのか高灌流なのかを確実に診断する必要がある。

補液は電解質輸液を基本とする。しかし、急速な循環血流量の補充には膠質輸液（デキストラン製剤、ヒドロキシエチルデンプン配合剤）、アルブミン製剤などの追加が有効であることも知られており、病態をコントロールできない場合には脳梗塞進展の防止に有効である可能性もある（但し、平成 27 年 1 月現在、アルブミン製剤の本病態に対する使用は、アルブミン製剤は厚生労働省の【アルブミン製剤の適正使用指針】上、保険収載された使用法と合致しない可能性があるので注意を要する）。心拍出量を増加させるカテコールアミン製剤の併用は脳循環不全の改善に有効な場合がある（但し、平成 27 年 1 月現在、カテコールアミン製剤は、急性循環不全における心収縮力増強を目的とした場合にその使用に関して保険収載されているため、保険収載された使用法と合致しない可能性があるので注意を要する）。中心静脈カテーテルは、循環血液量測定の面で信頼性に欠けるが、小児例における確実な輸液経路の確保に有効である。

b 血管内治療

本疾患の頭蓋内内頸動脈終末部狭窄に対するマイクロカテーテル血管

拡張治療は、海外から散発的な報告が見られるが、後述するように安全で有効性の高い別の治療法が確立している現在は、基本的に禁忌と考えた方がよい。また頸部内頸動脈に見られる内頸動脈狭窄性変化は頭蓋内内頸動脈終末部狭窄・閉塞に続発する二次性血管径狭窄（シャンパンボトルサイン）であり、経皮的頸動脈血管拡張術、ステント留置、頸動脈血栓内膜剥離術の適応はない。脳出血に合併して脳室内、上衣下に微小脳動脈瘤（末梢性脳動脈瘤）が観察されることがあり、散発的に塞栓術を使用した治療が海外を中心に報告されている。Willis 動脈輪に発生する脳主幹動脈脳動脈瘤の治療には、脳血管内手術（瘤内コイル塞栓術）が比較的低侵襲で、有効と考えられている。

c 過灌流症候群の治療

過灌流症候群は成人もやもや病の血行再建術後に見られることが多く、失語症の出現、脳出血、けいれんを惹起する可能性があり治療法の確立が期待されている。現在、予防的抗けいれん薬の投与、厳重な血圧管理などが行われている。高血圧を基礎疾患に持つ例では持続的な降圧剤の投与を要する場合もある。フリーラジカル消去による脳保護薬、ミノサイクリンなど、新たな視点での積極的な薬物介入によって病態をコントロールする試みも行われており、今後、治療の選択肢となる可能性がある（但し、平成 27 年 1 月現在、フリーラジカル消去薬やミノサイクリンは、保険収載された適応疾患とは異なるため、注意を要する）。

d 脳出血（脳室内出血など全ての非外傷性頭蓋内出血を含む）

抗血小板剤投与例では、投薬を中止し、適正な降圧を図る。脳室内出血においては、水頭症を併発するものに対して脳室ドレナージを行い慢性期に水頭症が解消されない場合は、脳室腹腔シャントや腰椎腹腔シャント術を必要する場合がある。

脳実質内の脳内血腫は、意識障害を来す大きなものについては頭蓋内血腫除去手術の適応がある。

なお、脳虚血および脳出血性急性期の血行再建術については、evidence がなく、効果に関しては不明である。

<症状安定期>

脳虚血発症例、出血発症例、SPECT や PET にて脳循環代謝障害を認める症例が手術適応となる。また、小児の手術適応は、将来の脳虚血や出血予防のために、手術適応は広く考えられており、患者・家族の十分な同意と理解の上で、専門医の総合的な判断によるべきである。

a. 外科的治療

手術手技に関しては、1)浅側頭動脈-中大脳動脈（STA-MCA）吻合術を代表とする直接血行再建術（直接法）、2)血流のある組織を脳表に密着させ血管新生を促す間接血行再建術（間接法）、3)直接と間接血行再建術を組み合わせた複合血行再建術、の3つに大きく分類される。1)は微細な血管を吻合するのに技術的習熟を要するが、吻合直後より脳血流の改善が得られる。2)は側頭筋接着術 **encephalo-myo-synangiosis (EMS)**、浅側頭動脈の脳表への接触術 **encephalo-arterio-synangiosis (EAS)**、硬膜接着術 **encephalo-duro-synangiosis (EDS)**等を単独またはこれらを組み合わせて行われたり、複数の穿頭術が単独に行われたりする方法である。間接血行再建は手技的に容易だが、直接法と比べると血管新生に時間を要したり、不十分となったりする傾向がある。

出血発症のもやもや病では、直接血行再建術（複合血行再建術を含む）に再出血予防効果があることが、多施設共同無作為ランダム化比較試験により示された。これは新たなバイパス経路が加わることで脆弱な側副血行路への血行力学的負荷が軽減されることなどが寄与していると考えられている。一方、間接血行再建術に明確な再出血予防効果は示されていない。

b. 内科的治療

直接血行再建、間接血行再建術、いずれの方法によっても良好な血管新生が得られた場合、脳卒中の発症率は低下する。一方、症候性の場合、外科的血行再建が行われない場合の虚血症状の再発は約 60%に達するという報告も見られる。しかしながら、虚血症状が見られていても主幹閉塞性変化が軽度であったり、既に血行再建術が行われたりしているような場合、すなわちその原因が血行力学的要因によらない可能性が高いと判断される場合は、抗血小板薬が使用されることがある。脳卒中ガイドラインでは抗血小板剤の使用は慢性期治療の選択肢の一つとして挙げているが有効性についてのエビデンスはない。現時点で抗血小板薬の内服は脳出血の発症率を増加させているというエビデンスはないが今後検証が必要である。

<慢性期・寛解期>

特に **MRI T2star** 強調画像での微小出血が存在する場合は、出血リスクが高くなる可能性がある。

成人においては、通常脳卒中と同様に、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、肥満といった危険因子の管理や生活指導を行う。脳循環不全が見られる特に小児例においては、過呼吸がもやもや病の症状を誘発する場合があります、熱い食事を吹きさます動作、吹奏楽器、幼少児の啼泣などは、可能な限り避けるこ

とが望ましい。

<経過中に注意すべき合併症などや、治療薬の副作用>

- i. もやもや病罹患女性の妊娠・分娩：時に頭蓋内出血など重篤な脳卒中が生じることが知られている。高いエビデンスに基づく管理指針はいまだ確立されていないが、産科医と脳神経外科医が緊密に連携できる環境の下での妊娠継続期・分娩・産褥期の綿密な管理を行うことが推奨される。
- ii. 家族性もやもや病に関する臨床遺伝学的見地：後述のように、もやもや病の感受性遺伝子（RNF213 R4810K）が報告されて以来、もやもや病患者の診断や診療継続に際しては、臨床遺伝学的な観点での対応が必要となる機会がこれまで以上に増える事が予測される。もやもや病は R4810K 以外にもと複数の環境要因の複雑な相互作用によって発症すると考えられるため、浸透率の低さに配慮した上での R4810K のキャリアーへの対応が求められる。このため、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー（日本人類遺伝学会・日本遺伝カウンセリング学会）と連携して、場合によっては臨床遺伝カウンセリングの提供を考慮する（但し平成 27 年 1 月現在、もやもや病は、遺伝カウンセリングを含む遺伝学的検査の対象疾患として保険収載されていない）。
- iii. 慢性期・症状寛解期の抗血小板療法の留意点：漫然とした抗血小板薬の投与は、出血性合併症を引き起こすリスクもあることを考慮する必要がある。特に MRI T2*強調画像での微小出血が存在する場合は、潜在的に出血性脳卒中の発症リスクが高いと考えて対応する必要がある。
- iv. 抗血小板薬以外に使用されることが想定される治療薬使用上の留意点
 - ① 血栓溶解薬（組織プラスミノゲンアクチベーターインヒビター）：本邦で使用可能なアルテプラナーゼの禁忌項目に該当しないか十分注意する。そうでない場合にも、投与する場合は慎重投与例に該当することに留意する。
 - ② 抗片頭痛薬（トリプタン製剤）：血行再建術を実施されていない患者では、禁忌に該当する可能性がある。
 - ③ 抗てんかん薬：もやもや病もてんかん自体も、慢性疾患であり、それぞれの抗てんかん薬の長期投与に伴う留意点を、定期受診・処方時には常に考慮する。
- v. 日常生活上の留意点：成人においては、通常の脳卒中と同様に、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、肥満といった動脈硬化性疾患の危険因子の管理や生活指導を行う。小児もやもや病では発症の契機に、過換気性のイベントがよく知られており、特に脳虚血症状を有する症例では、熱い食事を吹きさます動作、吹奏楽器、幼少児の啼泣などは、可能な限り避けることが望ましい。

4) 鑑別診断

① 疾患の典型的な経過

小児期（10歳未満）に発症するものと、成人期（20歳代後半から30歳代以降）に発症するものに大別され、小児期には虚血性脳卒中症状で発症するものが多く、成人期には虚血性または出血性脳卒中症状で発症するものが多い。ただ、10歳から20歳前後くらいまでの発症も少なくなく、10代後半からは発症病型も混在してくる。

小児もやもや病の自然歴に関するデータは限定的であるが、一過性脳虚血発作が最も多く発生するのは発症後の数年間であり、その後は減少するとされる。発症から確定診断が得られるまでに年数を要した症例では、大脳皮質、皮質下梗塞を合併する頻度が上昇し、知能障害と機能障害を有する傾向がある。乳幼児期発症の症例では脳梗塞の発生が多いため、機能予後が不良となる傾向がある。小児例では多くの例で病期が進行するが、思春期になると進行は緩徐となる。長期的に経過観察すると、片側病変が両側病変に移行したり、当初無症候だった大脳半球側を責任病巣するTIAが65%に出現したりするとの報告がある。保存的治療で成人に移行した場合、ADLが良好な例は少数であるという報告があるが、脳循環不全のほとんど見られない症例における知能予後を含めた自然歴は明らかにはなっていない。小児もやもや病では発症から診断までに5年以上を要した場合、効率に知能低下が見られるが、経過中の脳実質病変の出現が大きく寄与している。

脳血行再建術が安全に遂行された場合、その術式に関わらず、TIAは消失あるいは減少し、脳梗塞の再発率や機能予後は自然歴と比べると良好である。頭痛は脳血行再建術により減少するが、脳循環動態との相関は一定せず、術後にあらたに頭痛が出現したりすることも報告されている。

出血発症した成人型もやもや病では、初回発作によるADL障害が軽微で自立している患者を対象に、直接バイパスを含む脳血行再建術の介入治療効果をRCTが行われ、直接または複合血行再建術の再出血予防効果が高いエビデンスレベルで示された。経過観察中に頭蓋内出血や非手術半球における病期の進行に起因する脳梗塞が生じることがある。症候例・無症候例・両側型・片側型にかかわらず、非手術半球の約20%で病期が進行し、その半数はTIA/脳梗塞あるいは頭蓋内出血を発症しているという報告がある。従って、術後も長期の結果観察が重要と考えられている。

無症候性もやもや病の患者であっても脳梗塞や、検査上の脳循環障害を示す症例はそれぞれ20%及び40%存在し、治療方針の決定のための神経放射線学的検査が不可欠である。また無症候性もやもや病の患者が脳梗塞・頭蓋内出血を発症するリスクは年間3.2%であり、外科的治療実施の有無に関わらずMRI/MRAを用いた注意深い経過観察が長期に渡って必要と考えられている。

② 鑑別しなければいけない疾患と鑑別のポイント

i. 動脈硬化性頭蓋内内頸動脈閉塞性疾患

特に成人もやもや病で、動脈硬化症との鑑別は必ずしも容易ではないケースに遭遇することがある。大脳基底核部異常血管網以外にも、経硬膜動脈吻合、経前篩骨動脈吻合などの特徴的な側副血行路の有無を参考にする。

以下に、動脈硬化性の両側中大脳動脈狭窄症により虚血性脳卒中を発症した 1 症例を提示する。

【症例：55 歳・男性】

主訴：右上下肢の頻繁な脱力発作

現病歴：運動性失語と右片麻痺で発症し救急車で搬送された。以前より、入浴後や仕事に、急に話せなくなり、右上下肢の脱力感を繰り返すため、脳卒中が疑われ救急搬入された同様な発作がたびたびあった。

既往歴/動脈硬化症リスクファクター (ポイント)：本態性高血圧症（内服治療）・糖尿病（経口血糖降下薬治療）・脂質異常症（スタチン製剤内服中）・喫煙習慣（とくに 40 歳代以上では脳卒中症状を有する患者では、動脈硬化症のリスクファクターの確認が重要となる）

家族歴：家系内に 2 名の成人期脳卒中発症者（家系図(Fig.3)参照）

検査所見 (ポイント)：MRI/MRA 検査が本症を疑うきっかけになる、頭蓋内動脈閉塞性疾患を発見する契機となる。もやもや血管と称される、脳底部・篩骨洞部・円蓋部の異常血管網の有無が、こうした症例の場合、動脈硬化との鑑別診断のポイントになる。もやもや血管がないことを MRI・TOFMRA で断定するのは困難な事が多く、カテーテル脳血管撮影が診断の決め手になる

脳 MRA(TOF)検査 (ポイント Fig.4)：左中大脳動脈が起始部で閉塞している（矢印）。右中大脳動脈の水平部が遠位部で狭窄している（矢頭）。しかしながら、脳底部異常血管網（もやもや血管）は、はっきりしない。

脳 MRI (Fig. 5)：拡散強調画像では急性期脳梗塞を認めない。

カテーテル脳血管撮影 (ポイント Fig. 6)：MRA で判定されたのと同様に、左中大脳動脈起始部の閉塞と右中大脳動脈水平部遠位部を認める。カテーテル脳血管撮影による診断によっても、脳底部もやもや血管を構成しうる前脈絡動脈（矢印）・後交通動脈と前視床穿通動脈（矢頭）・レンズ核線条体動脈（*）などの異常発達を、両半球側ともに動脈相において認めない。経硬膜動脈吻合や経篩骨動脈吻合も認めない。両側ともに、もやもや血管を認めないことや、動脈硬化性に右中大脳動脈狭窄・左中大脳動脈閉塞をきたしても臨床的に必要十分な動脈硬化性リスクファクターを有する 50 歳代半ばの成人であることから、本症例はもやもや病とは診断できない。

本症例診断後の経過：発症、約 3 年の経過で右中大脳動脈の狭窄が進行したがカテーテル脳血管撮影の結果、やはりもやもや血管は同定されていない。

ii. 頭部（頭蓋底部）放射線照射後に生ずる頭蓋内内頸動脈閉塞性疾患

放射線照射により動脈に狭窄閉塞性変化が生ずることはよく知られた事実であ

15. もやもや病

る。本邦では特に小児期に脳腫瘍と診断され頭部に放射線照射を受けたあと慢性期に脳血管撮影上、もやもや病と同様の所見を呈することが知られている。この場合、もやもや病あるいは類もやもや病とは診断しない。以下に、代表的な 1 症例を提示する。

【症例：8 歳の時初診・14 歳で脳梗塞発症・男性】

主訴：多飲・多尿

現病歴：8 歳の時に多飲・多尿で小児科を受診し脳腫瘍を疑われて初診した。

初診後の経過 (ポイント)：脳画像検査の結果、悪性脳腫瘍 (神経下垂体原発胚腫) と診断され、化学療法と局所放射線照射 (24Gy/12Fr) を実施された。

10 歳の時に画像上再発があり、化学療法再追加実施に加えて全脳全脊髄照射 (24Gy/12Fr) を実施された。以後寛解して下垂体ホルモン補充療法と画像経過観察を実施されていた。

14 歳のとき、左上肢の運動麻痺を突然発症した。右大脳皮質に急性期脳梗塞の所見を認めたほか、脳 MRA(TOF)画像にて、両側内頸動脈終末部閉塞と、左脳底部異常血管網 (脳底部もやもや血管) を認めた。MRA 診断上、もやもや現象と診断できるが、頭部放射線照射の既往があり、現診断基準では、非もやもや病と診断される。

脳 MRA (TOF) 画像 (ポイント Fig. 7)：両側内頸動脈終末部の閉塞、両側中大脳動脈狭窄および右前大脳動脈閉塞、左前大脳動脈狭窄を認める。左半球脳底部にもやもや血管と思われる所見も見られる (矢印)。

脳 MRI 画像：TOF MPR 画像 (MRA 元画像 Fig.8) と T1 強調画像では、左大脳基底核に、脳底部もやもや血管を示す MRA 信号 (矢印) と flow signal void (矢印) をそれぞれ認める。Gd 増強 T1 強調画像矢状断面像で (Fig. 9)、脳腫瘍の再発を認めていない (14 歳時)

本症例の診断後の経過：脳循環動態検査の結果を踏まえて、脳血行再建術は実施せず、抗血小板療法が開始となった。脳卒中発作の再発はなかったが、16 歳のとき脳多発性海綿状血管腫が発見された。このため現在 (26 歳) まで、抗血栓療法を中止して、脳腫瘍・脳卒中の再発なく経過している。

5) 最近のトピックス

- i. 「動脈硬化が原因と考えられる頭蓋内内頸動脈終末部の狭窄・閉塞」と、「動脈硬化が原因ではないと頭蓋内内頸動脈終末部の狭窄・閉塞」との間には、明確なボーダーラインを引けない境界領域が存在することが明らかである。動脈硬化の定義は、ヒト動脈の病理学的な所見に基づくものであり臨床的に定義診断されるものではない。こうした背景から、もやもや病を診断するための、より客観的な診断指標の開発が模索されている。例えば、形態学的指標による診断法とは別の視点から遺伝学的指標によりもやもや病を診断しようとする試みがある。他には MR 診断技術の向上に伴い

16. もやもや病

これまでは非侵襲的に計測することが困難であった形態学的指標による診断法として、内頸動脈終末部の血管外径を指標とするもやもや病診断の試みもある。

- ii. 2011 年にもやもや病感受性遺伝子 **RNF213** が同定された。同遺伝子の一塩基多型 (**p.R4810K**) は、一般人口では、**2-3%**の多型保有頻度であるが、日本人もやもや病患者の約 **80-90%**に認め、特にホモ変異型患者では若年発症、重症化の傾向が示された。**RNF213** 遺伝子は血管形成などに関わることなど、様々な基礎医学的知見の集積が認められるが、疾患の発症に関わるメカニズムは正確に解明されていない。同遺伝子変異は動脈硬化性を含む頭蓋内脳動脈狭窄・閉塞患者においても、健常者より高頻度に認められることが判明した。こうした事実から、**RNF213** 遺伝子だけでは疾患の発症は説明できず、その他の二次的要因が発症に関与してもやもや病発症という表現型が臨床的に認められているものと推察される。

6) 本疾患の関連資料・リンク

- ・脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中ガイドライン 2009. 東京:協和企画; 2009.
- ・厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業, ウイリス動脈輪閉塞症における病態・治療における病態・治療に関する研究班. もやもや病 (ウイリス動脈輪閉塞症) 診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科. 2009 ; 37 : 321-37.

もやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) 進捗状況

京都大学 脳神経外科
高木康志、宮本 享

研究要旨

もやもや病において高次脳機能障害は社会活動を行う上で重要な問題となっている。そこで日本全国で、これまでの conventional な画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能に focus した神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) が計画された。登録証例数は参加施設に対する症例予備調査に基づき 60 症例 (小児発症 30 例、成人発症 30 例) とした。

A. 研究目的

もやもや病において高次脳機能障害の原因となるような器質的病変が明らかでないかあっても軽微な症例における画像診断法と神経心理学的検査を確立することが本研究の目的である。

B. 研究方法

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)

ソードを有していない患者 (ただし微少出血および脳実質に影響のない脳室内出血は除く)

- (4) 画像診断にて大きな器質的病変 (1 cortical artery の支配領域以上の病変) を指摘できない患者
- (5) 神経心理学的検査に大きな影響を与える神経所見 (失語症、半盲、失認等) を有していない患者
- (6) 日常生活がほぼ自立している (modified Rankin scale 0~3) 患者
- (7) 自覚あるいは他覚症状、日常生活状況から高度な高次脳機能障害の存在が疑われる患者 (片麻痺等の神経学的脱落症状が原因の場合は除く)
- (8) 十分なインフォームド・コンセントによる研究参加への同意が得られている患者 (未成年の場合は親権者)

* 確定診断までに脳虚血症状のエピソードを

有しているかどうかは問わない。

* 血行再建術の既往の有無は問わない。

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は本研究の対象としない

- (1) 類もやもや病である患者
- (2) 体内の金属などにより MRI の実施が困難である患者
- (3) 画像判定委員会にて、もやもや病ではないと判定された患者
- (4) そのほか、研究担当医師が不適格と判断した患者

脳血流検査

IMP-SPECT

a) 脳血流量(CBF)の定量方法

原則として ^{123}I IMP-SPECT(Dual table ARG*)により、安静時及び diamox 負荷後の CBF を定量測定する。Q-SPECT による定量化を必須とする。

CBF 定量測定は、重度の血行力学的脳虚血における安全性を考慮して two day method も可能とするが、two day method では、安静時と diamox 負荷後の CBF 定量測定を一週間以内に行うものとする。

b) SPECT scan の方法 (Dual table ARG*)

安静閉眼にて、安静時及び diamox 負荷後に等量の ^{123}I -IMP (111~167MBq) を肘静脈から投与し、以下の条件下で、各々 28 分間のダイナミック SPECT 収集を連続して行う。diamox 負荷のタイミングと投与量は別途定める。

c) SPECT 画像解析法

① 定量画像解析

- i) 関心領域による評価(施設解析のみ)
側脳室前角、大脳基底核のスライス
および側脳室体部のスライスに対し

て両側中大脳動脈、前大脳動脈および後大脳動脈の灌流域領域に関心領域を設定し、各領域について平均 CBF を測定する。参考として両側小脳にも関心領域を設定し、平均 CBF を測定する。各領域について血行力学的脳虚血の重症度評価(Stage 分類)を行う。

血行力学的脳虚血の判定基準:

Stage 0 : 脳循環予備能: >30%

Stage I : 脳循環予備能: 10% <, \leq 30% あるいは脳循環予備能: \leq 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: \leq 10%、かつ安静時脳血流量: \leq 正常平均値の 80%

脳循環予備能: [(Diamox 負荷後 CBF-安静時 CBF)/安静時 CBF] × 100%

正常平均値は Q-SPECT 解析で得られた値を各施設共通の値として用いる。

IMZ-SPECT

a) SPECT scan の方法

安静閉眼にて ^{123}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。

MRI

MRI の撮像プロトコールは J-ADNI1/2 に準拠しておこなう。

a) 研究に使用する MRI 装置

本研究で使用する MRI 装置は 1.5T もしくは 3T の装置とする。MRI 撮像撮像の項目撮像パラメータは J-ADNI2 用として各 MRI 装置メーカーから提供されたものを使用する。概算を下記に例示する。

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

病変や出血の検索目的として FLAIR、T2WI、T2*WI の撮像を行う。さらに volume data による

詳細な検討と脳容積計測による SPECT データ補正の可能性も考慮して

MPRAGE/IR-SPGR 撮像も実施する。なお TOF-MRA は当研究では脳血管撮影が必須とされていないため診断確定、確認のため撮像する。ただし脳血管撮影が施行されている場合は省略可能である。なお J-ADNI-2 に規定のない TOF-MRA 撮像は下記パラメータとする。

頭部用 8 チャンネル以上の頭部コイルを使用。TR 21-23ms, TE 3-4ms, FA 18-22°。

FOV 220×220mm (折り返しがなく頭皮が欠けない範囲であれば PE 方向に reduced FOV 可), マトリックス 320×320, スライス厚 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。

b) MRI データの中央解析

① MRI 画像撮像規定に合致しているか

を確認する。

- ② モヤモヤ病の診断基準に合致するかを確認する。可能であれば脳血管撮影データも参照する。
- ③ 脳出血を T2*WI で 0 - 4 段階で評価する (森ら、Invest Radiol 43:574, 2008)。
- ④ 大きな器質的病変 (1皮質動脈枝支配領域以上の病変や奇形、腫瘍など) の評価。
- ⑤ 脳ドックのガイドライン 2008 の基準に従い、虚血性病変を側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) を 0 - 4 段階で評価する。

神経心理学的検査

a) バックグラウンドデータ

i. 利き手

ii. 教育年数

中退は期間に含めない。複数の高等教育を受けている場合もあるので、最終学歴だけでなく、卒業・終了した学校を全て聞いて年数を足す。(記録シートを準備します)

iii. 職業

iv. ADL (包含基準とも関連)

mRS (modified rankin scale)

v. 諸検査の実施を困難とする粗大な神経心理症状 (失語症、視覚失認、視空間認知障害、など)、および、神経学的症状 (半盲、麻痺など) の有無 (包含基準とも関連) 粗大なものを担当医師が臨床的に判断。加えて、WAIS-III, WMS-R の所見から、粗大な神経心理学的

障害が想定される症例がみられた場合、事後的に基準を設けて、対象から除外。

b) 神経心理検査
検査バッテリーの所要時間

	所要時間 (分)
WAIS-III	95
WMS-R	60
FAB (スクリーニング)	10
WCST (カード版)	30
Stroop test	5
Word Fluency	10
Trail making test	10
BDI II (抑うつ)	10
STAI (不安)	10
FrSBe (本人・介護者)	10
WHOQOL26	10
合計	260 分

(注 1) 所用時間は約 5 時間。

(注 2) 上記のうち、WAIS-III、WMS-R は、通常の臨床でも年金・手帳診断書の作成に必要。エントリー前にすでに実施済のものがある場合は、3か月以内のものであれば、そのデータで可とする。

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、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

60症例 (小児発症30例、成人発症30例)
 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)

基本情報	登録時
採血データ	○
MRI/MRA	○
DSA	△
IMP-SPECT	○
Iomazenil SPECT	○
神経心理学的検査	○
転帰	—

登録完了後、データ解析

C. 研究結果

平成 27 年 3 月 20 日現在、15 症例の登録がある。今後、症例の蓄積を予定している。

登録状況 (平成27年3月20日現在)



D. 考察

ウィリス動脈輪閉塞症(もやもや病、以下本疾患)は1960年代にわが国で発見されて概念が確立された疾患である。本疾患は両側内頸動脈終末部を中心に進行性の閉塞が生じる原因不明の疾患である。東アジアを中心に小児、成人両者に発生するのが特徴で、一部には家系内発生も認められる。大部分の小児は脳虚血発作(一過性脳虚血発作および脳梗塞)で発症するが、成人では脳虚血発作に加えて頭蓋内出血で発症することが特徴である。これまでの研究によって、脳血行再建術は脳虚血発作の再発を予防して長期予後を改善させることが判明している。

一方、高次脳機能障害の定義は高次脳機能障害診断基準によると「脳の器質的病変の原因となる事故による受傷や疾病の発症により、日常生活または社会生活に制約が生じ、その主たる要因が、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動、障害などの高次の認知障害」とあり、その原因として外傷、脳血管障害、その他と記載されている。高次脳機能障害の症状は多

種多様で、記憶・注意力の低下、言語障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害などが一般的で、脳の損傷箇所や程度によって大きく異なる。また、感情や行動の抑制力が低下するなどの精神・心理的症状も現れ、正しい判断ができなくなる症例もあり社会問題となっている。特に前頭葉に起因する症状は、専門家による神経心理テストにより診断する必要があり、診断に苦慮することが多いことが報告されている。本疾患においては、これまでに前頭葉内側面の神経細胞の脱落が SPECT を用いた解析で示唆され (Neurol Med Chir (Tokyo). 2012)、また成人例で Stroke の既往のない症例においても 23% に神経心理学的検査で異常を認めたとの報告がある (Neurosurgery. 2012)。しかし、いずれも少数例での報告であり、まとまった症例数の解析ではない。また、精神障害者保健福祉手帳の取得には原則として脳器質性障害を示す画像診断が必要であり、新たな画像診断法の確立は社会的にも急務である。そこでこの度、日本全国で、これまでの conventional な画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能に focus した神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) が計画された。登録症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。

E. 結論

もやもや病における前頭葉機能に focus した神経心理学的検査と Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) が現在進行中である。

F. 文献

- 1) Takagi Y, Miyamoto S; COSMO-Japan Study Group. Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study): Study Protocol. Neurol Med Chir (Tokyo). 2015 Mar 15;55(3):199-203
- 2) Funaki T, Fushimi Y, Takahashi JC, Takagi Y, Araki Y, Yoshida K, Kikuchi T, Miyamoto S. Visualization of Periventricular Collaterals in Moyamoya Disease with Flow-sensitive Black-blood Magnetic Resonance Angiography: Preliminary Experience. Neurol Med Chir (Tokyo). 2015 Mar 15;55(3):204-9
- 3) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhashi T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications. J Neurosurg. 2015 Feb;122(2):400-7
- 4) Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Murai T, Miyamoto S. Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Aug;23(7):1789-94
- 5) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Sano N, Miyamoto S. Incidence of late cerebrovascular

events after direct bypass among children with moyamoya disease: a descriptive longitudinal study at a single center. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Mar;156(3):551-9

- 6) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Miyamoto S. Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Dec;12(6):626-32
- 7) Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Miyamoto S. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(2):155-7

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

家族性モヤモヤ病の遺伝解析

京都大学大学院医学研究科・環境衛生学分野

小泉 昭夫

研究要旨

近年、我々はおもや病の感受性多型として *RNF213* 遺伝子の p.R4810K を同定した。本年度は、1) *RNF213* は INF- β による angiogenesis 抑制の重要な mediator であること、2) *RNF213* R4810K による angiogenesis 抑制 に ATPase 機能、特に多量体形成が重要な役割を果たすこと、3) 組織特異的 *RNF213* トランスジェニックマウスを作成し、*RNF213* 変異体の血管内皮での発現が低酸素による angiogenesis を抑制することを明らかにした。

A. 研究目的

近年、おもや病の感受性多型として *RNF213* 遺伝子の p.R4810K が同定された。*RNF213* R4810K の過剰発現は血管内皮細胞の angiogenesis を低下させることが示されており、*RNF213* R4810K の血管内皮発現がおもや病の病態に果たす役割の解明はきわめて重要である。

そこで本年度は、1) *RNF213* が既存の angiogenic pathway の mediator であるか検討する目的で、既知の angiogenic factor および anti-angiogenic factor が *RNF213* 遺伝子発現に与える影響の評価、2) *RNF213* の多量体形成と機能の関係を明らかにする目的で、多量体形成に重要な役割を果たす AAA+ドメイン（ATPase 機能を担う）への機能喪失変異導入による angiogenesis への影響の評価、3) *RNF213* R4810K による angiogenesis 低下を *in vivo* で検討する目的で、血管内皮および平滑筋特異的 *RNF213* R4810K 相当変異体トランスジェニック (Tg) マウスの作成と低酸素曝露による脳血管 angiogenesis の評価を行った。

B. 研究方法

1) angiogenic factor および anti-angiogenic

factor が *RNF213* 遺伝子発現に与える影響の評価

ヒト臍静脈内皮細胞 (HUVECs) を用い、TGF- β 、IL-1 β 、VEGF および PDGF-BB の 4 つの angiogenic factor と IFN- α 、IFN- β および IFN- γ の 3 つの anti-angiogenic factor による *RNF213* 遺伝子発現への影響を評価した。また、HUVECs および iPS 細胞から分化誘導した血管内皮細胞 (iPSEC、家族性 MMD 患者および健常者由来) を用いて angiogenesis を Tube formation assay および Migration assay で検討した。

2) *RNF213* AAA+ドメイン変異体による angiogenesis への影響の評価

RNF213 WT、*RNF213* R4810K、*RNF213* WEQ (AAA+ドメインの Walker B モチーフの変異、ATPase の加水分解を阻害し *RNF213* が単量体になるのを妨げる)、*RNF213* Δ AAA (AAA+ドメインを欠失) を HUVECs に強制発現し、Tube formation assay および Migration assay を行った。また、HEK293 細胞に同様に強制発現を行った後、*RNF213* を免疫沈降し、ATPase 活性の評価を行った。

3) 血管内皮および平滑筋特異的 *RNF213* R4757K Tg マウスにおける低酸素曝露による

脳血管 angiogenesis の評価

野生型あるいは p.R4757K (ヒト p.R4810K に相当) を有するマウス *Rnf213* と CAG プロモーター配列の間に loxP で挟まれた停止配列が存在するベクターを用いて Tg マウスを作成した後、組織特異的 Cre 発現マウスと交配を行い、血管内皮あるいは平滑筋特異的 *RNF213* Tg マウスを作成した。RNF213 R4757K または RNF213 WT を血管内皮特異的に発現する Tg マウス (①EC-Mut-Tg および②EC-WT-Tg)、RNF213 R4757K を血管平滑筋特異的に発現する Tg マウス (③SMC-Mut-Tg)、RNF213 KO マウス (④KO) および野生型マウス (⑤WT) の 5 群のマウスを 3 週齢より 2 週間 8%酸素下で飼育した後、小動物用 MRI による脳血管画像解析を行った。さらに Glut1 免疫組織化学により大脳皮質の脳毛細血管数を計測し、angiogenesis を評価した。

C. 研究結果

1) INF-β による血管内皮細胞における RNF213 遺伝子発現誘導

検討した 7 因子のうち INF-β (図 1 左) および γ が HUVECs で RNF213 の発現を誘導した。より強い発現誘導を示した INF-β でさらに検討を行ったところ、INF-β は *RNF213* 遺伝子プロモーター上の STAT1 結合部位を介して RNF213 発現誘導を行うことが明らかとなった。さらに、Tube formation (図 1 右) および Migration assay により、INF-β による anti-angiogenic effect は siRNA による RNF213 抑制によってレスキューされることが示された。また、INF-β は MMD 患者および健康者由来の iPSECs においても RNF213 発現を増加し、angiogenesis を減少させた。上記の結果から、RNF213 は INF-β による angiogenesis 抑制の重要な mediator であることが証明され、感染症および自己免疫疾患がもやもや病発症に関与する可能性が示唆された。

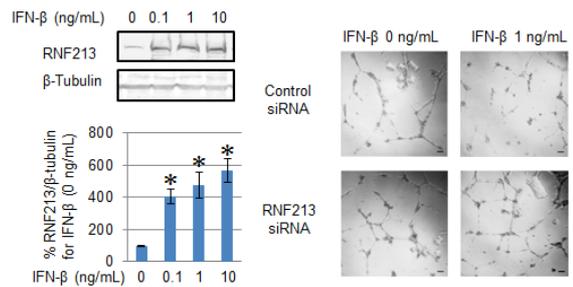


図1 HUVECsにおけるINF-βによるRNF213誘導(左)およびRNF213 siRNAによるINF-β anti-angiogenic effectのレスキュー(右)。*P<0.05 vs INF-β 0 ng/mL

2) RNF213 R4810K および RNF213 WEQ による血管形成能の低下

RNF213 R4810K および RNF213 WEQ を過剰発現させた HUVECs では Tube formation assay において angiogenesis の低下を認めたが、RNF213 ΔAAA は影響を与えなかった (図 2)。Migration assay も同様の結果を示した。また RNF213 R4810K は、報告されている WEQ の結果と類似した、RNF213 の ATPase 活性低下を引き起こした。RNF213 WEQ と RNF213 ΔAAA はともに ATPase 活性を低下させるが、WEQ は RNF213 を多量体の状態にとどめるのに対し、ΔAAA は多量体を形成しないと考えられる。したがって、RNF213 R4810K は、RNF213 WEQ と同様に、AAA+ドメインの Walker B モチーフ機能を阻害して、RNF213 の多量体形成を促進することで angiogenesis を抑制することが示唆された。

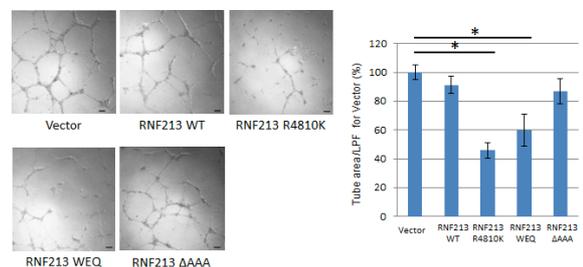


図2 RNF213変異体発現のHUVECsにおけるangiogenesisに対する影響。*P<0.05

3) 血管内皮特異的 RNF213 R4757K 発現による低酸素下の代償性マウス脳血管 angiogenesis の低下

MRA イメージングの結果、EC-Mut-Tg、EC-WT-Tg、SMC-Mut-Tg、KO、WT のいずれ

においても低酸素曝露による脳血管狭窄、もやもや血管の形成などの異常は認めなかった。低酸素曝露による脳毛細血管数の変化を評価した結果、EC-Mut-Tg 以外のすべてのマウスで低酸素曝露により脳毛細血管が増加したのに対し、EC-Mut-Tg では変化がなかった (図 3)。この結果は、マウスモデルにおいて、*in vitro* での結果と同様に、RNF213 変異体の血管内皮発現が低酸素による angiogenesis を抑制することを示している。

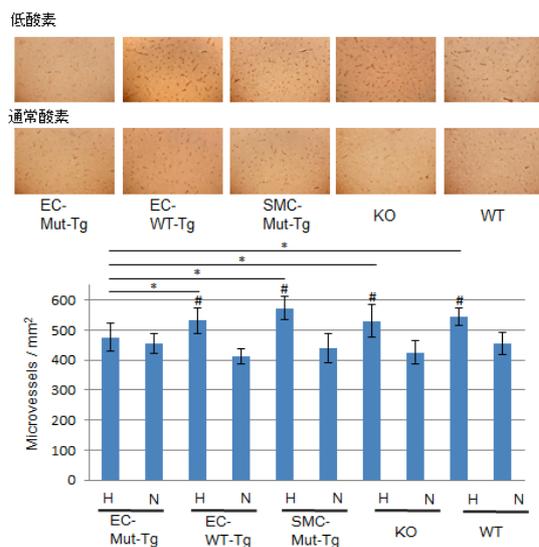


図3 組織特異的Rnf213 Tgマウスにおける低酸素による脳血管angiogenesis。大脳皮質毛細血管のGlut1免疫染色像(上)、毛細血管数の定量化(下)、H: 低酸素、N: 通常酸素、*P<0.05 vs EC-Mut-Tg低酸素、#P<0.05 vs 通常酸素

D. 結論

本研究により、RNF213 R4810K 保有者は angiogenesis の低下を示すこと、さらに脳低酸素に対して感受性が高い可能性が示された。また、IFN がもやもや病発症に関与する環境因子であることも示唆された。さらに、RNF213 R4810K による angiogenesis 抑制に AAA+ドメインの機能、特に多量体形成が重要な役割を果たすことが示され、多量体形成を阻害する AAA+ドメインの Walker A モチーフの ATP 結合の特異的な抑制剤が有望な治療薬の候補になる可能性が考えられる。

E. 文献

Chong PF, Ogata R, Kobayashi H, Koizumi A, Kira R., Early onset of moyamoya syndrome in a Down syndrome patient with the genetic variant RNF213 p.R4810K, *Brain Dev.*, Available online 26 December 2014

小林果、人見敏明、小泉昭夫., もやもや病と RNF213 遺伝子、*分子脳血管病*, 13 巻 2 号:54-56, 2014 年

Yan J, Hitomi T, Takenaka K, Kato M, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Koizumi A., Genetic study of intracranial aneurysms, *Stroke*, 46(3):620-626, 2015

Hitomi T, Matsuura N, Shigematsu Y, Okano Y, Shinozaki E, Kawai M, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A., Importance of molecular diagnosis in the accurate diagnosis of systemic carnitine deficiency, *J Genet.*, in press

新たな「もやもや病データベース」の構築に向けて

慶應義塾大学 医学部 神経内科

大木宏一，伊藤義彰，山田哲，鈴木則宏

研究要旨

今年度も昨年度に引き続き，2003年度から2011年度までの登録で得られたデータベース情報を経時的なデータとして再統合し，疫学的な検討を行った。

また従来までのデータベース登録を2013年度までで終了したことに伴い，今後の新たなデータベース構築に向けて，従来のデータベース登録・解析から判明した問題点と今後の在り方について検討を行った。

A. 研究目的及び背景

本研究班ではもやもや病の疫学，病態，治療，予後などを明らかにするために，班員およびその協力施設による全国調査を毎年行ってきた。コンピュータで入力可能なデジタルデータとしてのデータベースは2003年度から運用を開始し，2013年度まで毎年データの更新を行ってきた。しかし昨今の医学系研究は社会全体の要望からより厳格に遂行されることが求められており，従来方式のデータベース登録は2013年度をもって終了とした。今後最新の医学系研究の倫理指針に則った形で新たなデータベースを構築する必要があると考えられるが，本年度は従来までのデータベース集計における問題点を統括し，今後のデータベース集計の在り方を検討した。

B. 研究方法

昨年度と同様に，2003年度から2011年度までに調査を行ったデータベース情報を経時的なデータとして再統合を行い，その集計結果について検討を加えた。そして，この従来方式のデータベースについての問題点を列挙し，今後のデータベースの在り方についての展望を検討した。

C. 研究結果

1. 2003年度から2011年度までの統合データの解析

昨年度においては，この統合データから得られた各治療群（手術群と非手術群の比較，抗血小板剤の有無の比較）における再発率の検討を中心に報告を行ったが，今年度はこの統合データを更に検討し，疫学的な新知見を数点得ることができた。

