

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29年度 総括研究報告書

研究代表者 寶金 清博

平成 30（2018）年 5月

目 次

I．総合研究報告

H29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

寶金 清博

（資料）総合研究報告書

II．研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
（総括）研究報告書

もやもや病(ウイルス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する研究
研究代表者 寶金 清博 北海道大学病院長

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た。

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する政策研究班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。

本年度は、診療ガイドラインや診断基準に伴う関連学会における承認と成果の出版を主な課題としていた。また、疾患レジストリ構築を進め、病態解明に迫るゲノム研究を促進するとともに、医療費助成の対象とならない軽症例等を含めた登録による疾患の包括的な把握、的確な医療行政への助言を目指す。さらに、診療エビデンスの構築を目的とする複数の多施設共同臨床研究を施行し、それぞれの研究で新たなエビデンスが創出されている。

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。分担研究者、研究協力者は、診療に関する科学的根拠の集積に寄与する多施設共同臨床研究の主な研究者で構成されている。研究班会議の開催は当該年度に4回行った。現在進行中の多施設共同臨床研究の進捗状況報告、レジストリの構築に関する議論、ガイドライン改訂に関する事項、等について討議を行った。

C. 研究結果

本年度は、新診断基準、診療ガイドライン等を主要な関連学会である「日本脳卒中学会」と「日本脳卒中の外科学会」において、正式に審議・承認を受けた¹。これまで、本疾患の診断基準・診療ガイドラインは、関連学会との連携のないものであったが、本年度、初めて、関連医学会における学術委員会・理事会の承認を受けた。これは、診療ガイドライン出版(もやもや病ガイドライン 2017(改訂版))として学会誌(日本脳卒中の外科学会誌)にも発表された¹。難病情報センターのホームページにおける診断基準の記載もこれに準じたものとした。

これと並行して、従来から継続的に進めて来た、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、無症候性もやもや病 (AMORE study)、高次脳機能研究 (COSMO japan study)、出血に関するバイパスの予防効果に関する研究 (JAM trial)、高齢者の自然歴に関する研究 (MODEST study)などの研究も順調に成果を上げた²。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)の後、出血に関する画像診断マーカーchoroidal anastomosisを特定することができた³。保存的治療群の縦断解析により choroidal anastomosis の発達が再出血の独立予測因子であることが明らかにされた²。無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする多施設共同研究 (AMORE)は、2012年1月1日~2015年12月31日の期間に109症例が集積され、脳卒中イベントの発生を注意深く観察中である。高次脳機能障害の体系的診断化の確立に関する多施設共同研究は患者登録を終了し解析が行われ中間解析において帯状回における優位なベンゾジアゼピンレセプター結合の低下が明らかになりつつある。60歳以上のもやもや病患者の自然歴、治療合併症を検討するMODEST研究は患者登録を継続している。

疾患レジストリの構築はweb登録システムの構築が終了し北海道大学内の倫理委員会において承認された。これにより研究参加依頼施設への、研究計画書、患者同意書等、標準的手続き書の作成を行った。各研究機関の生体試料バンキングと匿名で連結するプラットフォームが完成し、今後症例の蓄積が期待される。

C. 考察

診断基準、重症度基準、診療ガイドラインの関連学会での承認が順調に行われた。疾患レジストリの構築が進みゲノム研究の推進が期待される。発症機序、発症リスク評価など診療に関する科学的根拠は未だ十分とはいえず、クリニカルクエスチョンに答

えるための新たな基礎、臨床研究が必要である。現在、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が、診断基準、治療指針の国際標準は確立されていない。このため今後、本研究班で得られた成果に関する情報発信が来年度以降の本研究班の重要な課題の一つとなる見込みである²。

D. 結論

もやもや病(ウイルス動脈輪閉塞症)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。

今後は、日本において学会承認を得た診断基準を国際的なものとして認知させる学術広報(英文誌発表)が必要である。さらに、スタートした登録制度を推進しつつ、従来から継続している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からより高い成果をあげることが目標としている。

E. 研究発表

1. 論文発表

富永 悌二, 鈴木 則宏, 宮本 享, 小泉 昭夫, 黒田 敏, 高橋 淳, 藤村 幹, 竇金 清博 もやもや病(ウイルス動脈輪閉塞症) 診断・治療ガイドライン(改訂版) 脳卒中の外科 46: 1 ~ 24, 2018

数又 研, 竇金 清博 脳神経外科診療と難病行政 脳神経外科 Vol.45 No.5, 2017

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.

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 Feb 15;57(2):66-72

2. 学会発表

該当なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

日本もやもやレジストリ構築の進捗状況

北海道大学 脳神経外科

数又 研、宝金清博

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」分担研究、レジストリ構築に関して年度報告を行った。北海道大学脳神経外科と北海道大学臨床研究開発センターで構成されるワーキンググループにより web 登録システムの構築、倫理審査に必要な書類（研究計画書、患者同意書、研究申請書）の作成と手続きを行った。Web 登録システムは完成し、患者登録が開始された。

A . 研究目的

本研究の主な目的は、既存の多施設共同研究でカバーしきれない様々な臨床型を同時に縦断的に観察し、病状の進行に関わる病態の解明、リスク層別化、及び適確な治療指針を確立する事にある。

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」は平成 27 年 1 月 1 日から施行が開始されたが難病に対する調査、研究に関し、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が推奨されている。また、医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に関するいわゆる実用化研究において臨床研究を促進するため疾患レジストリの構築が特に重要視されている。

現在、国内外を含め、もやもや病に関して質の高い臨床情報と連携した生体試料（血液、髄液等）バンキングを行って

いる組織はない。患者登録を国内で一元化し、病態解明のための基礎研究に要する血液サンプルを保管する生体試料バンキングと臨床情報を連結させることにより病態に関するゲノム研究の促進が図れる。本レジストリは臨床表現型のみならず神経放射線画像、ゲノム情報を元にした中間表現型により multiple な層別化解析を可能としている。したがって、現在行なわれている、厳密なクライテリアにより集積された患者群から導かれた多施設共同研究により得られた臨床エビデンスを補完することが可能と思われる。最終的には、患者、患者支援者、医療関係者、行政の本疾患に対する知識を深めることに寄与し、質の高い疾患情報の提供につながることを期待される。

B . 研究方法

もやもや病の疾患レジストリ構築は北海道大学脳神経外科がシステム構築を行い、同

施設の臨床研究開発センターにおいてデータの管理を行っている。初期における参加施設は、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)共同研究者及び多施設共同研究への参加歴のある全国の主要脳神経外科施設を想定している。データ収集は縦断的に行い、臨床症状の悪化や主幹動脈病変の進行に関わるデータの収集を行う。

(1) 研究の種類・デザイン

前向きおよび後ろ向き観察研究(臨床情報、既存試料および新たに取得する試料によるレジストリ研究)

(2) 対象者

もやもや病確定診断例及び本症が疑われるが厳密には診断基準を満たさない例、およびこれら患者の家族でスクリーニングのため医療機関を受診した者も対象にする。登録は医療施設に所属する医師により行われる。

(3) 生体試料の収集とその測定項目

利用する試料

【採取する試料】(レジストリ登録患者のうち、さらに採取の同意が得られた患者より採取する)

患者血液、等

血液に関しては、末梢血最大 15ml より血漿、DNA 抽出用白血球を保存する。

検体試料の保管場所は北海道大学病院臨床研究開発センター研究開発推進部門生体試料管理室を含む研究参加施設内である。

想定される測定項目

末梢血白血球中に含まれる whole genome または exome sequence

ゲノム DNA 構造多型

疾患感受性遺伝子の遺伝子多型

ゲノム DNA における DNA メチル化プロファイル

末梢血で測定可能な microRNA プロファイル

核家族をもとにした候補領域のハプロタイプ解析

血漿中の候補遺伝子産物量

将来の技術革新により、これら以外の解析を行う可能性もある。

(3) 利用する研究対象者の診療情報

基本情報：検体採取日と採取時年齢・性別・生年月日・出生地・既往歴・家族歴

疾患情報：神経症状・転帰・実施手術名・治療内容

画像検査所見：CT・MRI・脳血管撮影・核医学検査(SPECT・PET)

