

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

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

平成29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 宮本 享

令和2（2020）年 5月

## 目 次

I . 総合研究報告	
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 -----	1
宮本 享	
（資料1）もやもや病診断治療ガイドライン	
（資料2）＜診断基準＞厚生労働省もやもや病研究班・改定案	
（資料3）もやもや病レジストリ	
II . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	88

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

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 宮本享 京都大学・医学研究科・教授

**研究要旨**

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）は日本人が疾患概念を構築した脳血管形成不全を呈する原因不明の稀少疾患である。本研究では、国内よりもやもや病の臨床、基礎研究分野に精通する研究者からなる組織を編成し、もやもや病診断基準・重症度基準・診療ガイドラインの適正化と関連学会における承認、疾患レジストリ構築、診療の質の向上を目指す難治性疾患実用化研究事業と連携した多施設共同研究の取りまとめ及び支援を行った。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おり、今後も本研究班を中心として国内で創出された新たなエビデンスを医療行政に反映させていくとともに、国際的な情報発信を行っていく。

**研究分担者**

富永悌二 東北大学・医学系研究科・教授  
鈴木則宏 慶應義塾大学・医学部・教授  
(2017.4.1～2018.3.31)  
中原 仁 慶應義塾大学・医学部・教授  
(2018.4.1～.4.1)  
黒田 敏 富山大学・医学薬学研究部・教授  
小泉昭夫 京都大学・医学研究科・名誉教授  
高橋 淳 国立循環器病研究センター・脳神経  
外科・部長  
實金清博 北海道大学・北海道大学病院・客員  
教授  
(2017.4.1～2019.3.31 主任研究者)  
(2019.4.1～分担研究者)  
佐藤典宏 北海道大学・北海道大学病院・教授  
中山若樹 北海道大学・北海道大学病院・講師  
(2017.4.1～2017.6.30)  
数又 研 北海道大学・北海道大学病院・講師  
(2017.7.1～)

**A. 研究目的**

もやもや病は日本人が疾患概念を構築した脳血管形成不全を呈する稀少疾患である。本邦では脳神経外科医が主体となり診療を行っている。旧特定疾患ウイルス動脈輪閉塞症研究班の時代から、本研究班を基盤として、多数のもやもや病基礎、臨床研究が行われてきた。平成

28年度までの3年間では、臨床個人調査票の修正、疾患概要の修正等を行った。新診断基準の改定と、補助金制度の変更に伴い重症度基準の策定を行った。本研究では、(1)診断基準、重症度基準、ガイドラインの改訂と関連学会での承認、(2)疾患レジストリの構築、(3)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、診療に関する科学的根拠の集積を目的とする多施設共同臨床研究、実用化研究との連携と支援を大きな三つの目的とした。

**B. 研究方法**

もやもや病(ウイルス動脈輪閉塞症)の診断、治療に関する政策研究課題を達成するため、重点課題と複数の多施設共同研究支援を効率的に実施、総括するために、3年間で11度の班員全体会議を開催した。そのほかに、各作業グループを組織し、その活動を総括支援した。

(倫理面への配慮)

本研究は研究の総括支援なので、それ自体に倫理面での問題はない。個々の多施設共同研究

[テキストを入力]

においては、我が国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成29年2月28日一部改正)及びヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成29年2月28日一部改正)に則り、研究計画の作成及び承認取得の下、各施設に設置された倫理委員会の承認を得て実施している。個人情報保護に関しては、個人情報保護法に基づき、当該研究に関わる個人情報の安全管理が図られるように必要かつ適切な管理を行った。

### C. 結果

平成29年度からの3年間で取り組んだ上述の重点課題[1]診断基準、重症度基準、ガイドラインの改訂と関連学会での承認、[2]疾患レジストリの構築、[3]診療に関する科学的根拠の集積を目的とする多施設共同臨床研究、実用化研究との連携と支援、それぞれについて、以下に述べる通り研究の進展が見られた。

[1] 診断基準、重症度基準、ガイドラインの改訂と関連学会での承認

もやもや病診療ガイドラインは平成29年度に改訂作業が完了し(参考資料1)、日本脳卒中学会及び日本脳卒中の外科学会理事会において承認されるとともに、日本脳卒中の外科学会誌に掲載された。平成30年度は、5th International Moyamoya Meeting(韓国)において、本研究班班員が成果発表を行い、本邦発のもやもや病診断基準を国際的なものとして認知させる学術広報活動に取り組んだ。令和元年度は、診断基準を改訂し(参考資料2)、各関連学会での承認を受けるために、学会に提出した。

[2] 疾患レジストリの構築

もやもや病々期の進行や、脳卒中をはじめとする臨床イベントの発生に関する前向き登録データを研究班で一次利用し、本研究班の研究

目的達成に資することを主たる目的として疾患レジストリの構築を推進した。平成29年度には、AMED・難治性疾患実用化研究事業の支援を受けて、臨床情報のweb登録システム(疾患レジストリ)が完成し(参考資料3)、各研究機関の生体試料バンキングと連携して登録事業を推進するための準備が行われた。平成30年度から令和元年度にかけて、127症例の登録を行った。

[3] 診療に関する科学的根拠の集積を目的とする多施設共同臨床研究、実用化研究との連携と支援

AMED「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」と連携して以下の多施設共同臨床研究の支援を行った。

1. 無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究(AMORE)

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、平成24年1月1日~平成27年12月31日の期間に109症例を集積し脳卒中イベントの発生率を観察中である。令和元年度は、本研究の8年目を迎え、計画通り、登録された109例を注意深く経過観察中で、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。

2. 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

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。そのデータ解析により、帯状回における著明なIMZの集積低下と前頭葉機能の相関が明らかになった。

3. 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(SUPRA Japan Registry)

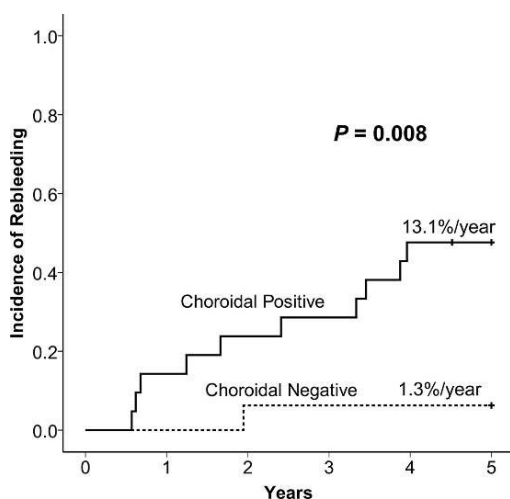
[テキストを入力]

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 RNF213 遺伝子多型の相関を解析した。昨年度までに 133 例が登録され、今年度はデータ解析を行った。その結果、片側もやもや病においては、約 4 分の 1 の症例が対側進行を示し、RNF213 遺伝子の R4810K 変異が対側進行と有意に関わっていることを示した。

#### 4. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

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 ; JAM trial) では、出血に關与する画像診断マーカーを明らかにし、リスク層別化解析を行った。その結果、choroidal anastomosis 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 1)。

図 1 choroidal anastomosis 陽性群の出血リスク (Kaplan-Meier 法)



また、非出血半球解析により、choroidal anastomosis 陽性半球でその後の出血率が有意に高い (5.8%/年 vs 0%/年、 $p=0.017$ ) こと

が明らかとなった。この結果は、虚血性もしくは無症候性のもやもや病の出血一次予防につながる知見である。また、血行力学的重症度によりバイパス術の再出血予防効果が異なる(手術効果が高い)傾向があること ( $p=0.056$ ) も報告した。さらに AMORE 研究との協力により、虚血型や無症候型と出血型との血管撮影所見の比較研究も行われた。

#### 5. 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)

高齢者のもやもや病患者 (60 歳以上) の自然歴、治療合併症を検討する MODEST 研究を行い、令和元年 8 月 31 日までに 51 例の患者が登録され、登録を終了した。現在、経過観察中で、これまで 2 例で出血転化を認めた。

#### 6. もやもや病における抗血小板療法

平成 29 年度に、本邦におけるもやもや病での抗血小板薬の使用実態調査の結果を報告した。平成 30 年度および令和元年度は、現在までに報告されている、もやもや病での抗血小板療法の使用実態や効果についての記載がなされた論文を検索し、現時点における同治療の総括を行った。

#### 7. RNF213 遺伝子の機能解析

RNF213 遺伝子のもやもや病感受性遺伝子として同定されたが、その機能は大部分未解明である。小泉らは、RNF213 遺伝子の機能解析を行い、1) RNF213 遺伝子ノックアウトマウス及び変異マウスで脳低灌流モデルにおける脳血流量が正常マウスより低下すること、2) RNF213 p.R4810K が肺高血圧症に重要な役割を果たすこと、3) RNF213 p.R4810K がアテローム性脳梗塞のリスクを高めること 4) もやもや病でみられる RNF213 変異でアポトーシス関連分子の機能低下がみられることを示した。

#### D. 考察

もやもや病は本邦で命名された疾患で、以前より我が国が研究・臨床において世界をリードしてきた。特に最近では、JAM trail の成功を皮切りに、本研究班の構成メンバーを核とする多施設共同研究が数多く推進されており、毎年もやもや病の病態解明・予後向上につながるエビデンスが本邦から発信されている。そのため、診断基準・重症度基準・診療ガイドラインも数年おきに改訂していく必要がある。平成 29 年度から始まった本研究では、診療ガイドラインの改訂と関連諸学会での承認をまず行い、現在は診断基準の改訂と学会での承認作業を進めている。このことにより、もやもや病診療の質向上と均てん化がなされ、同疾患のさらなる予後向上につながることを期待される。またこのような診断基準や診療ガイドラインを国際標準化するための情報発信も国際学会や英文誌で積極的に行ってきた。本研究では、もやもや病の疾患レジストリの構築も行った。疾患レジストリは平成 30 年度に北海道大学で構築し、順調に登録作業が進行しているが、令和 2 年 3 月末の時点で、127 名の登録にとどまっている。参加登録施設を増やし、より悉皆性の高いレジストリとしていくためには、本研究班のみで登録を行うのではなく、学会が行っている登録事業と連携する必要がある。多施設共同研究については、JAM trial をはじめとして順調に成果を上げることができている。多施設共同研究を主導本研究班のメンバーであり、各関連学会とのつながりも深い。今後もこのフレームワークを維持して、もやもや病の病態解明や治療法開発を推進するとともに、各研究から得られた成果を政策研究に反映させやすい状況を継続させることが必要である。

#### E. 結論

もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)の診断、治療に関する平成 29 年度から 3 年間の研究班の研究成果について総括した。多施設共同研究との連携、各関連学会との連携、研究成果の誌政策医療への反映という点で、大きな成果をあげることができた。疾患レジストリについては、疾患横断的な難病プラットフォームとの連携協力や学会の登録事業との連携も模索しながら、登録症例を増やし悉皆性を高めていくことが必要である。また、従来から継続している診療エビデンスの構築を軸足として、多施設共同臨床研究からより高い成果をあげること今後継続していく。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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*. 2018 May 4:1-7. [Epub ahead of print]
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* 46: 249-253, 2018
11. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S: Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 128:777-784, 2017
12. Kuroda S: Strategy and tactics of bypass surgery for moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 159:1495-1496, 2017
13. Yamamoto S, Kuroda S: Long-term effects of surgical revascularization on silent microbleeds in adult moyamoya disease. *Surg Neurol Int* 8:99. eCollection 2017
14. 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. *Neurosurgery* 81:986-991, 2017
15. Kashiwazaki D, Uchino H, Kuroda S: Downregulation of apolipoprotein-E (ApoE) and ApoJ in moyamoya disease - A proteome analysis of cerebrospinal fluid. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26:2981-2987, 2017
16. Kazumata K, Kamiyama H, Saito H, Maruichi K, Ito M, Uchino H, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K: Direct anastomosis using occipital artery for additional revascularization in moyamoya disease after combined superficial temporal artery-middle cerebral artery and indirect bypass. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 13:213-223, 2017
17. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S on behalf of the JAM Trial Investigators: High rebleeding risk associated with choroidal collaterals – Analysis of nonsurgical cohort in Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2018 Mar 2:1-8 [Epub ahead of print]
18. Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J: Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nat Rev Neurol* 14:237-250, 2018
19. Yamamoto S, Hori S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S: Longitudinal anterior to posterior shift of collateral channels in moyamoya disease – An implication for its hemorrhagic onset. *J Neurosurg* 130(3):884-890, 2018
20. Shinya Y, Miyawaki S, Imai H, Hongo H, Ono H, Takenobu A, Nakatomi H, Teraoka A and Saito N. Genetic Analysis of RNF213 c.14576G>A in Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26:2638-2644, 2017
21. Hongo H, Miyawaki S, Imai H, Shinya Y, Hideaki O, Mori H, Nakatomi H, Kunimatsu A, Saito N. Smaller Outer Diameter of Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Associated with RNF213 c.14576G>A Variant (rs112735431). *Surg Neurol Int*. 8:104, 2017
22. Miyawaki S, Imai H, Saito N. Vascular Diseases Attributable to RNF213 Other Than Moyamoya Disease. ( ed. Koizumi A, Nagata K, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E.) *Moyamoya Disease Explored Through RNF213, Japan*; Springer, pp169-176, 2017
23. 宮脇哲、今井英明、斉藤延人. 頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝子解析研究 もやもや病関連遺伝子 RNF213 の解析. *脳循環代謝* 28: 341-345, 2017
24. 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 a Critical Threshold. *World Neurosurg*. 114:e388-e395, 2018
25. 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. *J Neurosurg Pediatr*. 20:485-488, 2017
26. 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. *PLoS One*. 12: e0182759, 2017
27. 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. *Neurosurgery*. 80:201-209, 2017

28. Kazumata K, Ito M, Uchino H, Nishihara H, Houkin K. Proposal for a Prospective Registry for Moyamoya Disease in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 57: 66-72, 2017.
29. 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: 443-449, 2017
30. Mansour A, Niizuma K, Rashad S, Sumiyoshi A, Ryoike R, Endo H, Endo T, Sato K, Kawashima R, Tominaga T. A refined model of chronic cerebral hypoperfusion resulting in cognitive impairment and a low mortality rate in rats. *J Neurosurg* 131:892-902, 2018
31. Kimiwada T, Hayashi T, Shirane R, Tominaga T. Posterior cerebral artery stenosis and posterior circulation revascularization surgery in pediatric patients with moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr* 21:632-638, 2018
32. Tashiro R, Fujimura M, Mugikura S, Niizuma K, Endo H, Endo T, Tominaga T. Paradoxical association of symptomatic local vasogenic edema with global cerebral hypoperfusion after direct revascularization surgery for adult moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27:e172-176, 2018
33. Tashiro R, Fujimura M, Endo H, Endo T, Niizuma K, Tominaga T. Biphasic development of focal cerebral hyperperfusion after revascularization surgery for adult moyamoya disease associated with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 27:3256-3260, 2018
34. Kato Y, Fujimura M, Sato K, Endo H, Tominaga T. Efficacy of Direct Revascularization Surgery for Hemorrhagic Moyamoya Syndrome As a Late Complication of Cranial Irradiation for Childhood Craniopharyngioma. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28:e46-e50, 2019
35. Oki K, Katsumata M, Izawa Y, Takahashi S, Suzuki N, Houkin K. Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of Willis (Moyamoya disease). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 27: 3605-3612, 2018
36. Mineharu Y, Takagi Y and 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, 137-150, 2017
37. Morimoto T, Enmi JI, 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*8:3607, 2018
38. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Effect of choroidal collateral vessels on de novo hemorrhage in moyamoya disease: analysis of nonhemorrhagic hemispheres in the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg*. 132:408-414, 2019
39. Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, Kamimura T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Washida K, Saito S, Takahashi A, Hirata M, Matsuda K, Mochizuki H, Chong M, Paré G, O'Donnell M, Ago T, Hata J, Ninomiya T, Dichgans M, DeBette S, Kubo M, Koizumi A, Ihara M. Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis. *Circulation*.139:295-298, 2019
40. Kobayashi H, Kabata R, Kinoshita H, Morimoto T, Ono K, Takeda M, Choi J, Okuda H, Liu W, Harada KH, Kimura T, Youssefian S, Koizumi A. Rare variants in RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease, are found in patients with pulmonary hypertension and aggravate hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Pulm Circ* 8: 2045894018778155, 2018
41. Hori S, Kashiwazaki D, Yamamoto S, Acker G, Czabanka M, Akioka N, Kuwayama N, Vajkoczy P, Kuroda S. Impact of interethnic difference of collateral angioarchitectures on prevalence of hemorrhagic stroke in moyamoya disease. *Neurosurgery* 85:134-146, 2019
42. Kamo T, Uchino H, Saito H, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S. Persistent primitive olfactory artery as novel collateral channel to anterior cerebral artery in moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*.28:392-398, 2019
43. Russin JJ, Dehdashti AR, Vajkoczy P, Kuroda S, Mao Y. Introduction. The unrealized gain of cerebral revascularization. *Neurosurg Focus*.46:E1, 2019
44. Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S. Progressive shrinkage of involved arteries in parallel to disease progression in moyamoya disease. *World Neurosurg*.122: e253-e261, 2019
45. Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S. Stenosis severity-dependent shrinkage of posterior cerebral artery in moyamoya disease. *World Neurosurg*. 126:e661-e670,2019
46. Uchino H, Kashiwazaki D, Akioka N, Koh M, Kuwayama N, Houkin K, Kuroda S. Strategy and effect of repeat bypass surgery for anterior/posterior circulation in refractory moyamoya disease. *J Neurosurg*. 2019 May 31:1-11. [Epub ahead of print]
47. Uchino H, Ito M, Kazumata K, Hama Y, Hamauchi S, Terasaka S, Sasaki H, Houkin K.