登録までの罹病期間に対する初発病型の検討

昨年度報告を行ったように、発症・診断からデータベース登録までの期間が10年未満のRecent onset群は541例、登録までの期間が10年以上のRemote onset群は605例であった。この両群における初発病型を小児期発症群（発症時年齢≤15歳）と成人期発症群（発症時年齢>15歳）にさらに分けて再検討を行った（表1）。

表1 Recent群とRemote群における初発病型
(小児期発症例と成人期発症例別)

Type of initial event	Childhood-onset			Adult-onset		
	Recent (%)	Remote (%)	p	Recent (%)	Remote (%)	p
TIA	59.9	64.2	0.56	34.4	31.0	0.43
CI	19.0	13.9	0.17	23.7	18.1	0.10
ICH	3.4	1.7	0.25	24.2	36.1	0.004
Headache	6.1	7.8	0.51	7.6	4.5	0.09
Seizure	5.4	7.8	0.34	1.3	1.0	0.70
Asymptomatic	1.4	0.3	0.24	1.5	3.2	0.14
Others	4.8	4.4	0.86	7.4	6.1	0.52
Total	100%	100%		100%	100%	

この検討からは従来の報告と同様に、成人期発症群では小児期発症群に比べて脳出血を初発症状とする症例が多いことが分かるが、発症から登録までの期間が短いRecent群（この群には1990年代半ば以降の最近の発症例が多く含まれると考えられる）では、Remote群より脳出血を初発病型とする症例が有意に少ない(p=0.004)ことも確認できた。すなわち、成人期に脳出血を初発症状として発症する症例は近年減少傾向にあると考えられた。

登録までの罹病期間別にみた手術施行率とその予後（脳虚血発症群での脳梗塞再発に関して）

次に脳虚血（脳梗塞+TIA）発症例でのRecent群とRemote群における手術施行の割合を検討すると（表2）、小児期発症例では両群とも80%程度の症例において手術が施行されていた。一方成人期発症例ではRemote群

では59.9%で手術が施行されていたのに対してRecent群では71.5%が手術を施行されており、近年は成人期脳虚血発症例において有意に手術が選択される頻度が増加している(p=0.018)と考えられた。またRecent群における成人期発症例では、手術群の脳梗塞再発率が非手術群に対して有意に低いこと(p=0.035)が確認された。

表2 脳虚血（脳梗塞+TIA）発症例でのRecent群とRemote群における手術施行率と脳梗塞再発率
(小児期発症例と成人期発症例別)

	Recent			Remote			p [#]
	Surgery	Non-surgery	p [†]	Surgery	Non-surgery	p [†]	
CHILD							
n (%)	98 (84.5)	18 (15.5)		187 (81.0)	44 (19.0)		0.42
Recurrence (%/5 years)	1.5±1.5	0	0.63	0.4±0.7	0	0.66	
ADULT							
n (%)	163 (71.5)	65 (28.5)		91 (59.9)	61 (40.1)		0.018
Recurrence (%/5 years)	2.4±1.8	6.2±4.6	0.035	1.1±1.9	2.4±1.9	0.74	

P#: Recent群とRemote群の手術施行率の比較

P†: 手術群と非手術群の再発率の比較

2. 従来のデータベースにおける問題点

悉皆性

従来までのデータベースでは、班員とその協力施設における症例を対象として、1年毎に登録（新規登録と、既存症例の更新）を行ってきた（約30施設）。そのため本疾患に対しての専門的な知識及び経験を持つ医師による診療・治療内容が分かる一方で、全国すべての地域での本疾患の患者数やその推移、治療内容を把握することは不可能であり、全ての症例が把握できているかという悉皆性の点において問題が残る。本邦における本データベース以外の疫学調査としては、1984年、1990年、1994年の3回にわたり行われた全国の医療機関を対象として行われた調査¹⁾と、厚生省で行われている特定疾患治療研究事業（いわゆる難病指定）が挙げられるが、前者

に関しては物理的及び経済的にも毎年行うのは不可能であり、後者に関しては情報の質の担保が問題となる。前者と後者の中間となるのが本データベースであるが、その悉皆性をどこまで求めるかは本データベースの目的と照らし合わせて考える必要がある。

観察項目の設定

本データベースには疫学的情報として基本的な、性別や年齢、診断名（類もやもや病や片側もやもや病等）、初発時期・初発病型等が含まれ、これらのデータから毎年一定の成果報告を行ってきた。一方で、その他にも合併疾患や脳血流検査、知能検査、血液検査等の様々な項目が設定されているが、それらが必ずしも全施設で統一した尺度で行われているわけではなく、また現状ではデータの漏れや後述する観察脱落の問題もあり、有用な情報とはなり得ずに入力自体を煩わしている可能性もある。従ってむやみに観察項目を増やせば増やすほど症例の登録は少なく脱落も多くなり、バランスをうまくとっていく必要があると考える。

観察脱落症例（研究の質の担保）

本データベースは毎年更新が行われているが、初めて特定の観察項目を設定して前向きに追跡しているわけではなく、ある時点でのテーマに合わせて過去のデータベースをさかのぼって原因と結果を確認する後ろ向きコホート研究（historical cohort study）に分類される。通常のコホート研究では、ある特定期間での特定項目に絞って観察が行われるので、記入漏れや観察脱落症例への対処がしやすくなるが、本データベースでは過去の時点での脱落症例に対する対処は困難で、その理由も不明となるため、経時的な観察を行うコホート研究としては一定の限界があることを認識しなければならない。本データベースの

目的を「ある一時点での横断研究」として行うのか、「経時的な観察研究」として考えるのかについて、改めて検討を行う必要があると思われる。

3. 今後のデータベースの在り方

特定疾患治療研究事業との兼ね合い

平成 27 年 1 月より特定疾患治療研究事業（いわゆる難病指定）制度に変更が行われるのに際し、今後この情報を疫学情報として利用できる可能性が出てきている。難病指定によるデータは全国規模の調査としてある程度悉皆性があり、また毎年更新が行われるためデータベースとして利用できる可能性がある。しかし一方で、日常診療の中で入力されるデータであり、また診断に精通した医師以外でも（ある一定の条件を満たせば）記入するという側面もあり、データの質をどのように担保するかが重要となってくる。難病指定制度によって得られたデータが、従来のデータベース情報を代替するものとして使用できるか、今後の動向を鑑みながら検討する必要がある。

他の前向き観察研究との整合性

現時点において、AMORE、COSMO Japan、MOZEST 等の非介入の前向き観察研究が各班員により施行されている。全ての観察研究を一つのデータとして統合して行うことも理論上は可能であるが、各研究ではその目的に応じた観察項目が細かく規定されており、複数の研究を一つのデータベースとして統合して行うと観察項目が多くなり入力に関する労力やデータの脱落を懸念しなければならない。各観察研究が行われている中での本データベースの目的を確認することが、今後の在り方を考える上で重要となるであろう。

個人情報保護と同意の徹底

昨今の医学系研究は、社会の要望という点からも厳格に遂行されることが求められている。また今後「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の導入が予定されており、介入のない観察研究でも各施設の倫理委員会の監視下で厳密に行われる必要があり、確実な同意書の取得及びその一元管理、そして必須ではないが UMIN 登録等が求められる状況になっている。残念ながら従来までのデータベースでは上記のような医学系研究を取り巻く環境に対応するのは困難であり、今後のデータベースの作成にあたっては十分この点を議論する必要があると考える。

D. 結論

従来のデータベースは、毎年更新可能で詳細な診療情報までを網羅するキャパシティを持つ大変貴重な資料であったが、その運用にあたりさまざまな問題点・検討点が出てきたのも事実である。従来のデータベース情報を元にした解析は本年度でいったん終了とし、今後は本報告書で提示した問題点を考慮し、その目的をより明確化した新たなデータベースを作成する必要があると考えられる。

E. 文献

1) 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

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

お忙しい中、データベースにご入力いただきました。以下の御施設に深謝いたします。

北海道大学	脳神経外科
札幌医科大学	脳神経外科
中村記念病院	脳神経外科
東北大学	脳神経外科
国立病院機構仙台医療センター	脳神経外科
広南病院	脳神経外科
福島県立医科大学	脳神経外科
君津中央病院	脳神経外科
千葉大学	脳神経外科
千葉労災病院	脳神経外科
東京女子医科大学	小児科
北里大学	脳神経外科
東京歯科大学市川総合病院	内科
聖マリアンナ医科大学	脳神経外科
静岡市立静岡病院	脳神経外科
岐阜大学	脳神経外科
岐阜県総合医療センター	脳神経外科
岐阜市民病院	脳神経外科
福井大学	脳脊髄神経外科
高山赤十字病院	脳神経外科
名古屋市立大学	脳神経外科
富山大学	脳神経外科
犬山中央病院	脳神経外科
京都大学	脳神経外科
大阪大学	神経内科・脳卒中科
大阪労災病院	脳神経外科
国立循環器病センター	脳神経外科
岡山大学	脳神経外科
国立病院九州医療センター	脳血管内科
長崎大学	脳神経外科

60 歳以上の高齢発症もやもや病に関する多施設共同調査： MODEST (multicenter survey of moyamoya disease over the age of sixty)

東北大学 大学院 神経外科学分野
富永悌二 藤村幹

研究要旨

もやもや病患者に対する血行再建術は有効であり、年齢を問わず本患者群への血行再建は推奨されている。一方、高齢者に対しても若年者と同等に血行再建術が有効であるかは不明である。これまで多施設における 60 歳以上もやもや病患者に対する血行再建術の治療成績を後方視的に検証し、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した。今回は単一施設の最新の結果を報告するとともにさらに前向視的な研究のデザインについて報告する。

A. 研究目的

もやもや病は内頸動脈終末部とその周囲の血管が進行性に狭窄し、周囲に異常血管網を認める原因不明の疾患である。発症年齢は小児と若年成人の二峰性を呈することが古くから知られてきたが、近年における画像診断の進歩により 60 歳以上で初めてもやもや病と診断される患者も稀ならず認められる。脳虚血症状を有するもやもや病患者に対する血行再建術の有効性は確立しており、患者年齢に関係なく本患者群への血行再建はガイドラインにおいて推奨されているが、高齢もやもや病患者に対しても若年成人同様にバイパス手術が有効な否かは不明である。また、高齢もやもや病患者の自然歴、予後が不明な点も手術適応決定を困難にしているのが現状である。手術時の患者年齢が高いほどバイパス術後の症候性過灌流のリスクが高いことが報告されているため、小児例や若年成人例同様の血再建術の benefit が期待できない可能性も推測される。本報告では単一施

設における最新の検討結果を報告し、これまでの検討結果を踏まえて、多施設における 60 歳以上の高齢もやもや病患者について、前方視的に検討すべく登録研究デザインを構築した。

B. 研究方法

対象は 2004 年 3 月以降に、東北大学病院、広南病院、ならびに仙台医療センターにて 252 半球側に対して直接血行再建術を施行したもやもや病連続症例（2~73 歳）の内、手術時の患者年齢が 60 歳以上であった 13 例（14 側手術）である。発症形式は 5 例で脳梗塞、8 例で一過性脳虚血発作(TIA)であり、TIA 発症の 3 例では頭蓋内出血を伴っていた。全例で術前の日常生活は自立しており（Modified Rankin Scale; mRS=0-2、平均 1.3）、術前 SPECT により症候側の脳循環不全が証明された。全例に対して STA-MCA 吻合術と間接血行再建術（EDMS）の複合手術を施行した。周術期の脳梗塞、過灌流症候群を含めた合併症の有無と、

術後3ヶ月の日常生活自立度(mRS)を検討した。

C. 研究結果

手術時の患者年齢は平均64.5歳(61~73歳)であった。術直後に新たな神経脱落症状を呈したものはなく、術後に日常生活自立度(ADL)が低下した症例も認めなかった。術直後のMRIで新たな脳梗塞を生じた症例はなく、MRAにて全症例においてSTA-MCA bypassの開存が確認された。周術期合併症については3例3側手術(23.1%)において過灌流症候群を認めた。また2例2側において術後急急性期遅発性の頭蓋内出血を認めたが2例とも過灌流症候群を呈した症例であった。周術期の脳梗塞は1例1側(7.7%)で認めたが、過灌流症候群に対する降圧療法の経過中に遠隔部に脳梗塞を呈したものであった。過灌流症候群や脳梗塞を呈した3例を含めて術後慢性期のADLが低下した症例はなく、13例における術後慢性期(約3ヶ月)のmRSは平均0.46(0=2)であり、13例中11例(84.6%)で術前と比較してmRSは改善していた。

D. 前向視的な多施設登録研究デザイン

これまでの後方視的検討結果を踏まえて、60歳以上の高齢もやもや病の疫学・病態・予後を明らかとすることを目的に、多施設共同前向き観察研究(multi-center prospective observation study)を予定している。昨年度に報告した後方視的施設調査結果を踏まえて、目標登録症例数は50症例、3年間の登録期間と5年間の観察期間を予定した。

本研究の対象は、60歳以上で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である。類もやもや病である患者、体内の金属などによりMRIの実施が困難である患者は除外される。観察期間中は年一度のMRI/MRAによる十分な注意深い観察を行な

うが、観察期間中の頭蓋外内バイパス術の施行ならびに抗血小板剤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。評価項目は以下の通りである。

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

副次的評価項目

1) 以下の項目の5年間の発生割合

- ① TIA
- ② 無症候性脳梗塞
- ③ 病期進行
- ④ 無症候性出血病変の出現
- ⑤ 全死亡

2) 以下の周術期合併症の発生割合

- ① 手術側の新規脳梗塞
- ② 過灌流症候群(過灌流による局所神経症状、症候性頭蓋内出血)
- ③ 周術期合併症によるADL低下

E. 考察

もやもや病に対する血行再建術の有効性は確立されており、長期的な脳卒中予防効果が期待できる。一方、高齢もやもや病患者に対しても若年成人例と同等に血行再建術が有効であるかは不明な点も多い。本研究では、最終的予後については高齢群においても術後、ADLの低下を来した症例はなく、術後慢性期の日常生活自立度も平均mRS=0.46と良好であった。一方、60歳以上の高齢もやもや病患者においては周術期過灌流による症候性出血の頻度が23.1%と比較的高頻度であり、周術期合併症には十分な留意が必要と考えられた。

昨年度報告した多施設における20例23半球側手術の後方視的な検討結果からも、高齢もやもや病患者に対する血行再建術の治療成績は概ね良好であったが、本患者群では術後過灌流、頭蓋内出血のリスクが高い可能性も示唆されたため、血行再建術に当たっては慎重な手術

適応の決定・厳格な周術期管理が必要と考えられた。今後の多施設前向き登録研究により、高齢もやもや病患者の周術期病態、血行再建術の治療効果をより明らかにできることが期待される。

F. 結論

60歳以上の高齢もやもや病患者に対する血行再建術の治療成績はおおむね良好であり、術後慢性期にADLの低下をきたした症例はなかった。一方、高齢患者においては血行再建術後の過灌流症候群、頭蓋内出血の頻度は若年者と比較して高い可能性もあり、より慎重な手術適応の決定・厳格な周術期管理が必要なものと考えられた。今後の前向き登録研究により高齢もやもや病患者の疫学・病態・予後が明らかとなるものと考えられる。

G. 文献

2014年度発表論文

- (1) Ogawa Y, Fujimura M, Tominaga T. Moyamoya syndrome associated with basal meningioma successfully treated by the modified transsphenoidal approach: Case report. *J Neurol Surg Rep* 75: e77-80, 2014
- (2) 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* 13: 647-649, 2014
- (3) Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, Niizuma K, Sakata H, Kure S, Tominaga T. Genetics and Biomarkers of Moyamoya Disease: Significance of RNF213 as a susceptibility gene. *J Stroke* 16: 65-72, 2014
- (4) Akamatsu Y, Fujimura M, Uenohara H, Shimizu H, Tominaga T. Development of Moyamoya Disease in Pregnancy and Puerperium -Case Report-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54: 824-826, 2014
- (5) Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Fujimura T, Furudate S, Nishijima Y, Kure S, Tominaga T. Increased vascular MMP-9 in mice lacking RNF213; moyamoya disease susceptibility gene. *Neuroreport* 25: 1442-1446, 2014
- (6) Fujimura M, Niizuma K, Endo H, Sato K, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Quantitative analysis of early postoperative cerebral blood flow contributes to the prediction and diagnosis of cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery for moyamoya disease. *Neurol Res* 37: 131-138, 2015
- (7) Ito A, Fujimura M, Niizuma K, Kanoke A, Sakata H, Morita-Fujimura Y, Kikuchi A, Kure S, Tominaga T. Enhanced post-ischemic angiogenesis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* 1594: 310-320, 2015
- (8) Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of Moyamoya Disease: International Standard and Regional Differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (in press)
- (9) Sakata H, Fujimura M, Mugikura S, Sato K, Tominaga T. Local vasogenic edema without cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (in press)
- (10) 藤村幹. もやもや病に対する血行再建術の合併症とその発生メカニズム. *脳神経外科速報* 24: 538-545, 2014
- (11) 坂田洋之、藤村幹、佐藤健一、清水宏明、富永悌二. 周術期管理に苦慮した動脈硬化を合併した成人類もやもや病の1例. *脳神経外科* 42: 737-743, 2014
- (12) 藤村幹、富永悌二. もやもや病：診断と治療. *日本臨床* 72: 548-552, 2014
- (13) 藤村幹、新妻邦泰、遠藤英徳、佐藤健一、

井上敬、富永悌二. もやもや病に対する血行再建術後・過灌流に対するミノサイクリンを用いた周術期管理の現状と問題点. 脳卒中の外科 (出版中)

(14)赤松洋祐 藤村幹 坂田洋之 遠藤英徳 板橋亮 富永悌二. 1 型糖尿病に合併した成人・類もやもや病の 1 手術例. 脳神経外科 43:227-233, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究(AMORE)について

富山大学 脳神経外科
黒田 敏

研究要旨

平成 26 年度は、無症候性もやもや病の治療指針を確立すべく計画してきた、新たな多施設共同研究（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）が本格的に開始されて 3 年目を迎えた。本研究は無症候性もやもや病の予後を改善するための方策を明らかにすることを目的としており、これまでの約 3 年間で 80 例あまりが登録されている。

A. 研究目的

近年の非侵襲的画像診断法の普及にともなう、もやもや病が発症以前に発見される機会は確実に増加している。しかしながら、その治療方針は未だに確立されておらず、各施設によって異なるのが現状である。

当研究班では過去に、無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする目的で観察型の多施設共同研究を実施した。その結果、集積された 40 例の無症候性もやもや病では、①40%で脳循環動態の異常が、20%で脳梗塞が存在していること、②加齢とともに病期が進行すること、③平均 43.7 ヶ月間の経過観察期間中、年間 3.2%の脳卒中の発症リスクがあること、④脳循環動態の異常が脳梗塞発症と密接に関連していること、⑤約 20%で病期の進行や脳梗塞の新たな出現が認められることが判明した[1]。結論として、無症候性もやもや病は決して安定した病態ではなく、脳卒中の発症リスクは、脳動脈瘤の破裂や脳動静脈奇形の再出血リスクよりもはるかに高いことが判明した。一方、脳血管再建術が実施された無症候性もやもや病

6 例は経過観察期間中、脳血管イベントをきたさなかったことも明らかとなったが、症例数が少ないため、その効果に関しては明らかにはできなかった[1]。

一方で、ごく最近、経過観察期間中に病期が進行して脳循環動態が悪化した無症候性もやもや病 2 例に対して、STA-MCA バイパスを含む脳血管再建術を実施したところ、脳血管イベントの発生を予防することができたとの報告もなされている[2]。

以上の経緯から、本年度は無症候性もやもや病の予後をさらに改善することを目的として、新たな介入型の多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリー（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）を計画・立案した[3]。

B. 研究方法

本研究は前方視的な非介入型の多施設共同研究である。本研究が開始された当初の主任研究者は橋本信夫（国立循環器病研究センター理事長・総長）で、今年度から宝金清博（北海道

大学脳神経外科)に引き継がれている。画像判定委員は小笠原邦昭(岩手医科大学)、飯原弘二(国立循環器病研究センター)、菊田健一郎(福井大学)、黒田 敏(富山大学)である。画像判定委員会での判定は、省力化を目的にオンラインでの作業法を導入した。

平成24年1月以降、参加施設で新たに確定診断がなされた無症候性もやもや病を、インフォームド・コンセントを得た上で悉皆的に登録する。4年間にわたって200例の症例を目標に登録を行ない、5年間の経過観察を行なう予定である。各症例の臨床データ、神経放射線学的データ(DSA, MRI/MRA, PET/SPECT)を電子データとして中央委員会に集積する。12ヶ月ごとに参加施設において脳血管イベントの有無、MRI/MRAによる画像評価を繰り返す。