(4) 研究対象者の研究参加予定期間

長期観察を主な目的としているため本研究は終了時点を設定しない。

(5) 症例登録

研究責任者又は研究分担者(以下、研究担当者)は、研究責任者が保管する研究対象者識別コードリストに必要な事項を記載する。研究担当者は、研究対象者識別コード等の情報をEDC上に入力し、適格性の確認を受け、EDC上で登録作業を行う。登録後、EDCから登録番号が発番される。

C. 研究結果

2015年10月～2016年7月の期間に北海道大学臨床研究開発センターとワーキンググループを編成してデータ項目選定を行った。2016年8月、研究班会議において共同研究者、研究協力者とデータ項目に関する意見集約を行った。

2016年11月、集積データ項目の最終決定を行い Web 入力可能なシステム構築の外部委託を行った。2017年3月、登録システ

ムの試用版が完成した。2017年11月、北海道大学の学内倫理申請が承認され、患者登録が開始された。2017年3月末の時点で、79名の患者が登録された。

また、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)の共同研究者の所属する施設へ倫理申請書類の標準版を配布して現在、各施設において審査が行なわれている。

D. 考察

本研究の主な目的は、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診療に関する科学的根拠を補完する、b) 質の高い臨床情報と生体試料を連結し、病因解明、診断マーカー開発のための遺伝子解析研究を促進する、c) 初期病変に対する薬剤治療を視野に、クリニカルトライアルの適正を評価するために必要な情報を収集する、等である。本疾患は比較的、患者数が多く(1万6千名以上)悉皆登録は非現実的である。基幹施設からの医師による登録を募り、既に多施設臨床研究に参加した事のある施設から精度の高い臨床情報を集積することでより精緻な層別化が可能となると考えられる。

生体試料の収集は各参加施設において行い、データの所在をカタログ化する。これには血液検体のみならず次世代シーケンサーのより re-sequencing を行ったファイルなども含まれる。

レジストリ継続のためにはデータ収集の目的をより明確にする必要がある。研究方法

は今後、さらに進歩すると予測されるが正確な臨床データと連結する生体試料を、患者のプライバシーを確実に保ちながら組織的に行う試みは脳神経外科領域では初の試みであり、他の難治性病態へのアプローチに有益な経験となると考えられる。

E. 結論

政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究、分担研究の平成29年度の活動を報告した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文

Proposal for a Prospective Registry for Moyamoya Disease in Japan. Kazumata K, Ito M, Uchino H, Nishihara H, Houkin K. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jan 6. doi: 10.2176/nmc.st.2016-0153.

数又 研、竇金清博 脳神経外科診療と難病行政 脳神経外科 45(5): 443-449, 2017

2. 学会発表

該当なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

もやもや病における抗血小板療法に関する全国実態調査

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

昨年度は，本邦でのもやもや病における抗血小板薬の使用実態調査の結果を報告した．本年度はそのデータを基に，年間での診療症例数の多い診療科と少ない診療科に分けて再解析を行い，いわゆる「エキスパート」の意見として重要な治療方針があるかどうかについて検討を行った．その結果，無症候性もやもや病において「抗血小板薬を原則使用しない」という方針が，診療症例数の少ない診療科より多い診療科において，有意に多く認められた．その他の治療方針に関しては，診療症例数の少ない診療科と多い診療科の間で大きな差異は認められなかった．本研究は実態調査であり多数意見が最善の治療とは限らないが，現状を把握し、今後の検討点を整理するための重要なデータであると考えられる．

A. 研究目的及び背景

もやもや病における抗血小板療法の有効性と安全性は確立しておらず，そのエビデンス構築のための基礎データとなるように，昨年度は「もやもや病の抗血小板療法に関する全国実態調査」を行った．その結果として，施設によりさまざまな治療方針がとられていることが判明したが，希少疾患であり，また症例に応じてさまざまな病態を取り得る本疾患においては，経験のある「エキスパート」の意見も重要である．本年度は，昨年度のデータを診療症例数の多い施設と少ない施設に分けて解析することにより，「エキスパート」の意見として重要な治療方針を見出すことを行った．

B. 研究方法

全国の脳卒中専門施設に対して質問票によるアンケート調査を行った．（アンケートの実施やその内容については2016年度報告書の記載と同じ内容であるが，診療症例数の多寡によって診療科を2群に分け比較する点が本年度の研究の相違点である．）

対象施設：全国の「日本脳卒中学会認定研修教育病院」765施設を対象とした．なお施設内にもやもや病を扱う診療科が複数ある場合は，その全ての科に回答を依頼した．また1年間での診療患者数が11人以上の診療科を「診療症例数の多い診療科」，10人以下の診療科を「診

療症例数の少ない診療科」と定義し、両者の比較も行った(フィッシャーの正確確率検定を用いて統計解析を行い、有意水準を5%に設定した)。

調査時期：2016年4月～5月

調査票内容：

- もやもや病診療の担当科(内科、外科等)
- もやもや病の年間診療症例数(概数)
- その中での抗血小板薬使用症例数(概数)
- 下記の項目に関するその施設の治療方針

1. 虚血発症もやもや病症例での抗血小板薬使用に関する質問(複数回答可)

原則使用する

使用しない(バイパス手術のみで加療)

使用しない(その他の理由)

手術までの期間に使用

手術後の一定期間に使用

手術後、永続的に使用

手術後の虚血発作再発例にのみ使用

年齢に応じて検討

その他：(自由記載)

2. 無症候性もやもや病症例での抗血小板薬使用に関する質問(複数回答可)

原則使用しない

原則使用する

明らかな脳出血痕があれば使用しない

脳微小出血があれば使用しない

血管狭窄度や脳循環評価と、出血痕(脳微小出血含む)のバランスで検討

年齢に応じて検討

その他：(自由記載)

3. 使用する抗血小板薬(または脳循環改善薬)の種類(複数回答可)

アスピリン

クロピドグレル

シロスタゾール

イブジラスト(ケタス®)

イフェンプロジル(セロクラール®)

ニセルゴリン(サアミオン®)

抗血小板薬2剤併用

その他：(自由記載)

なお本調査は各施設での治療方針を問うもので、患者診療録の閲覧の必要はないため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づく倫理申請は行っていない。

C. 研究結果

回答施設・診療科について

375病院、389診療科から回答を得た(病院数に基づいた回答率：49.0%)。389診療科のうち、もやもや病診療を行っているのは330診療科であり、以後の解析はこの診療科を対象に行った。330診療科の内訳としては、脳神経外科系89.1%、神経内科系9.7%、小児科0.6%、リハビリテーション科0.6%であった。

もやもや病診療実績と抗血小板薬処方比率

各診療科での1年間のもやもや病診療症例数(病型不問、概数)から算出した1診療科での診療症例数は、平均 17.6 ± 35.4 (mean \pm SD)、中央値は10であった(有効回答：325診療科)。また、本研究で設定した定義に従い、118診療科が「診療症例数の多い診療科」、207診療科が「診療症例数の少ない診療科」に分類された(図1)。

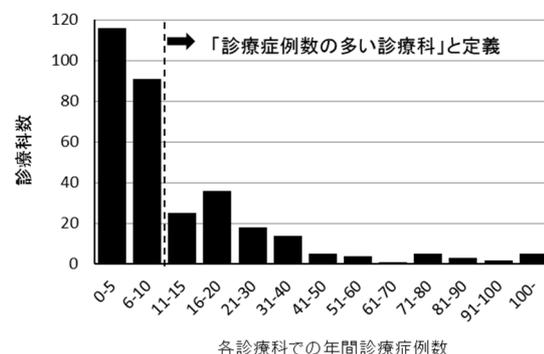


図1 年間診療症例数別の診療科数

各診療科での抗血小板薬投与症例(過去の処方歴を含む)の割合は平均: 51.3 ± 29.8%であったが、ほとんど抗血小板薬を処方しない(0%)という方針の診療科から、ほぼすべての症例に処方している診療科(100%)まで見受けられ、とくに「診療症例数の少ない診療科」においてそのばらつきが大きい傾向が認められた(図2)。