- Circulating miRNome profiling in Moyamoya disease-discordant monozygotic twins and endothelial microRNA expression analysis using iPS cell line. *BMC medical genomics* 11: 72, 2018
48. Tokairin K, Kazumata K, Uchino H, Ito M, Ono K, Tatezawa R, Shindo T, Kawabori M, Nakayama N, Houkin K: Postoperative Intracerebral Hemorrhage After Combined Revascularization Surgery in Moyamoya Disease: Profiles and Clinical Associations. *World neurosurg.* 120:e593-e600, 2018
49. Yamamoto S, Fukaki K, Fujimura M, Takahashi JC, Uchino H, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kuroda S: Development of hemorrhagic-prone anastomoses in asymptomatic moyamoya disease – A comparative study with Japan Adult Moyamoya Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28:104328, 2019
50. Uchino H, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S: Using postoperative remodeling of donor arteries on MR angiography to predict development of surgical collaterals in moyamoya disease. *J Neurosurg* 2019 Nov 8: 1-9 [Epub ahead of print]
51. Kuroda S: General principles of indirect bypass surgery. Vajkoczy P (ed) *Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy – Tricks of the Trade.* Thieme, Stuttgart, Germany, pp14-19, 2019
52. Kuroda S: STA-MCA Bypass and EDMAPS. Vajkoczy P (ed) *Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy – Tricks of the Trade.* Thieme, Stuttgart, Germany, pp116-125, 2019
53. Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K: Crossed cerebellar diaschisis as an indicator of severe cerebral hyperperfusion after direct bypass for moyamoya disease. *Neurosurg Rev* 2020 Feb 9 [Epub ahead of print]
54. Kuroda S, Nalayama N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Hori E, Akioka N, Houkin K, Kuwayama N: Late (5-20 years) Outcome after STA-MCA anastomosis and encephalo-duro-myo-arterio-pericranial synangiosis (EDMAPS) in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 2020 March 13 [Epub ahead of print]
55. Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S, on behalf of the JAM Trial Investigators: Impact of cortical hemodynamic failure on subsequent bleeding attacks and preventive effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* 2020 March 13 [Epub ahead of print]
56. Hayashi T, Yamamoto S, Hamashima T, Mori H, Sasahara M, Kuroda S: Critical role of platelet-derived factor- $\alpha$  in angiogenesis after indirect bypass in murine moyamoya disease model. *J Neurosurg* (in press)
57. Kameyama M, Fujimura M, Tashiro R, Sato K, Endo H, Niizuma K, Mugikura S, Tominaga T: Significance of quantitative cerebral blood flow measurement in the acute stage after revascularization surgery for adult moyamoya disease: Implication for the pathological threshold of local cerebral hyperperfusion. *Cerebrovasc Dis* 48: 217-225, 2019
58. Tashiro R, Fujimura M, Kameyama M, Mugikura S, Endo H, Takeuchi Y, Tomata Y, Niizuma K, Tominaga T: Incidence and risk factors of the watershed shift phenomenon after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis for adult moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* 47: 178-187, 2019
59. Tashiro R, Fujimura M, Sakata H, Endo H, Tomata Y, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tominaga T: Genetic analysis of Ring Finger Protein 213 (RNF213) c.14576G>A polymorphism in patients with vertebral artery dissection: a comparative study with moyamoya disease. *Neurol Res* 41: 811-816, 2019
60. Tashiro R, Niizuma K, Khor SS, Tokunaga K, Fujimura M, Sakata H, Endo H, Inoko H, Ogasawara K, Tominaga T: Identification of HLA-DRB1\*04:10 allele as risk allele for Japanese moyamoya disease and its association with autoimmune thyroid disease: A case-control study. *PLoS One* 14: e0220858, 2019
61. Kawamura K, Fujimura M, Tashiro R, Kanoke A, Saito A, and Tominaga T: Persistent local vasogenic edema with dynamic change in the regional cerebral blood flow after STA-MCA bypass for adult moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 29: 104625, 2020
62. Rashad S, Saqr KM, Fujimura M, Niizuma K, Tominaga T: The hemodynamic complexities underlying transient ischemic attacks in early-stage Moyamoya disease: an exploratory CFD study. *Sci Rep* 28: 10, 2020
63. Zhang JJ, Li S, Fujimura M, Lau TY, Wu X, Hu M, Zheng H, Xu H, Zhao W, Li X, Chen JC: Hemodynamic analysis of the recipient parasylvian cortical arteries for predicting postoperative hyperperfusion during STA-MCA bypass in adult patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* Dec27 [Epub ahead of print]1-7, 2019
64. 藤村 幹、富永悌二: もやもや病: 診断基準改定と外科治療に関する最新知見. *脳神経外科ジャーナル* 28: 789-795, 2019
65. Echizenya I, Tokairin K, Kawabori M, Kazumata K, Houkin K: Reversible Cerebral Angiopathy after Viral Infection in a Pediatric Patient with Genetic Variant of RNF213. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 29: 104549, 2019
66. Kazumata K, Tokairin K, Sugiyama T, Ito M, Uchino H, Osanai T, Kawabori M, Nakayama N, Houkin K: Association of cognitive function with

## [テキストを入力]

- cerebral blood flow in children with moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr.* 11: 1-7, 2019
67. Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y: Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan. *Stroke* 50: 1973-1980, 2019
68. Kazumata K, Tha KK, Tokairin K, Ito M, Uchino H, Kawabori M, Sugiyama T: Brain Structure, Connectivity, and Cognitive Changes Following Revascularization Surgery in Adult Moyamoya Disease. *Neurosurgery* 85: E943-E952, 2019
69. Takeda M, Tezuka T, Kim M, Choi J, Oichi Y, Kobayashi H, Harada KH, Mizushima T, Taketani S, Koizumi A, Youssefian S. Moyamoya disease patient mutations in the RING domain of RNF213 reduce its ubiquitin ligase activity and enhance NF- $\kappa$ B activation and apoptosis in an AAA+ domain-dependent manner. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 in press
70. Bang OY, Chung JW, Kim DH, Won HH, Yeon JY, Ki CS, Shin HJ, Kim JS, Hong SC, Kim DK, Koizumi A. Moyamoya Disease and Spectrums of RNF213 Vasculopathy. *Transl Stroke Res.* 2019 in press
71. Kamimura T, Okazaki S, Morimoto T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Yoshimoto T, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Maruyama H, Koizumi A, Ihara M. Prevalence of RNF213 p.R4810K Variant in Early-Onset Stroke With Intracranial Arterial Stenosis. *Stroke.* 50:1561-1563, 2019

## 2. 学会発表

1. Miyamoto S. Angiographic features of high risk of bleeding and surgical role in hemorrhagic MMD. International Moyamoya Meeting 2018. Seoul, 2018.July 14, Seoul
2. 宮本享. Recent advances in the research of Moyamoya disease in Japan. 第8回韓日合同ストロークカンファレンス. 2017.10.20, 新潟
3. 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. 2018.3.15-18, 福岡
4. Houkin K. Risk and incidence of post-operative complication in MMD. 5th International Moyamoya meeting, 2018.July 14, Seoul
5. Kuroda S. History and perspective of bypass surgery for Moyamoya disease. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Educational Course. 2018 Apr 19-21, Moscow.
6. Kuroda S. Long-term (5-20 years) outcome after STA-MCA anastomosis and ultimate indirect bypass for moyamoya disease. 4th European

- Stroke Organisation Conference (ESOC 2018). 2018 May 16-18, Sweden.
7. Kuroda S. Long-term outcome up to 20 years after STA-MCA anastomosis and ultimate indirect bypass for moyamoya disease. 5th International Moyamoya Meeting. 2018 Jul 13-14, Seoul
  8. 黒田敏. もやもや病の病態・診断・治療の現状と展望, 第21回日本臨床脳神経外科学会. 2018 7.14-15, 金沢
  9. 黒田敏. 無症候性もやもや病の自然暦—AMORE 研究の中間解析. 第44回日本脳卒中学会学術集会. 2019 3.21-23, 横浜
  10. Kuroda S. Bypass surgery for moyamoya disease. World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) Educational Course in conjunction with INCONESON. 2019 Apr 4, Kathmandu
  11. 黒田敏. AMORE Investigators. 無症候性もやもや病—AMORE 研究. 第28回日本脳ドック学会総会. 2019 6.21-22, 松江
  12. Kuroda S. Long-term (5-20 years) outcome after bypass for moyamoya disease. Bypass 2020 - Anniversary Symposium. 2020 Jan 8-10, Zurich
  13. Kuroda S. Repeat bypass surgery for contralateral ACA territory after combined bypass surgery in unilateral moyamoya disease - report of two cases. Bypass 2020 - Anniversary Symposium. 2020 Jan 8-10, Zurich
  14. Takahashi JC. Prevention of rebleeding in Adult Hemorrhagic Moyamoya Disease. The 14th Korea-Japan Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke. 2019 Apr 26-28, Sapporo

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
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

## 別紙 4

## 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
Miyawaki S, Imai H, Saito N	Vascular Diseases Attributable to RNF213 Other Than Moyamoya Disease.	Koizumi A, Nagata K, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kure S, Tournier-Lasserre E	Moyamoya Disease Explored Through RNF213	Springer	Singapore	2017	169-176
Kuroda S	General principles of indirect bypass surgery	Vajkoczy P	Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy – Tricks of the Trade	Thieme	Stuttgart	14-19	2019
Kuroda S	STA-MCA Bypass and EDMAPS	Vajkoczy P	Surgical Techniques in Moyamoya Vasculopathy – Tricks of the Trade	Thieme	Stuttgart	116-125	2019

## 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、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

Tu XK, Fujimura M, Rashad S, Morigikura 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
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
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
Sato-Maeda M, Fujimura M, Rashad S, Morita-Fujimura Y, Niizuma K, Sakata H, Ikae 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
Fujimura M, Fujimura T, Kakizaki A, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tomomata 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
Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuwamura S, Tomoda S, Tomiyama Y, Tominaga T, Miyamoto S	Intrinsic development of choroidal and thalamic collateral vessels in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya trial	J. Neurosurg	4	1-7	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	46	249-253	2018
Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S	Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of Japan Adult Moyamoya Trial.	J Neurosurg	128	777-784	2017
Kuroda S	Strategy and tactics of bypass surgery for moyamoya disease	Acta Neurochir (Wien)	159	1495-1496	2017
Yamamoto S, Kuroda S	Long-term effects of surgical revascularization on silent microbleeds in adult moyamoya disease	Surg Neurol Int	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	Neurosurgery	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.	J Stroke Cerebrovasc Dis	26	2981-2987	2017

Kazumata K, Kameyama H, Saito H, Maruichi K, Itano M, Uchino H, Nakayama N, Kurisoda S, Houkin K	Direct anastomosis using occipital artery for additional revascularization in moyamoya disease after combined superficial temporal artery-middle cerebral artery and indirect bypass.	Oper Neurosurg (Hagerstown)	13	213-223	2017
Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S on behalf of the JAM Trial Investigators:	High rebleeding risk associated with choroidal collateralals – Analysis of nonsurgical cohort in Japan Adult Moyamoya Trial.	J Neurosurg	2	1-8	2018
Tatlisumak T, Cuccchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J	Nontraumatic intracerebral hemorrhage in young adults	Nat Rev Neurol	14	237-250	2018
Yamamoto S, Horii S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kunikida S	Longitudinal anterior to posterior shift of collateral channels in moyamoya disease – An implication for its hemorrhagic onset.	Neurosurg	130	884-890	2018
Shinya Y, Miyawaki S, Imai H, Hongo H, Ono H, Takenobu A, Nakatani H, Teraoka A and Saito N	Genetic Analysis of RNF213 c.14576G>A in Intracranial Atherosclerosis of the Anterior and Posterior Circulation	J Stroke Cerebrovasc Dis	26	2638-2644	2017
Hongo H, Miyawaki S, Imai H, Shinya Y, Hideaki O, Mori H, Nakatani H, Kunimatsu A, Saito N	Smaller Outer Diameter of Atherosclerotic Middle Cerebral Artery Associated with RNF213 c.14576G>A Variant (rs112735431)	Surg Neurol Int	8	104	2017
宮脇哲、今井英明、斉藤延人	頭蓋内主幹動脈狭窄の遺伝子解析研究 もやもや病関連遺伝子RNF213の解析	脳循環代謝	28	341-345	2017

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 a Critical Threshold	World Neurosurg	114	e388-e395	2018
Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Houkin K	Novel insights into symptomatology of moyamoya disease in pediatric patients: a survey of symptoms suggestive of orthostatic intolerance	J Neurosurg Pediatr.	20	485-488	2017
Kazumata K, Thakur 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	PLoS One	12	e0182759	2017
Uchino H, Kimura 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
Kazumata K, Ito M, Uchino H, Nishihara H, Houkin K	Proposal for a Prospective Registry for Moyamoya Disease in Japan	Neurol Med Chir (Tokyo).	57	66-72	2017
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	443-449	2017
Mansour A, Niizuma K, Rashad S, Sumiyoshi A, Ryoke R, Endo H, Endo T, Sato K, Kawashima R, Tominaga T	A refined model of chronic cerebral hypoperfusion resulting in cognitive impairment and a low mortality rate in rats.	J Neurosurg	131	892-902	2018
Kimiwada T, Hayashi T, Shirane R, Tominaga T	Posterior cerebral artery stenosis and posterior circulation revascularization surgery in pediatric patients with moyamoya disease	J Neurosurg Pediatr	21	632-638	2018

Tashiro R, Fujimura M, Mugikura S, Niizuma K, Endo H, Endo T, Tominaga T	Paradoxical association of symptomatic local vasogenic edema with global cerebral hypoperfusion after direct revascularization surgery for	J Stroke Cerebrovasc Dis	27	e172-176	2018
Tashiro R, Fujimura M, Endo H, Endo T, Niizuma K, Tominaga T	Biphasic development of focal cerebral hyperperfusion after revascularization surgery for adult moyamoya disease associated with autosomal dominant polycystic kidney disease.	J Stroke Cerebrovasc Dis	27	3256-3260	2018
Kato Y, Fujimura M, Sato K, Endo H, Tominaga T	Efficacy of Direct Revascularization Surgery for Hemorrhagic Moyamoya Syndrome As a Late Complication of Cranial Irradiation for	J Stroke Cerebrovasc Dis	28	e46-e50	2019
Oki K, Katsumata M, Izawa Y, Takahashi S, Suzuki N, Houkin K	Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of Willis (Moyamoya disease).	J Stroke Cerebrovasc Dis	27	3605-3612	2018
Morimoto T, Enmi JI, Hattori Y, Iguchi S, Saito S, Harada KH, Okuda H, Mineharu Y.	Dysregulation of RNF213 promotes cerebral hypoperfusion	Sci.Rep	8	3607	2018
Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S	JAM Trial Investigators. Effect of choroidal collateral vessels on de novo hemorrhage in moyamoya disease: analysis of nonhemorrhagic	J Neurosurg	132	408-414	2019
Okazaki S, Morimoto T, Kamatani Y, Kamimura T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T,	Moyamoya Disease Susceptibility Variant RNF213 p.R4810K Increases the Risk of Ischemic Stroke Attributable to Large-Artery Atherosclerosis	Circulation	139	295-298	2019
Kobayashi H, Kabata R, Kinoshita H, Morimoto T, Ono K, Takeda M, Choi J, Okuda	A. Rare variants in RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease, are found in patients with pulmonary hypertension and aggra	Pulm Circ	8	2045894018778155	2018
Hori S, Kashiwazaki D, Yamamoto S, Acker G, Czabanka M, Akioka N, Kuwayama N,	Impact of interethnic difference of collateral angiography lectures on prevalence of hemorrhagic stroke in moyamoya disease	Neurosurg	85	134-146	2019



Kamo T, Uchino H, Saito H, Kashiyama D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S	Persistent primitive olfactory artery as novel collateral channel to anterior cerebral artery in moyamoya disease	Stroke Cerebrovascular Dis	28	392-398	2019
Russin JJ, Dehdashti AR, Vajkoczy P, Kuroda S, Maizumi Y	Introduction. The unrealized gain of cerebral revascularization.	Neurosurgical Focus	46	E1	2019
Yamamoto S, Kashiyama D, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S	Progressive shrinkage of involved arteries in parallel to disease progression in moyamoya disease	World Neurosurg	122	e253-e261	2019
Yamamoto S, Kashiyama D, Uchino H, Saito H, Akioka N, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S	Stenosis severity-dependent shrinkage of posterior cerebral artery in moyamoya disease	World Neurosurg	126	e661-e670	2019
Uchino H, Kashiyama D, Akioka N, Koh M, Kuwayama N, Houkin K, Kuroda S	Strategy and effect of repeat bypass surgery for anterior/posterior circulation in refractory moyamoya disease	J Neurosurg	Epub ahead of print		2019
Uchino H, Ito M, Kazumata K, Hamauchi Y, Hamauchi S, Terasaka S, Sasaki H, Houkin K	Circulating miRNA profile in Moyamoya disease-discordant monozygotic twins and endothelial microRNA expression analysis using iPSC cell line	BMC medical genomics	11	72	2018
Tokairin K, Kazumata K, Uchino H, Ito M, Ono K, Tatezawa R, Shinohira T, Kawabori M, Nakayama N, Houkin K	Postoperative Intracerebral Hemorrhage After Combined Revascularization Surgery in Moyamoya Disease: Profiles and Clinical Associations	World neurosurg	120	e593-e600	2018
Yamamoto S, Fukushima K, Fujimura M, Takahashi JC, Uchino H, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Kuroda S	Development of hemorrhage-prone anastomoses in asymptomatic moyamoya disease – A comparative study with Japan Adult Moyamoya Trial	J Stroke Cerebrovascular Dis	28	104328	2019

Uchino H, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S	Using postoperative remodeling of donor arteries on MR angiography to predict development of surgical collaterals in moyamoya disease	J Neurosurg	Epub ahead of print		2019
Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K	Crossed cerebellar diaschisis as an indicator of severe cerebral hyperperfusion after direct bypass for moyamoya disease	Neurosurg Rev	Epub ahead of print		2019
Kuroda S, Nalayauma N, Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Hori E, Akioka N, Houkin K, Kuwayama N	Late (5-20 years) Outcome after STA-MCA anastomosis and encephalo-duro-myo-arterio-pericranial synangiosis (EDMAPS) in patients with moyamoya disease	J Neurosurg	Epub ahead of print		2020
Takahashi JC, Fujinaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S, on behalf of the JAM Trial Investigators	Impact of cortical hemodynamic failure on subsequent bleeding attacks and preventive effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary analysis of the Japan Adult	J Neurosurg	Epub ahead of print		2020
Hayashi T, Yamamoto S, Hamashima T, Mori H, Sasahara M, Kuroda S	Critical role of platelet-derived factor- $\alpha$ in angiogenesis after indirect bypass in murine moyamoya disease model.	J Neurosurg	In press		2020
Kameyama M, Fujimura M, Tashiro R, Sato K, Endo H, Niizuma K, Mugikura S, Tomiina T	Significance of quantitative cerebral blood flow measurement in the acute stage after revascularization surgery for adult moyamoya disease: Implication for the pathological threshold of local c	Cerebrovasc Dis	48	217-225	2019
Tashiro R, Fujimura M, Kameyama M, Mugikura S, Endo H, Takeuchi Y, Tomata Y, Niizuma K, Tomiina T	Incidence and risk factors of the watershed shift phenomenon after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis for adult moyamoya disease	Cerebrovasc Dis	47	178-187	2019

Tashiro R, Fujimura M, Sakata H, Endo H, Tomata Y, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tominaga T	Genetic analysis of Ring Finger Protein 213 (RNF213) c.14576G>A polymorphism in patients with vertebral artery dissection: a comparative study with moyamoya disease	Neurol Res	41	811-816	2019
Tashiro R, Niizuma K, Khor SS, Tokunaga K, Fujimura M, Sakata H, Endo H, Inokubo H, Ogasawara K, Tominaga T	Identification of HLA-DRB1*04:10 allele as risk allele for Japanese moyamoya disease and its association with autoimmune thyroid disease: A case-control study	PLoS One	14	e0220858	2019
Kawamura K, Fujimura M, Tashiro R, Kanoke A, Saito A, and Tominaga T	Persistent local vasogenic edema with dynamic changes in the regional cerebral blood flow after STA-MCA bypass for adult moyamoya disease	J Stroke Cerebrovasc Dis	29	104625	2020
Rashad S, Saqr KM, Fujimura M, Niizuma K, Tominaga T	The hemodynamic complexities underlying transient ischemic attacks in early-stage Moyamoya disease: an exploratory CFD study	Sci Rep	28	10	2020
Zhang JJ, Li S, Fujimura M, Lau TY, Wu X, Hu M, Zheng H, Xu H, Zhao W, Li X, Chen JC	Hemodynamic analysis of the recipient parasylvian cortical arteries for predicting postoperative hyperperfusion during STA-MCA bypass in adult patients with moyamoya disease	J Neurosurg	Epub ahead of print		2019
藤村 幹、富永悌二	もやもや病：診断基準改定と外科治療に関する最新知見	脳神経外科ジャーナル	28	789-795	2019
Echizenya I, Tokairin K, Kawabori M, Kazumata K, Houkin K	Reversible Cerebral Angiopathy after Viral Infection in a Pediatric Patient with Genetic Variant of RNF213	J Stroke Cerebrovasc Dis	29	104549	2019

Kazumata K, Tokairin K, Sugiyama T, Ito M, Uchino H, Osanai T, Kawabori M, Nakayama N, Houkin K	Association of cognitive function with cerebral blood flow in children with moyamoya disease	J Neurosurg Pediatr	11	1-7	2019
Sato Y, Kazumata K, Nakatani E, Houkin K, Kanatani Y	Characteristics of Moyamoya Disease Based on National Registry Data in Japan	Stroke	50	1973-1980	2019
Kazumata K, Thakur KK, Tokairin K, Ito M, Uchino H, Kawabori M, Sugiyama T	Brain Structure, Connectivity, and Cognitive Changes Following Revascularization Surgery in Adult Moyamoya Disease	Neurosurgery	85	e943-e952	2019
Takeda M, Tezuka T, Kim M, Chomai J, Oichi Y, Kobayashi H, Harada KH, Mizushima T, Taketani S, Konizumi A, Youssefian S	Moyamoya disease patient mutations in the RING domain of RNF213 reduce its ubiquitin ligase activity and enhance NF- $\kappa$ B activation and apoptosis in an AA domain-dependent manner	Biochem Biophys Res Commun	In press		2020
Bang OY, Chung JW, Kim DH, Won HH, Yeon JY, Ki CS, Shin HJ, Kim JS, Hong SC, Kim DK, Koizumi A	Moyamoya Disease and Spectrums of RNF213 Vasculopathy	Transl Stroke Res	In press		2019
Kamimura T, Okazaki S, Morimoto T, Kobayashi H, Harada K, Tomita T, Higashiyama A, Yoshimoto T, Takahashi JC, Nakagawara J, Koga M, Toyoda K, Maruyama H, Koizumi A, Ihara M	Prevalence of RNF213 p.R4810K Variant in Early-Onset Stroke With Intracranial Arterial Stenosis	Stroke	50	1561-1563	2019