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

副次的評価項目としては、

- 1) 以下の項目の5年間の発生割合
 - ① TIA
 - ② 無症候性脳梗塞の出現
 - ③ 病期の進行
 - ④ 無症候性出血病変の出現
 - ⑤ 全死亡
- 2) 追跡期間中の、全ての脳梗塞および頭蓋内出血および上記①～⑤のさらなる発生割合

参加施設は、北海道大学、中村記念病院、岩手医科大学、東北大学、東京女子医科大学、慶応義塾大学、東京歯科大学市川総合大学、東京医科歯科大学、千葉県循環器病センター、北里大学、名古屋市立大学、福井大学、京都大学、国立循環器病研究センター、大阪大学、長崎大学、東京大学、岡山大学、富山大学の計20施設であったが、今年度、九州大学脳神経外科(飯原弘二教授)を新たな参加施設として迎えた。

また、当該症例の登録終了を平成26年12月31日から平成27年12月31日まで一年間延長することが了承された。

C. 研究結果

平成24年1月1日～平成27年3月24日の約3年間に、全国の参加施設から計81例の登録がなされた。これまでに2例が一過性脳虚血発作を経験しているほか、1例が頭蓋内出血をきたして死亡している。

本研究の進捗状況を参加施設に周知するとともに症例登録を促進する目的で、今年度は日本脳神経外科学会の機関誌「Neurol Med Chir (Tokyo)」に本研究の背景、目的、方法、研究デザインなどを報告した[4]。また、昨年度に引き続いて、定期的に『AMORE NEWS』を発刊して参加施設に配信した。これまでに平成24年8月・10月、平成25年2月・7月・11月、平成26年3月・10月の計7回にわたって発刊した。また、本研究の周知を目的に、富山大学脳神経外科のホームページ、および、Facebookページにも本研究の概要を掲載した。

D. 考察

本研究によって無症候性もやもや病の自然経過が明らかになることが期待される。

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

E. 結論

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

F. 文献

1. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. Stroke 38:1430-1435, 2007
2. 川合かがり、黒田 敏、川堀真人、中山若樹、寺坂俊介、岩崎喜信：病期が進行した無症候性成人もやもや病に対する脳血行再建術—2例報告。脳外 38:825-830, 2010
3. AMORE Study Group：無症候性もやもや病の予後と治療法の確立をめざした多施設共同研究-AMORE研究について。脳卒中の外科41:235-239, 2013
4. Kuroda S, AMORE Study Group: Asymptomatic moyamoya disease – literature review and ongoing AMORE study. Neurol Med Chir (Tokyo) 55:194-198, 2015

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



AMORE NEWS VOL.3をお届けします！

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

AMORE研究では先生方に大変お世話になっております。あらためて感謝申し上げます。昨年1月にAMORE研究が本格的に開始となってから1年が過ぎました。昨年5月に第一例が正式に登録されたのち、先生方のおかげでほぼ毎月のペースで症例が登録されております。昨年10月に「AMORE NEWS Vol. 2」を発刊したのちも慶応大学神経内科（伊藤義彰先生、高橋慎一先生、鈴木則宏先生）、東京大学脳神経外科（吉藤 哲先生、今井英明先生、齋藤延人先生）から1例ずつ、中村記念病院（本田肇雄先生、大車俊明先生）から2例が正式に登録されました（n=11）。今月に入ってから、北里大学脳神経外科（佐藤公俊先生）、京都大学脳神経外科（吉田和道先生、宮本 享先生）から1例ずつ登録がなされました（n=13）。日常のお忙しい診療・研究の中、ご協力いただいた登録時のデータは、画像判定委員（小笠原邦昭先生、飯原弘二先生、菊田健一郎先生、黒田 敏）にお送りして、File Makerを使用したオンライン判定作業を開始しております。われわれ事務局も、ようやく徐々に慣れてきたのが現状であります。

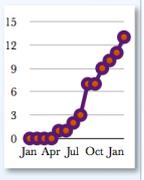


先生方におかれましては、日々の診療や研究でご多忙とは存じますが、該当する患者さんがいらっしゃった際には、本研究へのご登録を切にお願いする次第です。また、先日来、ご依頼申し上げておりますように、先生方の関連病院にもこのAMORE研究についてご周知いただき、症例登録の促進をお願いできれば幸いです。

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



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



AMORE Case Study

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

【もやもや病の家族歴】
あり 2
なし 8

【日常生活自立度】
mRS 0 10

【性別】
男性2例、女性8例



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

Recent Article To Be Read...

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

AMORE研究参加施設 (登録症例数)

- | | | |
|-------------------|------------------------|-------------------------------------|
| 北海道大学脳神経外科 (n=1) | 東京大学脳神経外科 (n=1) | 国立循環器病研究センター脳神経外科 (n=2) |
| 中村記念病院脳神経外科 (n=2) | 千葉県循環器病センター脳神経外科 (n=1) | 岡山大学脳神経外科 |
| 岩手医科大学脳神経外科 | 北里大学脳神経外科 (n=1) | 東海大学脳神経外科 (n=1) |
| 東北大学脳神経外科 | 名古屋大学脳神経外科 | |
| 東京女子医科大学脳神経外科 | 富山大学脳神経外科 | |
| 東京医科歯科大学脳神経外科 | 福井大学脳神経外科 | |
| 慶応義塾大学神経内科 (n=1) | 京都大学脳神経外科 (n=1) | 19施設、本登録 11例、仮登録 2例 (2013.02.25 現在) |
| 東京歯科大学市川総合病院神経内科 | 大阪大学神経内科 | |

もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

国立循環器病研究センター脳神経外科¹
京都大学医学研究科脳神経外科²

高橋 淳¹、舟木健史²、宮本 享²

研究要旨

JAM Trial は出血発症もやもや病に対する直接バイパス手術の再出血予防効果を明らかにするための無作為割り付け試験であり、2014 年に成果が報告された。これによると、Primary endpoint、secondary endpoint のいずれの発生率も手術群で有意に抑えられた。もやもや病に関する初の randomized controlled trial により、直接バイパスが再出血予防効果を持つ可能性が強く示唆された。

本研究では「自然歴や手術効果が出血部位（前方群・後方群）により異なる」という研究開始前の仮説に基づいて出血部位による層別割り付けが行われたが、同仮説を検証するためのサブグループ解析が二次報告として行われた。これによると、後方出血群は前方出血群に比べ非手術群での予後が有意に不良であり、後方出血群で有意に手術効果が高いことが明らかとなった。本研究成果は、治療効果のより高い患者集団を今後同定する一助となり得る。

A. 研究目的

- (1) 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とする。
- (2) 出血部位による出血性もやもや病の自然歴や手術効果の違いを明らかにする。

B. 研究方法

多施設間共同臨床試験として登録 5 年・追跡 5 年の prospective randomized trial を行う。
[倫理面への配慮] 参加各施設の医の倫理委員会の審議と登録前の informed consent を必須とする。

頭蓋内出血発作を 1 年以内に認めたモヤ

モヤ病確定診断例で、ADL が modified Rankin disability scale 0~2 のものを対象とし、事務局による登録条件のチェックの後、保存的治療のみの「非手術群」と STA-MCA anastomosis を実施する「手術群」への randomization を行う。出血部位により前方循環出血群（A 群）、後方循環出血群（P 群）に分類、層別割り付けを行うことで手術群・非手術群間の出血部位の偏りを排除する。

登録時、登録 6 ヶ月後、1 年後、その後 1 年毎に規定の諸検査を行いながら臨床経過を観察する。「再出血発作」、「ADL を悪化させる虚血発作」、「その他の死亡ならびに重篤な ADL 悪化」、「内科医の判断による手術への移行（虚血発作頻発等）」が研究の primary end point、再出血発作単独が secondary endpoint である。

目標症例数は80例(平成18年1月症例数見直し:手術群、非手術群各40例)とする。

C. 研究結果

1. 主要結果

平成13年1月より症例登録を開始し、本症の呼称として Japan Adult Moyamoya (JAM) trial を採択した。登録施設数は22施設。平成20年6月にこの症例数に到達し新規登録を終了した。80症例の内訳は手術群42例、非手術群38例である。

平成25年6月に最終症例登録から5年が経過、全症例の観察期間が終了した。手術群6例(3.2%/年)、非手術群13例(8.2%/年)に primary end point に該当するイベントが発生した。再出血の発生(secondary endpoint)は手術群5例(2.7%/年)、非手術群12例(7.6%/年)であった。

登録状況を表1に、また end point 到達症例の詳細を表2に示す。

表1. JAM trial 登録状況

	A群	P群	計
手術群	24	18	42
非手術群	21	17	38
計	45	35	80

表2. Primary end point 到達症例

(1) 手術群

性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	A	3ヶ月	再出血
M	P	8ヶ月	脳幹梗塞死
M	A	9ヶ月	再出血
F	A	1.4年	再出血
F	A	2.3年	再出血
F	A	4.8年	再出血

(2) 非手術群

性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	P	7ヶ月	再出血
F	P	7ヶ月	再出血
M	P	8ヶ月	再出血
F	P	1.2年	再出血
F	P	1.7年	再出血
M	A	2.0年	再出血
F	P	2.4年	再出血
F	P	3.3年	再出血
F	A	3.5年	再出血
F	P	4.0年	再出血
F	A	4.5年	虚血発作増強
M	P	4.98年	再出血
F	P	3.9年	再出血

手術群、非手術群で患者の年齢、性別、併存全身合併症、過去の神経学的イベント、出血様式や部位に有意差はなかった。

Primary endpoint

手術群 : 0.032/patient-year

非手術群 : 0.082/ patient-year

(a)Log rank 検定 p=0.048

(b)Cox regression analysis

手術群の Hazard ratio (HR)

0.391(95%CI: 0.148-1.029, p=0.057)

Secondary endpoint(再出血)

手術群 : 0.027/patient-year

非手術群 : 0.076/patient-year

(a)Log rank 検定 p=0.048

(b)Cox regression analysis

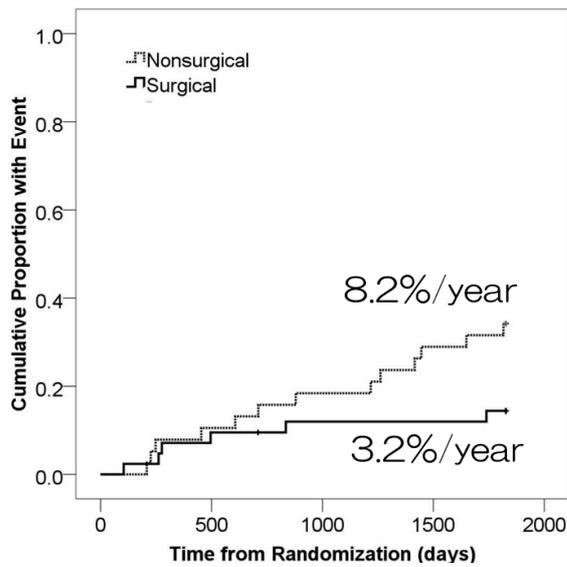
手術群の HR

0.355(95%CI: 0.125-1.009, p=0.052)

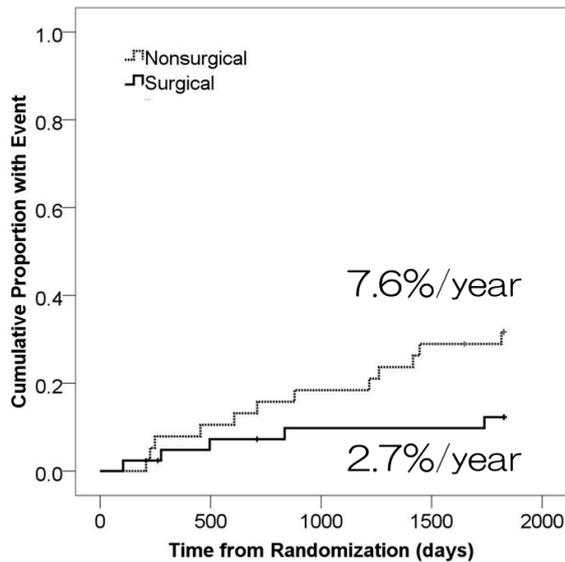
Primary endpoint, secondary endpoint に関する Kaplan-Meier 曲線を図1に示す。

図1 Kaplan-Meier 曲線

Primary endpoint



Secondary endpoint

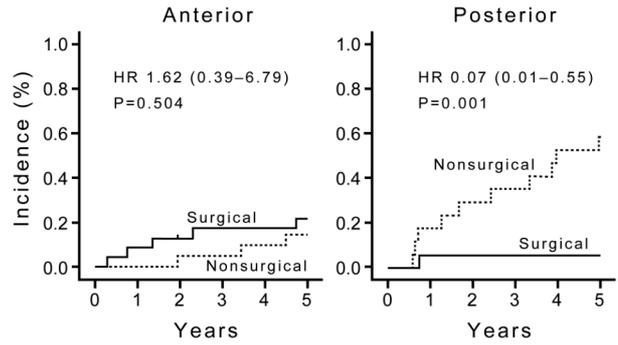


3. サブグループ解析

(1) 出血部位による手術効果の差異

P群におけるHR(primary endpoint)は0.07 (95%CI:0.01-0.55)であり、手術群で有意に予後が良好であるのに対し、A群におけるHRは1.62(95%CI:0.39-6.79)であり、有意な手術効果は認められなかった(図2)。交互作用検定ではA・P群間で手術効果が質的・量的に有意に異なることが示された(P=0.013)。

図2 サブグループ解析 (primary endpoint)



(2) 出血部位による非手術群予後の差異

非手術群38例のみを対象としてA・P群間での予後の違いを検討した。

Primary endpoint:

Log rank P=0.003

P群のHR: 5.83 (95%CI 1.60-21.27)

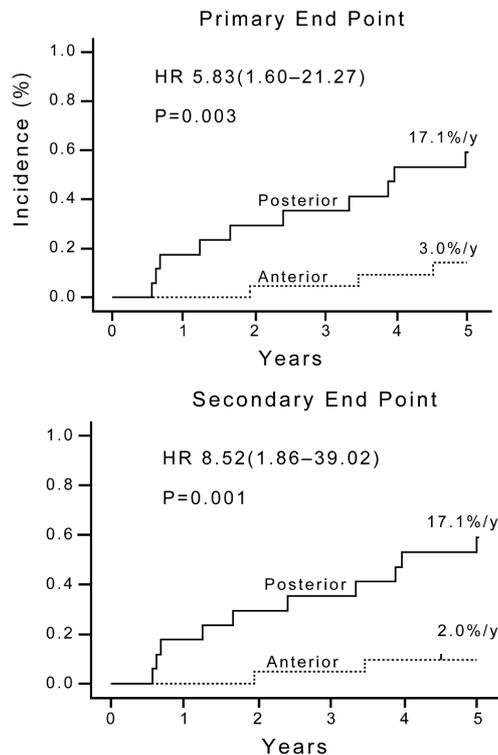
Secondary endpoint:

Log rank P=0.001

P群のHR: 8.52 (95%CI 1.89-39.02)

であり、両 endpoint ともP群で発生率が有意に高かった(図3)。

図3. 非手術群におけるKaplan-Meier曲線



D. 考察

サブグループ解析で得られた A 群・P 群の差異は、もやもや病における出血責任血管の脆弱性が解剖学的要因により異なることを反映している可能性がある。本解析結果は、後方出血群は再出血の高リスク群かつ、手術による再出血予防効果がより高い群であることを示唆しており、バイパスによる治療効果がより高い集団を同定する今後の一助となり得ると思われる。出血責任血管による予後の差異やバイパス手術による出血予防機序の更なる解明のために、更なる解析が望まれる。

結論

JAM trial に 80 症例（手術群 42 例、非手術群 38 例）の登録が行われ、統計学的に境界域ながら、直接バイパスの再出血予防効果が示された。二次解析結果からは、後方出血群は自然予後不良かつ手術効果の高いサブグループである可能性が示唆された。

文献

Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC; JAM Trial Investigators. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke. 2014 May;45(5):1415-21

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[症例登録 22 施設]

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大

学附属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部附属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院

- (1) Ogawa Y, Fujimura M, Tominaga T. Moyamoya syndrome associated with basal meningioma successfully treated by the modified transsphenoidal approach: Case report. *J Neurol Surg Rep* 75: e77-80, 2014
- (2) 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* 13: 647-649, 2014
- (3) Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, Niizuma K, Sakata H, Kure S, Tominaga T. Genetics and Biomarkers of Moyamoya Disease: Significance of RNF213 as a susceptibility gene. *J Stroke* 16: 65-72, 2014
- (4) Akamatsu Y, Fujimura M, Uenohara H, Shimizu H, Tominaga T. Development of Moyamoya Disease in Pregnancy and Puerperium -Case Report-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54: 824-826, 2014
- (5) Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Fujimura T, Furudate S, Nishijima Y, Kure S, Tominaga T. Increased vascular MMP-9 in mice lacking RNF213; moyamoya disease susceptibility gene. *Neuroreport* 25: 1442-1446, 2014
- (6) Fujimura M, Niizuma K, Endo H, Sato K, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Quantitative analysis of early postoperative cerebral blood flow contributes to the prediction and diagnosis of cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery for moyamoya disease. *Neurol Res* 37: 131-138, 2015
- (7) Ito A, Fujimura M, Niizuma K, Kanoke A, Sakata H, Morita-Fujimura Y, Kikuchi A, Kure S, Tominaga T. Enhanced post-ischemic angiogenesis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* 1594: 310-320, 2015
- (8) Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of Moyamoya Disease: International Standard and Regional Differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (in press)
- (9) Sakata H, Fujimura M, Mugikura S, Sato K, Tominaga T. Local vasogenic edema without cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (in press)
- (10) 藤村幹. もやもや病に対する血行再建術の合併症とその発生メカニズム. *脳神経外科速報* 24: 538-545, 2014
- (11) 坂田洋之、藤村幹、佐藤健一、清水宏明、富永悌二. 周術期管理に苦慮した動脈硬化を合併した成人類もやもや病の1例. *脳神経外科* 42: 737-743, 2014
- (12) 藤村幹、富永悌二. もやもや病：診断と治療. *日本臨床* 72: 548-552, 2014
- (13) 藤村幹、新妻邦泰、遠藤英徳、佐藤健一、井上敬、富永悌二. もやもや病に対する血行再建術後・過灌流に対するミノサイクリンを用いた周術期管理の現状と問題点. *脳卒中の外科* (出版

中)

- (14) 赤松洋祐 藤村幹 坂田洋之 遠藤英徳 板橋亮 富永悌二. 1型糖尿病に合併した成人・類もやもや病の1手術例. 脳神経外科 43:227-233, 2015
- (15) Takagi Y, Miyamoto S; COSMO-Japan Study Group. Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study): Study Protocol. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015 Mar 15;55(3):199-203
- (16) Funaki T, Fushimi Y, Takahashi JC, Takagi Y, Araki Y, Yoshida K, Kikuchi T, Miyamoto S. Visualization of Periventricular Collaterals in Moyamoya Disease with Flow-sensitive Black-blood Magnetic Resonance Angiography: Preliminary Experience. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015 Mar 15;55(3):204-9
- (17) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhara T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):400-7
- (18) Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Murai T, Miyamoto S. Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Aug;23(7):1789-94
- (19) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Sano N, Miyamoto S. Incidence of late cerebrovascular events after direct bypass among children with moyamoya disease: a descriptive longitudinal study at a single center. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Mar;156(3):551-9
- (20) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Miyamoto S. Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Dec;12(6):626-32
- (21) Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Miyamoto S. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(2):155-7
- (22) Kuroda S, Kashiwazaki D, Hirata K, Shiga T, Houkin K, Tamaki N: Effects of surgical revascularization on cerebral oxygen metabolism in patients with moyamoya disease – An ¹⁵O-gas PET study. *Stroke* 45:2717-2721, 2014
- (23) Vuignier S, Akioka N, Hamada H, Kashiwazaki D, Kuroda S: Headache attack followed by rapid disease progression in pediatric moyamoya disease – How should we manage it? *Child's Nerv Syst* 30:1733-1736, 2014