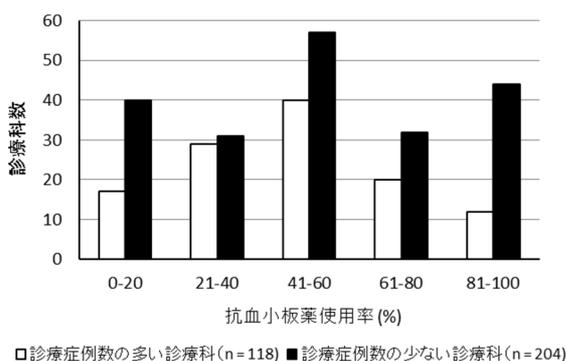


図2 抗血小板薬使用率別に見た診療科数

虚血発症もやもや病での抗血小板薬使用

複数の回答選択肢のうち、原則として使用するか否かの選択肢のみを抽出して集計すると(有効回答診療科数: 242), 「原則使用する」との回答が約9割を占めた。一方で「使用しない」と回答した科も少数ながら認められた。年間診療症例数の多い科と少ない科の間で統計学的に有意な差は認められなかった(表1)。

次に、周術期における抗血小板薬使用に関する選択肢のみを抽出して集計を行った(手術前後での抗血小板薬使用に関する選択肢に関して、1つでも回答があった診療科を抽出した。有効回答診療科数: 141)(表2)。手術前においては、抗血小板薬の使用を行うと回答した診療科は約1/4程度であった。原則として抗血小板薬を使用すると回答した診療科が9割程度を占めたことは背反する結果であるが、この相違の理由としては、原則使

用すると回答した科の多くが術後に抗血小板薬を使用している可能性や、質問票の回答を「手術前のみを使用する」と誤解して回答した可能性、等が考えられる。手術後においては、「術後の一定期間、使用する」とした診療科が52.5%と多く、次いで「虚血発作再発例のみに使用(=基本的には使用しない)」が22.7%、「術後、永続的に使用する」が22.0%で続いた。これらの結果について、年間診療症例数の多い科と少ない科の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

年齢に関する回答をおこなった診療科は15のみであったが、若年者において「抗血小板薬を投与する」と回答した診療科を多く認める傾向があった(図3)。

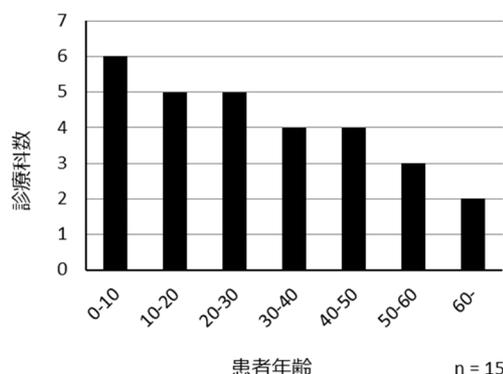


図3 患者年齢別の抗血小板薬投与診療科数

無症候性もやもや病での抗血小板薬使用

脳ドック等で発見される無症候性もやもや病に関しては、78.8%の診療科が「原則使用しない」と回答したが、「脳出血痕・脳微小出血があれば使用しない(この回答に関しては、出血痕がなければ使用することもありうる解釈できる)」「(7.1%)」、「虚血・出血のリスクに応じて検討」(21.2%)、「年齢に応じて検討」(1.5%)、「原則使用する」(2.5%)など、条件によっては無症候性であっても抗血小板薬の投与を検討する診療科も一定数認められた(有効回答数: 325 重複回答あり)(表3)。また「原則使用しない」の回答は、年間診療症例数

の多い科において有意に多く認められた。

表1 虚血発症もやもや病に対する抗血小板療法の基本的方針

回答（複数回答可）	診療科数（%）		
	全ての診療科 (n = 242)	診療症例数の少ない 診療科 (n = 153)	診療症例数の多い 診療科 (n = 86)
抗血小板薬を原則使用する	218 (90.1%)	140 (91.5%)	75 (87.2%)
使用しない（バイパス手術のみで加療）	21 (8.7%)	13 (8.5%)	8 (9.3%)
使用しない（その他の理由）	4 (1.7%)	1 (0.7%)	3 (3.5%)

診療症例数が不明な3診療科は、診療症例数の多寡による比較からは除外した。

表2 虚血発症もやもや病における手術前後の抗血小板療法の方針

回答（複数回答可）	診療科数（%）		
	全ての診療科 (n = 141)	診療症例数の少ない 診療科 (n = 77)	診療症例数の多い 診療科 (n = 63)
手術までの期間に抗血小板薬を使用	36 (25.5%)	19 (24.7%)	16 (25.4%)
手術後の一定期間、抗血小板薬を使用	74 (52.5%)	36 (46.8%)	38 (60.3%)
手術後、永続的に抗血小板薬を使用	31 (22.0%)	17 (22.1%)	14 (22.2%)
手術後の虚血発作再発例にのみ使用	32 (22.7%)	19 (24.7%)	13 (20.6%)

診療症例数が不明な1診療科は、診療症例数の多寡による比較からは除外した。

表3 無症候性もやもや病に対する抗血小板療法の方針

回答（複数回答可）	診療科数（%）		
	全ての診療科 (n = 325)	診療症例数の少ない 診療科 (n = 203)	診療症例数の多い 診療科 (n = 118)
抗血小板薬は原則使用しない ($p < 0.05$)	256 (78.8%)	149 (73.4%)	104 (88.1%)
脳出血痕・脳微小出血があれば使用しない	23 (7.1%)	21 (10.3%)	2 (1.7%)
虚血と出血のリスクに応じて検討	69 (21.2%)	48 (23.5%)	17 (14.4%)
患者年齢によって検討	5 (1.5%)	5 (2.5)	0 (0%)
抗血小板薬を原則使用する	8 (2.5%)	7 (3.4%)	1 (0.8%)

診療症例数が不明な4診療科は、診療症例数の多寡による比較からは除外した。

表4 もやもや病における抗血小板薬の選択

回答（複数回答可）	診療科数（%）		
	全ての診療科 (n = 312)	診療症例数の少ない 診療科 (n = 192)	診療症例数の多い 診療科 (n = 115)
アスピリン	238 (76.3%)	142 (74.0%)	93 (80.9%)
シロスタゾール	203 (62.5%)	116 (56.9%)	83 (70.3%)
クロピドグレル	156 (48.0%)	93 (45.6%)	60 (50.8%)
イブジラスト（ケタス®）	21 (6.5%)	10 (4.9)	8 (6.8%)
ニセルゴリン（サアミオン®）	11 (3.4%)	7 (3.4%)	3 (2.5%)
イフェンプロジル（セロクラール®）	8 (2.5%)	7 (3.4%)	1 (0.8%)

診療症例数が不明な5診療科は、診療症例数の多寡による比較からは除外した。

いても、その方針は一定ではなく、エビデンス構築の重要性が改めて示された。

使用抗血小板薬の種類

表4に示すように、アスピリンを使用する診療科が最多であったが、次にシロスタゾールを使用する診療科が多く認められた。アスピリン、シロスタゾール、クロピドグレルの3剤で全回答の90%を占め、脳循環改善薬を使用すると回答した診療科は少なかった（有効回答数：312 重複回答あり）。これらの結果について、年間診療症例数の多い科と少ない科の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

D. 考察

本調査においては、虚血発症もやもや病に対して「抗血小板薬を原則使用する」との回答が多数を占めた。これはもやもや病ガイドラインや脳卒中治療ガイドライン2015での記載を受けたものであると考えられるが、その推奨エビデンスレベルが低いことは留意しなければならない。あくまでも本研究は実態調査であり、それが真に有効な治療であるかはさらなる検討が必要である。

無症候性もやもや病において、「抗血小板薬は原則使用しない」との回答が年間診療症例数の多い（すなわち経験の多い）診療科において、有意に多く認められたことは、重要な知見と考えられる。虚血発作とともに出血事象も起こり得るもやもや病において、また頭蓋内出血の多いアジア人においては、無症候性患者に対しての安易な抗血小板療法は慎重にならなければならないという経験則に基づいた意見と考えられる。

年間診療症例数の多寡によって診療科を2群に分け比較を行った本年度の調査においても、上述の無症候性もやもや病に対する治療方針以外は、2群間に大きな差異は認められなかった。経験の多い診療科においても、抗血小板療法の治療方針はさまざまであることが明らかになった。