## 第一章 疾患概念

### 1. 疾患概念

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症、cerebrovascular “moyamoya” disease）は 1957 年に特異な脳血管撮影所見が初めて報告され<sup>1)</sup>、1960 年代に疾患としての概念が確立された<sup>2-6)</sup>。その病態においては、両側内頸動脈終末部に慢性進行性の狭窄を生じ、側副血行路として脳底部に異常血管網（脳底部もやもや血管）が形成される。脳血管撮影検査所見において、これらの血管が立ちのぼる煙のように“もやもや”と見えるため、この病気が“もやもや病”と名づけられた<sup>5)</sup>。進行すると、両側内頸動脈の閉塞とともに、内頸動脈からの脳底部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が脳全体を灌流する<sup>2-7)</sup>。

本疾患は、平成 27 年 1 月 1 日施行の「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づき指定される指定難病の一つである。本邦では現在、もやもや病の診断は以下に示す診断基準に基づいて、国が認定する難病指定医が診断し、疾患認定する。その上で、疾患認定と重症度分類を参考に、各都道府県に属する審査委員会の判断に基づき、医療費扶助の対象認定が行われている。

### 2. 診断基準<sup>8-14)</sup>

上記のように、もやもや病は、疾患概念が、画像診断から確立された経緯があり、画像診断を中心とした診断基準となっている。診断基準は以下の通りである。

#### (1) 脳血管撮影による診断

脳血管撮影は、次項(2)の磁気共鳴画像診断の要件を満たさない場合には必須であり、次の所見が認められること。

- ① 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる。
- ② その付近に異常血管網（もやもや血管）が動脈相においてみられる。

#### (2) 磁気共鳴画像による診断

磁気共鳴画像（MRI）と磁気共鳴血管撮影（MRA）の所見が下記のすべての項目を満たす場合には脳血管撮影は省いてもよい。第六章 3. 「MRI・MRA による画像診断のための指針」を参照のこと。

- ① MRA で頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる。

- ② MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。

注：MRI 上、大脳基底核部に少なくとも一側で 2 つ以上の明らかな flow void を認める場合や、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。

- ③ ①と②の所見を両側性に認める。

#### (3) 片側例・成人例診断における留意事項

上記のように、もやもや病の診断においては、両側の内頸動脈終末部の狭窄・閉塞病変ともやもや血管（異常血管網）の出現を認めることが基本である。典型例では、その診断は困難ではない。しかし、臨床で見られる初期病変や一側の典型的なもやもや病所見を示す症例の診断は、以下のように行う。

前記、2. 診断基準で述べたように、脳血管撮影で、もやもや病に特異的な所見が確認される場合には、両側・片側に関わらず、もやもや病と診断する（成人、小児を問わない）。

成人例において MRA のみで診断を行う場合には、MRA 診断の①②③を全て満たすことが必要である。加えて、第六章でも述べるように、成人例の診断においては、脳血管撮影が推奨される。

#### (4) 基礎疾患に伴う類似病変の診断における留意事項

本来、もやもや病は原因不明と定義される疾患である。従って、下記の基礎疾患に伴う類似の脳血管病変の場合は、以下に示す基準に従い診断する。

- ① i) 動脈硬化が原因と考えられる頭蓋内内頸動脈閉塞性病変、ii) 頭部（当該領域）放射線照射の既往を有する頭蓋内内頸動脈狭窄性病変を伴う場合には、もやもや病とは診断されない。
- ② i) 自己免疫疾患、ii) 髄膜炎、iii) 神経線維腫症 I 型、iv) 脳腫瘍、v) ダウン症候群、その他（「第五章 類もやもや病」を参照のこと）に伴う頭蓋内内頸動脈終末部とその近傍の狭窄性病変が認められ、異常血管網を伴う場合には、類もやもや病として広義のもやもや病に含める。

注：前ガイドラインで分類されていた「もやもや病疑い例」は、削除された。

#### (5) 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、それによる腔狭窄ないし閉塞が通常両側に認められる。ときに肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともあるが、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）。但しマクロファージやリンパ球などの炎症細胞浸潤は認められない<sup>15)</sup>。集簇する細胞の由来は、「血管平滑筋である」との報告もあるが、その起源については、諸説あり確定していないのが現状である。<sup>16, 17)</sup>
- ② 前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈などウィリス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 ウィリス動脈輪を中心として多数の小血管（穿通枝及び吻合枝）がみられる。
- ④ しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。

### 3. 今後の研究課題

今後の研究課題として、3つの点を挙げる。第一は、本疾患に関係する遺伝子異常とバイオマーカーの研究、第二は、国内における継続性・悉皆性・研究利用性の高い登録制度の確立、第三は、国際的研究体制の確立である。以下、要点を述べる。

#### ① 遺伝子異常とバイオマーカーの研究

もやもや病は、上述のごとく、「原因不明であること」・「脳血管撮影上の特徴的な所見に基づき診断される疾患であること」・「基礎疾患を有する場合の除外診断が必要であること」から、症候群的要素が強い疾患であった。また、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。

2011年に17番染色体長腕上(17q25.3)に位置する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初めて同定された<sup>18,19)</sup>。もやもや病感受性遺伝子の同定は、診断の客観化・疾患原因の解明に寄与する可能性が高いと考えられてきたため、上記のように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、画期的なものであった。すなわち、RNF213遺伝子上のミスセンス変異(p.R4810K)は、東アジアのもやもや病患者で高頻度に認められ、早期発症や重症化といった臨床的な表現型との強い関連を示す報告がある。<sup>20)</sup>一方で、一般人口や動脈硬化性の頭蓋内動脈閉塞性疾患患者でも高率に本変異が見られることや、<sup>21,22)</sup>RNF213遺伝子欠損マウスモデルでは、もやもや病の疾患表現型が頭蓋内動脈で再現されないこと、<sup>23,24)</sup>欧米コーカサス人種あるいは、非アジア系人種のもやもや病患者では、RNF213変異の保有頻度が極めて低いという報告もある。<sup>25,26)</sup>

もやもや病感受性遺伝子同定後の現在にあっても、もやもや病と非もやもや/脳動脈硬化症に明確なボーダーラインを引くことが困難なケースにまれならず遭遇することがある。例えば成人もやもや病の診断において、動脈硬化症との鑑別は必ずしも容易でない。大脳基底核部異常血管網を中心に、経硬膜動脈吻合・経前篩骨動脈吻合などの、もやもや病に特徴的とされる側副血行路の有無などを参考に、総合的に判断するしかないのが現状である。診断をより客観的にするためのバイオマーカーの同定や、もやもや病の疾患原因を特定するためのさらなる研究が今後求められるであろう。

#### ② 継続性・悉皆性・研究利用性の高い登録制度の確立

これまで、本疾患に関する研究は、厚生労働省の難病研究班が中心となって行われてきた。前述の診断基準作成や病態の解明において、この難病研究班が果たした役割は大きい。しかし、全国的な患者登録制度の確立という点では、十分な制度設計がなされていない。このため、研究が個々のグループにより分散的に行われてきた。今後の難病研究は、日本医療研究開発機構（AMED）などとの連携を強める必要がある。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。

#### ③ 国際的研究体制の確立

本症研究に関するわが国の国際的な役割について言及する。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、韓国はもちろん、欧米からの優れた研究が報告されている。一方で、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、国際的共同研究が有益な情報をもたらす可能性は高く、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課題である。この点においても、わが国のリーダーシップが期待される。

### 引用文献

- 1) Takeuchi K, Shimizu K: Hypogenesis of bilateral internal

- carotid arteries. *No To Shinkei* **9**:37-43, 1957
- 2) Kudo T: Occlusion of the internal carotid artery and the type of recovery of cerebral blood circulation. *Clin Neurol* **1**:199-200, 1960
  - 3) Kudo T: Spontaneous occlusion of the circle of Willis: a disease apparently confined to Japanese. *Neurology* **18**:485-496, 1968
  - 4) Nishimoto A, Takeushi T: Abnormal cerebrovascular network related to the internal carotid arteries. *J Neurosurg* **29**:255-260, 1968
  - 5) Suzuki J, et al.: Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*, **20**: 288-299, 1969
  - 6) 鈴木二郎 他：日本人に多発する脳底部網状異常血管像を示す疾患群の検討. *脳神経*, **17**: 67-776, 1965
  - 7) Suzuki J, Kodama N.: Cerebrovascular "Moyamoya" disease. 2. Collateral routes to forebrain via ethmoid sinus and superior nasal meatus. *Angiology*, **2**: 223-236, 1971
  - 8) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班：もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン. *脳卒中の外科* **37**: 321-337, 2009
  - 9) Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases: Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)* **52**: 245-266, 2012
  - 10) 林健太郎 他：もやもや病，片側型もやもや病，類もやもや病に関する全国調査. *脳卒中の外科* **40**: 179-182,
  - 11) Hayashi K, et al.: An epidemiological survey of moyamoya disease, unilateral moyamoya disease and quasi-moyamoya disease in Japan. *Clin Neurol Neurosurg* **115**: 930-933, 2013
  - 12) 指定難病テキスト(第1次実施分)概要から診断基準まで110の疾病、22.もやもや病、平成27年3月発行、ISBN 978-4-7846-0280-3、コード11711 社会保険出版社
  - 13) Mikami T, et al.: Diagnosis of moyamoya disease on magnetic resonance imaging: are flow voids in the basal ganglia an essential criterion for definitive diagnosis? *J Stroke Cerebrovasc Dis* **22**:862-868, 2013
  - 14) Sawada T, et al.: Diagnosis of moyamoya disease using 3-T MRI and MRA: value of cisternal moyamoya vessels. *Neuroradiology* **54**:1089-1097, 2012
  - 15) Hosoda Y, et al.: Histopathological studies on spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular Moyamoya disease). *Clin Neurol Neurosurg* **99 suppl2**: S203-S208, 1997
  - 16) Sugiyama S, et al.: Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in the initiation of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **51**: 767-773, 2011
  - 17) Houkin K, et al. Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **52**:267-277, 2012
  - 18) Kamada F, et al.: A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* **56**: 34-40, 2011
  - 19) Liu W, et al.: Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* **6**: e22542, 2011
  - 20) Miyatake S, et al.: Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology*, **78**:803-810, 2012
  - 21) Miyawaki S, et al.: Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* **43**:3371-3374, 2012
  - 22) Miyawaki S, et al.: Genetic variant RNF213 c.14576G>A in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* **44**:2894-2897, 2013
  - 23) Sonobe S, et al.: Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-T magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213: a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* **1552**:64-71, 2014
  - 24) Ito A, et al.: Enhanced post-ischemic angiogenesis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* **1594**:310-320, 2015
  - 25) Cecchi AC, et al.: RNF213 rare variants in an ethnically diverse population with Moyamoya disease. *Stroke* **45**:3200-3207, 2014
  - 26) Shoemaker LD, et al: Disease Variant Landscape of a Large Multiethnic Population of Moyamoya Patients by Exome Sequencing. *G3 (Bethesda)* **6**:41-49, 2015

## 第二章 疫 学

もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）は、本邦をはじめアジアに多発する疾患で欧米では稀であり、本邦における疫学的データは世界的にきわめて貴重である。

本邦での疫学調査は、1970年代前半に工藤<sup>1)</sup>による376例の集計や水川ら<sup>2)</sup>による518例の集計がある。その後1977年からはウィリス動脈輪閉塞症調査研究班が発足し、1983年以降は、班員の所属する全国の医療機関およびその関連施設における症例の登録・追跡調査が毎年行われている。このウィリス動脈輪閉塞症調査研究班のデータベースには、2013年の時点で計1348例（疑診例、類もやもや病、記載なしを含む）が登録されている<sup>3)</sup>。

また班員所属施設のデータベース集計以外に、さらに大規模な全国的疫学調査が1984年、1990年、1994年、2003年の4回にわたり行われている。

### 1. 患者数・男女比

Kuriyamaら<sup>4)</sup>の2003年における全国疫学調査の報告によると、同年でのもやもや病患者数は約7,700人と推計され、有病率は人口10万人あたり6.03である。また2003年の1年間に新規に診断されたもやもや病患者数（罹患率）は、人口10万人あたり0.54人であった。Wakaiら<sup>5)</sup>の1994年の全国疫学調査では、推定患者数は3,900人、有病率は3.16人/10万人、新規診断患者数は0.35人/10万人・年であり、この10年間で患者数は約2倍に、新規診断患者数は約1.5倍に増加している。有病率や新規診断患者数の増加は、MRI等の画像検査の普及や脳ドックの施行によって、無症候性や頭痛発症のもやもや病患者数が増加したことの影響があると考えられる。また有病率に関しては、治療や管理の進歩によりもやもや病の予後が改善していることもその増加に関与している可能性がある。

男女比については複数の報告<sup>3,6)</sup>でほぼ一定しており、1:1.8-2.0と女性に多い。また患者の10.0%-12.1%に家族歴を認めると報告されている<sup>4,6)</sup>。

### 2. 発症年齢・年齢分布

もやもや病の発症年齢については、2013年のデータベース集計<sup>3)</sup>によると、10歳未満の小児期に大きなピークが

認められ、その他成人期（男性では35-39歳、女性では45-49歳）にも緩やかなピークを認める2峰性を呈している（図1）。これを以前の報告<sup>6)</sup>と比較すると、成人期に発症または診断される症例が増加している傾向が認められる。また北海道での2002年～2006年の期間における調査<sup>7)</sup>では、成人発症の症例数が小児期のそれより高いと報告されている<sup>7)</sup>。

一方、2003年の全国疫学調査<sup>4)</sup>におけるもやもや病患者のその時点での年齢分布は、男性では10-14歳に大きなピークがあり、その他35-39歳、55-59歳にピークを認める3峰性を示し、女性では20-24歳と50-54歳に2峰性のピークを認める<sup>4)</sup>。50歳以上の患者比率は、1989年では16.8%、1994年では19.0%、2003年では25.5%と増加傾向にある。

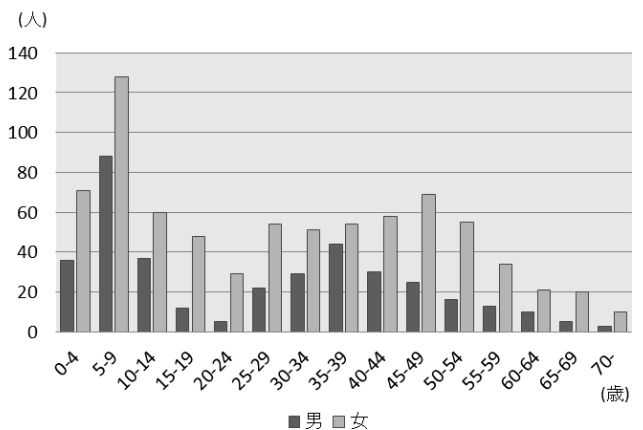


図1. 男女別の初発年齢<sup>3)</sup>

### 3. 初回発作の病型別にみた発症年齢

初回発作の病型の詳細については第四章「症状」の項に譲るが、2006年のデータベース集計<sup>6)</sup>によると、初回発作の病型毎にみた発症年齢は、出血発症の症例のみ20歳代後半に1峰性のピークが認められるのに対し、他の初回発作病型では2峰性のピークを認める（図2）。ただし、出血発症のピークについては40～50歳代とする報告もある（第四章 図1）。



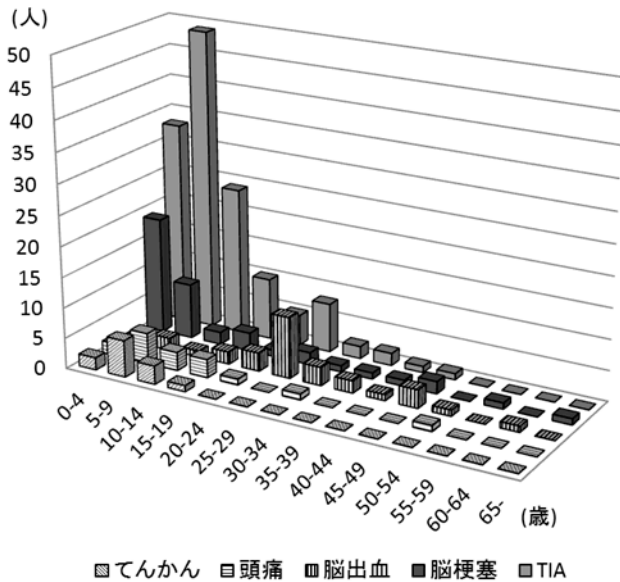


図2 初回発作の病型別に見た発症年齢<sup>6)</sup>

#### 4. 無症候性もやもや病

近年、無症候性に、あるいは頭痛などの非特異的な症状のみで発見されるもやもや病が注目されており、昨今のMRIの普及や脳ドック受診者の増加が影響していると考えられる。Ikedaら<sup>8)</sup>は、健常な脳ドック受診者11,402人(男性7,570人、女性3,832人)に対してMRI・MRAを施行し、本症の有病率は、健常な(無症状の)人口10万人当たり50.7人と推計している。また、Babaら<sup>9)</sup>の北海道における疫学調査では、全もやもや病の18%が無症候性であったと報告している。Ikedaらが報告した無症候性もやもや病の有病率は、全国疫学調査における全もやもや病の有病率より遥かに高い数値を示しており、動脈硬化症例が含まれている可能性も否定できないが、少なくとも現時点においては無症候性あるいは軽微な症状のみであるために診断に至っていないもやもや病も相当数潜在していると考えられる。

#### 5. 世界におけるもやもや病の疫学調査

Gotoら<sup>9)</sup>は、1972年から1989年の間に発行された論文を集計し、日本を除く各国においてももやもや病と報告された症例数は1,063例であり、そのうちアジアが625例(韓国289例、中国245例)を占め、次いでヨーロッパが201例、南北アメリカが176例と報告している。疾患の認知度

の違いがあるとしても、もやもや病はアジアに多い傾向が認められた。<sup>10)</sup>またヨーロッパや南北アメリカで報告されているもやもや病患者の多くは、アジア系やアフリカ系人種であり、コーカサス人種での本症の報告は少なかった。

近年では、アジア各国やアメリカからももやもや病に関する疫学研究の結果が報告されている。韓国における健康保険データと希少難治性疾患レジストリーデータを用いた調査<sup>11)</sup>においては、2011年での患者数は8154例、有病率は16.1/10万人、男女比は1:1.8と報告されている。有病率が日本より高いのは、韓国では健康保険データを用いていることと、調査年が最新の日本の調査の約10年後であることが関与していると予想される。台湾での健康保険データを用いた入院患者を対象とした調査<sup>12)</sup>では、2000年～2011年の期間における罹患率は0.15人/10万人・年で、成人では近年になるほど罹患率が上昇傾向にあると報告されている。他国より罹患率が低い理由は不明としているが、罹患率が近年上昇傾向にある点は、他国のそれと一致している。米国での健康保険データを用いた入院患者のみを対象とした調査<sup>13)</sup>では、18歳以下の小児期では虚血発作、一方成人期では出血発作で診断されることが多いとされ、本邦の既報告と同様の結果であった。各国からの報告は、調査対象や方法が異なるため直接的な比較は困難であるが、男女比、罹患率(新規診断患者数)の上昇、年齢分布等において概ね共通した結果が示されている。

#### 引用文献

- 1) 工藤達之. Willis 動脈輪閉塞症の原因. 田崎義昭, editor. 成人病診療講座・3巻・脳卒中. 東京: 金原出版, pp. 253-259, 1975
- 2) 水川典彦 他: 脳底部異常血管網症. 総論統計的観察とその問題点. 医学のあゆみ 91: 279, 1974
- 3) 大木宏一 他: 2013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調査研究班(班長 寶金清博) 12-17, 平成25年度報告
- 4) Kuriyama S et al: Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* 39: 42-47, 2008
- 5) 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
- 6) 大木宏一 他: 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調査研究班(班長 橋本信夫) 19-25, 平成18年度報告

- 7) Baba T et al: Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 900-904, 2008
- 8) Ikeda K et al: Adult moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population. *J Clin Neurosci* **13**: 334-338, 2006
- 9) Goto Y et al: Worldwide distribution of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **32**: 883-886, 1992
- 10) Ikezaki K et al: A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan. *Stroke* **28**: 2513-2517, 1997
- 11) Ahn IM et al: Incidence, prevalence, and survival of moyamoya disease in Korea: a nationwide, population-based study. *Stroke* **45**: 1090-1095, 2014
- 12) Chen PC et al: Epidemiology of moyamoya disease in Taiwan: a nationwide population-based study. *Stroke* **45**: 1258-1263, 2014
- 13) Starke RM et al: Moyamoya disorder in the United States. *Neurosurgery* **71**: 93-99, 2012