- (24) Shibata T, Musha T, Kubo M, Horie Y, Asahi T, Kuwayama N, Kuroda S, Hayashi K, Kobayashi Y, Tanaka M, Matsuzaki H, Asada T: Neuronal activity topography parameters as a marker for differentiating vascular cognitive impairment in carotid stenosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:2384-2390, 2014
- (25) Hori S, Kashiwazaki D, Akioka N, Hayashi T, Hori E, Umemura K, Horie Y, Kuroda S: Surgical anatomy and preservation of middle meningeal artery during bypass surgery for moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 157:29-36, 2015
- (26) Kuroda S, AMORE Study Group: Asymptomatic moyamoya disease – literature review and ongoing AMORE study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55:194-198, 2015
- (27) 黒田 敏：もやもや病。豊田一則（編）「脳梗塞読本」2014、中外医学社、pp345-357
- (28) 黒田 敏：AMORE。 *Clinical Neuroscience* 32:454-455, 2014
- (29) 堀 聡、柏崎大奈、秋岡直樹、浜田秀雄、桑山直也、黒田 敏：間接バイパス術後30年を経て出血発症したもやもや病の成人例—追加的脳血行再建術の手技と有用性について。 *脳外* 42:347-353, 2014
- (30) 黒田 敏：もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）。鈴木則宏（編）「脳血管障害の治療最前線」2014、中山書店、pp216-224
- (31) 黒田 敏：Case 5 前頭部痛、右片麻痺の発作を繰り返す女兒。鈴木則宏（編）「脳血管障害の治療最前線」2014、中山書店、pp395-399
- (32) 林 智秀、柏崎大奈、秋岡直樹、桑山直也、黒田 敏：術後過灌流が再燃して症候化したと考えられる成人もやもや病の一例。 *脳外* 42:621-627, 2014
- (33) 黒田 敏：もやもや病に対する脳血行再建術。 *Journal of Clinical Rehabilitation* 23:760-768, 2014
- (34) 黒田 敏：無症候性もやもや病。橋本信夫ら（編）「臨床医のための最新脳神経外科」先端医療技術研究所、pp199-202、2014
- (35) 柏崎大奈、黒田 敏：もやもや病に対する直接バイパス術。 *小児の脳神経* 38:395-402, 2014
- (36) 黒田 敏：もやもや病のバイパス術。森田明夫（編）「バイパス術のすべて—一次世代への技術の継承」メジカルビュー社、pp58-69, 2015
- (37) 黒田 敏、AMORE Study Group：AMORE (asymptomatic Moyamoya Registry)研究。 *日本臨床* 72:Suppl 7, 659-663, 2014
- (38) Chong PF, Ogata R, Kobayashi H, Koizumi A, Kira R., Early onset of moyamoya syndrome in a Down syndrome patient with the genetic variant RNF213 p.R4810K, *Brain Dev.*, Available online 26 December 2014
- (39) 小林果、人見敏明、小泉昭夫., もやもや病と RNF213 遺伝子、 *分子脳血管病*, 13 卷 2 号:54-56, 2014 年
- (40) Yan J, Hitomi T, Takenaka K, Kato M, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Koizumi A., Genetic study of intracranial aneurysms, *Stroke*, 46(3):620-626, 2015
- (41) Hitomi T, Matsuura N, Shigematsu Y, Okano Y, Shinozaki E, Kawai M, Kobayashi H, Harada KH, Koizumi A., Importance of molecular diagnosis in the accurate diagnosis of systemic carnitine deficiency, *J Genet.*, in press

- (42) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC; JAM Trial Investigators.
Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke*. 2014 May;45(5):1415-21
- (43) Kazumata K, Ito M, Tokairin K, Ito Y, Houkin K, Nakayama N, et al. The frequency of postoperative stroke in moyamoya disease following combined revascularization: A single-university series and systematic review. *Journal of neurosurgery*. 2014;121:432-440
- (44) Kazumata K, Shinbo D, Ito M, Shichinohe H, Kuroda S, Nakayama N, et al. Spatial relationship between cerebral microbleeds, moyamoya vessels, and hematoma in moyamoya disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2014;23:1421-1428
- (45) Kazumata K, Tha KK, Narita H, Kusumi I, Shichinohe H, Ito M, et al. Chronic ischemia alters brain microstructural integrity and cognitive performance in adult moyamoya disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46:354-360
- (46) Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K. Intraoperative assessment of cortical perfusion by indocyanine green videoangiography in surgical revascularization for moyamoya disease. *Acta neurochirurgica*. 2014;156:1753-1760

総括

主任研究者

北海道大学病院長

北海道大学大学院医学研究科脳神経外科

寶金 清博

日本人に特有に多い特殊な疾患である「もやもや病」に対する政策化研究は、順調に当初の2つの目標を達成しつつある。一つは、新たな診断基準と登録フォーマットの策定であるが、これは、すでに完成し、実臨床において使用されている。新しい診断基準では、日常生活動作の障害度が加味された。もう一つの目標であった新ガイドラインの改訂も順調に進んでおり、28年度中に上梓される準備が進んでいる。これらを踏まえ、今後のもやもや病研究の方向性を本総括では述べておきたい。

今後の課題として、3つの点が挙げられる。第一は、本疾患に関係する遺伝子異常と新たな手法を用いた病因探索、第二は、研究利用性の高いレジストレーションの構築、第三は、国際的研究体制の確立である。

まず、第一の遺伝子異常と病因探索については、大きな前進が期待される。もやもや病は、歴史的経緯として、脳動脈硬化でも、脳血管炎でもない、器質的な頭蓋内内頸動脈終末部狭窄および異常血管網の発達を特徴とする脳血管疾患としてその疾患概念が確立されてきた。言い換えると、病因と関連するバイオマーカー、あるいは、遺伝子異常は、明らかにされないままであった。

最近、17番染色体上にRNF213遺伝子が、もやもや病の疾患感受性遺伝子として世界で同定された。これは、血管撮影所見に基づいてきた本疾患の診断に、新たな可能性をもたらすものとして期待される。また、病因探索に関しては、これまでの手法では限界があったが、新たにi-PSを用いた研究が数施設で開始されており、もやもや病の病因の本態が明らかにされつつある。

第二の研究利用性の高いレジストレーションは、これまでの研究班においても、試行されてきた。ただ、構築継続性・悉皆性・研究利用性において、必ずしも満足の行くものではなかった。今後の難病研究は、可能な限り悉皆性が高く、かつ、長い時間軸での研究の基盤となる患者登録制度や、生体資料バンキングなどの制度設計が喫緊の課題である。

第三の国際的研究体制の確立は、本邦における難病研究のなかでも、「もやもや病」においては、特筆すべき課題である。言うまでもなく本疾患の基礎・臨床研究、あるいは、診断基準に関しては、これまでは本邦が研究の中心であった。しかし、最近では、

欧米からの優れた研究が報告されている。また、本疾患概念の国際的な統一基準はなく、議論や研究を効率的に進める点において、障害となっていることも事実である。その意味で、国際的に統一された疾患概念や診断基準の策定は今後の重要な課題である。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

分担研究報告書

H27年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性克服研究事業)政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究(もやもや病研究班):ガイドライン改訂とレジストリ設立

北海道大学脳神経外科

数又 研

研究要旨

難治性克服研究政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究(もやもや病研究班)に関しての年度報告を行った。政策研究事業の主な目的である、診断基準、重症度基準の策定はほぼ達成された。ガイドラインの改訂作業はH27年度より開始になっている。実用化研究の枠組みで、日本もやもや病レジストリが設立されることになり、政策研究のメンバーがSteering committeeを構成する。本研究班は、他の脳神経外科領域の希少脳血管疾患を扱うことや、新たな医薬品、医療機器、診断マーカーの開発に関してのbreak throughも求められている。

A. 研究目的及び背景

平成26年5月30日に公示された新たな「難病患者に対する医療等に関する法律」は、公平かつ安定的な制度を確立する事を主眼として、平成27年1月1日から児童福祉法の一部を改正する法律案(小児慢性特定疾病の患児に対する医療費助成の法定化)と同日に施行が開始された。基本的な方針は難病情報センター

(<http://www.nanbyou.or.jp/>)より閲覧が可能であり、1)適切な医療費助成を行うために診断基準、重症度分類を整備、適宜実情に沿うような更新、2)患者の医療機関受療状況の把握、3)関連学会、高度専門医療センター、難病研究班の相互連携、4)小児から成人への移行期医療、5)遺伝子診断、等に重点が置かれている。また、難病に対する調査、研究に関し、1)ガイドライン作

成の推進、2)データベースを作成し医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に活用できる体制を整備すること等、が推奨されており、データベースは小児慢性特定疾病や欧米の希少病データベース等と互換性があるものが求められている。²

これに伴い、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)によるもやもや病研究事業の目的は、従来のような班員らによる臨床研究に関する意見交換、研究協力の場から、より目的を診断基準の適宜更新、ガイドライン作成、ADL調査、等に焦点を絞る必要がある。医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に関しても、今後の取り組みが必要であるが、レジストリ作成はこれらの領域の研究の端緒となることが期待されている。

B. 研究方法

本研究班での研究事業は診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査を主な目的としている。

無症候性もやもや病の自然歴に関する研究 (AMORE study)、高次脳機能研究 (COSMO japan)、成人出血発症例に対する血行再建術の出血予防効果の検討 (JAM trial) などの臨床研究は、もやもや病の現状の把握、疾病概念の整理、診断基準の作成や改訂、適切な診療のためのガイドラインの作成を推進する研究事業であり、これら研究を継続して行う。

また、本年度より、診療ガイドラインの改訂作業を開始し、また本政策研究が母体となり実用化研究事業において「もやもや病診療の質を高めるためのエビデンス構築を目指した包括的研究」が採択されたため nation-wide なレジストリ構築を設立する準備を開始した。

C. 研究結果

1) 班会議の開催 : H27 年度は計 4 回の班会議が開催された (議事録は別掲 ; 資料 1-3)。

2) ガイドライン改訂作業 :

東北大学 藤村 幹先生を中心に診療ガイドラインの改訂が開始された。H27 年度にガイドライン改定作業委員が任命され、分担項目が割り当てられた。以下がタイムスケジュールである。

[a] 本文執筆

2016 年 1 月 : 担当者 (分担者) に各章の担当依頼

2016 年 2 月 : 各章修正加筆を正式依頼 (2016

年 5 月末締切)

追加文献の構造化抄録も同時作成 (締切は 2016 年 5 月末締切)

2016 年 6 月 : 構造化抄録を事務局にて確認、完成

[b] 本文レビュー (研究班 班員以外の専門家に依頼)

2016 年 6 月 : レビューの依頼 (打診)

2016 年 7 月 : 本文レビュー依頼 (2016 年 10 月締切)

2016 年 10 月 : 章担当者にレビュー結果を踏まえた最終校正依頼 (2016 年 12 月締切)

2016 年 12 月 : 班長による最終稿確認

[c] 公表・出版

2017 年 3 月 : 班研究報告書

2017 年 3 月 : 邦文誌へ 投稿

* 初版と同様に英文誌へも投稿を検討

3) レジストリ構築 : レジストリ構築の主な目的は、a) レジストリ研究を行う事により、これまでに行った多施設共同研究では得られなかった臨床情報を補完する、b) レジストリと生体試料バンキングを連動させ、病因解明のための遺伝子解析研究を促進する、c) 抗血小板剤等の薬剤治験に有用な情報開示を目指す事、等である。

全患者の登録は患者数が多く (1 万 6 千名以上) 実現が困難であることから、全国の基幹施設から登録を募り生体試料バンキングと連動させる事を目指している。国際的互換性を保つために National Institute of Neurological Disease and Stroke (NINDS) の common data element (CDE-stroke

version)等を参考にデータ項目を選定する。レジストリのデータ項目の設定に関しては、難治性疾患等政策研究事業もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）の診断・治療に関する研究（H26-難治等（難）-一般-078）の構成員からなるもやもや病診療の専門家の意見を広く集約し意見交換を行う。また、日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会等関連学会と連携し、オールジャパンの体制で国際的リーダーシップを目指す。現在、北海道大学の学内ワーキンググループを編成して、レジストりに登録するデータ項目の検討を行っている。学内倫理委員会申請のための研究計画書類を作成し提出する予定である。既に行われた多施設共同臨床研究の際に集積されたデータを新たなレジストリに集約できるように配慮する事も、8月に行われたAMEDのヒアリングの際に助言された。

以下がタイムスケジュールである。

2015年度 専門家からの意見収集、政策研究会議でのコンセンサス作成、研究概要の作成

[a] データ項目の選定（研究班 班員以外の専門家にも協力を依頼）

2015年10月～2016年1月：北海道大学臨床研究開発センターと協力しデータ項目選定

2016年2～3月：研究班 班員以外の専門家に選定したデータ項目の吟味を依頼

2016年4月：レジストリ集積データ項目の最終決定

[b] 倫理関係の整備等

2016年2月：北海道大学、学内倫理委員会に研究計画書を提出（2016年4月時点では完成せず今後提出予定）。

2016年8月：協力参加施設へ研究計画書を配布

2017年学外からの患者登録開始

D. 考察

JAM trialなどの多施設共同研究の結果が明らかとなった事等により診療ガイドラインの細部についての更新が必要と考えられ、本年度より診療ガイドラインの改訂作業が開始された。¹

疫学研究に関しては、既に最終の全国調査（2003年）10年以上経過しており、患者分布が実態とかい離している傾向も指摘されている。個人調査票からなるデータは患者数が多く疫学的には大変貴重な知見を提供する。現在、国立保健科学院が臨床個人調査票のデータを集積した結果をまとめており、近く新たな疫学データが発表される見込みである。

一方、現状の主に行政面での情報収集が主体であった臨床個人調査票の医療情報を病態研究のために使用することは困難である。臨床情報の充実したレジストリ構築によりこれまで以上に臨床研究のデザインが容易になる可能性がある。また、厳格な患者選択基準により行われた多施設共同研究では明らかにならなかったエビデンスの補完が可能になると予測される。患者のQOL調査に関しては、小児に関してH28年度にpreliminaryな調査結果の報告が行われる予定である。

実用化研究事業で、日本もやもや病レジストリが構築される。このレジストリは国際的互換性を持ち、さらに臨床治験等の施行を促進するものを期待されている。脳神経外科領域でprospectiveにdataを集積

する無期限の open registry は初めての試みである。厚生省は本研究班が、他の脳神経外科領域の希少疾患も対象にするように希望している。本レジストリの設立により得られたノウハウは他疾患での同様な試みに有用な経験となると考えられる。例えば多発性血管腫、深部脳動静脈奇形など、必ずしも希少病の概念には適合しなくても、亜型は希少で難治であるといった病態への拡充、RCVS などのように診断、治療の確立していない他の希少脳血管疾患なども、同様なアプローチでレジストリを設立を考慮すべきかもしれない。医薬品、医療機器開発、再生医療製剤等に関して、もやもや病はまだ具体的に治験を開始できるレベルに至っていない。今後、抗血小板剤の使用に関して、レジストリのデータ解析によりその安全性、有効性に関して貴重な知見が得られると思われる。これを端緒に前向き研究のデザインなどが促進されることが期待される。

E. 結論

政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究（もやもや病研究班）の平成27年度の活動を報告した。

F. 文献

1. Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, et al: Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke 45:1415-1421, 2014
2. Mizushima H, Tanabe M, Kanatani Y: [Patient database and orphan drug development]. Yakugaku Zasshi 134:599-605, 2014

G. 知的財産権の出願、登録状況

なし

新規患者レジストリーの構築

北海道大学北海道大学病院・臨床研究開発センター
佐藤 典宏

研究要旨

成人もやもや病に関する診断および治療法を確立するため、新規患者レジストリーの構築に関する検討を行った。本研究班で実施している既存研究も含めた統一的な収集項目、情報収集に使用するシステムについて検討した。これらの検討結果を元に、次年度は研究開始と研究データ収集システム稼働に向けた検討、すなわち、患者追跡方法を含む運用上の問題点・解決策の検討を行っていきたい。

A. 研究目的

成人もやもや病に関する診断および治療法を確立するため、新規患者レジストリーの構築方法について検討を行った。具体的には、本研究班で実施している既存研究も含めた統一的な収集項目、研究データ収集に使用するシステムについて検討した。

B. 研究方法

新規レジストリーの構築の内、収集項目について、本研究班で実施している各種研究および NINDS（National Institute of Neurological Disorders and Stroke）の Stroke に関する Common Data Elements を参考に、統一的な収集項目を検討した。実施中の各種研究は、AMORE 研究（富山大学・黒田）、COSMO Japan 研究（京都大学・高木）、JAM 研究（京都大学・舟木）、MODEST 研究（東北大学・藤村）である。検討の際、本研究班の班員から意見を収集した。また、研究データの収集に使用するシステムについて、継続可能性を含め検討を行った。

C. 研究結果

収集項目について、本研究班で実施している各種研究の収集項目のほとんどは NINDS の収集項目として示されており、NINDS で示されていないものは各研究特有の情報であった。そのため、新規レジストリーでは各研究特有の情報は含めず、NINDS の項目を基準に必要な項目を選定した。なお、疾患診断情報、生体試料情報等、新規レジストリーとして必要だが各研究および NINDS のいずれにもない情報は個別に項目を作成した。班員へのレビューの結果、特に異論はなく、情報の過不足はないものと考えられた。

研究データ収集システムについては、北海道大学病院と企業で共同開発した EDC

（Electronic Data Capture）システムを使用することとした。その選定理由として、システムの継続可能性が挙げられた。レジストリーは長期に亘り運用することが必須であるが、研究毎に個別にシステムを外注すると、外注費用を払えなくなった時点でシステムを使用できなくなる。開発した EDC システムであれば、例え

ば研究班の班員が運用していくことも可能である。少なくとも研究期間中は北海道大学病院臨床研究開発センターにて支援を行い、研究の質の担保および将来を見据えたデータ管理手順の整備を行う予定である。

D. 結論

今回検討を行った統一的な収集項目について、必要な情報は網羅されていると考えられた。また、研究データ収集システムについて、システムの継続可能性を含め問題はないものと考えられた。これらを元に、次年度は1. 研究開始と2. 研究データ収集システム稼動に向けた検討が必要である。具体的には、1については患者追跡方法や匿名化番号表の管理方法を含む運用上の問題、2については統一的な収集項目のシステムへの反映の際の問題が考えられるため、それらの問題点・解決策の検討を行っていきたい。

E. 文献

1. NINDS Common Data Elements:

https://commondataelements.ninds.nih.gov/Stroke.aspx#tab=Data_Standards

もやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) 進捗状況と新規研究 片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)

京都大学 脳神経外科
高木康志、峰晴楊平、宮本 享

研究要旨

もやもや病において高次脳機能障害は社会活動を行う上で重要な問題となっている。そこで日本全国で、これまでの conventional な画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能に focus した神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) が計画された。登録症例数は参加施設に対する症例予備調査に基づき 60 症例 (小児発症 30 例、成人発症 30 例) とした。また、本年度は新規研究 片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry) が計画された。

A. 研究目的

もやもや病において高次脳機能障害の原因となるような器質的病変が明らかでないかあっても軽微な症例における画像診断法と神経心理学的検査を確立することが本研究の目的である。また、新規研究の目的は片側もやもや病における血管狭窄進行の頻度と、遺伝因子を含めたリスク要因を特定することである。

B. 研究方法

COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)

以下の全てを満たす患者を本研究の対象とする

- (1) 本研究への参加に同意した日に年齢が 18 歳以上 60 歳未満である患者
- (2) 神経放射線学的に両側または片側ウィリス動脈輪閉塞症 (もやもや病) と確定診断された患者
- (3) 確定診断までに頭蓋内出血 (脳出血、脳室内出血あるいはクモ膜下出血) のエピソードを有していない患者 (ただし微少出血および脳実質に影響のない脳室内出血は除く)
- (4) 画像診断にて大きな器質的病変 (1 cortical artery の支配領域以上の病変) を指摘できない患者

- (5) 神経心理学的検査に大きな影響を与える神経所見(失語症、半盲、失認等)を有していない患者
- (6) 日常生活がほぼ自立している(modified Rankin scale 0~3)患者
- (7) 自覚あるいは他覚症状、日常生活状況から高度な高次脳機能障害の存在が疑われる患者(片麻痺等の神経学的脱落症状が原因の場合は除く)
- (8) 十分なインフォームド・コンセントによる研究参加への同意が得られている患者(未成年の場合は親権者)

* 確定診断までに脳虚血症状のエピソードを有しているかどうかは問わない。

* 血行再建術の既往の有無は問わない。

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は本研究の対象としない

- (1) 類もやもや病である患者
- (2) 体内の金属などにより MRI の実施が困難である患者
- (3) 画像判定委員会にて、もやもや病ではないと判定された患者
- (4) そのほか、研究担当医師が不適格と判断した患者

脳血流検査

IMP-SPECT

a) 脳血流量(CBF)の定量方法

原則として ^{123}I -IMP-SPECT(Dual table ARG*)により、安静時及び diamox 負荷後の CBF を定量測定する。Q-SPECT による定量化を必須とする。

CBF 定量測定は、重度の血行力学的脳虚血における安全性を考慮して two day method も可能とするが、two day method では、安静時と diamox 負荷後の CBF 定量測定を一週間以内に行うものとする。

b) SPECT scan の方法(Dual table ARG*)
安静閉眼にて、安静時及び diamox 負荷後に等量の ^{123}I -IMP(111~167MBq)を肘静脈から投与し、以下の条件下で、各々28 分間のダイナミック SPECT 収集を連続して行う。diamox 負荷のタイミングと投与量は別途定める。

c) SPECT 画像解析法

① 定量画像解析

i) 関心領域による評価(施設解析のみ)