E. 結論

本邦でのもやもや病における抗血小板療法に関しては、脳卒中の専門施設においても、さらにはもやもや病患者診療症例数の多い施設にお

F. 健康危険情報

分担研究者であるため、記入せず。

G. 研究発表

Oki K, Katsumata M, Izawa Y, Takahashi S, Susuki N, Houkin K; Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of Willis (Moyamoya Disease). Trends in antiplatelet therapy for the management of Moyamoya disease: Results of a nationwide survey in Japan. The 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference. Niigata, Japan, October 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

本研究において、質問票への回答に御協力いただいた日本脳卒中学会認定研修教育病院の先生方に深謝いたします。

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 遠藤英徳

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。多施設における 60 歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究（Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST）を施行している。今回はその登録状況と中間結果について報告する。

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増加傾向にある。さらに 2015 年の厚生労働省診断基準改訂により、従来は類もやもや病に分類されていた動脈硬化を伴うもやもや病患者の一部も、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で今後はさらに高齢もやもや病患者は増加をたどることが推測される。治療に関しては、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。以上を明らかにする目的で、多施設における 60 歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究（Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST）を施行しており、その中間結果について報告する。

B. 研究方法

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）を目標登録症例数 50 症例で施行している。平成 27 年 9 月 1 日より登録期間 3 年、観察期間 5 年の予定で開始した。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した。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た。

診断は MRI/MRA または脳血管撮影にて行い、発症形式、既往症、もやもや病の家族歴、日常生活自立度 (modified Rankin scale)、登録時内服薬、頭痛の有無ならびに採血データについて登録した。1年毎に MRI/MRA を施行し、患者転帰について追跡した。

主要評価項目は、全ての脳梗塞および頭蓋内出血の5年間の発生割合とした。尚、24時間以内に神経症状が消失して症候学的に TIA と考えられても、MRI (DWI)にて脳梗塞が認められれば「脳梗塞」と診断した。副次的評価項目は次のとおりである。(1) 以下の項目の5年間の発生割合； TIA、無症候性脳梗塞の出現、病期の進行(MRA で不確かな場合はDSA を実施して確認する)、無症候性出血病変の出現、全死亡。(2) 以下の周術期合併症の発生割合； 手術側の新規脳梗塞、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)、周術期合併症による ADL 低下。(3) 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) ~ の更なる発生割合。

C. 結果

平成 30 年 3 月までで 19 例の患者が登録された。年齢は 61~83 歳 (平均 67.2 歳) で男女比は 2:17 であった。発症形式は脳梗塞 2 例、TIA 7 例、脳出血 4 例、その他が 6 例であった。無症候 (頭重感のみ) にて診断された 68 歳女性の 1 例において、登録 1 年後に脳出血を認めた。その他エンドポイントに至った症例は認めなかった。

D. 考察

もやもや病は小児や若年成人に多い原因不明の脳血管障害である。2015 年の厚生労働省診断基準改訂により、従来は疑診例または類も

やもや病と診断された片側症例や動脈硬化合併症例も、脳血管撮影を行った上でもやもや病と確定診断可能となったことにより、高齢もやもや病患者は今後も増加することが予想される。しかしながら高齢もやもや病患者の自然歴については不明な点が多い。もやもや病に対する頭蓋外内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が、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についても詳細は明らかでない。これまでの 19 例の登録症例中では登録時無症候であった 1 例において、観察期間中に出血転化を認めた。今後、本研究により 60 歳以上の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。

E. 結論

多施設における 60 歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究 (Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST) の中間結果を報告した。19 例の登録があり、観察期間中に 1 例で出血転化を認めた。今後、本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。

F. 文献

平成 29 年度発表論文

- (1) 富永悌二、鈴木則宏、宮本享、小泉昭夫、黒田敏、高橋淳、藤村幹、宝金清博. もやもや病診断治療ガイドライン. 脳卒中の外科 46:1-24, 2018
- (2) Tu XK, Fujimura M, Rashad S, Mugikura S, Sakata H, Niizuma K, Tominaga T. Uneven cerebral hemodynamic change as a cause of neurological deterioration in the acute stage after direct revascularization for moyamoya disease: Cerebral hyperperfusion and remote

ischemia caused by the 'watershed shift'.
Neurosurg. Rev. 40: 507-512, 2017

- (3) Aburakawa D, Fujimura M, Niizuma K, Sakata H, Endo H, Tominaga T. Navigation-guided clipping of a de novo aneurysm associated with superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass combined with indirect pial synangiosis in a patient with moyamoya disease. **Neurosurg. Rev.** 40: 517-521, 2017
- (4) Uchida H, Endo H, Fujimura M, Endo T, Niizuma K, Tominaga T. Intra-operative hemorrhage due to hyperperfusion during direct revascularization surgery in an adult patient with moyamoya disease: a case report. **Neurosurg. Rev.** 40: 679-684, 2017
- (5) Sato-Maeda M, Fujimura M, Rashad S, Morita-Fujimura Y, Niizuma K, Sakata H, Ikawa S, Tominaga T. Transient global cerebral ischemia induces RNF213, a moyamoya disease susceptibility gene, in vulnerable neurons of the rat hippocampus CA1 sub-region and ischemic cortex. **J. Stroke Cerebrovasc. Dis.** 26: 1904-1911, 2017
- (6) Fujimura M, Fujimura T, Kakizaki A, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tomata Y, Aiba S, Tominaga T. Increased serum production of soluble CD163 and CXCL5 in patients with moyamoya disease: Involvement of intrinsic immune reaction in its pathogenesis. **Brain Res.** 1679: 39-44, 2018
- (7) Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Tominaga T, Miyamoto S. Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya trial. **J. Neurosurg.** (in press)

- (8) 藤村幹、遠藤英徳、新妻邦泰、富永悌二. 出血発症もやもや病の治療戦略. 脳神経外科ジャーナル 26: 112-116, 2017
- (9) 藤村幹、富永悌二. 脳血管疾患 もやもや病 治療 日本臨床 75: 699-701, 2017
- (10) 藤村幹、富永悌二. もやもや病に対する血行再建術：術式選択と周術期管理の現状と課題. 脳卒中の外科（出版中）

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 29 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 6 年目を迎えた。本研究は無症候性もやもや病の予後を改善するための方策を明らかにすることを目的としており、4 年間に登録された 109 例を注意深く経過観察中である。

A. 研究目的

近年の非侵襲的画像診断法の普及にともなう、もやもや病が発症以前に発見される機会は確実に増加している。しかしながら、その治療方針は未だに確立されておらず、各施設によって異なるのが現状である。当研究班では過去に、無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする目的で観察型の多施設共同研究を実施した。その結果、集積された 40 例の無症候性もやもや病では、40%で脳循環動態の異常が、20%で脳梗塞が存在していること、加齢とともに病期が進行すること、平均 43.7 ヶ月間の経過観察期間中、年間 3.2%の脳卒中の発症リスクがあること、脳循環動態の異常が脳梗塞発症と密接に関連していること、約 20%で病期の進行や脳梗塞の新たな出現が認められることが判明した[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、脳血行再建術が実施された無症候性もやもや病 6 例は経過観察期間中、脳血管イベントをきたさなかったことも明らかとなったが、症例数が少ないため、その効果に

関しては明らかにはできなかった[1]。一方で、ごく最近、経過観察期間中に病期が進行して脳循環動態が悪化した無症候性もやもや病 2 例に対して、STA-MCA バイパスを含む脳血行再建術を実施したところ、脳血管イベントの発生を予防することができたとの報告もなされている[2]。以上の経緯から、本年度は無症候性もやもや病の予後をさらに改善することを目的として、新たな介入型の多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリー (Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE)を計画・立案した[3, 4]。

B. 研究方法

本研究は前方視的な非介入型の多施設共同研究である。本研究が開始された当初の主任研究者は橋本信夫(国立循環器病研究センター理事長・総長)で、平成 27 年度からは宝金清博(北海道大学脳神経外科)に引き継がれている。平成 24 年 1 月以降、参加施設で新たに確定診断がなされた無症候性もやもや病を、インフォームド・コンセントを得た上で悉皆的に登録する。4 年間にわたって 200 例の症例を目標に登録を行ない、5 年間の経過観察を行なう予定で