### 第三章 病態・病因

もやもや病は、欧米には比較し、我が国をはじめとする東アジアの韓国、中国に比較的多くみられる疾患である。また、患者に家族歴を有する場合は10-15%程度存在する。これら観察から遺伝的要因の存在が想定されてきた。2000年以降に、遺伝解析が開始され種々の遺伝子座<sup>1)</sup>が報告されたが、最終的に3世代にわたる家系が精力的に探索され、17q25.3<sup>2)</sup>に存在するRaptor近傍200Kbに候補領域が狭められた<sup>1)</sup>。その後、本研究班<sup>3)</sup>によりRNF213 p. R4810Kが2009年に感受性要因として同定され、その後2011年には頑強な相関がKamada等<sup>4)</sup>により確認され、ほぼ時を同じくしLiu等<sup>5)</sup>により遺伝的背景として同定された。さらに、その内の一つの研究<sup>5)</sup>では、機能解析によりRNF213が血管形成に関与する遺伝子であること、p.R4810Kが日中韓の患者に共通した創始者変異であることも証明された。特に人種を超えて日韓ではもやもや病患者の多数が保因者であり、家族歴を有する場合には極めて高率に保因者であること、東アジア地域においてp.R4810K変異は、一般人口の0.5-2%に存在することも明らかにされた<sup>5)</sup>。ここに至り本研究班と他の我が国の研究者グループにより遺伝的背景がゆるぎなく同定されるに至った。しかし、この一方、東アジアでは、もやもや病の有病率に比較し保因者の率は極めて高く、保因者のごく一部(150人に一人)が発症することとどまる<sup>1,5)</sup>。そのため遺伝的要因だけでは、発症を説明できないことから、感受性要因と考えられるに至った。従って、もやもや病の疾患本態については未解明であり、引き続き病態・病因の解明が望まれる。

#### 1. 病態生理

もやもや病では、ウイリス動脈輪近傍の特徴的な病理所見が病態生理の基盤をなすが、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞や骨髄の前駆細胞の量的・質的異常が背景にあると考えられており、その結果、狭窄病変を中核とするもやもや血管病変が形成されると考えられている。

1) 病理所見：剖検例での主たる所見は、内頸動脈終末部における狭窄あるいは閉塞である。もやもや血管は、狭窄による脳虚血を補うために発達した側副血行路と考えられ、病初期ではもやもや血管はほとんど認められない。中膜での平滑筋細胞の変性と、その結果生じる血管平滑筋細胞死が中膜の菲薄化をもたらす。内膜では、内弾性板の彎曲と多層化、間質への壊死した細胞成分の蓄積、血管平滑筋細胞の増殖による内膜肥厚がおり、血

管内腔を狭小化させ、閉塞病変が完成すると考えられる<sup>6)</sup>。

近年、もやもや病においては内頸動脈および中大脳動脈のM1部分の外径の狭小化が認められることが報告されている。この所見は、血管の収縮により生じ、動脈硬化では認められないもやもや病に特異的な所見であると報告されている<sup>7-11)</sup>。外径の狭小化は、この下流に血流動態の変化を生み、ずり応力の増大により、血管内皮細胞の障害をもたらす可能性が高い。

2) 検査所見：もやもや病患者の脳脊髄液ではbFGFなどの血管形成を促進する因子の濃度が高いことから、これらの因子によって血管新生と脈管形成の異常による血管平滑筋細胞の異常増殖が想定されている<sup>12)</sup>。しかしながら、これらの因子の増加は、もやもや病による結果であるか促進因子として機能するのかについては不明である。

3) 血管内皮前駆細胞の異常：血管内皮細胞は血管壁に生じたずり応力による損傷で血管壁から剥落する。剥落した血管内皮細胞を補うため骨髄から血管内皮前駆細胞が動員される<sup>13)</sup>が、もやもや病においても、骨髄由来の血管内皮前駆細胞<sup>14)</sup>や血管平滑筋前駆細胞<sup>15)</sup>が、血管内膜肥厚に関与する可能性が示唆されている。また、血管内皮前駆細胞の量的あるいは質的な異常があることが報告されているが、さらなる検討が必要である<sup>16, 17)</sup>。

4) 血管内皮細胞の機能異常：血管内皮細胞の機能について、患者由来のiPS細胞、RNF213 p.R4810Kの遺伝子導入された血管内皮細胞で検討されている。患者由来のiPS細胞から分化させた血管内皮細胞では、非患者由来のiPS細胞由来の血管内皮細胞に比較し血管新生能は抑制され<sup>18)</sup>、細胞分裂に異常が認められる<sup>19)</sup>。また、胎児由来の臍帯血静脈内皮細胞にp.R4810Kを強制発現させた場合にも、血管新生能力は抑制されていた<sup>18, 20)</sup>。

#### 2. 病因

日中韓の異なる人種においても、RNF213 p.R4810Kは主要な共通の創始者変異である<sup>5)</sup>。特に、日本においては、74%<sup>21)</sup>、84%<sup>4)</sup>-90%<sup>5)</sup>、韓国においては76%<sup>21, 22)</sup>と、もやもや病患者は高率にこの変異を有する事ことから、もやもや病の感受性要因は、ほぼRNF213 p.R4810Kで代表できると考えられ、以前想定されていたように多様な遺伝的要

因の関与の可能性は低い。しかし、この一方、発症には感受性要因のみでは不十分であり何らかの要因が必要である。また、患者の 20%程度は RNF213 の変異が見出されず、残りの患者について他の遺伝子の関与があると考えられる<sup>21)</sup>。以上感受性要因については明らかにされつつあるが、もやもや病の発症機転については未解明であり、さらなる研究が必要である。

1) RNF213: RNF213 は、アミノ酸 5207 からなり、分子量 591kDa の巨大蛋白である。全長 cDNA は Liu 等により初めてクローニングされた<sup>5)</sup>。RNF213 は、AAA+ ATPase domain と Ring finger domain の 2 つの domain を有している (図 1)。AAA+ ATPase domain は、2 つの Walker module からなり、それぞれの Walker module は、Walker A および Walker B の motif からなる。2 つの Walker modules において、Walker A motif は ATP と結合し、Walker B motif は ATP を加水分解する。RNF213 は 6 量体として存在し、ATP との結合と ATP の加水分解のサイクルを通じて ATP のリン酸結合の化学エネルギーを物理エネルギーに変換させ蛋白の高次構造をサイクリックに変化させ運動を行う<sup>24)</sup>。もう一つの domain である、Ring finger domain は、蛋白の分解やシグナル伝達に関わる Ubiquitin 化を行う E3 ligase 機能を有しており<sup>5)</sup>、現在まだ同定されていない E1 および E2 をパートナーとして、共同して機能を発揮する。この様に RNF213 は多様な機能が想定されているが、機能と構造、細胞内分布についてはさらなる検討が必要である。

## 2) RNF213 の変異の多様性

現在まで報告されている変異のプロファイルを、図 1 に示した<sup>1)</sup>。この図の如く、圧倒的にアミノ酸変異を伴うミスセンス変異が多く、ナンセンス変異や挿入や欠失変異は極めてまれである。また、多くの変異は、蛋白の後半の Ring finger domain 近傍にあり、ユビキチン化機能に影響を与えるか、高次構造で AAA+ ATPase 活性に影響を与える 2 つの可能性が想定される。しかしながら、p.R4810K 変異は両者の機能に著明な影響を与えないことが知られている<sup>1, 24)</sup>。

現在までのところ、p.R4810K について、Gene dosage effects があると報告されている<sup>25)</sup>。即ち、ホモの保因者は、ヘテロの保因者に比べ進行が速いと報告されている<sup>25)</sup>。しかし、その一方で、一般人口中に無症状のホモの保因者は存在しており<sup>5)</sup>、今後の検討が必要である。さらに、もやもや病の伝達様式は優性遺伝形式であり、p.R4810K の機能については、機能獲得変異、機能喪失変異、ドミナントネガティブ変異が想定されてきた。

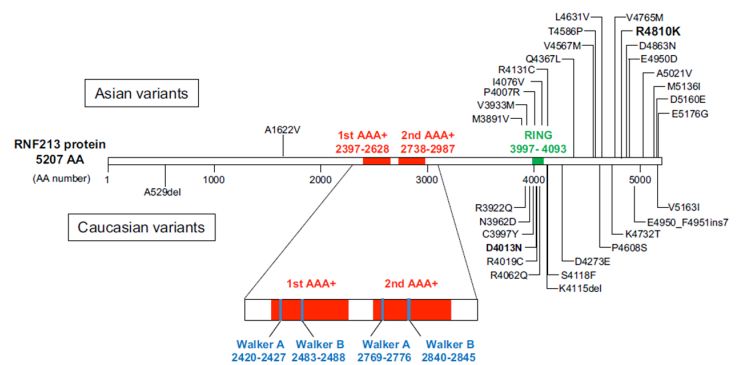


図 1. RNF213 の機能ドメインと現在までの変異

RNF213 のノックアウトマウス<sup>26,27)</sup>で、表現型が再現できない。変異 (ヒト p.R4810K のオーソログ p.R4757K) を強制発現したトランスジェニックマウスでは、通常条件下では変化は見られなかったが、低酸素曝露で血管新生が抑制された<sup>20)</sup>。また、変異を導入したノックインマウスでは通常あるいは、内頸動脈結紮でも野生型マウスと変化は見られなかった<sup>28)</sup>。今後、動物モデルの開発により感受性要因 RNF213 ともやもや病発症へと誘導する要因の解明することが待たれる。

3) RNF213 と相互作用する要因: RNF213 は、炎症性サイトカインである Interferon  $\beta$ , Interferon  $\gamma$  や TNF  $\alpha$  などにより、発現が誘導される<sup>20, 29)</sup>。この誘導は、promoter を介した転写因子 STAT 結合部位を介する。また、これら炎症性サイトカインは、血管新生に対して一般的に抑制的に作用するが、抑制効果の一部は RNF213 の誘導を介する効果であることが報告されている<sup>20)</sup>。従って、炎症などを契機として発症する可能性が示唆される。

## 3. 家族性もやもや病

もやもや病では、10-15%に家族歴を認めるが、家系では p.R4810K を有する割合が日韓では極めて高い: 韓国での観察による 93% (43 家系/46 家系)<sup>23)</sup> から我が国の 100% [19 家系/19 家系<sup>4)</sup>, 41 家系/41 家系<sup>5)</sup>]。さらに、長期観察により、非発症者から進行する事例も報告されている<sup>30)</sup>。

## 4. もやもや病血管病変に至るプロセス

表 1 に示すように多様な単一遺伝性疾患で、もやもや病血管病変の合併症を生じる。これら遺伝子の異常は、シグナル伝達系、染色体異常、細胞周期異常、DNA 修復障害、血管平滑筋細胞の異常、血栓形成など種々雑多な原因が存在する<sup>1)</sup>。これら多種多様な病因が、共通した頭蓋内動脈

閉塞性病変を引き起す機序として、血管系の特殊性を考える必要がある。即ち血管系では、病因にかかわらず狭窄性病変が一旦生じると、その周辺部での血流のずり応力の増加により、血管内皮細胞の障害も生じやすく、狭窄病変は不可逆的に閉塞性病変の完成と引き続く側副血行路の形成へと進行する一連のプロセスが存在する<sup>31,32)</sup>。

表1. 単一遺伝子疾患でもやもや病を合併することが報告されている疾患

生物学的プロセス	分子病理	疾病	関与する遺伝子	
シグナル伝達	Ras signal Pathway	Type I Neurofibromatosis	<i>NF1</i>	
		Noonan Syndrome	<i>BRAF</i> <i>KRAS</i> <i>PTPN II</i> <i>RAF1</i> <i>SOS II</i>	
		Castello syndrome	<i>HRAS</i>	
		Notch signal pathway	Alagille Syndrome	<i>JAG1</i> <i>NOTCH2</i>
Wnt signal pathway	Robinow Syndrome		<i>ROR2</i>	
		Schimke Immuno-Osteo dysplasia		<i>SMARCA1</i>
			MOPDII	<i>PCNT</i>
Seckel syndrome		<i>ATR</i> <i>RBBP8</i> <i>CENPJ</i> <i>CEP63</i> <i>NN</i>		
	DNA修復/ 細胞周期、DNA修復	BRCA1 complex BRISC complex	X-linked moyamoya syndrome	<i>BRCC3</i>
炎症	Thrombosis	Sneddon's syndrome	<i>CECR1</i>	
		Excessive Type I Interferon production	Aicardi-Goutieres syndrome	<i>SAMHD1</i> <i>TRX1</i> <i>ACP5</i>
血管平滑筋細胞の異常	eNOS production	Moyamoya and achalasia syndrome	<i>GUCY1A3</i>	
		Excess Proliferation	Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection	<i>ACTA2</i>
溶血・血栓症	Thrombosis	Sickel cell disease	<i>β-globin gene</i>	
		Protein S	<i>Proten S</i>	
		Protein C	<i>Proten C</i>	
		Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	<i>ADAMTS13</i>	

RNF213のp.R4810Kについては、家系内の保因者では、病変が認められない段階から、狭窄性病変を有する保因者、片側性にもやもや血管を認めるもの、両側性のもやもや病例など多様な症例が認められ<sup>5)</sup>、保因者の病変は進行してゆくことが認められた<sup>30)</sup>。また、内頸動脈終末部の狭窄や閉塞の症例においてもRNF213 p.R4810Kの保因者は極めて高率(20例/84例)に認められた<sup>33)</sup>。以上から、RNF213 p.R4810Kによる頭蓋内血管病変は病態モデルとして、高血圧などRNF213に関わる軽微な症状<sup>1)</sup>は認められるが

頭蓋内血管病変は認められない①前臨床期、頭蓋内血管病変（狭窄あるいは閉塞）のみが認められる②初期臨床期、代償側副血行路のもやもや血管の新生を認める③もやもや病期の3段階を経て進行してゆくと考えられる（図2）。

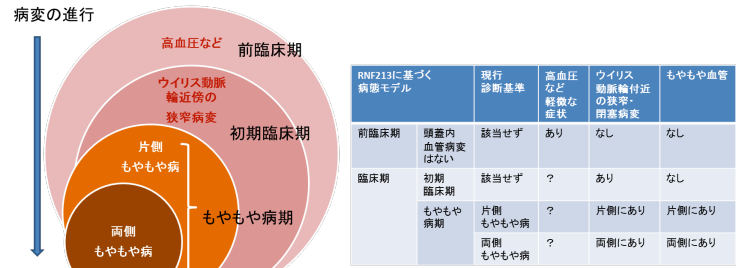


図2. 現行の診断基準とRNF213による病態モデル

もやもや病の中核病変は、内頸動脈終末部における狭窄あるいは閉塞と考えられており、現在の画像診断による診断基準も、病理所見に基づいている。従って、現在の診断および重症度は、画像診断的に行われており、必ずしも感受性要因に基づくものではない。しかし以下に述べる2点の理由から、現在の診断基準は、ほぼRNF213を感受性要因として発症する血管閉塞性病変のもやもや病期を記述したものと考えられる。まず第1の理由として、RNF213以外にももやもや病血管障害を示す遺伝性疾患は多く存在し(表1)<sup>1)</sup>、多様な病態の存在が考えられる。しかし、他の遺伝性疾患の多くは、極めて特徴的な形質を示し、診断項目の除外診断項目により随伴症状としてもやもや病を引き起こす疾病群は除かれている(本ガイドライン「疾患概念」の項を参照)。第2の理由として、既に述べたように、診断基準の作成にあたり念頭に置かれた我が国患者の大多数がRNF213 p.R4810Kの保因者である点である。以上2点の理由から、現行の診断基準の片側もやもや病例と両側もやもや病例は、RNF213 p.R4810Kを感受性要因とする病血管閉塞性病変のもやもや病期を記述したものにほぼ一致すると考えられる。現行の診断基準と齟齬が生じるのは、RNF213 p.R4810Kの保因者に認められる前臨床期および初期臨床期の狭窄病変である(図2)。しかし、臨床的な介入が必要となる段階は、もやもや病期であり、現在の診断基準は臨床的には適切であり、治療には有用である。但し、将来予防を考慮する場合には、拡張が必要であろう。

## 引用文献

- 1) Koizumi A et al. A new horizon of moyamoya disease and associated health risks explored through RNF213. *Environ Health Prev Med.* **21**:55-70, 2016
- 2) Mineharu Y et al. Autosomal dominant moyamoya disease

- maps to chromosome 17q25.3. *Neurology* **70**(24 Pt 2):2357-63, 2008
- 3) 小泉昭夫:平成 21 年度報告 家族性モヤモヤ病の遺伝解析 ウィリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究班（班長橋本信夫）p25-26, 2010
  - 4) Kamada F et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* **56**:34-40, 2011
  - 5) Liu W et al. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* **6**:e22542, 2011
  - 6) Oka K et al. Cerebral haemorrhage in Moyamoya disease at autopsy. *Virehows Arch A Pathol Anat Histol* **392**:247-61, 1981.
  - 7) Kaku Y et al. Outer-diameter narrowing of the internal carotid and middle cerebral arteries in moyamoya disease detected on 3D constructive interference in steady-state MR image: is arterial constrictive remodeling a major pathogenesis? *Acta Neurochir (Wien)* **154**:2151-7, 2012
  - 8) Kim YJ et al. High resolution MRI difference between moyamoya disease and intracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol* **20**:1311-8, 2013
  - 9) Yuan M et al. High-resolution MR imaging of the arterial wall in moyamoya disease. *Neurosci Lett* **584**:77-82, 2015
  - 10) Kuroda S et al. Specific Shrinkage of Carotid Forks in Moyamoya Disease: A Novel Key Finding for Diagnosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **55**:796-804, 2015
  - 11) Mikami T et al. Vascular remodeling of the circle of Willis in moyamoya disease. *Neurol Res* **37**:880-5, 2015
  - 12) Takahashi A et al. The cerebrospinal fluid in patients with moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) contains high level of basic fibroblast growth factor. *Neurosci Lett* **160**:214-6, 1993
  - 13) Khakoo AY et al. Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med* **56**:79-101, 2005
  - 14) Sugiyama T et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in the initiation of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **51**:767-73, 2011
  - 15) Kang HS, Moon YJ, Kim YY, Park WY, Park AK, Wang KC, Kim JE, Phi JH, Lee JY, Kim SK. Smooth-muscle progenitor cells isolated from patients with moyamoya disease: novel experimental cell model. *J Neurosurg* **120**:415-25, 2014
  - 16) Jung KH et al. Circulating endothelial progenitor cells as a pathogenetic marker of moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **29**:871, 2009
  - 17) Yoshihara T et al. Increase in circulating CD34-positive cells in patients with angiographic evidence of moyamoya-like vessels. *J Cereb Blood Flow Metab* **28**:1086-9, 2008.
  - 18) Hitomi T et al. Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *Biochem Biophys Res Commun* **438**:13-9, 2013
  - 19) Hitomi T et al. The moyamoya disease susceptibility variant RNF213 R4810K (rs112735431) induces genomic instability by mitotic abnormality. *Biochem Biophys Res Commun* **439**:419-26, 2013
  - 20) Kobayashi H et al. 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* **30**:4. pii: e002146, 2015.
  - 21) Moteki Y et al. Systematic Validation of RNF213 Coding Variants in Japanese Patients With Moyamoya Disease. *J Am Heart Assoc.* **4**. pii: e001862, 2015
  - 22) Bang OY et al. Adult Moyamoya Disease: A Burden of Intracranial Stenosis in East Asians? *PLoS One.* **10**:e0130663, 2015
  - 23) Kim EH et al. Importance of RNF213 polymorphism on clinical features and long-term outcome in moyamoya disease. *J Neurosurg* **124**:1221-7, 2016
  - 24) Morito D et al. Moyamoya disease-associated protein mysterin/RNF213 is a novel AAA+ ATPase, which dynamically changes its oligomeric state. *Sci Rep.***4**:4442, 2014
  - 25) Miyatake S et al. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* **78**:803-10, 2012
  - 26) Kobayashi H et al. Ablation of Rnf213 retards progression of diabetes in the Akita mouse. *Biochem Biophys Res Commun.* **432**:519-25, 2013
  - 27) Sonobe S et al. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-T magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213: a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* **1552**:64-71, 2014
  - 28) Kanoke A et al. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histological analysis in mice with the R4859K mutation of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* **1624**:497-505, 2015
  - 29) Ohkubo K et al. Moyamoya disease susceptibility gene

- RNF213 links inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells. *Sci Rep.* **5**:13191, 2015
- 30) Mineharu Y et al. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. *Cerebrovasc Dis* **36**:155-7, 2013
- 31) 諏訪 紀夫 動脈系の適応とその破綻の様式 (pp130 - 206) 器官病理学 朝倉書店 1968 年
- 32) Zhang C et al. Blood flow and stem cells in vascular disease. *Cardio Res.* **99**:251-259, 2013
- 33) Miyawaki S et al. Genetic variant RNF213 c.14576G>A in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* **44**:2894-7, 2013.