側脳室前角、大脳基底核のスライスおよび側脳室体部のスライスに対して両側中大脳動脈、前大脳動脈および後大脳動脈の灌流域領域に関心領域を設定し、各領域について平均 CBF を測定する。参考として両側小脳にも関心領域を設定し、平均 CBF を測定する。各領域について血行力学的脳虚血の重症度評価(Stage 分類)を行う。

血行力学的脳虚血の判定基準:

Stage 0 : 脳循環予備能: >30%

Stage I : 脳循環予備能: 10%<, ≤30% あるいは脳循環予備能: ≤10%、かつ安静時脳血流量: >正常平均値の80%

Stage II : 脳循環予備能: ≤10%、かつ安静時脳血流量: ≤正常平均値の80%

脳循環予備能: [(Diamox 負荷後 CBF-安静時 CBF)/安静時 CBF]×100%

正常平均値は Q-SPECT 解析で得られた値を各施設共通の値として用いる。

IMZ-SPECT

a) SPECT scan の方法

安静閉眼にて ^{123}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。

MRI

MRI の撮像プロトコールは J-ADNI1/2 に準拠しておこなう。

a) 研究に使用する MRI 装置

本研究で使用する MRI 装置は 1.5T もしくは 3T の装置とする。MRI 撮像撮像の項目

撮像パラメータは J-ADNI2 用として各 MRI 装置メーカーから提供されたものを使用する。概算を下記に例示する。

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

病変や出血の検索目的として FLAIR、T2WI、T2*WI の撮像を行う。さらに volume data による

詳細な検討と脳容積計測による SPECT データ補正の可能性も考慮して

MPRAGE/IR-SPGR 撮像も実施する。なお TOF-MRA は当研究では脳血管撮影が必須と

されていないため診断確定、確認のため撮像する。ただし脳血管撮影が施行されている場

合は省略可能である。なお J-ADNI-2 に規定のない TOF-MRA 撮像は下記パラメータとす

る。頭部用 8 チャンネル以上の頭部コイルを使用。TR 21-23ms, TE 3-4ms, FA 18-22°。

FOV 220×220mm (折り返しがなく頭皮が欠

けない範囲であれば PE 方向に reduced FOV 可), マトリックス 320×320, スライス厚 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。

b) MRI データの中央解析

- ① MRI 画像撮像規定に合致しているかを確認する。
- ② モヤモヤ病の診断基準に合致するかを確認する。可能であれば脳血管撮影データも参照する。
- ③ 脳出血を T2*WI で 0 - 4 段階で評価する (森ら、Invest Radiol 43:574, 2008)。
- ④ 大きな器質的病変 (1 皮質動脈枝支配領域以上の病変や奇形、腫瘍など) の評価。
- ⑤ 脳ドックのガイドライン 2008 の基準に従い、虚血性病変を側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) を 0 - 4 段階で評価する。

神経心理学的検査

a) バックグラウンドデータ

i. 利き手

ii. 教育年数

中退は期間に含めない。複数の高等教育を受けている場合もあるので、最終学歴だけでなく、卒業・終了した学校を全て聞いて年数を足す。(記録シートを準備します)

iii. 職業

- iv. ADL(包含基準とも関連)
mRS(modified rankin scale)
- v. 諸検査の実施を困難とする
粗大な神経心理症状(失語症、視覚失認、視空間認知障害、など)、および、神経学的症状(半盲、麻痺など)の有無(包含基準とも関連)
粗大なものを担当医師が臨床的に判断。加えて、WAIS-III, WMS-R の所見から、粗大な神経心理学的障害が想定される症例がみられた場合、事後的に基準を設けて、対象から除外。

b) 神経心理検査

検査バッテリーの所要時間

	所要時間 (分)
WAIS-III	95
WMS-R	60
FAB(スクリーニング)	10
WCST(カード版)	30
Stroop test	5
Word Fluency	10
Trail making test	10
BDI II(抑うつ)	10
STAI(不安)	10
FrSBe(本人・介護者)	10
WHOQOL26	10
合計	260分

(注1) 所用時間は約5時間。

(注2) 上記のうち、WAIS-III、WMS-Rは、通常の臨床でも年金・手帳診断書の作成に必要。エントリー前にすでに実施済のものがある場合は、3か月以内のものであれば、そのデータで

可とする。

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、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

60症例 (小児発症30例、成人発症30例)
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)

	登録時
基本情報	○
採血データ	○
MRI/MRA	○
DSA	△
IMP-SPECT	○
Iomazenil SPECT	○
神経心理学的検査	○
転帰	-

登録完了後、データ解析

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

1. 適格基準

1.1. 登録基準

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

1.2. 除外基準

画像・イベント評価委員会で片側もやもや病でないと判断された場合は除外する

2. 患者登録

2.1. 同意取得

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

3. 評価項目の定義

下記の評価項目は、各施設における臨床判断で決定されるが、データクリーニングの際に、

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

3.1. 主要評価項目

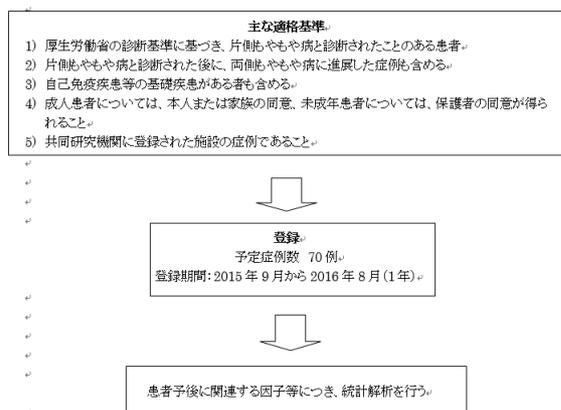
- 両側もやもや病への進行

3.2. 副次評価項目

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

3.3. 画像・イベント評価

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



C. 研究結果

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

D. 考察

ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病、以下本疾患）は 1960 年代にわが国で発見されて概念が確立された疾患である。本疾患は両側内頸動脈終末部を中心に進行性の閉塞が生じる原因不明の疾患である。東アジアを中心に小児、成人両者に発生するのが特徴で、一部には家系内発生も認められる。大部分の小児は脳虚血発作（一過性脳虚血発作および脳梗塞）で発症するが、成人では脳虚血発作に加えて頭蓋内出血で発症することが特徴である。これまでの研究によって、脳血行再建術は脳虚血発作の再発を予防して長期予後を改善させることが判明している。

一方、高次脳機能障害の定義は高次脳機能障害診断基準によると「脳の器質的病変の原因となる事故による受傷や疾病の発症により、日常生活または社会生活に制約が生じ、その主たる要因が、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動、障害などの高次の認知障害」とあり、その原因として外傷、脳血管障害、その他と記載されている。高次脳機能障害の症状は多種多様で、記憶・注意力の低下、言語障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害などが一般的で、脳の損傷箇所や程度によって大きく異なる。また、感情や行動の抑制力が低下するなどの精神・心理的症状も現れ、正しい判断ができなくなる症例もあり社会問題となっている。特に前頭葉に起因する症状は、専門家による神経心理テストにより診断する必要があり、診断に苦慮することが多いことが報告されている。本疾患においては、これまでに前頭葉内側面の神経細胞の脱落が SPECT を用いた解析で示唆され (Neurol Med Chir (Tokyo). 2012)、また成人例で Stroke の既往のない症例においても 23% に神経心理学的検査で異常を認めたとの報告がある (Neurosurgery. 2012)。しかし、いずれも少数例での報告であり、まとまった症

例数の解析ではない。また、精神障害者保健福祉手帳の取得には原則として脳器質性障害を示す画像診断が必要であり、新たな画像診断法の確立は社会的にも急務である。そこでこの度、日本全国で、これまでの conventional な画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能に focus した神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study(Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が計画された。登録証例数は参加施設に対する症例予備調査に基づき 60 症例(小児発症 30 例、成人発症 30 例)とした。

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

E. 結論

もやもや病における前頭葉機能に focus した神経心理学的検査と Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study(Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が現在進行中である。また、新規研究 片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)が計画されている。

F. 文献

- 1) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):37-43.
- 2) Fushimi Y, Okada T, Takagi Y, Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K. Voxel Based Analysis of Surgical Revascularization for Moyamoya Disease: Pre- and Postoperative SPECT Studies. *PLoS One*. 2016 Feb 11;11(2):e0148925.
- 3) Funaki T, Takahashi JC, Yoshida K, Takagi Y, Fushimi Y, Kikuchi T, Mineharu Y, Okada T, Morimoto T, Miyamoto S. Periventricular anastomosis in moyamoya disease: detecting fragile collateral vessels with MR angiography. *J Neurosurg*. 2015 Nov 27:1-7.
- 4) Takagi Y, Miyamoto S; COSMO-Japan Study Group. Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study): Study Protocol. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015 Mar 15;55(3):199-203
- 5) Funaki T, Fushimi Y, Takahashi JC, Takagi Y, Araki Y, Yoshida K, Kikuchi T, Miyamoto S. Visualization of Periventricular Collaterals in Moyamoya Disease

- with Flow-sensitive Black-blood Magnetic Resonance Angiography: Preliminary Experience. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015 Mar 15;55(3):204-9
- 6) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhara T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):400-7
- 7) Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Murai T, Miyamoto S. Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Aug;23(7):1789-94
- 8) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Sano N, Miyamoto S. Incidence of late cerebrovascular events after direct bypass among children with moyamoya disease: a descriptive longitudinal study at a single center. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Mar;156(3):551-9
- 9) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Miyamoto S. Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr*. 2013 Dec;12(6):626-32
- 10) Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Miyamoto S. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. *Cerebrovasc Dis*. 2013;36(2):155-7

G. 知的財産権の出願・登録状況

な

家族性モヤモヤ病の遺伝解析

京都大学大学院医学研究科・環境衛生学分野
小泉 昭夫

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

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

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

D. 結論

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

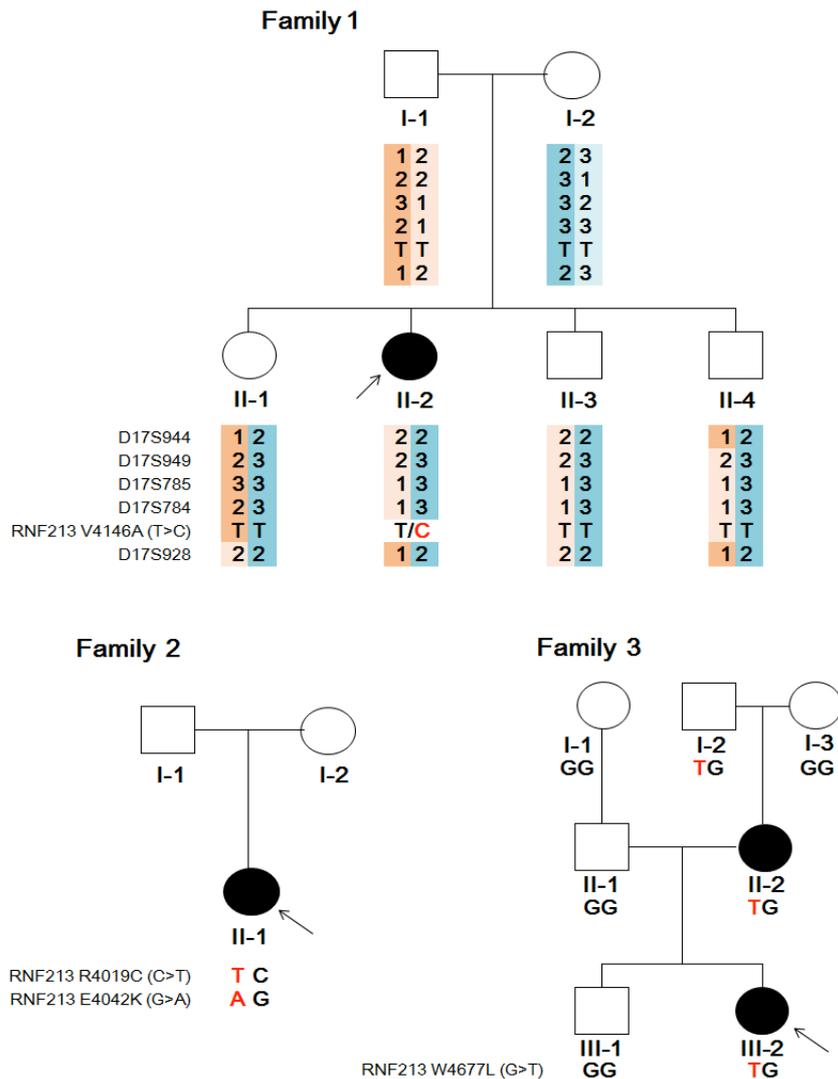


図1.チェコスロバキア人もやもや病患者に見出されたRNF213 rare variant。矢印はprobandを示す。

E. 文献

Koizumi A, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Habu T, Youssefian S. A new horizon of moyamoya disease and associated health risks explored by *RNF213*, *Environ Health Prev Med*. Online first: 10 December, 2015.

Kobayashi H, Matsuda Y, Hitomi T, Okuda H, Shioi H, Matsuda T, Imai H, Sone M, Taura D, Harada KH, Habu T, Takagi Y, Miyamoto S, Koizumi A. Biochemical and Functional Characterization of *RNF213* (Mysterin) R4810K, a Susceptibility Mutation of Moyamoya Disease, in Angiogenesis *In Vitro* and *In Vivo*. *J Am Heart Assoc*. 4(7): e002146, 2015

F. 特許

小泉昭夫、永田和宏、森戸大介、橋本信夫、高島成二、山崎悟、松浦範夫、人見敏明、「モヤモヤ病関連遺伝子及びその利用」、特許第5854423号、出願：平成22年10月22日、登録：平成27年12月18日

もやもや病における抗血小板薬の有用性について

慶應義塾大学 医学部 神経内科

大木宏一，高橋慎一，鈴木則宏

研究要旨

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

A. 研究目的及び背景

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

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

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

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

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

もや病の治療方針に関するアンケート調査を行うことを検討した。

B. 研究方法

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

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

質問票内容

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

C. 結論

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

D. 文献

1. 鈴木則宏, 山口啓二, 高橋一司, 高尾昌樹, 野川茂. 2005年度 モヤモヤ病 (ウィリス動脈

輪閉塞症) 調査研究班データベース集計. 厚生労働省・ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (班長 橋本信夫) 平成17年度総括・分担研究報告書. 2006:15-18.

2. 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏, 野川茂, 山口啓二. 2006年度 モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) 調査研究班データベース集計. 厚生労働省・ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (班長 橋本信夫) 平成18年度総括・分担研究報告書. 2007:19-25.

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病 診断・治療ガイドラインの改訂

東北大学 大学院 神経外科学分野
富永悌二 藤村幹

研究要旨

もやもや病の診断・治療ガイドラインは本研究班により 2008 年に策定され、脳虚血症状を有するもやもや病患者に対する血行再建術の推奨をはじめ、もやもや病診療において重要な指針を示した。一方、初版出版後には本疾患感受性遺伝子 RNF213 の同定、出血発症もやもや病に関する JAM trial、厚生労働省診断基準改訂などの新たな動向が見られるため、本ガイドライン改訂が喫緊の課題となっている。現在執り行われている改訂の進捗状況について報告する。

A. 研究背景と目的

もやもや病は内頸動脈終末部とその周囲の血管が進行性に狭窄し、周囲に異常血管網を認める原因不明の疾患である。希少疾患であるもやもや病の診断・治療指針については、厚生省もやもや病研究班より 1987 年に診断指針（「診断の手引き」）が出版され、1994 年には「診断・治療の手引き」として改訂された。そして 2008 年に本研究班では、エビデンスに基づいたもやもや病 診断・治療ガイドラインを初めて策定、報告した。また本ガイドラインは国内外の学術誌にも発表され[1,2]、現在の国内外におけるもやもや病診療において重要な役割を担っている。

一方、もやもや病 診断・治療ガイドライン初版の発表後には、疾患感受性遺伝子 RING finger protein (RNF) 213 の同定[3,4]、Japan Adult Moyamoya (JAM) trial サブ解析による成人出血発症もやもや病に対する血行再建術の有効性の証明[5,6]、そして厚生労働省もやもや病診断基準改訂といった、新たな動向が見ら

れるため、新たなエビデンスに基づいたガイドライン改訂は喫緊の課題となっている。現在、進めているもやもや病 診断・治療ガイドラインの進捗状況について報告する。

B. 構成ならびに分担

ガイドラインの構成、章立ては初版に準拠した。2015 年の診断基準改訂により片側例でも脳血管撮影を施行した上でもやもや病と確定診断可能となったことを踏まえて、類縁疾患「片側例」の項目のみ本改訂においては削除した。改訂版における章立てならびに担当者は下記のとおりである。

改訂版ガイドライン構成と担当者（敬称略）

- | | |
|---------|--------|
| ① 疾患概念 | （宝金清博） |
| ② 疫学 | （鈴木則宏） |
| ③ 病態・病因 | （小泉昭夫） |
| ④ 症状 | （富永悌二） |
| ⑤ 類縁疾患 | |
| 類もやもや病 | （藤村幹） |

- ⑥ 診断
脳血管撮影/MRI など（宝金清博）
脳血流 SPECT/PET など（高橋淳）
- ⑦ 治療
外科治療 （富永悌二）
内科治療 （鈴木則宏）
出血発症例の治療（宮本享）
- ⑧ 予後 （黒田敏）

C. 進捗状況と今後の予定

脳卒中治療ガイドライン 2015 の策定過程において、もやもや病に関する新たな文献に関する一次、二次、三次選択ならびに構造化抄録作成を実施した。2015 年度の班会議において各章分担執筆者を確定した後に、2016 年 1 月 8 日に修正加筆と追加文献に関する構造化抄録作成を依頼した（4 月 24 日締切）。その後は構造化抄録を確認、完成後に本研究班以外の外部専門家による本分レビューを依頼予定である（2016 年 6 月の予定）。2016 年 10 月頃に各章担当者にレビュー結果を踏まえた最終校正を依頼し 2016 年度中の改訂版ガイドライン完成を念頭に作業を進める予定である。

D. 考察

2008 年にもやもや病 診断・治療ガイドライン初版が報告された後に、もやもや病に関するいくつかの重要な知見が発表された。初めに病因、病態に関しては疾患感受性遺伝子 RNF213 の同定が挙げられる。家族発症もやもや病患者においては常染色体優性遺伝に近い遺伝形式を取ることを踏まえて、古くから遺伝子の本疾患発症への寄与が示唆されていきたが、17 番染色体に位置する RNF (RING finger protein) 213 の一塩基多型がもやもや病発症において重要であることが明らかとなった[3,4]。日本人患者においては家族発症例ではほぼ 100%、孤発例でも 70%以上の患者において RNF213 遺伝子多型が認められることが報告された[3,4]。さ

らに本遺伝子多型の形式は臨床的重症度や発症年齢と関連することも報告され重要なバイオマーカーとしても期待されている[7]。

診断に関しては、これまでももやもや病の確定診断には両側病変を持つことが必須であったが、片側例においてもその基礎病態、治療法など多くは両側例と共通しているにもかかわらず、片側例のみ難病認定が得られないとの不公平な状況が存在した。2015 年の診断基準改訂においては、脳血管撮影を施行した上であれば、片側例であっても、もやもや病と確定診断することが可能となり、特に手術治療を要するような片側例患者にとっては朗報がもたらされた。

外科治療に関しては、従来その有効性に議論のあった出血発症例に対する頭蓋外内血行再建術の有効性が、多施設共同臨床研究 JAM trial により明らかとなった[5]。直接頭蓋外内血行再建術を行うことにより、再出血のリスクを有意に減少させることが明らかとなったが、特に後方循環系の出血で発症した患者群において、血行再建術の再出血予防効果が際立つことが報告され、出血発症もやもや病の治療指針が、より明確となった[6]。もやもや病に対する外科治療に関しては、以上のエビデンスを適正に反映させたガイドライン改訂が特に急務と考えられる。

E. 結論

平成 20 年に本研究班では、エビデンスに基づいたもやもや病 診断・治療ガイドラインを初めて策定、報告したが、疾患感受性遺伝子 RNF213 の同定、出血発症もやもや病に関する JAM trial、厚生労働省診断基準改訂などの新たな動向が見られるため、本ガイドラインの改訂が急務である。

F. 文献

- (1) 厚生労働省 ウイ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（ウイリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科 37: 321-337, 2009.