ある。各症例の臨床データ、神経放射線学的データ(DSA, MRI/MRA, PET/SPECT)を電子データとして中央委員会に集積する。12 ヶ月ごとに参加施設において脳血管イベントの有無、MRI/MRA による画像評価を繰り返す。本研究における主要評価項目は「全ての脳梗塞および頭蓋内出血の5年間の発生割合」である。副次的評価項目としては、

1) 以下の項目の5年間の発生割合

TIA

無症候性脳梗塞の出現

病期の進行

無症候性出血病変の出現

全死亡

2) 追跡期間中の、全ての脳梗塞および頭蓋内出血および上記①～⑤のさらなる発生割合

参加施設は、北海道大学、中村記念病院、岩手医科大学、東北大学、東京女子医科大学、慶応義塾大学、東京歯科大学市川総合大学、東京医科歯科大学、千葉県循環器病センター、北里大学、名古屋市立大学、福井大学、京都大学、国立循環器病研究センター、大阪大学、長崎大学、東京大学、岡山大学、富山大学、九州大学である。

C. 研究結果

平成24年1月1日～平成27年12月31日の4年間に、全国の参加施設から計109例の登録がなされた。これまでに6例が頭蓋内出血をきたしたほか、10例が一過性脳虚血発作、2例が無症候性の病期進行を経験している。暫定的な脳卒中の年間発生リスクは1.6%、脳卒中+一過性脳虚血発作の年間発生リスクは4.2%である。

D. 考察

本研究によって無症候性もやもや病の自然経過が明らかになるとともに、将来、無症候性

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

E. 結論

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

F. 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

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。

RNF213 遺伝子がもやもや病の発症と関連することが報告されたが、その臨床における意義は不明な点が残されている。遺伝子多型ともやもや病の進展との関連を明らかにするために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。これまでに 133 例が登録され、詳細な解析を進めている。

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性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

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

定量画像解析

)関心領域による評価(施設解析のみ)

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

血行力学的脳虚血の判定基準:

Stage 0 : 脳循環予備能: > 30%

Stage I : 脳循環予備能: 10% < ,

30% あるいは脳循環予備能:

10%、かつ安静時脳血流量: > 正常平均値の 80%

Stage II : 脳循環予備能: 10%、

かつ安静時脳血流量: 正常平均値の 80%

脳循環予備能: [(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

MRI 画像撮像規定に合致しているかを確認する。

モヤモヤ病の診断基準に合致するかを確認する。可能であれば脳血管撮影データも参照する。

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

大きな器質的病変 (1 皮質動脈枝支配領域以上の病変や奇形、腫瘍など) の評価。

脳ドックのガイドライン 2008 の基準に従い、虚血性病変を側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) を 0 - 4 段階で評価する。

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

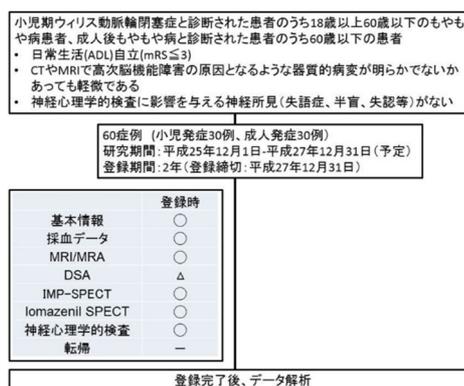
検査バッテリーの所要時間

	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 (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。



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

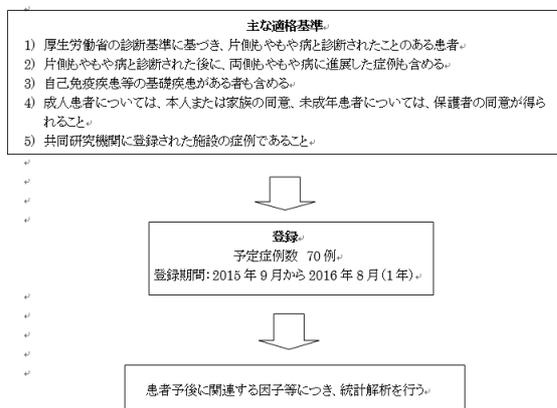
- 両側もやもや病への進行

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）

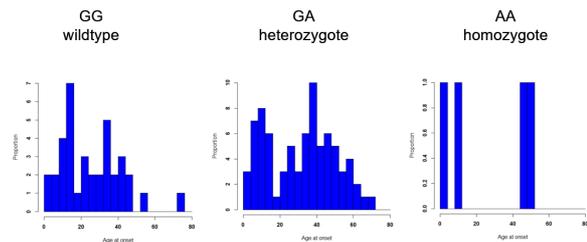
3.3. 画像・イベント評価

- 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 12 月 31 日で登録が終了し、36 症例の登録が行われた。現在、登録データを元に解析を行っている。また、SUPRA Japan Registry はこれまでに 133 例が登録され、予備的な統計学的解析を進めている。症例登録が完了次第、詳細な検討を進める予定である。現時点での解析では、年齢分布は遺伝子型によらず 2 峰性を示した。



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、遺伝因子を含めたり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、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) が進行中で、遺伝因子の臨床的意義が明らかになると期待される。

F. 文献

- 1) Matsuda Y, Mineharu Y, Kimura M, Takagi Y, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Uchihashi Y, Funaki T, Miyamoto S, Koizumi A; RNF213 p.R4810K Variant and Intracranial Arterial Stenosis or Occlusion in Relatives of Patients with Moyamoya Disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Aug;26(8):1841-1847
- 2) Araki Y, Takagi Y, Mineharu Y, Kobayashi H, Miyamoto S, Wakabayashi T; Rapid contralateral progression of focal cerebral arteriopathy distinguished from RNF213-related moyamoya disease and fibromuscular dysplasia. Childs Nerv Syst. 2017 Aug;33(8):1405-1409.

- 3) Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y, Zhao L, Kobayashi H, Harada KH, Takenaka K, Funaki T, Yokota M, Matsubara T, Yamamoto K, Izawa H, Kimura T, Miyamoto S, Koizumi A; Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. *PLoS One*. 2017 Apr 17;12(4):e0175649
- 4) Morimoto T, Mineharu Y, Kobayashi H, Harada KH, Funaki T, Takagi Y, Sakai N, Miyamoto S, Koizumi A; Significant Association of the RNF213 p.R4810K Polymorphism with Quasi-Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Nov;25(11):2632-2636.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

- 13) 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
- 14) 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

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

出血型もやもや病に関する RCT である JAM trial の追加解析では、後方出血およびその代表的責任血管である choroidal anastomosis の重要性が示唆されてきた。これを踏まえて、保存的治療群の縦断解析が行われ、choroidal anastomosis の発達が再出血の独立予測因子であることが明らかとなった。また、JAM Trial 登録症例と虚血発症例を比較した case control study でも、choroidal anastomosis が出血発症に強く関連する要因であることが判明した。choroidal anastomosis は、もやもや病における出血要因として非常に重要であり、今後さらなる追加解析が求められる。

A. 研究目的

出血発症もやもや病において、choroidal anastomosis が再出血の予測因子かどうかを検証する。また、出血発症例と虚血発症例の脳血管構築の差異を明らかにする。

【研究の背景】

JAM Trial は、出血型もやもや病に対する直接バイパス術の再出血予防効果を検証する多施設共同 randomized controlled trial として実施された（2001～2013 年）。登録基準を満たす 80 例が内科治療群および外科治療群に割付けられ、5 年間観察された。統計学的に境界域ではあるものの、全有害事象（primary endpoint）再出血発作（secondary endpoint）いずれにおいても、直接バイパスの再出血予防効果が強く示唆された⁽¹⁾。

JAM Trial では出血部位の偏りを排除する目的で、前方出血群、後方出血群の各々において内科治療 - 外科治療への無作為割付けを採用した（stratified randomization）。出血部位に基づいた prespecified subgroup analysis の結果、後方出血は前方出血に比べ自然予後不良かつ、直接バイパスの再出血予防