## 第四章 症 状

### 1. 初回発作の病型

本疾患の発症年齢は小児期より成人期に及ぶが、一般に小児例では脳虚血症状で、成人例では脳虚血症状のほか、頭蓋内出血症状で発症するものが多い。2000年までに登録されたもやもや病調査研究班全国調査の確診例 1,127 例における虚血型および出血型の発症年齢の分布を **図 1** に示す<sup>1)</sup>。症状および経過は、年齢によって、また初回発作の病型によって異なるが、一過性のもの、固定神経障害を残すものなど、軽重・多岐にわたっている。また、最近の MRI の普及に伴い、無症状のまま偶然発見されるもの<sup>2)</sup>や頭痛のみを訴える症例<sup>3)</sup>も多いことが明らかにされている。  
(人)

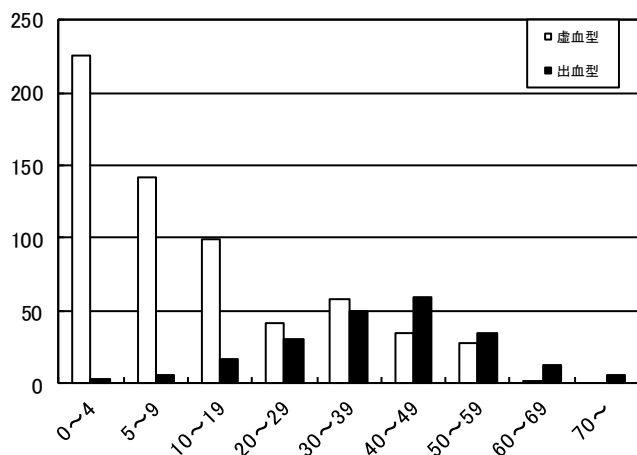


図 1. 虚血型および出血型の発症年齢 (n=1127)

もやもや病調査研究班では、1979 年度に初回発作を“出血型”、“てんかん型”、“梗塞型”、“一過性脳虚血発作(TIA)型”、“TIA 頻発型”(1 カ月に 2 回以上)、“その他”の 6 型に分類した。本研究班では、その後“無症状型”を付け加えたが、2003 年度の新しいデータベースよりはさらに“頭痛型”を追加した。2003 年より 2007 年度までに登録された 1007 例の各初回発作の病型の占める割合を **表 1** に示す<sup>4)</sup>。本データは班員の所属する医療機関の症例が中心となっており、北海道における悉皆調査では、無症状型の頻度はさらに高く、成人例の割合は従来報告されてきた割合より多い可能性が指摘されている<sup>5)</sup>。

表 1. 初回発作の病型 (n=1007)

初発病型	症例数
TIA	362 例 (36%)
頻回 TIA	67 例 (7%)
脳梗塞	169 例 (17%)
脳出血	190 例 (19%)
頭痛	61 例 (6%)
てんかん	34 例 (3%)
無症状	32 例 (3%)
その他	14 例 (1%)
不詳	76 例 (8%)

表 2. 初発症状 (n=1127)

初発時症状	出血型	虚血型
運動障害	58.6%	79.8%*
意識障害	70.4%*	14.1%
頭痛	64.6%*	18.8%
けいれん	8.5%	8.0%
精神症状	8.7%	2.5%
言語障害	24.5%	20.1%
感覚障害	18.4%	19.3%
不随意運動	3.3%	3.0%
知能障害	5.3%	6.2%
視力障害	2.0%	3.2%
視野障害	3.9%	5.0%

\* 他方より有意に高頻度 (p < 0.05)

### 2. 各症状の頻度

2000 年までに登録された確診例 1127 例における出血型と虚血型（梗塞型、TIA 型、TIA 頻発型）毎の各初発症状の出現頻度を **表 2** に示す。いずれも運動障害、意識障害、頭痛、言語障害、感覚障害の頻度が高いが、出血型は虚血型に比し、意識障害、頭痛の出現率が高く、運動障害の出現率が低い (p < 0.01)<sup>1)</sup>。



### (3)年齢および病型による症状の特徴

症状は年齢および病型によるが、小児例では、特に激しい運動、啼泣、ハーモニカ演奏、熱いものを食べる時などの過換気後に、大脳の虚血症状で始まるものが多く、脱力発作（四肢麻痺、片麻痺、単麻痺）、感覚障害、意識障害、けいれん、頭痛などが反復発作的に出現する。これらの症状は常に同側に発現する例が多いが、時に病側が左右交代する例もある。また、舞蹈病(chorea)<sup>6)</sup>や limb shaking などの不随意運動を呈する例もみられる。このような脳虚血発作は、その後も継続しておきる場合と、停止する場合があるが、脳虚血発作を繰り返す例では脳萎縮を呈し精神機能障害、知能低下を来したり<sup>7)</sup>、脳梗塞による後遺症が残存することがある。本疾患では後大脳動脈は最後まで保たれることが多いが<sup>8)</sup>、一部の症例では後大脳動脈の障害により視力、視野障害を呈することもある<sup>9)</sup>。小児例、特に5歳未満では、成人例の様に出血発作をきたすことは極めてまれである。

一方、成人例、特に25歳以上では、頭蓋内出血（多くは脳室内、クモ膜下腔、あるいは脳内出血）により突然発症することが多く、出血部位に応じて意識障害、頭痛、運動障害、言語障害などを呈する。頭蓋内出血は少量の脳室内出血であることも多く、症状が軽快することもあるが、固定神経症状が残存したり、重篤となり死亡するものもある。また、再出血をきたしやすく、死亡例の約半数は出血例である。

この他、成人例では小児例と同様、脳虚血発作の形で発症することもまれではない。このような例では血管の加齢性変化も加わるため、脳梗塞を生じ恒久的な障害を残すことも多い。一方、脳梗塞などの器質的脳障害が顕著でなくとも高次脳機能障害を呈する場合があることが<sup>[<sup>123</sup>I]iomazenil-SPECT</sup>による検討で示唆されており<sup>10)</sup>、前頭葉機能に焦点を当てた神経心理学検査と Iomazenil SPECT を用いた高次脳機能障害に関する COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が現在進行中である<sup>11)</sup>。

また、前述のように、近年、MRIの普及により、頭痛のみを呈したり、無症状の例も多く診断されるようになった。頭痛の性質は、片頭痛様の拍動痛から緊張型頭痛にみられるような頭重感まで様々であり、その実態および機序は不明な点も多いが、血行再建術により頭痛が改善するとの報告があり、もやもや病による脳循環不全が頭痛の原因となっていることが示唆されている<sup>12)</sup>。

- 1) 山口啓二, 他: Willis動脈輪閉塞症（もやもや病）の全国調査. 神経内科 54: 319-27, 2001
- 2) Kuroda S *et al*: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke* 38: 1430-5, 2007
- 3) 福内靖男, 他: モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）調査研究班 新データベース —症状としての頭痛の重要性—。ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究（主任研究者 吉本高志）。平成14・16年度総合研究報告書. 2005, p.p. 9-13
- 4) 大木宏一, 他: 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（2005~2007年度）。ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究（主任研究者 橋本信夫）。平成17~19年度総括研究報告書. 2008, p.p.15-20
- 5) 馬場雄大, 他: もやもや病申請患者の最近の動向 北海道地域悉皆調査2002-2006. ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究（主任研究者 橋本信夫）。平成18年度総括・分担研究報告書. 2007, p.p.4-5
- 6) Lyoo CH *et al*: Hemidystonia and hemichoreoathetosis as an initial manifestation of moyamoya disease. *Arch Neurol* 57: 1510-2, 2000
- 7) 松島善治, 他: 小児もやもや病患者のWechsler知能テストによる長期知能予後 非手術群における知能推移の一基準. *小児の脳神経* 21: 224-31, 1996
- 8) Kudo T: Spontaneous occlusion of circle of Willis. *Neurology* 18: 485-96, 1968
- 9) Miyamoto S *et al*: Study of the posterior circulation in moyamoya disease. Part 2: Visual disturbances and surgical treatment. *J Neurosurg* 65: 454-60, 1986
- 10) Nakagawara J *et al*. Diagnostic imaging of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease using statistical imaging analysis for [<sup>123</sup>I]iomazenil SPECT. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 318-326, 2012
- 11) Takagi Y *et al*. Cognitive dysfunction survey of the Japanese patients with moyamoya disease [COSMO-JAPAN Study]: Study protocol. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55: 199-203, 2015
- 12) Okada y *et al*. The efficacy of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease complaining of severe headache. *J Neurosurg* 116: 672-679, 2012

## 引用文献

## 第五章 類縁疾患

### 1. 類もやもや病について

#### 1) 定義

類もやもや病とは基礎疾患に合併して内頸動脈終末部、前大脳動脈および中大脳動脈の近位部に狭窄または閉塞がみられ、異常血管網を伴うものをいう。片側性の病変であっても基礎疾患があれば、類もやもや病に含める。

日本語名は「類もやもや病」とし、英語名は「quasi-Moyamoya disease」（「Moyamoya syndrome」「akin moyamoya disease」と同義）とする。

#### 2) 附記

基礎疾患としては下記のような疾患が報告されている。動脈硬化、自己免疫疾患（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、Sjögren 症候群）、髄膜炎、von Recklinghausen 病、脳腫瘍、Down 症候群、頭部外傷、放射線照射、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、一次性シェウ酸症、鎌状赤血球症、Fanconi 貧血、球状赤血球症、好酸球肉芽腫、2 型プラスミノゲン異常症、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、薬物中毒（コカインなど）

#### 3) エビデンス

類もやもや病はどのような人種にも起こりうる。先天性の基礎疾患に合併するものでは小児に多く、後天性の基礎疾患に合併するものでは成人に多い<sup>1,2)</sup>。てんかんや頭痛がみられることもあり、無症候性のこともある<sup>1,2)</sup>。精神発達遅滞といった基礎疾患による症状と脳血管障害による症状が混在し、複雑な病態を呈する<sup>1)</sup>。

脳血管撮影所見はもやもや病確診例によく類似したものから動脈硬化性病変のようにかなり異なったものまで幅広く存在する<sup>1,3)</sup>。von Recklinghausen 病に合併した類もやもや病のうち 30% は片側性に病変がみられた<sup>3)</sup>。放射線照射後の類もやもや病では罹患動脈は造影剤にて増強され、もやもや病確診例では造影効果は少なかった<sup>4)</sup>。放射線照射によるものでは外頸動脈よりの側副血行が発達している<sup>3)</sup>。病理所見も基礎疾患によりさまざまである。von

Recklinghausen 病に合併した類もやもや病では病変部に炎症細胞浸潤がみられた<sup>5)</sup>。髄膜炎に続発した類もやもや病ではもやもや病確診例に類似していた<sup>6)</sup>。

基礎疾患としての動脈硬化については、高齢もやもや病患者が増加傾向にあることを考えると動脈硬化の合併がある場合すべてを類もやもや病とするべきか、に関しては議論のあるところであった。実際、2015 年の新診断基準改訂により動脈硬化合併例でも脳血管撮影による血管構築の評価を行った上で、もやもや病と確定診断することが可能となった。また自己免疫疾患については、甲状腺機能亢進症（Graves 病）ともやもや病に関して、subclinical な甲状腺機能異常も含めると東アジア人における両疾患の合併頻度が高いことも示唆されている<sup>6,7)</sup>。したがって自己免疫病態をもつ患者を一律に類もやもや病に分類するか否かについては今後の課題と考えられる。

治療はもやもや病確診例の治療に準ずる。甲状腺機能亢進症などでホルモン異常がみられたり、自己免疫の機序が関係するものではホルモン値の是正や免疫抑制療法の効果がある<sup>8,9)</sup>。von Recklinghausen 病、Down 症候群、放射線照射に続発する類もやもや病には血行再建術（直接、間接）が有効であった<sup>10,11,12)</sup>。類もやもや病に対する血行再建術の出血予防効果については明らかになっていない。類もやもや病においても片側性のものが両側性に進行することがある<sup>13)</sup>。類もやもや病の予後は基礎疾患の影響を受ける<sup>14)</sup>。

### 引用文献

- 1) 井上亨 他: 小児モヤモヤ病類似症例の検討. 脳神経外科. **21**: 59-65, 1993
- 2) Rosser TL *et al.*: Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, **64**: 553-555, 2005
- 3) Horn P *et al.*: Moyamoya-like vasculopathy (moyamoya syndrome) in children. *Childs Nerv Syst*, **20**: 382-391, 2004
- 4) Aoki S *et al.*: Radiation-induced arteritis: thickened wall with prominent enhancement on cranial MR images report of five cases and comparison with 18 cases of Moyamoya disease. *Radiology*, **223**: 683-688, 2002
- 5) Hosoda Y *et al.*: Histopathological studies on spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular moyamoya disease). *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S203-S208, 1997

- 6) Kim SJ et al. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study. *Stroke* **41**:173-176, 2010
- 7) Li H et al. Increased thyroid function and elevated thyroid autoantibodies in pediatric patients with moyamoya disease: a case-control study. *Stroke* **42**: 1138-9, 2011
- 8) Czartoski T et al.: Postinfectious vasculopathy with evolution to moyamoya syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76**: 256-259, 2005
- 9) Im SH et al.: Moyamoya disease associated with Graves disease: Special considerations regarding clinical significance and management. *J Neurosurg* , **102**: 1013-1017, 2005
- 10) Ishikawa T et al.: Vasoreconstructive surgery for radiation-induced vasculopathy in childhood. *Surg Neurol*, **48**: 620-626, 1997
- 11) Jea A et al.: Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: Outcome after surgical revascularization. *Pediatrics*, **116**: e694-e701, 2005
- 12) Scott RM et al.: Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*, **100**(2 Suppl Pediatrics): 142-149, 2004
- 13) Kelly ME et al.: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis*, **22**: 109-115, 2006
- 14) Kestle JR et al.: Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma. *J Neurosurg*, **79**: 32-35, 1993

## 第六章 診 断

### ② 脳血管撮影、MRI など

#### 1) 推奨

脳血管撮影は、以下のMRA診断の要件を満たさない場合には必須である（第一章 2.診断基準）<sup>1-3)</sup>。(C1)

ただし、1.5T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場合、TOF (Time of Flight) 法によるMR脳血管撮影(MRA)及びMRI(magnetic resonance imaging)で、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい<sup>1-7)</sup>。(C1)

(1) MRA で頭蓋内内頸動脈終末部あるいは、前大脳動脈及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。

(2) MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。

(注) MRI 上、大脳基底核部に少なくとも一側で 2 つ以上の明らかな flow void を認める場合、あるいは、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、異常血管網と判定してよい<sup>7)</sup>。

(3) (1)と(2)の所見が両側性にある。

病期分類もMRで可能な場合があり、検査の安全性を考慮すると、行ってもよい<sup>1-4)</sup>。(C1)

#### 2) 解説

もやもや病の診断は、

(1) 頭蓋内内頸動脈終末部あるいは、前大脳動脈及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。

(2) その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。

(3) これらの所見が両側性にある。

が基本であり、脳血管撮影は必須であるが、例外的に上記のMR所見があった場合に、診断基準として認められる。ただし上記の診断基準は、行政上の難病認定を行うために必要な基準と考えるべきである。外科治療などを前提とした場合には、通常脳血管撮影をできるだけ行うべきである<sup>1-3)</sup>。

なお、病期分類に関しては、脳血管撮影所見に基づいた分類がよく知られている(表1)<sup>8,9)</sup>。

これに対して、MRA 所見に基づいた分類が提案されている(表2)<sup>10)</sup>。これは、まずMRA所見を簡単に点数化してその合計点からMRAのstageを決めるものである。この方法によるstage分類は、従来の血管造影の分類によく対応し、高い感度と特異度が認められたという<sup>10)</sup>。

以上の方法で識別されたMRA stageの1が血管撮影の

第1期及び第2期、stage 2は第3期、stage 3は第4期、stage 4が第5期及び第6期に相当し、実用的である<sup>10)</sup>。

表1 病期分類

第1期	carotid fork 狭小期
第2期	moyamoya 初発期(脳内主幹動脈が拡張し、もやもや血管がわずかに認められる)
第3期	moyamoya 増勢期(中および前大脳動脈が脱落し、もやもや血管が太くなる)
第4期	moyamoya 細微期(後大脳動脈が脱落し、もやもや血管の1本1本が細くなる)
第5期	moyamoya 縮小期(内頸動脈系の全脳主幹動脈が消失し、もやもや血管も縮小し、外頸動脈系の側副血行路が増加してくる)
第6期	moyamoya 消失期(もやもや血管が消失し、外頸動脈および椎骨脳底動脈系よりのみ脳血流が保全される)

表2 MRA 所見に基づいた分類と点数化

1) 内頸動脈	
正常	0
C1部の狭窄	1
C1部の信号の連続性の消失	2
見えない	3
2) 中大脳動脈	
正常	0
M1部の狭窄	1
M1部の信号の連続性の消失	2
見えない	3
3) 前大脳動脈	
A2とその遠位が正常	0
A2部以下の信号低下	1
A2部以降が見えない	2
4) 後大脳動脈	
P2とその遠位が正常	0
P2以下の信号低下	1
見えない	2
1)~4)の合計点、左右別に計算	
MRA score	MRA stage
0-1	1
2-4	2
5-7	3
8-10	4

なお、手術治療の効果判定、治療による血管撮影の変化の観察には、MRA が有効である<sup>11,12)</sup>。近年は、MR 造影剤を用いない arterial spin labeling (ASL)法が、もやもや病の診断にも応用されはじめている。すなわち、MRI による脳灌流画像や、時間分解能を有する ASL-4D MRA が、臨床上簡便かつ安全な MR 診断技術となりつつあり、脳血流評価や、脳血管撮影の補完技術として有用である<sup>13, 14)</sup>。

### 3) MRI/MRA による画像診断のための指針<sup>1-4,7,8)</sup>

1. MRI と MRA により、通常の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うる場合は、通常の脳血管撮影は省いてもよい。

#### 2. 撮像法及び判定

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、もやもや血管（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。

⑥ 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。

## 引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班：もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン。脳卒中の外科，**37**: 321-337, 2009
- 2) Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases: Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **52**: 245-266, 2012
- 3) 指定難病テキスト（第1次実施分）概要から診断基準まで110の疾病、平成27年3月発行、ISBN 978-4-7846-0280-3、コード11711 社会保険出版社

- 4) Houkin K *et al.*: Diagnosis of moyamoya disease with magnetic resonance angiography. *Stroke*, **25**: 2159-64, 1994
- 5) Yamada I *et al.*: Moyamoya disease: Comparison of assessment with MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology*, **196**: 211-8, 1995
- 6) Fushimi Y *et al.*: Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience. *Radiology*, **239**: 232-7, 2006
- 7) Sawada T, *et al.*: Diagnosis of moyamoya disease using 3-T MRI and MRA: value of cisternal moyamoya vessels. *Neuroradiology*, **54**:1089-1097, 2012
- 8) Suzuki J *et al.*: Cerebrovascular "moyamoya" disease: Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*, **20**: 288-99, 1969 Mar.
- 9) Suzuki J *et al.*: Cerebrovascular "Moyamoya" disease: 2. Collateral routes to forebrain via ethmoid sinus and superior nasal meatus. *Angiology*, **22**: 223-36, 1971 Apr.
- 10) Houkin K *et al.*: Novel magnetic resonance angiography stage grading for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis*, **20**: 347-54, 2005
- 11) Houkin K *et al.*: How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst*, **20**:734-41, 2004
- 12) Uchino H *et al.*: Synergistic Interactions Between Direct and Indirect Bypasses in Combined Procedures: The Significance of Indirect Bypasses in Moyamoya Disease. *Neurosurgery. in press*
- 13) Noguchi T, *et al.*: Arterial spin-labeling MR imaging in moyamoya disease compared with SPECT imaging. *Eur J Radiol*. **80**:e557-e562, 2011
- 14) Uchino H, *et al.*: A novel application of four-dimensional magnetic resonance angiography using an arterial spin labeling technique for noninvasive diagnosis of Moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*. **137**:105-111, 2015