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究(AMORE)について

富山大学 脳神経外科
黒田 敏

研究要旨

平成 27 年度は、無症候性もやもや病の治療指針を確立すべく計画してきた、新たな多施設共同研究（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）が本格的に開始されて 4 年目を迎えた。本研究は無症候性もやもや病の予後を改善するための方策を明らかにすることを目的としており、これまでの 4 年間で 80 例あまりが登録されている。

A. 研究目的

近年の非侵襲的画像診断法の普及にともなう、もやもや病が発症以前に発見される機会は確実に増加している。しかしながら、その治療方針は未だに確立されておらず、各施設によって異なるのが現状である。

当研究班では過去に、無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする目的で観察型の多施設共同研究を実施した。その結果、集積された 40 例の無症候性もやもや病では、①40%で脳循環動態の異常が、20%で脳梗塞が存在していること、②加齢とともに病期が進行すること、③平均 43.7 ヶ月間の経過観察期間中、年間 3.2%の脳卒中の発症リスクがあること、④脳循環動態の異常が脳梗塞発症と密接に関連していること、⑤約 20%で病期の進行や脳梗塞の新たな出現が認められることが判明した[1]。結論として、無症候性もやもや病は決して安定した病態ではなく、脳卒中の発症リスクは、脳動脈瘤の破裂や脳動静脈奇形の再出血リスクよりもはるかに高いことが判明した。一方、脳血管再建術が実施された無症候性もやもや病 6 例は経過観察期間中、脳血管イベントをきた

さなかったことも明らかとなったが、症例数が少ないため、その効果に関しては明らかにはできなかった[1]。

一方で、ごく最近、経過観察期間中に病期が進行して脳循環動態が悪化した無症候性もやもや病 2 例に対して、STA-MCA バイパスを含む脳血管再建術を実施したところ、脳血管イベントの発生を予防することができたとの報告もなされている[2]。

以上の経緯から、本年度は無症候性もやもや病の予後をさらに改善することを目的として、新たな介入型の多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリー（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）を計画・立案した[3]。

B. 研究方法

本研究は前方視的な非介入型の多施設共同研究である。本研究が開始された当初の主任研究者は橋本信夫（国立循環器病研究センター理事長・総長）で、今年度から宝金清博（北海道大学脳神経外科）に引き継がれている。画像判定委員は小笠原邦昭（岩手医科大学）、飯原弘

二（国立循環器病研究センター）、菊田健一郎（福井大学）、黒田 敏（富山大学）である。画像判定委員会での判定は、省力化を目的にオンラインでの作業法を導入した。

平成 24 年 1 月以降、参加施設で新たに確定診断がなされた無症候性もやもや病を、インフォームド・コンセントを得た上で悉皆的に登録する。4 年間にわたって 200 例の症例を目標に登録を行ない、5 年間の経過観察を行なう予定である。各症例の臨床データ、神経放射線学的データ(DSA, MRI/MRA, PET/SPECT)を電子データとして中央委員会に集積する。12 ヶ月ごとに参加施設において脳血管イベントの有無、MRI/MRA による画像評価を繰り返す。

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

副次的評価項目としては、

- 1) 以下の項目の 5 年間の発生割合
 - ① TIA
 - ② 無症候性脳梗塞の出現
 - ③ 病期の進行
 - ④ 無症候性出血病変の出現
 - ⑤ 全死亡
- 2) 追跡期間中の、全ての脳梗塞および頭蓋内出血および上記①～⑤のさらなる発生割合

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

することが了承された。

C. 研究結果

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

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

D. 考察

本研究によって無症候性もやもや病の自然経過が明らかになることが期待される。

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

E. 結論

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

F. 文献

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

Y: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. Stroke 38:1430-1435, 2007

2. 川合かがり、黒田 敏、川堀真人、中山若樹、寺坂俊介、岩崎喜信：病期が進行した無症候性成人もやもや病に対する脳血行再建術—2例報告。脳外 38:825-830, 2010
3. AMORE Study Group：無症候性もやもや病の予後と治療法の確立をめざした多施設共同研究-AMORE研究について。脳卒中の外科41:235-239, 2013
4. Kuroda S, AMORE Study Group: Asymptomatic moyamoya disease – literature review and ongoing AMORE study. Neurol Med Chir (Tokyo) 55:194-198, 2015

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



AMORE NEWS VOL.3をお届けします！

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

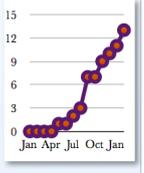
AMORE研究では先生方に大変お世話になっております。あらためて感謝申し上げます。昨年1月にAMORE研究が本格的に開始となってから1年が過ぎました。昨年5月に第一例が正式に登録されたのち、先生方のおかげでほぼ毎月のペースで症例が登録され始めております。昨年10月に「AMORE NEWS Vol. 2」を発刊したのちも慶応大学神経内科（伊藤義彰先生、高橋慎一先生、鈴木則宏先生）、東京大学脳神経外科（吉藤 哲先生、今井英明先生、齋藤延人先生）から1例ずつ、中村記念病院（本田肇雄先生、大車俊明先生）から2例が正式に登録されました（n=11）。今月に入ってから、北里大学脳神経外科（佐藤公俊先生）、京都大学脳神経外科（吉田和道先生、宮本 享先生）から1例ずつ登録がなされました（n=13）。日常のお忙しい診療・研究の中、ご協力いただいた登録時のデータは、画像判定委員（小笠原邦昭先生、飯原弘二先生、菊田健一郎先生、黒田 敏）にお送りして、File Makerを使用したオンライン判定作業を開始しております。われわれ事務局も、ようやく徐々に慣れてきたのが現状であります。

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

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



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



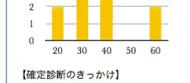
AMORE Case Study

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

【性別】
男性2例、女性8例



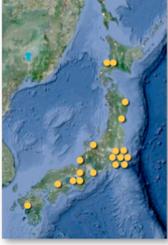
【年齢】
25~64歳



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

【もやもや病の家族歴】
あり 2
なし 8

【日常生活自立度】
mRS 0 10



Recent Article To Be Read...

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

AMORE研究参加施設 (登録症例数)

北海道大学脳神経外科 (n=1)	東京大学脳神経外科 (n=1)	国立循環器病研究センター脳神経外科 (n=2)
中村記念病院脳神経外科 (n=2)	千葉県循環器病センター脳神経外科 (n=1)	岡山大学脳神経外科
岩手医科大学脳神経外科	北里大学脳神経外科 (n=1)	東海大学脳神経外科 (n=1)
東北大学脳神経外科	名古屋大学脳神経外科	富山大学脳神経外科
東京女子医科大学脳神経外科	福井大学脳神経外科 (n=2)	京都大学脳神経外科 (n=1)
東京医科歯科大学脳神経外科	京都大学脳神経外科 (n=1)	大阪大学神経内科
慶応義塾大学神経内科 (n=1)		
東京歯科大学市川総合病院神経内科		

19施設、本登録 11例、仮登録 2例 (2013.02.25 現在)

もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

国立循環器病研究センター脳神経外科¹
京都大学大学院医学研究科脳神経外科²
高橋 淳¹、舟木健史²、宮本 享²

研究要旨

JAM Trial は出血発症もやもや病に対する直接バイパス手術の再出血予防効果を明らかにするための無作為割り付け試験である。2014 年の主要結果報告では、primary endpoint、secondary endpoint のいずれの発生率も手術群で有意に抑えられ、直接バイパスの再出血予防効果が証明された。さらに二次解析結果が 2016 年に報告され、後方出血群は前方出血群に比べ自然予後不良で、手術効果が高いサブグループであることが明らかとなった。

現在 JAM Trial Group では、前・後方出血群で予後に差異が生じる機序を明らかにするため、脳血管撮影所見の解析を行っている。これによると、後方出血群は前方出血群と比べ脈絡叢動脈からの異常側副路や後大脳動脈病変を有する割合が多い、という特徴が明らかとなった。

A. 研究目的

- (1) 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とする。
- (2) 出血部位による出血性もやもや病の自然歴や手術効果の違いを明らかにする。（サブ解析 1）
- (3) 出血部位による脳血管撮影上の特徴を明らかにする。（サブ解析 2）

B. 研究方法

多施設間共同臨床試験として登録 5 年・追跡 5 年の prospective randomized trial を行う。
[倫理面への配慮] 参加各施設の医の倫理委員会の審議と登録前の informed consent を必須とする。

頭蓋内出血発作を 1 年以内に認めたモヤ

モヤ病確定診断例で、ADL が modified Rankin disability scale 0~2 のものを対象とし、事務局による登録条件のチェックの後、保存的治療のみの「非手術群」と STA-MCA anastomosis を実施する「手術群」への randomization を行う。出血部位により前方循環出血群（A 群）、後方循環出血群（P 群）に分類、層別割り付けを行うことで手術群・非手術群間の出血部位の偏りを排除する。

登録時、登録 6 ヶ月後、1 年後、その後 1 年毎に規定の諸検査を行いながら臨床経過を観察する。「再出血発作」、「ADL を悪化させる虚血発作」、「その他の死亡ならびに重篤な ADL 悪化」、「内科医の判断による手術への移行（虚血発作頻発等）」が研究の primary endpoint、再出血発作単独が secondary endpoint である。目標症例数は 80 例（平成 18 年 1 月症例数見直し：手術群、非手術群各 40 例）とする。

C. 研究結果

1. 主要結果

平成13年1月より症例登録を開始し、本症の呼称として Japan Adult Moyamoya (JAM) trial を採択した。登録施設数は22施設。平成20年6月にこの症例数に到達し新規登録を終了した。80症例の内訳は手術群42例、非手術群38例である。

平成25年6月に最終症例登録から5年が経過、全症例の観察期間が終了した。手術群6例(3.2%/年)、非手術群13例(8.2%/年)に primary endpoint に該当するイベントが発生した。再出血の発生(secondary endpoint)は手術群5例(2.7%/年)、非手術群12例(7.6%/年)であった。

登録状況を表1に、また endpoint 到達症例の詳細を表2に示す。

表1. JAM trial 登録状況

	A群	P群	計
手術群	24	18	42
非手術群	21	17	38
計	45	35	80

表2. Primary endpoint 到達症例

(1) 手術群

性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	A	3ヶ月	再出血
M	P	8ヶ月	脳幹梗塞死
M	A	9ヶ月	再出血
F	A	1.4年	再出血
F	A	2.3年	再出血
F	A	4.8年	再出血

(2) 非手術群

性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	P	7ヶ月	再出血

F	P	7ヶ月	再出血
M	P	8ヶ月	再出血
F	P	1.2年	再出血
F	P	1.7年	再出血
M	A	2.0年	再出血
F	P	2.4年	再出血
F	P	3.3年	再出血
F	A	3.5年	再出血
F	P	4.0年	再出血
F	A	4.5年	虚血発作増強
M	P	4.98年	再出血
F	P	3.9年	再出血

手術群、非手術群で患者の年齢、性別、併存全身合併症、過去の神経学的イベント、出血様式や部位に有意差はなかった。

Primary endpoint

手術群 : 0.032/patient-year

非手術群 : 0.082/patient-year

(a) Log rank 検定 p=0.048

(b) Cox regression analysis

手術群の Hazard ratio (HR)

0.391(95%CI: 0.148-1.029, p=0.057)

Secondary endpoint(再出血)

手術群 : 0.027/patient-year

非手術群 : 0.076/patient-year

(a) Log rank 検定 p=0.048

(b) Cox regression analysis

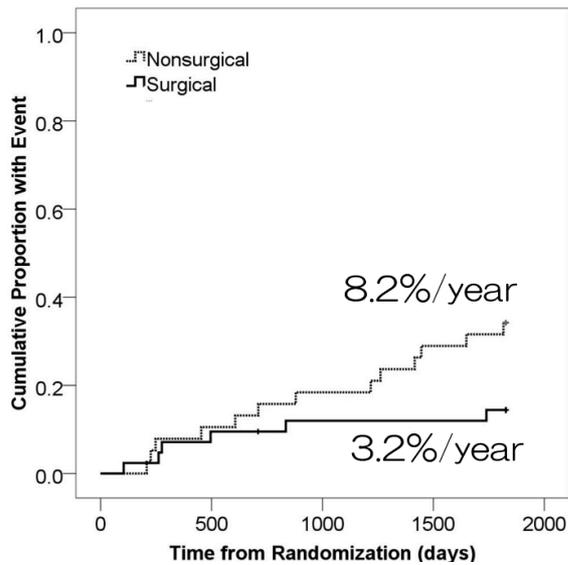
手術群の HR

0.355(95%CI: 0.125-1.009, p=0.052)

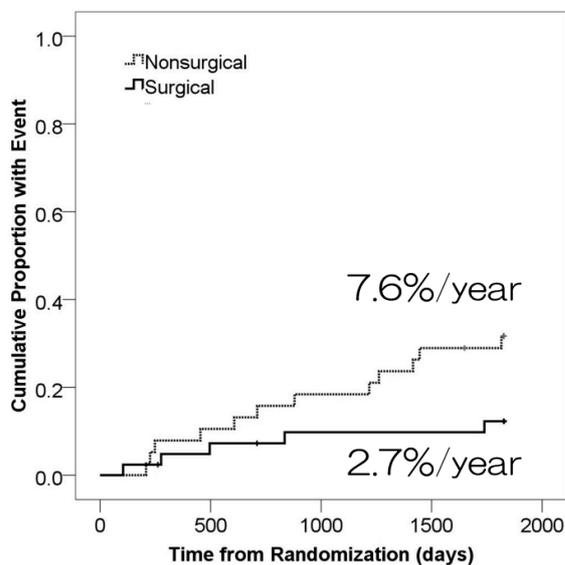
Primary endpoint, secondary endpoint に関する Kaplan-Meier 曲線を図1に示す。

図1 Kaplan-Meier 曲線

Primary endpoint



Secondary endpoint

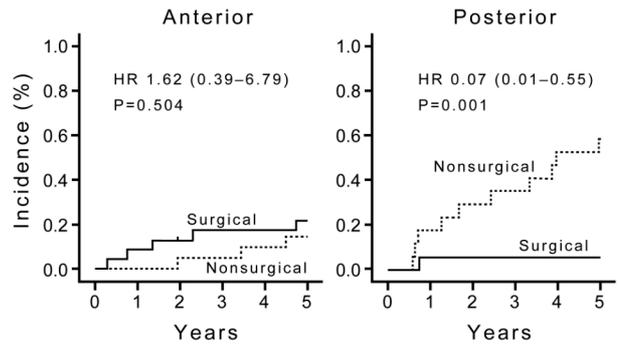


2. サブ解析 1

(1) 出血部位による手術効果の差異

P 群における HR(primary endpoint) は 0.07 (95%CI:0.01-0.55) であり、手術群で有意に予後が良好であるのに対し、A 群における HR は 1.62(95%CI:0.39-6.79) であり、有意な手術効果は認められなかった (図 2)。交互作用検定では A・P 群間で手術効果が有意に異なることが示された (P=0.013)。

図 2 サブ解析 1 (primary endpoint)



(2) 出血部位による非手術群予後の差異

非手術群 38 例のみを対象として A・P 群間での予後の違いを検討した。

Primary endpoint:

Log rank P=0.003

P 群の HR: 5.83 (95%CI 1.60-21.27)

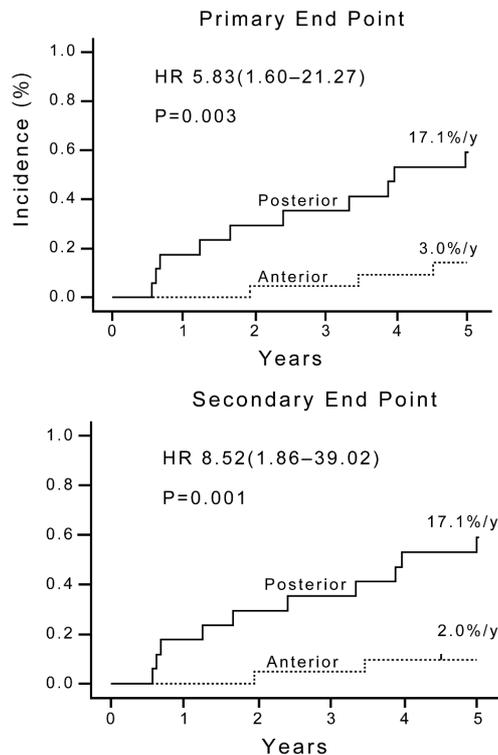
Secondary endpoint:

Log rank P=0.001

P 群の HR: 8.52 (95%CI 1.89-39.02)

であり、両 endpoint とも P 群で発生率が有意に高かった (図 3)。以上の結果は、2016 年に Stroke 誌に発表された。

図 3. 非手術群における Kaplan-Meier 曲線



3. サブ解析 2

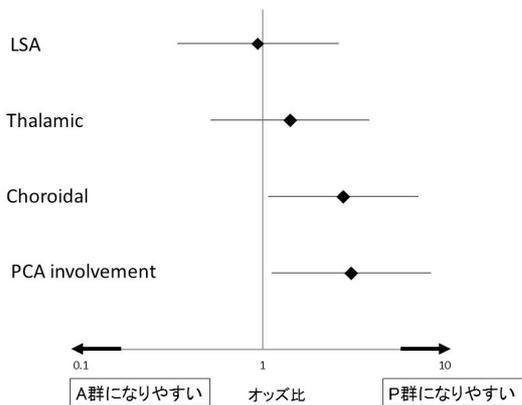
(1) 出血部位と異常側副路の関係

前・後方出血群間で予後に差異が生じる機序を明らかにするため、脳血管撮影所見の解析を行った。全 80 例中、出血側の判定が困難であった等の 5 例を除く 75 例において、出血部位 (A・P 群) と、出血側半球における異常側副路の発達や後大脳動脈狭窄性病変との関係を解析した。

異常側副路を、lenticulostriate type、thalamic type、choroidal type の 3 タイプに分類し、それぞれの発達の程度をスコア化して評価した。

P 群出血となるオッズ比は lenticulostriate type: 0.94、thalamic type: 1.41、choroidal type: 2.77、後大脳動脈病変: 3.06 であり、後方出血には脈絡叢動脈からの異常側副路と後大脳動脈病変が関連する可能性が示唆された (図 4)。これら 2 要因は、前述の 4 要因を投入したロジスティック回帰モデルでも有意に後方出血に関連した。

図 4. 各異常側副路と出血部位との関係



(2) 出血点の topographical analysis

画像判定委員会において、初回出血時の頭部 CT 等から、初回出血点の位置推定が行われた。P 群では、出血点の多くが側脳室三角部・体部後方の上衣下、すなわち脈絡叢動脈の灌流域に集中していた。

図 5. P 群における初回出血点

(全て左側にプロット。再出血例を赤で示す)

D. 考察

サブ解析 2 の結果からは、後方出血群の脳血管撮影上特徴は、脈絡叢動脈からの側副路発達と後大脳動脈の狭窄であり、P 群出血点の多くは脈絡叢動脈灌流域に生じることが示唆された。総合すると、後大脳動脈狭窄進行と、それに伴う脈絡叢動脈側副路の発達・破綻が、P 群出血の代表的臨床像と考えられる。

予後不良とされる後方出血群は、同じもやもや病でも前方出血群と極めて異なる血管構築を有することが確認された。特に脈絡叢動脈側副路から髄質動脈へ吻合するもやもや病特有の側副路は、出血に強く関係する dangerous anastomosis である可能性が示唆される。今後、JAM Trial 登録例と登録施設からの虚血症例との脳血管撮影所見の比較を行う case-control study や、非手術群による retrospective cohort study など、出血の機序解明や再出血予測に関する更なる研究が、JAM Trial group にて行われる予定である。

文献

(1) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC; JAM Trial Investigators. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke. 2014 May;45(5):1415-21

(2) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial Investigators.

Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial.