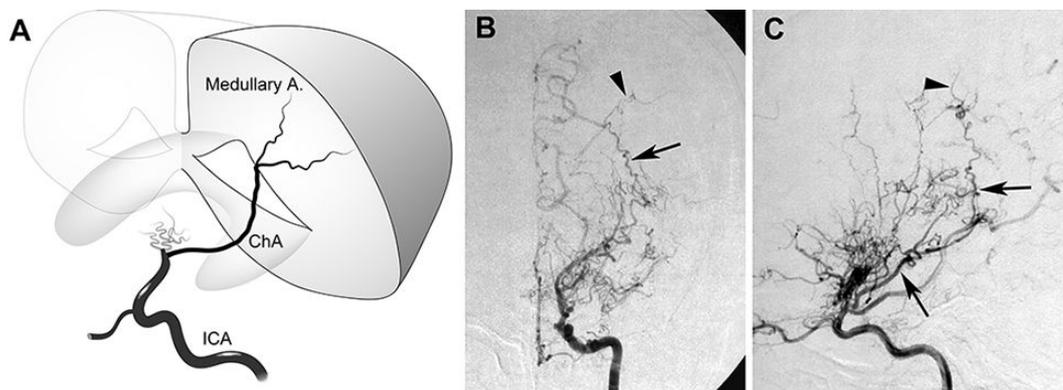
効果の高いサブグループであることが明らかとなった（交互作用検定 $p=0.013$ ）⁽²⁾。

ハイリスクである後方出血に関わる脳血管撮影上の要因を調べるため、JAM Trial Group では、本症の側副路を 3 型（lenticulostriate, thalamic, choroidal）に分類する基準を確立し（JAM angiographic definition of collateral）、登録時脳血管撮影で認められた各側副路と出血部位との関連を解析した。多変量解析の結果、choroidal anastomosis（OR 2.66 [95%CI 1.00-7.07]）と、PCA involvement（OR 2.92 [95%CI 1.01-8.46]）が、後方出血と有意に関連していた⁽³⁾。すなわち、choroidal anastomosis は、ハイリスク後方出血の責任血管である可能性が示唆された。

B. 研究 1: 方法・結果

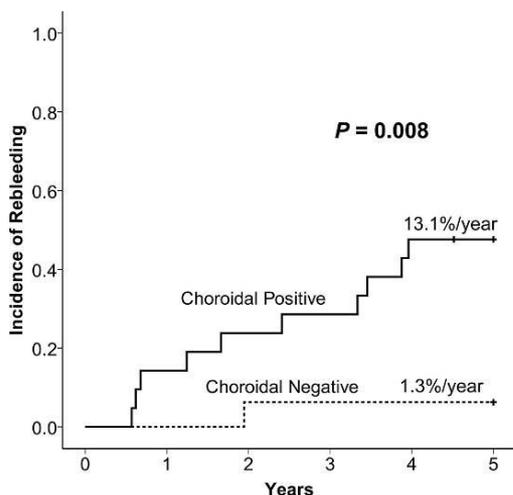
【方法】JAM Trial 保存的治療群 38 例のうち、登録時脳血管撮影が失われた 1 例を除く 37 例を対象としたコホート解析を行った⁽⁴⁾。主たる要因を choroidal anastomosis 陽性（左右いずれかの半球に choroidal anastomosis を有する）と定義し（図 1）アウトカムを JAM Trial の副次エンドポイントである再出血発作とした。

図 1: Choroidal anastomosis(A)とその代表的脳血管撮影所見(B,C)



交絡因子として年齢・高血圧・PCA involvement を想定し、これらで調整した多変量解析を、Cox 比例ハザード法を用いて行った。
【結果】 choroidal anastomosis は 37 例中 21 例 (56.8%) で陽性であり、choroidal anastomosis 陽性・陰性群の間に、有意なベースライン要因の差異は認められなかった。Kaplan-Meier 法では choroidal 陽性群で有意に再出血率が高い (13.1%/年 vs 1.3%/年、 $p=0.008$) ことが明らかとなった (図 2)。

図 2: Kaplan-Meier 曲線



年齢・高血圧・PCA involvement で調整を行った多変量解析 (脳血管撮影画像が失われた 1 例を含めた sensitivity analysis も同時に施行) の結果 (表 1) でも、choroidal anastomosis は再出血に関わる有意な要因であった (HR 11.10 [95%CI 1.37-89.91]) (4)。

表 1. 多変量解析結果

Analysis	Crude		Multivariate Adjustment*	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Choroidal anastomosis (primary analysis)†				
Negative	1.00	Reference	1.00	Reference
Positive	9.66	1.23–75.60	11.10	1.37–89.91
Choroidal anastomosis (sensitivity analysis)‡				
Negative	1.00	Reference	1.00	Reference
Positive	9.10	1.16–71.59	10.82	1.33–88.35

C. 研究 2: 方法・結果

【方法】 JAM Trial に参加した 4 施設において、JAM Trial と同時期に脳血管撮影を施行された虚血発症もやもや病連続 80 例 103 症候半球を対照群として、JAM Trial に含まれる出血側を確定しえた 75 例 75 出血半球との間で、脳血管撮影の特徴を比較した (5)。

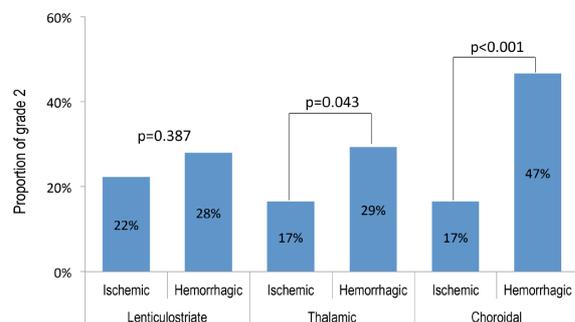
脳血管撮影における側副路の subtype は、JAM angiographic definition of collateral に従って lenticulostriate, thalamic, choroidal の 3 型に分類し (3)、画像判定委員会により半球ごとに側副路の発達を Grade 0~2 の 3 段階に判定し、Grade 2 を陽性と定義した。その他の変数として、年齢・性別を含むベースライン要因および脳血管撮影における鈴木分類・PCA involvement を測定し、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。

【結果】 出血群と虚血群の間で有意な性差は見られなかったが、平均年齢は虚血発症群で有意

に低かった (35.8才 vs 41.5才、 $p < 0.001$)。

出血群と虚血群の脳血管撮影所見の比較では、lenticulostriate type の割合には有意差がなかったが、thalamic anastomosis と choroidal anastomosis は出血群でより多く認められ、統計学的にも有意であった (図 3)。年齢・性別での調整後も、thalamic anastomosis と choroidal anastomosis は出血発症と有意に関連していた (それぞれ、OR 2.18 [95%CI 1.03-4.60], OR 4.74 [95%CI 2.31-9.72])。

図 3: 出血・虚血群の側副路の比較



PCA involvement の割合に関しては、両群間で差は認められなかったが、鈴木分類での病期進行 (Grade 4 以上) 割合は出血群で有意に多く (68.0% vs 52.4%, $p = 0.038$)。年齢・性別での調整後も、病期進行は有意に出血発症と関連していた (OR 1.95 [95%CI 1.02-3.74])⁽⁵⁾。

D. 考察

保存的治療群の縦断解析では、後方出血の代表的責任血管である choroidal anastomosis の発達が、再出血の独立予測因子であることが明らかとなった。また、出血発症例と虚血発症例では側副路の構築に明らかな差異があり、特に choroidal anastomosis は出血例を強く特徴づける所見であった。

これらの知見はいずれも、choroidal anastomosis が出血リスクの高い dangerous channel であるとの仮説を裏付ける結果であり、従来「もやもや血管」のみに注目してきた出血発症もやもや病の診療を大きく転換させ

る結果と思われる。また、choroidal anastomosis は血行再建術により treatable な要因であることから、この知見が患者の予後の更なる改善につながることを期待される。

一方、従来外科的治療の適応ではない無症候例や軽症虚血例において、choroidal anastomosis が新規出血の要因となりうるかどうかは明らかとなっていない。この clinical question に対する研究として、現在 JAM Trial 症例に含まれる非出血半球の解析が現在行われているが、他の多施設共同研究と協力して研究を推進していくことも今後重要になると考えられる。

また、JAM Trial では、登録時に全例で安静時およびアセタゾラミド負荷 SPECT が行われており、血行力学的重症度によるサブグループ解析も現在進行中である。

E. 結論

choroidal anastomosis は出血発症もやもや病における再出血の独立予測因子であり、本症特有の側副路の中でも特に脆弱性の高い dangerous channel である可能性が示唆される。

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. 45:1415-21, 2014

(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. 47(1):37-43,2016

(3)Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 128:777-784, 2018

(4) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. High rebleeding risk associated with choroidal collateral vessels in hemorrhagic moyamoya disease: analysis of a nonsurgical cohort in the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 2018 [epub ahead of print ; DOI: 10.3171/2017.9.jns17576]

(5) Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Teiji Tominaga, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 2018 (*in press*)

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y,

Miyamoto S; JAM Trial Investigators. High rebleeding risk associated with choroidal collateral vessels in hemorrhagic moyamoya disease: analysis of a nonsurgical cohort in the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 2018 [epub ahead of print ; DOI: 10.3171/2017.9.jns17576]

(2) Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Teiji Tominaga, Miyamoto S; JAM Trial Investigators.

Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg (*in press*)

2. 学会発表

高橋 淳.

もやもや病における頭蓋内出血の原因解明と出血防止のための戦略

第47回日本脳卒中の外科学会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[JAM Trial 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

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 遺伝子はもやもや病感受性遺伝子として同定されたが、遺伝子機能は大部分が未解明である。本年度は、*RNF213* が脳虚血応答に果たす役割を検討する目的で、*Rnf213* ノックアウト（KO）および *Rnf213* 変異体血管内皮特異的トランスジェニック（EC-Tg）マウスを用いて、両側総頸動脈狭窄（BCAS）による脳低灌流モデルを作製した。BCAS 術後 28 日の観察期間中に、KO マウスは 37.5%（3/8 匹）が死亡したのに対し、EC-Tg および野生型（WT）マウスに死亡は認めなかった。脳イメージングによる血流量測定により、術後 7 日後には KO マウス、術後 28 日後では KO および EC-Tg マウスにおいて脳血流量が WT マウスと比較して有意に低かった。さらに、病理組織学的検討により 28 日後時点の KO および EC-Tg マウス脳で angiogenesis が抑制されていることが明らかとなった。以上より、*RNF213* が脳血流の維持に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

A. 研究目的

RNF213 遺伝子はもやもや病の感受性遺伝子として同定され、p.R4810K 多型が東アジアにおいて疾患と非常に強い相関を示すことが証明されているが、遺伝子機能の大部分は未解明である。現在まで *in vivo* 実験により、*Rnf213* 変異体（ヒト p.R4810K に相当）血管内皮特異的トランスジェニック（EC-Tg）マウスにおける脳低酸素下での angiogenesis 低下、*Rnf213* ノックアウト（KO）における総頸動脈結紮下での血管リモデリング変化の抑制が報告されている。本研究では、angiogenesis および血管リモデリングが脳虚血への代償機構として機能する点に着目し、遺伝子改変マウスで脳低灌流モデルを作製して脳血流および脳血管変化を解析することで、*RNF213* が脳低灌流応答に果たす役割の検討を行った。

B. 研究方法

EC-Tg、KO および野生型（WT）の 3 群について 8-10 週齢のマウスを実験に用いた。脳低灌流モデルは 0.18 mm コイルを用いた両側総頸動脈狭窄（BCAS）法により作成し、術後 28 日間の観察を行った。脳血流測定は術前、7 日後、28 日後の時点で arterial spin-labelling MR イメージングで行い、また T2 強調画像、拡散強調画像、MRA 画像の撮影も行った。イメージング後には屠殺して脳組織標本作製し、Glut1 免疫染色による脳毛細血管数の評価を行った。統計的検定は、Kaplan–Meier 法による生存解析においてはログランク検定で、その他の項目については one-way ANOVA 後に Tukey 法による *post hoc test* で行った。

C. 研究結果

BCAS 術後に EC-Tg (8 匹) および WT (15 匹) マウスではすべてのマウスが観察期間中生存したのに対し、KO マウスでは 8 匹中 3 匹がそれぞれ術後 1, 8, 11 日に死亡し、Kaplan–Meier 解析により KO と WT マウスの間に有意な差が示された ($p=0.033$)。さらに術後 11 日で死亡した KO マウスについては術後 7 日で行われた MR イメージングにより脳梗塞が認められた。

BCAS 術前の脳血流量は KO、EC-Tg、WT マウス間で差がなかったのに対し、術後 7 日では KO マウスの脳血流量が顕著に減少し、WT マウスおよび EC-Tg マウスに比べて有意な低下を示した (図)。さらに術後 28 日では WT マウスと比較して KO および EC-Tg の血流量の回復が十分でなく、有意差が認められた (図)。MRA による検討では、術後 7 日の前方循環でのシグナル低下と 28 日の部分的なシグナル強度の回復を認めたが、KO、EC-Tg、WT マウス間での差はなかった。また明確な脳血管狭窄やもやもや血管の形成は観察されなかった。

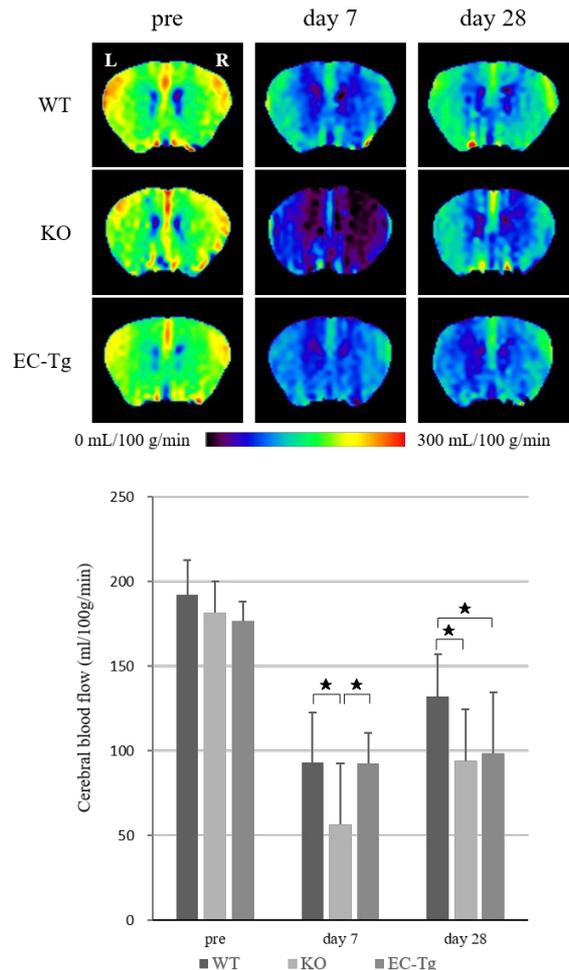
Glut1 免疫染色による脳毛細血管の評価を行った結果、術後 28 日時点で KO および EC-Tg マウスの脳毛細血管数は WT マウスより有意に低く、angiogenesis の抑制が示された。

D. 結論

本研究により、KO マウスが脳低還流後早期に高度な脳血流低下を示すことが証明され、脳梗塞発生・生存率低下につながると推測される。それに対し、脳低還流後の後期では KO のみならず EC-Tg マウスにおいても脳血流量の回復が阻害され、これには angiogenesis 抑制が関与すると考えられる。以上より、*RNF213* が脳血流の維持に重要な役割を果たすことが示唆された。

脳虚血への代償的応答として、早期には arteriogenesis (側副血管の拡張とリモデリング)

が、後期には angiogenesis が主たる役割を果たすことが知られている。したがって、*RNF213* 欠損は arteriogenesis と angiogenesis に、*RNF213* 変異体発現は angiogenesis に影響する可能性がある。



図：BCAS術後マウスの脳血流量経時変化

(上) KO、EC-TgおよびWTマウスの代表的な冠状面血流量イメージング画像 (arterial spin-labelling 法)
(下) 大脳皮質領域での血流量定量化データ