## 2. 脳血流 SPECT, PET 検査など

### 1) 推奨

SPECT や PET を用いた脳循環動態の評価は虚血発症型もやもや病における脳虚血病態の診断、重症度の評価、外科的治療介入の適応決定、適切な周術期管理に有用である(B)。

注：アセタゾラミドを用いた負荷 SPECT 検査は、もやもや病において有用であるが、その使用に際しては適正使用指針を遵守する。

## 2) 解説

### 1. 検査の臨床的意義

もやもや病の脳循環動態を評価する方法として、脳血流 SPECT や PET が臨床応用されている。これらの検査による血行力学的脳虚血の重症度評価は、主としてもやもや病に対する脳血行再建術の適応の決定及び治療効果・予後の判定のための診断法として臨床的に意義がある。

### 2. もやもや病の脳循環動態

PET を用いた研究により、もやもや病では小児、成人にかかわらず脳虚血症状の発現機序が「血行力学的脳虚血」であることが強く示唆されている<sup>1-3)</sup>（レベル 4）。主幹動脈の慢性進行性閉塞により末梢の脳灌流圧が低下すると、脳血管床の代償性拡張により脳血液量（CBV）が上昇して脳血流量（CBF）が維持される。しかし脳灌流圧が代償限度を超えて低下すると、脳酸素消費量（CMRO<sub>2</sub>）に見合った CBF を維持することができず、脳酸素摂取率（OEF）の上昇を生じることになる（misery perfusion）。

もやもや病における血行力学的脳虚血の程度はさまざまである。成人虚血発症型において、脳底部もやもや血管の広範増勢例では退縮例に比べて PET での血行力学的虚血の程度がより強いという報告がある<sup>4)</sup>（レベル 4）。

一方、脳血流 SPECT では、脳血流トレーサー（<sup>123</sup>I-IMP、<sup>99m</sup>Tc-HMPAO、<sup>99m</sup>Tc-ECD）の開発と定量解析法の進歩、アセタゾラミドによる負荷検査法の確立により、もやもや病においても血行力学的脳虚血の重症度評価が可能となっている<sup>5)</sup>（レベル 4）。SPECT は PET に比べて広く普及しており、安静時脳血流量およびアセタゾラミド負荷時脳血流量による血行力学的重症度の診断が極めて有用といえる。

ただし、アセタゾラミド負荷検査については、極めて稀ながら重篤な肺水腫・心不全等の合併症が報告されていることに注意が必要である。2015 年に国内で同薬剤の適正使用指針が発表されており、検査実施に際しては指針を遵守する必要がある<sup>6)</sup>。また、もやもや病患者で重度血行力学脳虚血を呈していると思われる場合、acetazolamide 負荷検査が脳虚血を悪化させる可能性があることを念頭に置く。

### 3. 脳循環動態による脳血行再建術の適応基準

症候性の動脈硬化性脳血管閉塞症においては、Japanese EC-IC bypass Trial (JET) によって「安静時 CBF < 正常値 x 0.8 かつ 脳循環予備能値 < 10%」を示す患者が脳血行再建術（bypass 手術）の受益者となりうる事が示された。しかし、もやもや病においてはこのような基準が確立されていない。また、年少児に対して動脈採血を伴う定量検査を行うことは容易でなく、定性的評価にとどまる例も多い。

小児・成人を問わず、もやもや病の脳虚血は進行性であり<sup>7)</sup>（レベル 3）、その病態も動脈硬化性疾患とは大きく異なる。脳虚血で発症した症例では、脳血流検査において明らかな血行力学的障害が見られる場合に脳血行再建術が考慮される<sup>5)</sup>（レベル 4）。一側性の症候のみを呈する小児例の無症候側については、脳虚血の程度が重度でなければ、症状が出現するまで脳血行再建術を遅延させることもありうる<sup>8)</sup>（レベル 4）。

一方、脳出血発症例においては、直接吻合手技を用いた脳血行再建術が再出血防止に働くことが Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial により示された<sup>9,10)</sup>（レベル 2）。このランダム化研究においては血行力学的障害の程度が考慮されておらず、現時点では再出血防止を目的とした脳血行再建術の適応を決めるにあたっての、脳血流検査値の基準は存在しない。

### 4. 脳血行再建術後の脳循環動態

#### 急性期

もやもや病に対する直接血行再建術の術後急性期に一過性の神経症候の悪化を伴う過灌流現象が見られることがあり、特に成人例、出血例に多いとされる<sup>11,12,13)</sup>（レベル 4）。過灌流状態の PET では、CBF 増加、CBV 増加、OEF 低下が認められる<sup>14)</sup>（レベル 4）。一方、術後に脳虚血症状を呈することもあり、合理的な術後管理のために急性期の脳血流検査による評価が有用である<sup>12,14,15)</sup>。

#### 慢性期

脳血行再建術による脳循環動態の改善を示した報告が多数みられる。また、脳血流検査上の改善の程度がその後の転帰の指標になるという報告がある（レベル 3）<sup>16,17)</sup>。

### 引用文献

- 1) Ikezaki K *et al.*: Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: A perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg*, **81**: 843-50, 1994
- 2) Kuwabara Y *et al.*: Cerebral hemodynamics and metabolism in moyamoya disease - A positron emission tomography study. *Clin Neurol Neurosurg*, **99 Suppl 2**: S74-8, 1997
- 3) Morimoto M *et al.*: Efficacy of direct revascularization in adult Moyamoya disease: Haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien)*, **141**: 377-84, 1999
- 4) Piao R *et al.*: Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: Comparison of angiographic collateral circulation. *Ann Nucl Med* **18**: 115-21, 2004
- 5) Saito N *et al.*: Assessment of cerebral hemodynamics in

- childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study. *Ann Nucl Med* **18**: 323-31, 2004
- 6) 日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本核医学会. アセタゾラミド（ダイアモックス注射用）適正使用指針 2015年4月. <http://www.jsts.gr.jp/img/acetazolamide.pdf>
- 7) Kuroda S, et al.: Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke* **36**: 2148-53, 2005
- 8) Nagata S et al. : Unilaterally symptomatic moyamoya disease in children: long-term follow-up of 20 patients. *Neurosurgery* **59**: 830-6; discussion 6-7, 2006
- 9) Miyamoto S, 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
- 10) Takahashi JC et al. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* **47**:37-43, 2016
- 11) Fujimura M et al.: Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. *Surg Neurol* **67**: 273-82, 2007
- 12) Fujimura M et al. Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* **71**:442-7, 2009
- 13) Uchino H et al. Predictors and clinical features of postoperative hyperperfusion after surgical revascularization for moyamoya disease: a serial single photon emission CT/positron emission tomography study. *Stroke* **43**:2610-6, 2012.
- 14) Kaku Y1, Iihara K, Nakajima N, Kataoka H, Fukuda K, Masuoka J, Fukushima K, Iida H, Hashimoto N. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **32**:2066-75, 2012
- 15) Fujimura M et al. Efficacy of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis with routine postoperative cerebral blood flow measurement during the acute stage in childhood moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* **24**:827-32, 2008
- 16) So Y et al.: Prediction of the clinical outcome of pediatric moyamoya disease with postoperative basal/acetazolamide stress brain perfusion SPECT after revascularization surgery. *Stroke* **36**: 1485-9, 2005
- 17) Han JS et al. Impact of extracranial-intracranial bypass on cerebrovascular reactivity and clinical outcome in patients with symptomatic moyamoya vasculopathy. *Stroke* **42**:3047-54, 2011

## 第七章 治療

### 1. 外科治療

#### 推奨

虚血症状を呈する Willis 動脈輪閉塞症（もやもや病）に対しては、頭蓋外内血行再建術が勧められる（グレード B）。

#### エビデンス

##### 1) 手術適応

虚血発症のもやもや病に対しては血行再建術を行うことにより、一過性脳虚血発作の改善、脳梗塞のリスクの軽減、術後ADL(activities of daily living)の改善、長期的高次脳機能予後の改善が得られることが報告されている<sup>1-10)</sup>（レベル2）。SPECT（single photon emission tomography）やphoton emission tomography (PET)などにより術前の脳循環代謝を評価し、障害が認められる症例に対しては血行再建術を施行することにより脳循環代謝の改善が報告されている<sup>1, 8, 11)</sup>（レベル2）。

##### 2) 手術手技

もやもや病に対する血行再建術の方法としては、浅頭動脈・中大脳動脈（STA-MCA）吻合術を代表とする直接血行再建術とencephalo-myelo-synangiosis (EMS)、encephalo-arterio-synangiosis (EAS)、encephalo-duro-synangiosis (EDS)、multiple burr hole surgeryやそれらの組み合わせを用いた間接血行再建術が用いられる。直接血行再建術単独、間接血行再建術単独、あるいは両者の複合術による脳循環代謝の改善に伴う虚血発作の改善、脳梗塞リスクの軽減、術後ADLの改善、長期的高次脳機能予後の改善が報告されている<sup>1-11)</sup>（レベル2）。成人例では間接血行再建術単独による効果は少なく、直接間接複合血行再建術または直接血行再建術が有効である<sup>9,10,12-14)</sup>。さらに成人例に対する直接間接複合血行再建術は直接血行再建術単独と比較してバイパスの灌流範囲が広く、効果も大きいことが報告されている（レベル3）<sup>15)</sup>。小児例においては直接血行再建術を含めた術式、間接血行再建術単独の予後改善効果がそれぞれ報告されている<sup>16,17)</sup>（レベル2）。

なお、もやもや病の狭窄病変に対する血管形成術等の血管内治療は効果が低く勧められない<sup>18)</sup>（レベル3）。

##### 3) 周術期管理

周術期は非手術側も含めた虚血性合併症に留意し、血圧維持、normocapnea、十分な水分補給に加え、必要に応じた

抗血小板薬（アスピリン）の使用を考慮する<sup>19)</sup>（レベル3）。もやもや病、特に成人例に対する直接血行再建術後には、局所過灌流による一過性局所神経脱落症状や稀に遅発性頭蓋内出血を生じることが報告されているため、急性期の脳循環動態評価による脳虚血と過灌流の鑑別を考慮する。症候性過灌流に対しては降圧の有効性が報告されているが、遠隔部虚血性合併症には十分な留意が必要である<sup>20-24)</sup>（レベル3）。ミノサイクリン塩酸塩やエダラボンの周術期投与による症候性過灌流の予防効果が報告されている（レベル3）<sup>25,26)</sup>。

##### 4) 術後評価

血行再建術の効果はPETやSPECTによる脳循環代謝の評価が有用である<sup>1, 8, 11)</sup>。バイパスの発達の評価には、脳血管撮影だけでなくMR angiography (MRA)も有用であることが知られている<sup>27,28)</sup>（レベル3）。

### 引用文献

- 1) Morimoto M et al. Efficacy of direct revascularization in adult Moyamoya disease: haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien)* **141**:377-384, 1999
- 2) 宮本享他.もやもや病に対する直接バイパスの長期予後. *脳卒中の外科* **28**:111-114, 2000
- 3) Choi JU et al. Natural history of moyamoya disease: Comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups. *Clin Neurol Neurosurg* **99 Suppl 2**:S11-S18, 1997
- 4) Scott RM et al. Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg* **100** (2 Suppl Pediatrics):142-149, 2004
- 5) 松島善治,他.小児もやもや病患者の Wechsler 知能テストによる長期知能予後 Encephalo-duro-arterio-synangiosis 施行後 10 年以上経過した患者の検討. *小児の脳神経* **21**:232-238, 1996
- 6) Kawaguchi T et al. Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease. *J Neurosurg* **84**:468-476, 1996
- 7) Houkin K et al. Cerebral revascularization for moyamoya disease in children. *Neurosurg Clin N Am* **12**:575-584, 2001
- 8) Kuroda S et al. Regional cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* **11**:584-590, 1995
- 9) Guzman R et al. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease.



- Clinical article. *J Neurosurg* **111**:927-935, 2009
- 10) Kim SK et al. Pediatric moyamoya disease: An analysis of 410 consecutive cases. *Ann Neurol* **68**:92-101, 2010
  - 11) Ikezaki K et al. Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: a perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg* **81**:843-850, 1994
  - 12) Mizoi K et al. Indirect revascularization for moyamoya disease: Is there a beneficial effect for adult patients? *Surg Neurol* **45**:548-549, 1996
  - 13) Czabanka M et al. Age-dependent revascularization patterns in the treatment of moyamoya disease in a European patient population. *Neurosurg Focus* **26**:E9, 2009
  - 14) Lee SB et al. Long-term follow-up results in 142 adult patients with moyamoya disease according to management modality. *Acta Neurochir (Wien)* **154**:1179-1187, 2012
  - 15) Cho WS et al. Long-term outcomes after combined revascularization surgery in adult moyamoya disease. *Stroke* **45**:3025-3031, 2014
  - 16) Matsushima T et al. Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients - Comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery* **31**:401-405, 1992
  - 17) Ishikawa T et al. Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke* **28**:1170-1173, 1997
  - 18) Khan N et al. Failure of primary percutaneous angioplasty and stenting in the prevention of ischemia in Moyamoya angiopathy. *Cerebrovasc Dis* **31**:147-153, 2011
  - 19) Iwama T, Hashimoto N, Yonekawa Y. The relevance of hemodynamic factors to perioperative ischemic complications in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery* **38**:1120-1126, 1996
  - 20) Fujimura M et al. Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery - middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. *Surg Neurol* **2007**:67:273-282
  - 21) Fujimura M et al. Significance of focal cerebral hyperperfusion as a cause of transient neurologic deterioration after EC-IC bypass for moyamoya disease: Comparative study with non-moyamoya patients using 123I-IMP-SPECT. *Neurosurgery* **68**:957-965, 2011
  - 22) Fujimura M et al. Efficacy of prophylactic blood pressure lowering according to a standardized postoperative management protocol to prevent symptomatic cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* **33**:436-445, 2012
  - 23) Kaku Y et al. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **32**:2066-2075, 2012
  - 24) Uchino H et al. Predictors and clinical features of postoperative hyperperfusion after surgical revascularization for moyamoya disease: a serial single photon emission CT/positron emission tomography study. *Stroke* **43**:2610-2616, 2012
  - 25) Fujimura M et al. Minocycline prevents focal neurological deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease. *Neurosurgery* **74**:163-70, 2014
  - 26) Uchino H et al. Edaravone reduces hyperperfusion-related neurological deficits in adult moyamoya disease: historical control study. *Stroke* **45**:3025-3031, 2014
  - 27) Houkin K, Nakayama N, Kuroda S, Ishikawa T, Nonaka T. How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst* **20**:734-741, 2004
  - 28) Honda M et al. Magnetic resonance angiography evaluation of external carotid artery tributaries in moyamoya disease. *Surg Neurol* **64**:325-330, 2005
- ## 2. 内科治療
- ### 1) 推奨
- 虚血発症もやもや病の超急性期においては、組織プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA) による血栓溶解療法を考慮してもよいが、症例毎の出血リスクを鑑みての慎重な判断が必要である (C1)。
- 虚血発症もやもや病の内科的治療として抗血小板薬の服用を考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない (C1)。
- ### 2) 解説
- もやもや病の内科的治療は脳卒中急性期（虚血発症、出血発症）、慢性期の再発予防、無症候性もやもや病に大別される。
- #### 1. 脳卒中急性期
- ##### (1) 虚血発症
- 虚血発症もやもや病の超急性期における組織プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA) による血栓溶解療法は、「rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針」の初版（2005年）では適応外であったが、第二版（2012年）では慎重投与に変更された<sup>1)</sup>。これは同剤の安全な使用成績

が症例報告されているための変更であるが、症例毎の出血リスクを判断し、安全性を重視しての慎重な適応判断が求められる（レベル 4）。成人の脳梗塞発症急性期では、アテローム血栓性脳梗塞の治療に準じて脳保護薬エダラボン、抗血栓薬オザグレ、アルガトロバン、アスピリン、ヘパリン等の使用が考慮されるが、明確なエビデンスはない（レベル 4）。脳浮腫、頭蓋内圧亢進をきたすような大梗塞では、グリセロールなどの脳圧降下薬の使用を考慮する（レベル 3）。また発熱に対する解熱薬、痙攣のコントロール、血糖の適正な管理、血中酸素飽和度の維持、重症症例への抗潰瘍薬の予防投与なども脳梗塞急性期治療一般に対するものとして有効と考えられている（レベル 3）。人工呼吸管理が必要な場合は、血中炭酸ガス分圧が 40mmHg を下回らないように留意する。血圧管理も他の脳梗塞の治療に準じて、急性期には降圧しないことを原則とすべきと考えられるが、平時より高い血圧が脆弱なもやもや血管に対してどのように影響するかについては、検討が行われていない。

小児期における虚血発作で発症したもやもや病の治療に関する報告は少ない。米国においては体重で用量調整したアスピリンの使用が最も一般的であるが、アスピリンに抵抗性の場合低分子ヘパリンが使用されることもある（レベル 4）<sup>2)</sup>。鎌状赤血球症に合併した小児例では、薬物療法は無効であることが多く、輸血療法を考慮する（レベル 4）<sup>2)</sup>。尚、小児例においてはアスピリンが Reye's syndrome の危険性を増す可能性があることも念頭にいた上で使用を考慮する。

## （2）出血発症

脳卒中治療ガイドライン 2015 においては、高血圧性脳出血急性期の降圧目標は以前よりも強化され、「できるだけ早期に収縮期血圧 140mmHg 未満に降下させ、7 日間維持することを考慮してもよい」と変更された<sup>3)</sup>。出血発症の成人もやもや病においても、高血圧性脳出血の治療に準じた降圧を行ってもよいと考えられるが、血行力学的虚血に陥りやすいもやもや病において、高血圧性脳出血と同等の降圧を行った場合の安全性に関しては明らかではなく、症状の増悪等に留意しながら慎重に行う必要がある（レベル 5）。出血発作では、使用中の抗血小板薬は中止し、抗凝固療法中であれば抗凝固療法を直ちに中止し、ビタミン K、血液製剤（新鮮凍結血漿、第 IX 因子複合体）の使用を考慮する（レベル 5）

## 2. 慢性期の再発予防

虚血発症のもやもや病では、再発予防を目的として外科治療の適応がまず検討されるべきである。内科的治療ではアスピリンの内服が推奨されるが（レベル 5）、長期アスピリン投与は脆弱なもやもや血管からの出血性変化を来す可能性があるため注意を要する（レベル 3）。MRI T2\*によ

る微小出血出現の定期的な観察が出血発作予防のため有効かどうかは今後の検討課題である<sup>4)</sup>。アスピリン不耐性の場合や、アスピリンで虚血発作を抑制できない場合は、チエノピリジン系薬剤のクロピドグレルやフォスフォジエステラーゼ 3 阻害薬であるシロスタゾールが考慮される（レベル 5）。クロピドグレルは小児でもアスピリン同様耐容能、安全性に優れている<sup>5)</sup>。長期間の抗血小板薬多剤併用は出血合併症を起こすリスクが高いと考えられ、勧められない（レベル 3）。特にもやもや病で著明な脳萎縮が存在する場合、脆弱なもやもや血管が豊富に存在する場合は、抗血小板薬の多剤併用は脳出血リスクを高めるとの報告がある<sup>5)</sup>。

脳卒中危険因子の管理は、脳卒中一般に準じて行う。高血圧に対しては降圧療法、脂質異常症に対しては脂質低下療法、糖尿病に対しては適切な血糖管理、禁煙、肥満者では減量指導などを行う。生活指導面では、もやもや病の症状誘発は過呼吸による場合が多いため、小児例では熱い食事（麺類、スープなど）、激しい運動、笛など楽器吹奏、風船などを控えるようにする（レベル 3）。幼小児では啼泣が症状誘発の機会となるため、啼泣を避けるようにする事が望ましく、また嘔吐や下痢時に脱水を避け循環血液量を維持することも重要と考えられる（レベル 4）<sup>2)</sup>。