Stroke. 2016 Jan;47(1):37-43

D. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[症例登録 22 施設]

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大学付属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部付属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部付属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院

資料 1

平成 27 年度第一回もやもや病班会議議事録

平成 27 年 7 月 17 日 於：東京ステーションコンファレンス 6F「605-A」会議室

出席者（五十音順）

大木宏一（慶應大学神経内科）、柏崎大奈（富山大学脳神経外科）、数又 研（北海道大学脳神経外科）、黒田 敏（富山大学脳神経外科）、小林 果（京都大学環境衛生学）、佐藤典宏（北海道大学病院臨床研究開発センター）、鈴木則宏（慶應大学神経内科）、高木康志（京都大学脳神経外科）、高橋 淳（国立循環器病研究センター脳神経外科）、高橋慎一（慶應大学神経内科）、富永悌二（東北大学神経外科）、新妻邦泰（東北大学神経外科）、藤村 幹（東北大学神経外科）、舟木健史（京都大学脳神経外科）、寶金清博（北海道大学脳神経外科）、松田佳子（京都大学環境衛生学）、宮本 享（京都大学脳神経外科）、宮脇 哲（東京大学脳神経外科）、森本貴昭（京都大学環境衛生学）

1、基礎研究の進捗状況に関して、もやもや病感受性多型 *RNF213* 遺伝子 p.R4810K による angiogenesis 抑制の *in vitro* および *in vivo* での検討について京都大学 小林果先生より発表があった。

2、協議報告

1) 北海道大学 宝金清博

「難治性疾患政策研究事業と実用化研究事業について」

政策研究事業では、①診断基準作成、②診療ガイドライン作成、③疫学研究（臨床個人調査票による調査を国立保健科学院に依頼予定）、④QOL 調査をテーマとする。

実用化研究事業では、①病因究明の継続、②質の高い臨床研究、③診療ガイドライン改訂をテーマとする。現在行われている、或は実施が決まっている臨床研究は、RNF213 の臨床的意義の解明（片側型や病期進行との関連）、AMORE、COSMO-JAPAN、MODEST、JAM trial follow-up、過灌流に対するエダラボンの効果検証、もやもや病データベースの構築が挙げられる。

2) 慶應義塾大学 大木宏一

「新しいレジストリシステムの構築と抗血小板剤に関する臨床研究について」

従来のデータベース（2013年登録終了）は平成27年4月より施行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に適合しない部分がありそのままの形態では継続が困難であったため中止とした。今後の形態について、レジストリシステム構築目的、継続についての班員のコンセンサスが必要と考えられる。

悉皆性、継続性をもたせるには、脳卒中学会、脳神経外科学会との関わりも必要ではない

かという意見があり、宝金班長よりそのような方向を考えたいとの意見があった。今後、各施設にアンケートを行い、実施の可否、施行形態について検討していくことになった。さらに、抗血小板剤に関する臨床研究についての提案がされた。前向き研究を実施する前に最近数年間を対象とした後ろ向き研究を実施して問題点や課題を明らかにした上で、前向き研究のデザインを検討すべきとの意見があった。

抗血小板剤の臨床研究デザイン、登録システムに関しては今後、アンケート調査の後に、まず少人数ワーキンググループでの研究計画案の策定を行っていきたいとの提案がなされた。

3) 東北大学 藤村幹

「もやもや病診断・治療ガイドライン改訂について」

初版ガイドライン策定後の動向として、①RNF213の同定(2011年)、②JAM trial(2014年)、③診断基準改定(2015年)が挙げられる。初版の作成プロセスは煩雑なものであったが、脳卒中ガイドライン2015が策定されたため、文献選択や構造化抄録作成といった作業を今回は省くことができる。各施設で適切に分担し、作業を進めていく予定である。

4) 京都大学 高木康志

「新しいコホート研究について」

片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of Unilateral Moyamoya Disease Progression and Associated-gene in Japan (SUPRA JAPAN)の紹介が行われた。

研究は片側性もやもや病の臨床経過と RNF213 遺伝子型の関連を明らかにすることを目的とする。目標症例数 70 名。登録機関 2015 年 9 月から 2016 年 8 月。他施設共同後ろ向き登録研究。主要評価項目：両側もやもや病への進行。

- i) データが少しづれると、P 値も変わってくるので、症例数に余裕をもたせたほうが良い。
- ii) どのくらい過去のデータまでさかのぼるのか、フォローアップ期間が異なるので検討が必要などの意見が出された。

さらに、COSMO JAPAN 研究についての進捗状況報告が行われた。現在、19 例登録済み。引き続き登録を進めていく。

5) 富山大学 黒田敏

「AMORE 研究の進捗状況および画像診断法についての提言」

登録症例数 = 95。新規症例の登録は 2015 年 12 月 31 日までである。新たに名古屋大学が参加することが報告されて了承された。

新たな画像診断法に関して提言があった。要旨は、以前より指摘されていたが、もやもや病では血管外径そのものが縮小し成人では病期進行に伴い径が縮小していく。動脈硬化との鑑別に有効で、DSA では鑑別が難しい時に有用と考える。小児例では年齢により正常血管径が変化するので、コントロールをどうするかが課題である。今後、班員から画像データを収集して診断基準などを明らかにすることが了承された。

6) 京都大学 舟木健史

「JAM 研究について」

A 群と P 群での手術効果の差のサブ解析、全症例での予後研究を進める。

3、連絡事項

今後の会議のスケジュールに関して：日本脳神経外科学会総会の機会を利用して各臨床研究に関してそれぞれ会議が開催されるが、レジストリー、抗血小板剤の臨床研究に関する提案もあったため、この点についても会議を開くことも検討する。いずれにしても 2016 年の 2 月には従来通りの班会議を開催する予定である。

文責

北海道大学脳神経外科

数又 研

2015年10月12日

もやもや病班会議議事録 ホテルさっぽろ芸文館 8階グランシャトー 12:00～

1) AMORE 研究の進捗状況 (富山大学 黒田敏)

2012年1月1日から2015年9月30日までで、登録症例数は100例となっている。

登録は予定通り今年の12月31日に終了する。

登録症例の年齢分布はこれまで報告されてきたものと、あまり変わらない。

主要評価項目として、脳出血が1例、副次評価項目としてTIAが4例発生している。

2) COSMO-JAPAN、SUPRA Japan 研究について (京都大学 高木康志)

COSMO-JAPAN

10月16日現在の登録は22例。登録症例を増やすため、登録期間を1年延長し、2016年

12月31日とする。

SUPRA Japan

目標症例数は70例に設定。登録はまだ開始されていないが、期間は2年の予定。

各大学の倫理委員会の審査に必要な書類を、今後送付予定。

3) もやもや病ガイドライン改訂と MODEST 研究に関して (東北大学 藤村幹)

MODEST 研究

東北大学にて倫理委員会の審査は修了し、近日中に各大学での審査に必要な書類を送付する。目標症例数は 50 例で登録期間は 3 年間。

もやもや病ガイドライン改訂

RNF213 の同定、JAM 研究の結果、診断基準の改訂などの内容をふまえる。追加論文のみ構造化抄録作成が必要。Chapter ごとの執筆担当者の提示。1 年半くらいでの完成を予定。

4) JAM 研究について (京都大学 舟木健史)

サブ解析 1

A 群に対し、P 群は出血に関して予後が不良かつ手術効果が高い。

現在、投稿論文の revision 中。

サブ解析 2

なぜ P 群で上記のような結果になるのかを検討するため、脳血管撮影画像を詳細に検討している (LSA type、thalamic type、choroidal type に分類)。

予後研究としてエンドポイント発生後も、follow up を継続していく。

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する研究班

平成 27 年度 第 2 回班会議 議事録

日時：平成 28 年 2 月 5 日（金） 13：00～15：00

場所：東京ステーションコンファレンス

サピアタワー5 階「503-A」

参加者

今井英明 大木 宏一 大野浩太 柏崎 大奈 数又 研 黒田 敏 小泉 昭夫 小林果 佐藤
典宏 鈴木 則宏 高木 康志 高橋 淳 高橋 慎一 富永 悌二 新妻 邦泰 西原 広史
藤村 幹 舟木 健史 寶金 清博 峰晴 陽平 宮本 享 宮脇 哲

以上、敬称略

議事録

1. 来年度、政策研究、実用化研究の展望・・・寶金清博（北海道大学脳神経外科）より政策研究と実用化研究の方向性について説明が行われた。また、実用化研究に関して、AMED のヒアリング際、レジストリ、生体試料バンキングを研究目的とするよう助言されたことなどを紹介した。さらに、このプロジェクトの実行に際して予算配分の変更が必要であることを説明し班員の同意を得た。
2. AMORE 研究の進捗状況・・・黒田 敏（富山大学脳神経外科）より 2015 年 12 月 31 日まで 109 例の登録が行われたことが報告された。疫学、画像所見、脳卒中イベントなどについて preliminary data が紹介された。
3. COSMO Japan, SUPRA 研究について・・・高木康志（京都大学脳神経外科）より COSMO 研究の登録が当初の目標を下回っているため登録期間を延長する予定である事が報告された。また、SUPRA 研究は今後、研究計画書が各施設に配布され研究が開始される見込みである。
4. JAM 研究について・・・舟木健史（京都大学脳神経外科）よりサブ解析の結果が紹介された。既に、結果は stroke に受理されている事などが報告された。サブ解析は現在も継続中である。
5. MODEST 研究とガイドライン改訂作業について・・・藤村 幹（東北大学脳神経外科）よりガイドライン改定作業の経過報告が行われた。また、MODEST 研究についても研究計画、共同研究者などが提示され、研究が開始される見込みである。

6. レジストリ構築作業の進行状況について・・・数又 研（北海道大学脳神経外科）より、レジストリ構築作業のタイムテーブルが報告された。また、データ項目選定に関する経過報告と今後、検討を要すべき項目が明らかにされた。
7. レジストリの Web 入力について・・・大野浩太（北海道大学臨床開発センター）より Web 入力画面(原案)が提示され概要が紹介された。セキュリティーに関する質問があった。
8. 生体試料バンキングについて・・・西原 広史（北海道大学病院臨床研究開発センター生体試料管理室）より北海道大学生体試料管理センターの紹介と検体の収集方法についての説明が行われた。
9. 慶応大学より抗血小板剤に関する前向き研究を計画するにあたり、アンケートによる予備調査を提案がなされ了解が得られたと考えられる。

討論においては、

- 1) 日本もやもや病レジストリは open registry（参加施設を限定しない), open ended(データ集積期間に期限を設けない)という枠組みで構築することに関してほぼ合意が得られた。
- 2) レジストリの臨床研究への活用に関して、もやもや病班会議の班員の合議を経て決める事に異議は唱えられなかった。
- 3) 患者 ID の照合方法、継続的資金の獲得法に関しては今後の検討を要する。
- 4) AMEDの資金が終了した後のレジストリーの維持について、日本脳卒中学会などが管理する提案も行われた。また、登録に対するインセンティブとしては難病指定医認定に必要な項目に加えるなどの提案も行われた。

次回、班会議は日本脳卒中学会の会期中を利用して開催する予定である。各臨床研究の状況報告とレジストリ構築の進捗状況の報告を行う予定である。またレジストリデータ項目については再度、班員に原案を配布し意見を集約する。

以上、会議の概略を記載した。

文責 北海道大学脳神経外科 数又 研

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Uchino H, <u>Kazumata K</u> , <u>Houkin K</u>	Significance of RNF213 in Clinical Management in Japan.	Koizumi A, Nagata K, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E.	Moyamoya Disease Explored Through RNF213: Genetics, Molecular Pathology, and Clinical Sciences	Springer	Singapore	2017	13-22
Koizumi A, Nagata K, Houkin K., Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E	Moyamoya Disease Explored Through RNF213 - Genetics, Pathology and Clinical Sciences.	Koizumi A, Nagata K., Houkin K., Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E	Moyamoya Disease Explored Through RNF213 - Genetics, Pathology and Clinical Sciences.	Springer	Singapore	2017	Koizumi A, Nagata K, Houkin K., Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E
Minehara Y, Takagi Y, Miyamoto S.	Significance of RNF213 in Clinical Management in Japan.	Koizumi A, Nagata K, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E.	Moyamoya Disease Explored Through RNF213: Genetics, Molecular Pathology, and Clinical Sciences	Springer	Singapore	2017	137-150

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S	Superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis for neovascular glaucoma due to common carotid artery occlusion.	Surg Neurol Int	6(Supple 9)	S304-S308	2016

Yamada S, Oki K, Itoh Y, Kuroda S, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Hashimoto N, Suzuki N, on behalf of the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease)	Effect of surgery and antiplatelet therapy in 10-year follow-up from the registry study of Research Committee on Moyamoya Disease in Japan.	J Stroke Cerebrovasc Dis	25	340-349	2016
Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S	Significance of the hemorrhagic site for recurrent bleeding – A prespecified analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial.	Stroke	47	37-43	2016
Yamamoto S, Koh M, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S	Is quasi-moyamoya disease a uniform disease entity? A 3D-CISS imaging study.	J Stroke Cerebrovasc	25	1509-1516	2016
Uchino H, Nakayama N, Kazumata K, Kuroda S, Houkin K	Edaravone reduces hyperperfusion-related neurological deficits in adult moyamoya disease: a historical control study.	Stroke	47	1930-1932	2016
Yamamoto S, Akioka N, Kashiwazaki D, Tomita T, Kuwayama N, Kuroda S	Moyamoya disease emerged with corpus callosum hemorrhage – A 3D computer graphic analysis.	Neurol Med Chir (Tokyo) Case Report Journal	33	85-89	2016
Maruyama K, Akioka N, Kashiwazaki N, Kuwayama N, Kuroda S	Postpartum ischemic stroke in moyamoya disease associated with protein Z deficiency – A case report.	J Stroke Cerebrovasc Dis	25	e158-160	2016
Noguchi K, Itoh T, Naruto N, Takashima S, Tanaka K, Kuroda S	A novel technique “X-map” to identify acute ischemic lesion using non-contrast dual energy CT.	J Stroke Cerebrovasc Dis	26	34-41	2017

Uchino H, Kim J H, Fujima N, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K	Synergistic interactions between direct and indirect bypasses in combined procedures: The significance of indirect bypasses in moyamoya disease.	Neurosurgery	80	201-209	2017
Tanabe N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S	Indocyanine green visualization of middle meningeal artery before craniotomy during surgical revascularization for moyamoya disease.	Acta Neurochir (Wien)	159	567-575	2017
Hamauchi S, Shichinohe H, Uchino H, Yamaguchi S, Nakayama N, Kazumata K, Osanai T, Akumino T	Cellular Functions and Gene and Protein Expression Profiles in Endothelial Cells Derived from Moyamoya Disease-Specific iPS Cells.	PLoS One	23;11(9)	e0163561. 3.	2016
Uchino H, Nakayama N, Kazumata K, Kuroda S, Houkin K.	Edaravone Reduces Hyperperfusion-Related Neurological Deficits in Adult Moyamoya Disease: Historical Control Study.	Stroke	Jul;47(7)	1930-2	2016
数又 研、寶金清博	脳神経外科診療と難病行政	脳神経外科	45(5)	443-449	2017
Banh RS, Koizumi A 他 23 名(18 番目)	PTP1B controls non-mitochondrial oxygen consumption by regulating RNF213 to promote tumour survival during hypoxia.	Nat Cell Biol.	18(7)	803-813	2016
Zhou S, Koizumi A 他 17 名(16 番目)	RNF213 Is Associated with Intracranial Aneurysms in the French-Canadian Population.	Am J Hum Genet.	99(5)	1072-1085	2016

Kobayashi H, <u>Koizumi A</u> 他 18 名(20 番目)	RNF213 rare variants in Slovakian and Czech moyamoya disease patie nts.	<i>PLoS One.</i>	11(10)	e0164759	2016
Cao Y, <u>Koizumi A</u> 他 4 名(6 番目).	Frequency of RNF213 p.R4810K, a susceptibil ity variant for moyamo ya disease, and health characteristics of carrier s in the Japanese popul ation.	<i>Environ Healt h Prev Med.</i>	21(5)	387-390	2016
Morimoto T, <u>Koizumi A</u> 他 7 名(9 番目).	Significant Association of the RNF213 p.R481 0K Polymorphism with Quasi-Moyamoya Disea se.	<i>J Stroke Cere brovasc Dis.</i>	25(11)	2632-2636	2016
Fushimi Y, Okada T, Takagi Y, Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K.	Voxel Based Analysis of Surgical Revasculari zation for Moyamoya Disease: Pre- and Post operative SPECT Studi es.	<i>PLoS One</i>	11(2)	e0148925.	2016
Funaki T, Takahashi JC, Yoshida K, Takagi Y, Fushimi Y, Kikuchi T, Mineharu Y, Okada T,	Periventricular anastom osis in moyamoya dise ase: detecting fragile c ollateral vessels with MR angiography.	<i>J Neurosurg</i>	27	1-7	2015
Takagi Y, Miyamoto S; COSMO-Japan Study Group.	Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyam oya Disease (COSMO- JAPAN Study): Study Protocol.	<i>Neurol Med Chir (Tokyo)</i>	55(3)	199-203	2015
Funaki T, Fushimi Y, Takahashi JC, Takagi Y, Araki Y, Yoshida K, Kikuchi T, Miyamoto S.	Visualization of Perive ntricular Collaterals in Moyamoya Disease wit h Flow-sensitive Black -blood Magnetic Reson ance Angiography: Prel iminary Experience.	<i>Neurol Med Chir (Tokyo).</i>	55(3)	204-209	2015

Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhashi T, Kataoka H, Okada T, Fushimi	Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications.	J Neurosurg	122(2)	400-7	2015
Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Murai T, Miyamoto S.	Cognitive function of patients with adult moyamoya disease.	J Stroke Cerebrovasc Dis	23(7)	1789-94	2014
Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Sano N,	Incidence of late cerebrovascular events after direct bypass among children with moyamoya disease: a descriptive longitudinal study at a single center.	Acta Neurochir (Wien)	156(3)	551-559	2014
Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Miyamoto S.	Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease	J Neurosurg Pediatr	12(6)	626-632	2013
Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A,	Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and a RNF213 risk variant.	Cerebrovasc Dis	36(2)	155-157	2013
Kazumata K, Thakur KK, Narita H, Shichinohe H, Ito M, Uchino H, Abumiya T.	Investigating Brain Network Characteristics Interrupted by Covert White Matter Injury in Patients with Moyamoya Disease: Insights from Graph Theoretical Analysis.	World Neurosurg.	May;89:	654-665	2016
Kazumata K, Thakur KK, Uchino H, Shiga T, Shichinohe H, Ito M, Nakayama N, Abumiya T.	Topographic changes in cerebral blood flow and reduced white matter integrity in the first 2 weeks following revascularization surgery in adult moyamoya disease.	J Neurosurg.	Sep 2	1-10	2016

<u>Kazumata K</u> , Thakur K, Narita H, Kusumi I, Shichinohe H, Ito M, Nakayama N, <u>Houkin K</u> .	Chronic ischemia alters brain microstructural integrity and cognitive performance in adult moyamoya disease.	Stroke	Feb;46(2)	354-60	2015
<u>Kazumata K</u> , Ito M, Tokairin K, Ito Y, <u>Houkin K</u> , Nakayama N, <u>Kuroda S</u> , Ishikawa T, Kamiyama H.	The frequency of postoperative stroke in moyamoya disease following combined revascularization: a single-university series and systematic review.	J Neurosurg.	Aug;121(2)	432-40	2014
<u>Kazumata K</u> , Shinbo D, Ito M, Shichinohe H, <u>Kuroda S</u> , Nakayama N, <u>Houkin K</u> .	Spatial relationship between cerebral microbleeds, moyamoya vessels, and hematoma in moyamoya disease.	J Stroke Cerebrovasc Dis.	Jul;23(6)	1421-8	2014
<u>Kazumata K</u> , Kamiyama H, Saito H, et al.	Direct Anastomosis Using Occipital Artery for Additional Revascularization in Moyamoya Disease After Combined Superficial Temporal Artery-Middle Cerebral Artery Bypass	Operative Neurosurgery.	doi: 10.1227/NEU.0000000000001346		In press
Sato-Maeda M, <u>Fujimura M</u> , Kanoke A, Morita-Fujimura Y, Niizuma K, <u>Tominaga T</u> .	Transient middle cerebral artery occlusion in mice induces neuronal expression of RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease	Brain Res	1630	50-55	2016
Mugikura S, <u>Fujimura M</u> , Takahashi S.	Implications of “off-label” (unapproved) use of acetazolamide in the management of moyamoya in Japan.	Radiology	279	652-653	2016
Rashad S, <u>Fujimura M</u> , Niizuma K, Endo H, <u>Tominaga T</u>	Long-term follow-up of pediatric Moyamoya disease treated by combined direct-indirect revascularization surgery: Single institute experience with surgical and perioperative	Neurosurg. Rev.	39	615-623	2016

Kanoke A, <u>Fujimura M</u> , Niizuma K, Fujimura T, Kakizaki A, Ito A, Sakata H, Sato-Maeda M, Kure S, <u>Tominaga T</u> .	Temporal profile of magnetic resonance angiography and decreased ratio of regulatory T cells after immunological adjuvant administration to mice lacking RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease.	Brain Res	1642	1-9	2016
Abe T, <u>Fujimura M</u> , Mugikura S, Endo H, <u>Tominaga T</u>	Brain stem infarction due to basilar artery dissection in a patient with moyamoya disease four years after successful bilateral revascularization surgeries.	J. Stroke Cerebrovasc. Dis.	25	e76-82	2016
Tashiro R, <u>Fujimura M</u> , Niizuma K, Endo H, Sakata H, Sato-Maeda M, <u>Tominaga T</u> .	De novo development of moyamoya disease in an adult female with a genetic variant of the RNF-213 gene: case report.	J. Stroke Cerebrovasc. Dis.	26	e8-e11	2017