★ $p < 0.05$ one-way ANOVA with Tukey's post hoc test

E. 文献

富永 悌二, 鈴木 則宏, 宮本 享, 小泉 昭夫, 黒田 敏, 高橋 淳, 藤村 幹, 寶金 清博. もやもや病 (ウイルス動脈輪閉塞症) 診断・治療ガイドライン (改訂版). 脳卒中の外科, 46(1): 1-24, 2018

Morimoto T, Enmi J, Hattori Y, Iguchi S, Saito S, Harada KH, Okuda H, Mineharu Y, Takagi Y, Youssefian S, Iida H, Miyamoto S, Ihara M,

Kobayashi H, Koizumi A. Dysregulation of RNF213 promotes cerebral hypoperfusion. *Sci Rep.*;8(1):3607, 2018

Matsuda Y, Mineharu Y, Kimura M, Takagi Y, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Uchihashi Y, Funaki T, Miyamoto S, Koizumi A. RNF213 p.R4810K Variant and Intracranial Arterial Stenosis or Occlusion in Relatives of Patients with Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*, 26(8):1841-1847, 2017

Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y, Zhao L, Kobayashi H, Harada KH, Takenaka K, Funaki T, Yokota M, Matsubara T, Yamamoto K, Izawa H, Kimura T, Miyamoto S, Koizumi A. Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. *PLoS One.*, 12(4):e0175649, 2017

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（患者家族を含む）の構築を行った。昨年度に作成した統一的な収集項目の再検討結果及び情報収集に使用するシステムの運用の検討結果を元に、北海道大学病院内でのシステム運用を開始した。今後、運用範囲を北海道大学病院以外の施設にも広げる予定である。

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（患者家族を含む）を構築する。

トサイトでの確認作業を経て、問題ないことを確認した上で、北海道大学病院内で本番システムを2017年8月より稼働した。現時点で問題なく稼働中である。

B. 研究方法

新規レジストリー構築に際し、昨年度に作成した統一的な収集項目の再検討結果を元に、必要な収集項目をレジストリーに組み込んだ。また、情報収集に使用するシステムの運用に関する検討結果を元に、研究者に理解しやすいデザインとした。

D. 結論

北海道大学病院内にて本番システムを稼働した。今後、運用範囲を北海道大学病院以外の施設に広げる予定である。

C. 研究結果

収集項目について、必要な収集項目を適切な形でシステムに組み込んだ。また、運用に関する事項である患者追跡に関する対応について、企業にEDCのカスタマイズを依頼し組み込んだ。その後、テストサイトを立ち上げ、研究者が実際にデータ入力を行うことで、システムの使用感やデザインについて検討した。特に問題は生じなかったが、その検討結果を踏まえ細かな微修正を行った。テス

研究成果刊行一覧

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
富永悌二, 鈴木則宏, 宮本享, 小泉昭夫, 黒田敏, 高橋淳, 藤村幹, 寶金清博	もやもや病(ウイルス動脈輪閉塞症)診断・治療ガイドライン(改訂版)	脳卒中の外科	46	1-24	2018
Morimoto T, Enmi J, Hattori Y, Iguchi S, Saito S, Harada KH, Okuda H, Mineharu Y.	Dysregulation of RNF213 promotes cerebral hypoperfusion.	<i>Sci Rep.</i>	8	3607	2018
Matsuda Y, Mineharu Y, Kimura M, Takagi Y, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Uchihashi Y, Funaki T, Morimoto S	RNF213 p.R4810K Variant and Intracranial Arterial Stenosis or Occlusion in Relatives of Patients with Moyamoya Disease.	<i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i>	26	1841-1847	2017
Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y.	Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease	<i>PLoS One.</i>	12	e0175649	2017
Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y.	Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of Japan Adult Moyamoya Trial.	<i>J Neurosurg</i>	128	777-784	2018
Kuroda S	Strategy and tactics of bypass surgery for moyamoya disease.	<i>Acta Neurochir (Wien)</i>	159	1495-1496	2017
Yamamoto S, Kuroda S	Long-term effects of surgical revascularization on silent microbleeds in adult moyamoya disease.	<i>Surg Neurol Int</i>	8	99	2017

Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Houkin K, Czabanka M, Vajkoczy P, Kuroda S	Validity of Berlin grading system to stratify for onset and perioperative complications in adult moyamoya disease.	<i>Neurosurgery</i>	81	986-991	2017
Kashiwazaki D, Uchino H, Kuroda S	Downregulation of apolipoprotein-E (ApoE) and ApoJ in moyamoya disease - A proteome analysis of cerebrospinal fluid.	<i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i>	26	2981-2987	2017
Kazumata K, Kamiyama H, Saito H, Maruichi K, Ito M, Uchino H, Nakayama N, Kuroda S.	Direct anastomosis using occipital artery for additional revascularization in moyamoya disease after combined superficial temporal artery-middle	<i>Oper Neurosurg (Hagerstown)</i>	13	213-223	2017
Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y.	High rebleeding risk associated with choroidal collaterals – Analysis of nonsurgical cohort in Japan Adult Moyamoya Trial.	<i>J Neurosurg</i>	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2018
Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J	Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults	<i>Nat Rev Neurol</i>	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2018
Yamamoto S, Hori S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S	Longitudinal anterior to posterior shift of collateral channels in moyamoya disease – An implication for its hemorrhagic onset.	<i>J Neurosurg</i>	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2018
Tu XK, Fujimura M, Rashad S, Mugikura S, Sakata H, Niizuma K, Tominaga T	Uneven cerebral hemodynamic change as a cause of neurological deterioration in the acute stage after direct revascularization for moyamoya disease:	<i>Neurosurg Rev</i>	40	507-512	2017

Aburakawa D, Fujimura M, Niizuma K, Sakata H, Endo H, Tominaga T	Navigation-guided clipping of a de novo aneurysm associated with superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass combined with indirect pial	<i>Neurosurg Rev</i>	40	517-521	2017
Uchida H, Endo H, Fujimura M, Endo T, Niizuma K, Tominaga T	Intra-operative hemorrhage due to hyperperfusion during direct revascularization surgery in an adult patient with moyamoya disease: a case report.	<i>Neurosurg Rev</i>	40	679-684	2017
Sato-Maeda M, Fujimura M, Rashad S, Morita-Fujimura Y, Niizuma K, Sakata H, Ikawa S, Tominaga T	Transient global cerebral ischemia induces RNF213, a moyamoya disease susceptibility gene, in vulnerable neurons of the rat hippocampus CA1	<i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i>	26	1904-1911	2017
Fujimura M, Fujimura T, Kakizaki A, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tomata Y, Aiba S, Tominaga T	Increased serum production of soluble CD163 and CXCL5 in patients with moyamoya disease: Involvement of intrinsic immune reaction in its pathogenesis.	<i>Brain Res</i>	1679	39-44	2018
Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Tominaga T.	Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya	<i>J Neurosurg</i>	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2018
藤村幹、遠藤英徳、新妻邦泰、富永悌二	出血発症もやもや病の治療戦略.	脳神経外科ジャーナル	26	112-116	2017
藤村幹、富永悌二	脳血管疾患 もやもや病 治療	日本臨床	75	699-701	2017

藤村幹、富永悌二	もやもや病に対する血行再建術：術式選択と周術期管理の現状と課題.	脳卒中の外科	出版中	出版中	出版中
Kazumata K, Uchino H, Tokairin K, Ito M, Shiga T, Osanai T, Kawabori M	Cerebral Hyperperfusion Syndrome After Revascularization Surgery in Moyamoya Disease: Region-Symptom Mapping and Estimating	<i>World Neurosurg</i>	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2018
Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Houkin K	Novel insights into symptomatology of moyamoya disease in pediatric patients: survey of symptoms suggestive of orthostatic intolerance.	<i>J Neurosurg Pediatr</i>	20	485-488	2017
Kazumata K, Tha KK, Uchino H, Ito M, Nakayama N, Abumiya T.	Mapping altered brain connectivity and its clinical associations in adult moyamoya disease: A resting-state functional MRI study.	<i>PLoS One</i>	12	e0182759	2017
Uchino H, Kim JH, 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.	<i>Neurosurgery</i>	80	201-209	2017
Kazumata K, Ito M, Uchino H, Nishihara H, Houkin K	Proposal for a Prospective Registry for Moyamoya Disease in Japan.	<i>Neurol Med Chir (Tokyo)</i>	57	66-72	2017

著書 なし