## 3. 無症候性もやもや病の内科的管理

無症候性もやもや病においては、経過観察中に虚血性、出血性を問わず脳血管イベントの発生を来す可能性を考慮する<sup>6)</sup>。内科的には慢性期の再発予防に準じて危険因子の管理、生活指導を行う（レベル 3）。抗血小板薬の使用は、成人では出血発症が半数近くを占めるため無症候例に対しては使用を考慮しない（レベル 5）。

## 引用文献

- 1) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA 静注療法指針改訂部会: rt-PA(アルテプラザー)静注療法適正治療指針(第二版) 2012 年 10 月. *脳卒中* **34**: 443-480, 2012
- 2) Smith ER *et al*: Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. A review. *J Neurosurg Pediatr* **9**: 353-360, 2012
- 3) 日本脳卒中協会・脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京: 協和企画; 2015.
- 4) Kikuta K *et al*: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2\*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* **102**:

470-475, 2005

- 5) Soman T *et al*: The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke* **37**: 1120-1122, 2006
- 6) Kuroda S *et al*: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke* **38**: 1430-1435, 2007

### 3. 出血発症例に対する治療

#### 1) 推奨

出血型もやもや病において、頭蓋外内血行再建術が再出血率を低下させるという報告があり、特に予後不良である後方出血例に対しては手術が勧められる（グレード B）。

#### 2) 解説

もやもや病における頭蓋内出血発作は生命予後、機能予後を悪化させる最大の因子である<sup>1)</sup>（レベル 3）。出血の原因として、拡張した側副血行路血管の血行力学的負荷による破綻や、側副血行路血管上に形成される末梢性動脈瘤の破裂などが推測されている。出血型もやもや病における再出血率は 7.09%/年という報告がある<sup>2)</sup>（レベル 3）。

もやもや病に対する直接血行再建術後の脳血管撮影ではもやもや血管の消退や末梢性動脈瘤の消滅が観察されることが報告されており<sup>3,4)</sup>（レベル 3）、これら側副血行路血管への血行力学的負荷が軽減している可能性が推測されることから、再出血予防効果が期待できるという仮説が提唱されてきた。

直接血行再建術を施行した虚血型もやもや病患者では、その後の長期追跡において非手術例と比較して出血転化が少ないとの報告がある<sup>5)</sup>（レベル 3）。出血型に対して血行再建手術を行った群は内科的治療のみの群と比較して有意に再出血発作が少なかったとする報告や<sup>6-8)</sup>（レベル 3）、出血型に対して直接血行再建術を施行することで再出血および虚血発作が有意に減少するとの報告がある<sup>9,10)</sup>（レベル 3）。一方、血行再建術の再出血予防効果を否定する報告がある<sup>11-13)</sup>（レベル 3）。出血型に対する間接血行再建術は虚血型と比べて効果が劣り、血管新生ならびにもやもや血管の減少が得られないことが多いとの報告がある<sup>14)</sup>（レベル 3）。尚、出血発症もやもや病に対する血行再建術は虚血発作も含めた脳血管イベント予防効果が報告されており<sup>9)</sup>虚血発作を有する出血発症もやもや病に対しては血行再建術が有効と考えられる。

直接血行再建術の再出血予防効果を検証するための randomized controlled trial（Japan Adult Moyamoya

(JAM) Trial)<sup>15,16)</sup>（レベル 2）が本邦で行われた。JAM Trial では、出血型もやもや病例が、両側大脳半球への直接血行再建術を行う群と内科的治療のみを行う群とに無作為割り付けされた。その後の 5 年間の主要エンドポイント（再出血発作を含む全ての医学的有害事象）の発生率は、手術群において 3.2%/年、非手術群において 8.2%/年であり、外科治療群において有意な低下がみられた（カプラン・マイヤー法  $p=0.048$ ）。統計学的手法によっては結果が境界域にあったものの、JAM Trial により直接血行再建術による再出血予防の有効性が示された。

JAM Trial では、割り付け前に出血部位を前方と後方の 2 群に分類し、これらの割合が治療群間で均等となる層別割り付けが行われた。この前方・後方出血群の間で、予後や手術効果が異なるかどうかを調べる prespecified analysis（後付け post hoc 解析ではなく事前に定められた解析）が行われた<sup>17)</sup>。その結果、後方出血例では非手術群の再出血率が著しく高く（後方出血例 17.1%/年、前方出血例 2.0%/年、 $p=0.001$ ）、手術の再出血予防効果も後方出血例で有意に高いことが示された（交互作用検定  $p=0.013$ ）（レベル 2）。

### 引用文献

- 1) Han DH *et al*: A co-operative study: Clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. *Acta Neurochir* (Wien), **142**: 1263-1273, 2000
- 2) Kobayashi E *et al*: Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg*, **93**: 976-980, 2000
- 3) Kuroda S *et al*: Effects of surgical revascularization on peripheral artery aneurysms in moyamoya disease: Report of three cases. *Neurosurgery*, **49**: 463-467, 2001
- 4) Houkin K *et al*: Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke*, **27**: 1342-1346, 1996
- 5) Miyamoto S *et al*: Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurgery Focus* **5**(5): article5, 1998
- 6) 唐澤淳 他: 成人出血性もやもや病における血行再建術. 厚生労働省特定疾患 ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班 平成 12 年度総括・分担研究報告書 p.55-58, 2001
- 7) Liu X *et al*: Long term outcome after conservative and surgical treatment of haemorrhagic moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **84**:258-265, 2013
- 8) Liu X *et al*: Clinical features and long-term outcomes of moyamoya disease: a single-center experience with

- 528 cases in China. *J Neurosurg* **122**:392-399, 2015
- 9) Kawaguchi S *et al.*: Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg* , **93**: 397-401,2000
- 10) 中川一郎 他: 出血発症もやもや病に対する直接血行再建術の効果および長期的予後について. *脳卒中の外科*, **32**: 416-420, 2004
- 11) 鈴木諭 他: 成人モヤモヤ病の外科治療 出血型を中心として. *脳卒中の外科*, **20**: 463-467, 1992
- 12) Yoshida Y *et al.*: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: An extensive follow-Up study. *Stroke*, **30**: 2272-2276, 1999
- 13) Fujii K *et al.*: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S194-195, 1997
- 14) Aoki N: Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the patients presenting with intracranial hemorrhage. *Surg Neurol*, **40**: 372-377, 1993
- 15) Miyamoto S: Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset - The Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **44**: 218-219, 2004
- 16) Miyamoto S *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.
- 17) Takahashi, JC *et al.*: Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* **47**:37-43, 2016.

## 第八章 予後（自然歴）

### 1. 小児もやもや病

一過性脳虚血が最も多く発生するのは発症後の数年間でありその後、減少はするが、知能障害と機能障害を有する患者は発症から時間が経過するほど増加し、その程度も増悪する<sup>1)</sup>。年齢が低い乳幼児ほど脳梗塞、特に皮質梗塞の発生が多く、脳梗塞の存在が機能予後に最も大きく関与すると考えられている<sup>2-4)</sup>。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<sup>5,6)</sup>。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の65%でもTIAが出現すると報告がある<sup>7)</sup>。また、片側病変に脳血管再建術を実施したのち、約30%で両側病変に移行し、7歳未満でその頻度が高いため、術後も長期にわたって経過観察すべきである<sup>8)</sup>。成人に移行した場合、ADLが良好な例は少数で<sup>9)</sup>、少数ながら頭蓋内出血が死因となりうる<sup>5,10)</sup>。

脳血管再建術の効果を検証したRCTは存在しないが、脳血管再建術を実施した場合、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はきわめて稀で、自然歴と比較すると機能予後は良好であると考えられている<sup>4,11-20)</sup>。頭痛は脳血管再建術により減少するが、脳循環動態の改善に関係なく、術後も頭痛が遷延したり、稀に術後に新たに頭痛が出現することも報告されている<sup>21,22)</sup>。大脳高次機能も予後を左右する重要な因子であり、発症から5年以上経過するとIQの低下が明らかとなってくる<sup>23)</sup>。脳血管再建術は知能予後を改善させると考えられている<sup>24)</sup>。

### 2. 成人もやもや病

発症病型に関わらず、成人もやもや病の未治療例は外科治療例よりも脳血管イベントの再発率は高く予後も不良との報告が多く<sup>25,26)</sup>、小児と同様、脳血管再建術を考慮すべきである。

最近では、以前考えられていたよりも病期の進行が高頻度であることが判明している<sup>27-31)</sup>。症候例・無症候例、確診例・疑診例に関わらず、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がおきる。女性で病期の進行が生じやすいことが知られている<sup>32)</sup>。もやもや病罹患女性の妊娠・分娩に関しては、ときに頭蓋内出血など重篤な脳卒中が生じ得ることが知られている。エビデンスに基づく管理指針は未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

<sup>33,34)</sup>。

#### 1) 成人虚血型もやもや病

小児と同様、脳血管再建術の効果を検証したRCTは存在しないが、脳血管再建術後にTIAや脳梗塞の発生は著明に減少する。しかし少数ながら経過観察期間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り術後も長期間の経過観察が予後を良好に維持する上で重要と考えられている<sup>18,35-38)</sup>。

#### 2) 成人出血型もやもや病

初回の頭蓋内出血による死亡率は6.8~20%である。再出血は機能予後を悪化させ死亡率を上昇させる<sup>39,40)</sup>。再出血は初回と同一または異なる部位から生じる<sup>41)</sup>。

保存的治療をした場合、再出血は30~65%の症例において初回の出血から2~20年後に生じ、観察期間が長いほど高率となる傾向がある<sup>39,40,42-44)</sup>。前脈絡叢動脈や後交通動脈の分枝の異常な拡張を有する例で再出血のリスクが高いとの報告がある<sup>44,45)</sup>。もやもや血管に生じた動脈瘤が脳血管再建術により消失することも報告されている<sup>46)</sup>。

近年実施されたランダム化臨床試験(JAM trial)では、保存的に加療された症例の再発リスクは年間7.6%で、前方出血群(年間3.0%)よりも後方出血群(年間17.1%)で再発しやすいこと、直接あるいは複合的脳血管再建術がその再発を有意に減少させること(ハザード比0.355)が判明している<sup>47)</sup>。

### 3. 無症候性もやもや病について

近年、非侵襲的画像診断法の進歩と普及によって、発症以前にもやもや病と診断される症例が増加している。最近、本研究班が実施した追跡調査では、加齢に伴って病期が進行していること、脳梗塞、脳循環障害を有していた症例はそれぞれ20%、40%と少なからず潜在的な脳虚血を有していることが判明した<sup>48)</sup>。

無症候性もやもや病の予後には不明な部分が多い。これまでの報告によれば、33例のうち4例がTIAをきたし、2例の死因が頭蓋内出血と考えられ<sup>49)</sup>、10例のうち1例で病期の進行に伴って脳梗塞をきたしている<sup>50)</sup>。最近の追跡調査では、未治療の34例のうち5例で病期が進行し、脳梗塞・頭蓋内出血が発生するリスクは年間3.2%と報告されている。診断時に脳虚血を有している例で脳梗塞をきたしやすかったのに対して、脳血管再建術を実施した6例では

脳血管イベントは生じなかったことが報告されている<sup>48)</sup>。したがって、無症候性もやもや病は脳血管イベントをきたす可能性を潜在的に有していると考えられ、保存的に経過観察する場合もMRI/MRAを用いた注意深い経過観察が長期にわたって必要と考えられている。現在、新たな多施設観察研究（AMORE Study）が国内で実施されている。

## 引用文献

- 1) Kurokawa T *et al.*: Prognosis of occlusive disease of the circle of Willis (moyamoya disease) in children. *Pediatr Neurol*, **1**: 274-277, 1985
- 2) Kim SK *et al.*: Moyamoya disease among young patients: Its aggressive clinical course and the role of active surgical treatment. *Neurosurgery*, **54**: 840-846, 2004
- 3) 黒田敏 他: 乳幼児もやもや病の臨床像. *脳外*, **31**: 1073-1078, 2003
- 4) Karasawa J *et al.*: Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. *J Neurosurg*, **77**: 84-89, 1992
- 5) 江面正幸 他: モヤモヤ病長期追跡例の検討 小児期発症成人移行例について. *小児の脳神経*, **18**: 461-465, 1993
- 6) Ezura M *et al.*: Clinical and angiographic follow-up of childhood - onset moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*, **11**: 591-594, 1995
- 7) Nagata S *et al.*: Unilaterally symptomatic moyamoya disease in children: Long-term follow-up of 20 patients. *Neurosurgery*, **59**: 830-837, 2006
- 8) Smith E *et al.*: Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome. *Neurosurg Focus* **24**: E17, 2008
- 9) Imaizumi T *et al.*: Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol*, **18**: 321-325, 1998
- 10) 鈴木諭 他: 成人モヤモヤ病の外科治療—出血型を中心として. *脳卒中の外科*, **20**(6): 463-467, 1992
- 11) Houkin K *et al.*: Direct and indirect revascularization for moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S142-145, 1997
- 12) Ishikawa T *et al.*: Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke*, **28**: 1170-1173, 1997
- 13) Miyamoto S *et al.*: Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus*, **5**: e5, 1998
- 14) Chiu D *et al.*: Clinical features of moyamoya disease in the United States. *Stroke*, **29**: 1347-1151, 1998
- 15) Golby AJ *et al.*: Direct and combined revascularization in pediatric moyamoya disease. *Neurosurgery*, **45**: 50-60, 1999
- 16) 宮本享 他: もやもや病に対する直接バイパスの長期予後. *脳卒中の外科*, **28**: 111-114, 2000
- 17) 黒田敏 他: 小児もやもや病の術後長期成績 当科における 20 年間の経験から. *脳卒中の外科*, **28**: 421-426, 2000
- 18) 黒田敏 他: 小児及び成人もやもや病に対する脳血行再建術の長期効果. *脳卒中の外科*, **30**: 369-374, 2002
- 19) Scott RM *et al.*: Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*, **100**(Suppl Pediatrics): 142-149, 2004
- 20) Sainte-Rose C *et al.*: Multiple bur hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children. *J Neurosurg*, **105**: 437-443, 2006
- 21) Seol HJ *et al.*: Headache in pediatric moyamoya disease: Review of 204 consecutive cases. *J Neurosurg*, **103**: 439-442, 2005
- 22) 松島善治 他: 小児モヤモヤ病における頭痛と間接的血管吻合術 EDAS 前後の変化について. *小児の脳神経*, **25**: 442-447, 2000
- 23) Imaizumi C *et al.*: Serial intelligence test scores in pediatric moyamoya disease. *Neuropediatrics*, **30**: 294-299, 1999
- 24) Matsushima Y *et al.*: Long-term intelligence outcome of post-encephalo-duro-arterio-synangiosis childhood moyamoya patients. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S147-150, 1997
- 25) Han DH *et al.*: A co-operative study: Clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. *Acta Neurochir (Wien)*, **142**: 1263-1274, 2000
- 26) Hallemeier CL *et al.*: Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke*, **37**: 1490-1496, 2006
- 27) Kawano T *et al.*: Follow-up study of patients with "unilateral" moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **34**: 744-747, 1994
- 28) Ikezaki K *et al.*: Clinical features of probable moyamoya disease in Japan. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S173-177, 1997
- 29) Houkin K *et al.*: Is "unilateral" moyamoya disease different from moyamoya disease? *J Neurosurg*, **85**(5): 772-6, 1996
- 30) Kelly ME *et al.*: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis*, **22**(2-3): 109-15, 2006.
- 31) Narisawa A *et al.*: Efficacy of the revascularization surgery for adult-onset moyamoya disease with the progression of cerebrovascular lesions. *Clin Neurol Neurosurg* **111**:123-6, 2009
- 32) Kuroda S *et al.*: Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke*, **36**: 2148-2153, 2005
- 33) Komiyama M, Yasui, T, Kitano S, Sakamoto H, Fujitani

- K, Matsuo S: Moyamoya Disease and Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Neurosurgery* **43**: 360-368, 1998
- 34) 高橋 淳、池田智明、飯原弘二、宮本 享. もやもや病罹患女性の妊娠・分娩に関する、全国産科施設および患者女性へのアンケート調査. *脳神経外科ジャーナル* 18, 2009 (in press)
- 35) Kim DS *et al.*: Combined direct anastomosis and encephaloduroarteriogaleosynangiosis using inverted superficial temporal artery-galeal flap and superficial temporal artery-galeal pedicle in adult moyamoya disease. *Surg Neurol*, **66**: 389-395, 2006
- 36) Kohno K *et al.*: Cerebral blood flow measurement as an indicator for an indirect revascularization procedure for adult patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*, **42**: 752-758, 1998
- 37) Okada Y *et al.*: Effectiveness of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult moyamoya disease: Cerebral hemodynamics and clinical course in ischemic and hemorrhagic varieties. *Stroke*, **29**: 625-630, 1998
- 38) Wanifuchi H *et al.*: Management of adult moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **33**: 300-305, 1993
- 39) Yoshida Y *et al.*: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: An extensive follow-up study. *Stroke*, **30**: 2272-2276, 1999
- 40) Kobayashi E *et al.*: Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg*, **93**: 976-980, 2000
- 41) Iwama T *et al.*: Mechanism of intracranial rebleeding in moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S187-190, 1997
- 42) 河野兼久 他: 成人もやもや病患者の長期予後と血行再建術の有効性についての検討 脳血流検査結果からの考察. *脳外誌*, **6**: 456-463, 1997
- 43) Fujii K *et al.*: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S194-195, 1997
- 44) Morioka M, *et al.*: High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease: Long-term follow-up study. *Neurosurgery*, **52**(5): 1049-54; discussion 54-5, 2003
- 45) Irikura K *et al.*: A source of haemorrhage in adult patients with moyamoya disease: The significance of tributaries from the choroidal artery. *Acta Neurochir (Wien)*, **138**: 1282-1286, 1996
- 46) Kuroda S *et al.*: Effects of surgical revascularization on peripheral artery aneurysms in moyamoya disease: Report of three cases. *Neurosurgery*, **49**: 463-468, 2001
- 47) Miyamoto S *et al.*: Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan adult moyamoya trial. *Stroke* **45**: 1415-21, 2014
- 48) Kuroda S *et al.*: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke*, **38**: 1430-1435, 2007
- 49) 山田勝 他: 無症候性もやもや病の臨床像と予後 全国アンケート調査の結果をもとに. *脳外*, **33**: 337-342, 2005
- 50) 難波理奈 他: 成人無症候性もやもや病の臨床像と予後. *脳外*, **31**: 1291-1295, 2000

<診断基準> 厚生労働省もやもや病研究班・改訂案

1. 診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、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又は閉塞がみられる。

(2) もやもや血管(異常血管網)が動脈相においてみられる。

注: 両側性、片側性を問わない。

2. もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)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、「類もやもや病」として除外する。

(1) 自己免疫疾患

(2) 髄膜炎

(3) 脳腫瘍

(4) ダウン症候群

(5) フォンレックリングハウゼン病

(6) 頭部放射線照射の既往

注: 甲状腺機能亢進症合併例は、もやもや病として診断してよい。

#### 【画像診断法】

1. もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の確定診断に脳血管造影は必須である。特に、片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行なって、その他の疾患を除外することが必須である。

2. ただし、MRIでは1.5テスラ(T)以上(3.0Tでは更に有用)の静磁場強度の機種を用いたMRIおよびMRA(Time of Flight; TOF)法により、以下の全ての所見を見た場合には、もやもや病と診断してよい。

(1) MRAで両側の頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。

(2) Heavy T2強調画像にて、両側の内頸動脈終末部や中大脳動脈水平部に血管外径縮小がみられる。

(3) MRAで脳底部、脳室周囲などに異常血管網がみられる。

注: MRI上、脳底部、脳室周囲など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、もやもや血管(異常血管網)と判定してよい。

注: 動脈硬化病変との鑑別に際しては、heavy T2強調画像による罹患動脈の外径縮小の有無を確認する。







# もやもや病 レジストリ

## 操作マニュアル（施設用）

Version1.0

作成日:2017年5月10日

## 目次

1. はじめに	1
「もやもや病 レジストリ」について	1
2. 操作ガイド	2
基本的な流れについて	2
3. information	9
施設情報の確認を行う	9
全体の登録例数の詳細を把握する	10
機能ボタンの説明	10
4. 転院症例について	12
転院症例について	12
転院の手続きを行う（転院元施設）	12
転院の引継ぎを行う（転院先施設）	15
5. 新規登録	17
新規登録のデータ入力を行う	17
機能ボタンの説明	19
新規登録のデータチェックを行う	21
新規登録の確定を行う	23
同時入力（別のユーザが入力中）について	26
6. 被験者 List	27
被験者 List について	27
ステータスの説明	29
7. 【診断情報】のデータ入力	30
【診断情報】の一覧画面について	30
【診断情報】のデータを入力する	31
【診断情報】のデータをチェック、確定する	32
8. 【基本情報】のデータ入力	33
【基本情報】の一覧画面について	33
【基本情報】のデータを入力する	34
【基本情報】のデータをチェック、確定する	40
9. 【画像】以降のデータ入力	41
【画像】以降の一覧画面について	41
【画像】以降の VISIT を入力する	41

【画像】以降のデータをチェック、確定する .....	41
10. <b>クエリー（お問合わせ）</b> .....	42
クエリー対象のデータ修正を行う.....	42
11. <b>PW 変更</b> .....	45
パスワードを変更する.....	45
12. <b>権限切替え</b> .....	46
権限を切替える.....	46
13. <b>Logout</b> .....	47

# 1. はじめに

## 「もやもや病 レジストリ」について

本システムは、「もやもや病 レジストリ」用の入力システムです。医療機関にあるパソコンからインターネットブラウザ（Internet Explorer、Google Chrome など）を介してご利用頂きます。

本マニュアルは、「もやもや病 レジストリ」の各施設の入力用マニュアルです。

### 動作環境について

ご使用の際は、以下の表に含まれる OS とブラウザをご利用ください。

OS	対応ブラウザ
Windows 7,8,10	Internet Explorer Version 11 Microsoft Edge Chrome (29 以上) Fire fox
Windows Vista	Internet Explorer Version 9
Mac	Safari (6 以上)

(\* ブラウザの設定で、Javascript が無効の場合、一部の機能がご使用できません)

### セキュリティについて

本システムは ID とパスワードによる認証管理を実施しています。パスワードが流出することのないようご注意ください。データの通信は SSL により暗号化されており、第三者による閲覧、改竄はできません。

#### 注意事項

本システムをご利用の際は、ID とパスワードの共用利用は行わないで下さい。



## 初めての方：ユーザを登録する

初めて「もやもや病 レジストリ」をご利用の場合は、ユーザ登録（ID とパスワードの指定）を行います。以前に「もやもや病 レジストリ」のご利用がある場合はユーザ登録の必要はありません。

各ユーザ宛に送信済みの URL にアクセスし、「もやもや病 レジストリ」のユーザ登録を行います。アクセス後、「ユーザ登録画面」がブラウザに表示されます。

### <ユーザ登録画面>

こちらは、MoyaReg：EDCサイトです。  
MoyaRegにアクセスいただき、ありがとうございます。

ご使用いただくにあたり、初めにユーザ登録を行います。

以下にご入力後、ユーザ登録ボタンを押してください。

e-mail	<input type="text"/>	(本画面案内メールを受信したアドレス)
ID	<input type="text"/>	(ご自身を識別できるわかりやすいもの)
password	<input type="text"/>	(第三者には特定できないもの)
password (再)	<input type="text"/>	
質問選択	<input type="text"/>	(ご本人はいつでも回答でき、他の人には推測しにくいもの)
回答	<input type="text"/>	回答内容がパスワード再発行以外の目的に使用されることはありません

「e-mail」：ユーザ登録のお知らせを受信したメールアドレスを入力して下さい。e-mail アドレスは 2 つ以上指定することはできません。

「ID」：任意の番号を入力して下さい。半角英数 6 字以上 20 字以下。

「password」：第三者には特定できない ID とは異なるパスワードを入力して下さい。半角英数文字列 6 字以上 20 字以下。

「質問選択」：[▼]ボタンをクリックし、ご本人がいつでも回答でき、他の人には推測しにくい質問を選択して下さい。

「回答」：質問選択の回答を入力して下さい。

各項目入力後、[ユーザ登録]ボタンをクリックして下さい。入力項目に不備がある場合は、赤字で不備内容が表示されますので修正を行って下さい。

ユーザ登録が完了すると、以下のような完了画面が表示されます。

<ユーザ登録完了画面>



画面に表示された URL より、「もやもや病 レジストリ」へのログインを行って下さい。

### ブラウザを開く

ご使用のウェブブラウザを使用して「もやもや病 レジストリ」にアクセスします。アクセス後、「ログイン画面」がブラウザに表示されます。

URL は以下です。

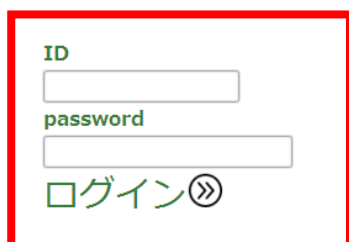
URL	<a href="https://www.crmic-huhp.jp/moyamoyareg/edc/">https://www.crmic-huhp.jp/moyamoyareg/edc/</a>
-----	---



## システムにログインする

ユーザ登録にて登録済みの「ID」および「password」を入力してシステムにログインします。ログイン成功後、試験ログイン画面が表示されます。

<ログイン画面>



北海道大学病院 臨床研究開発センター もやもや病レジストリデータセンター

※「ログインができない」など不明な点がございましたら、もやもや病レジストリデータセンターへお問合せください。

## パスワードを忘れた場合

パスワードを忘れた場合は、ログイン画面右上の鍵アイコンをクリックして下さい。「ID」と「e-mail」の確認画面が表示されます。

<パスワード忘れ時の確認画面>

もやもや病 レジストリ MoyaReg 

こちらは、MoyaReg : EDCサイトです。

**パスワードを忘れた方**  
IDとご登録のe-mailアドレスを入力し、次へお進みください。

ID  e-mail   次へ

**IDとパスワードを忘れた方**  
北海道大学病院 臨床研究開発センター もやもや病レジストリデータセンター までお問い合わせください。

ユーザ登録にて登録済みの「ID」と「e-mail」を入力後、[次へ]ボタンをクリックして下さい。パスワード忘れ時の質問画面が表示されます。

<パスワード忘れ時の質問画面>

もやもや病 レジストリ MoyaReg 

こちらは、MoyaReg : EDCサイトです。

**質問にお答えください。**

Q.あなたの母親の旧姓は？



回答を入力後、[OK]ボタンをクリックして下さい。回答が正しい場合、登録済みのメールアドレスに新しく自動発行されたパスワードが送信されます。ログイン後、パスワード変更をお願いします。

## 試験にログインする

システムにログイン後、スタディ選択画面が表示されます。

<スタディ選択画面>



スタディ名、権限をご確認の上、右端の[ログイン]ボタンをクリックして下さい。

[ログアウト]ボタンをクリックすると、ログイン画面に戻ります。

## その他

### i メニューについて

医師・協力者権限でログイン後、表示される「information」画面の上部にメニューが設定されます。各メニューをクリックし、各入力画面を表示後、データ入力を行って下さい。

<メニュー項目画面>



ボタン名	説明
[information]	施設の登録状況、ワークシート印刷を表示。 また、お問合せ（クエリー）状況やデータセンターからのお知らせが表示される場合がある。

[新規登録]	新規症例登録を行う。
[被験者 List]	症例一覧を表示。 (各 Visit への入力を行って下さい。)
[PW 変更]	パスワード変更を行う。
[権限切替え]	同じメールアドレスで複数の施設を登録されている場合は、メニュー内に [権限切替え]ボタンを表示します。 (同ボタンをクリックするとログイン画面 (スタディ権限画面) が表示され ますので、再度スタディ選択を行って下さい。なお、複数登録されていない 場合は、同ボタンは表示されません。)
[Logout]	ログイン画面に戻ります。

## 再ログインについて

本システムでは入力のない状態が続いた場合、自動的にログアウトされるように設定されています。離席時には必ずログアウトするようご注意ください。なお、最終操作から自動ログアウトまでの時間は60分です。

<再ログイン画面>

【新規症例】  
登録


ログアウト

---

再ログインのお願い

パスワード

前回操作から時間が経過したため、お手数をお掛け致しますが再ログインが必要となります  
パスワード入力し[再ログイン]ボタンを押してください



---

# 3. information

## 施設情報の確認を行う

ログイン後、information 画面が表示されます。施設毎あるいは全体の登録例数や被験者様への聞き取りにご利用いただくワークシート印刷のほか、クエリー状況やお知らせファイルのダウンロードができます。

<information 画面>

もやもや病 レジストリ MoyaReg

もやもや病院 北大 太郎 先生  
(責任医師)

information 新規登録 被験者List PW変更 権限切替え Logout

### お問合せ (クエリー) 状況

1 Visit でお問合せ中

00040 診察情報 (1)

### 登録状況

もやもや病院 登録例

(全体) 登録例

2 例

40 例 全体の登録例の詳細を表示できます ⇒ 表示

### お知らせ

使用マニュアル\_vol.1

施設マニュアル\_ver0.1.docx

### ワークシートの印刷

登録

診察情報

基本情報

「お問合せ (クエリー) 状況」：クエリー中の Visit 情報を表示します。クエリーが発生していない場合は、同項目は画面には表示されません。[クエリー]アイコンより直接クエリー対象の Visit を表示し、修正・確定することができます。

「登録状況」：現在開いている施設の登録例数と全体の登録例数を表示します。[表示]ボタンより詳細画面を表示します。

「お知らせ」：データセンター側でアップロードした情報 (EDC マニュアルやプロトコルなど) を[ダウンロード]ボタンよりダウンロードすることができます。何もアップロードされていない場合は、同項目は画

面に表示されません。

「ワークシートの印刷」：ワークシート用の調査票を Visit 毎に印刷することができます。調査票は被験者様への聞き取りにご利用下さい。

## 全体の登録例数の詳細を把握する

「登録状況」の[表示]ボタンをクリックすると、登録されている全施設の登録状況を記した詳細画面が表示されます。登録例数の詳細把握にご利用下さい。




<全体の登録状況詳細画面>



	【 登録計 】	健常	もやもや病	類もやもや病	非典型例
【 合計 】	42	6	11	8	6
北海クリニック	1	0	0	0	0
網走病院	3	1	1	0	1
もやもや病院	3	0	1	1	0
江崎川産科	1	0	0	0	0

## 機能ボタンの説明

information 画面で使用する機能ボタンは以下のとおりです。

ボタン名	説明
 クエリー	お問合せ中の Visit を表示し、修正・確定することが可能。
 ダウンロード	Visit 毎のワークシートやお知らせをダウンロードする。
 印刷	登録された症例番号を印字したワークシート用調査票のプレビュー画面を表示。



閉じる

閉じる

ワークシート用調査票のプレビュー画面を閉じる。

# 4. 転院症例について

## 転院症例について

登録しようとする症例が、既に転院元施設で「もやもや病 レジストリ」に登録されている場合は、新規症例として登録するのではなく、転院元施設での登録内容を引継ぎ、継続して入力を行って下さい。転院元施設で転院処理済みの場合は、メニューの「information」ページから「引継ぎ」作業を行って下さい。転院元施設で「もやもや病 レジストリ」に登録されていたが、「information」ページに転院症例として表示されない場合は、転院元施設または北海道大学病院 臨床研究開発センター もやもや病レジストリデータセンターにお問合わせ下さい。

## 転院の手続きを行う（転院元施設）

転院手続きを行いたい症例の[追跡終了・転院]アイコンをクリックし、追跡終了・転院一覧画面を表示します。

### <症例リスト画面>

もやもや病登録症例リスト

【診断情報】は、登録時、及び、診断結果に変更があった際に御報告をお願いします  
【基本情報】は、登録時、及び、1年毎のフォローアップ時に御報告をお願いします  
【その他の情報】は、随時、御報告をお願いします

登録番号	担当医師	診断	登録	診断情報	基本情報	画像	神経心理検査手術	治療 内服薬	生体試料	イベント	追跡終了 転院
00041	責任医師 もやもや病		登録	追加 (1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

### <追跡終了・転院 一覧画面>

追跡終了・転院 一覧

本画面は[追跡終了・転院]の調査画面です。  
新しい報告が発生した場合、随時、御報告して頂きます。  
新しい報告がある場合は[新規追加]ボタンをクリックして下さい。

新規追加

[新規追加]ボタンをクリックし、追跡終了・転院画面を表示します。



## <追跡終了・転院画面>

00011  
【追跡終了・転院】

登録 診断情報 基本情報 画像 神経心理検査 治療手術 治療内服薬 生体試料 イベント 追跡終了・転院

チェック実行 一時保存 確定 (修正可能) 入力履歴 一覧へ

追跡状況 取り消し

【追跡状況】

追跡状況  転院 (転院先で追跡)  
 追跡不可

↓ 転院 (転院先で追跡) の場合、「転院先施設名」を入力してください

転院先施設名 (↓ボタンより、転院先施設名を選択してください。)

確定日 西暦 (転院とした日、追跡不可とした日)  
日付の入力方法  
・入力欄をクリックしてカレンダーから選択する  
・YYYY-MM-DD形式で入力する (例: 2017-01-01)

「追跡状況」：転院（転院先で追跡）を選択して下さい。

「転院先施設名」：入力欄左端に設定されている四角ボタンより、転院先施設名を選択して下さい。

追跡状況ページを入力後、チェック実行によりエラーが表示されなければ[確定]ボタンをクリックし、確定状態にします。

[一覧へ]ボタンで追跡終了・転院一覧画面に戻ると、下記のように報告書が追加され、[確定]アイコンが表示されます。

## <追跡終了・転院 一覧\_報告書追加後画面>

追跡終了・転院 一覧

本画面は[追跡終了・転院]の調査画面です。  
新しい報告が発生した場合、随時、御報告して頂きます。  
新しい報告がある場合は[新規追加]ボタンをクリックして下さい。

入力中、報告済みの情報をの変更・確認の場合は、一覧表の該当行の右のボタンをクリックして下さい。

No.	追跡状況	転院先施設名	確定日	
1	転院（転院先で追跡）	H001:北海クリニック	2017-03-01	

  
新規追加

転院元施設サイドの手続きはこれで終了です。

追跡状況のページで一度保存したデータを取り消す場合は、取り消しページを入力して下さい。

## <取り消し画面>

追跡状況 **取り消し**

**【取り消し】**

取り消し  取り消し

取り消しの理由:

**「取り消し」**：「取り消し」にチェック後、取り消しの理由を入力し、保存して下さい。当該報告書の追跡状況に「取り消し」と表示され、データは無効扱いとなります。

## 転院の引継ぎを行う（転院先施設）

転院元施設サイドでの転院の手続き終了後、転院先施設の引継ぎが必要となります。

転院元施設が転院の手続きを終了すると、転院先施設の「information」画面に「転院引継ぎの確認」項目が追加され、引継ぎが可能となります。

### <information 画面>

The screenshot shows the MoyaReg interface. At the top, there is a green header with 'もやもや病 レジストリ' and 'MoyaReg' logo. Below the header, there are navigation buttons: 'information', '新規登録', '被験者List', 'PW変更', '権限切替え', and 'Logout'. The main content area is titled '転院引継ぎの確認' and contains a notification box with the following details: '転院通知1', '転院通知があります →', '転院元施設診療科【もやもや病院】', '被験者の生年月日【1960-01-02】', '被験者性別【男性】', and a '引継ぐ' button. Below this, there is a table showing registration status for '北海クリニック'.

登録状況	登録例
北海クリニック	0 例
( 試験全体 )	登録例 11 例

転院元の施設診療科名、被験者の生年月日、被験者性別をご確認後、貴施設の調査が継続可能な場合は、[引継ぐ]ボタンをクリックして下さい。下記のように引継ぎ確認の画面が表示されます。

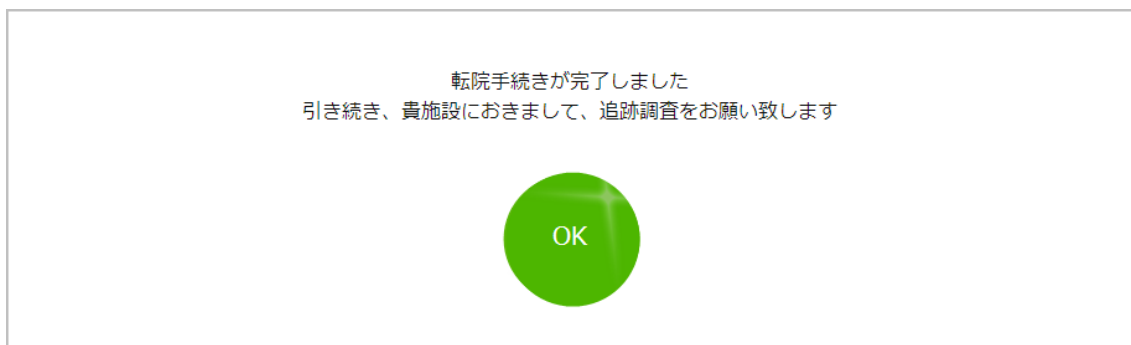
### <引継ぎ確認の画面>

The screenshot shows a confirmation dialog with the following text: '以下の被験者の調査データを、貴施設へ引継いでもよろしいでしょうか。' Below this, there is a table with the following data: '登録番号: 00011', '転院元施設: もやもや病院', '生年月日: 1960-01-02', '性別: 男性'. At the bottom, there is a message: 'OKボタンを押すと、転院元施設では被験者の調査データが削除され、貴施設へ移動します。' and two buttons: 'OK' (green) and '戻る' (blue).

表示される被験者の調査データをご確認後、貴施設に引き継いでもよろしければ、[OK]ボタンをクリックして下さい。[OK]ボタンをクリックすることにより、転院元施設では被験者の調査データが削除され、貴施設に移動します。

続いて転院引継ぎ完了のメッセージ画面が表示されます。

<引継ぎ完了確認画面>



転勤手続き完了メッセージをご確認後、[OK]ボタンクリックして下さい。information 画面に戻ると「転院の引継ぎ確認」の項目は消去され、転院症例は被験者 List に追加されます。

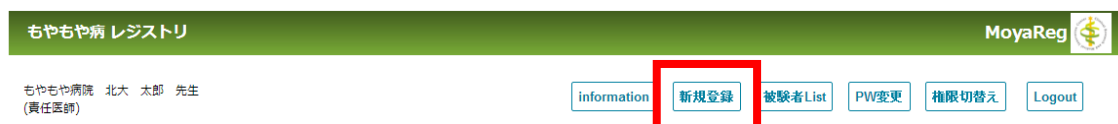
これで転院先施設の引継ぎ作業は終了です。引き続き、貴施設での追跡調査をお願い致します。

# 5. 新規登録

## 新規登録のデータ入力を行う

メニューの[新規登録]ボタンをクリックすると、新規登録画面が表示されます。新規症例の登録時情報を入力してください。

<メニュー画面>



<新規登録画面>



**【転院症例の場合の確認】**

登録しようとする症例が、既に、転院元で「もやもや病レジストリ」に登録されている場合は、新規症例として登録（本ページで確定）するのではなく、転院元での登録内容を引継ぎ、継続して入力を行います。転院元で転院設定済みの場合は、戻るボタンでメニューに戻り、[Information]のページから「引継ぎ」を行います。

転院元で、「もやもや病レジストリ」に登録されているが、[Information]に転院症例が表示されない場合は、転院元、または、北海道大学病院 臨床研究開発センター もやもや病レジストリデータセンターにお問い合わせ下さい。

**【Visit メニュー】**：現在開いている症例の Visit 毎のステータスを表示します。各 Visit ボタンをクリックすることにより、現在開いている画面から別 Visit に遷移し、かつそのまま入力することが可能です。新規症例登録時は、「登録」以外すべての Visit が「●」と表示され、遷移することはできません。

**【機能ボタン】**：データ入力後のチェック実行や一時保存、確定などの処理がボタン押下時に行われます。

**【ページタブ】**：試験に必要なページタブが表示されます。各ページタブボタンをクリックし、表示された入力画面に入力して下さい。機能ボタンの[チェック実行]ボタンをクリック後、ページ名横にエラー件数が表示されます。チェック詳細については、後述のデータチェック項目をご参照下さい。

**【データ入力欄】**：各項目を入力します。

### <被験者情報ページ>

被験者情報	取り消し
【被験者情報】	
生年月日	西暦 <input type="text"/> ・YYYY-MM-DD形式で入力する（例：2017-01-01）
登録時年齢	<input type="text"/> 歳 <input type="button" value="計算"/> ※年齢は計算ボタンで算出できます。（2017-02-17時点）
出生地	(↓都道府県名一覧より選択してください) <input type="text"/>
人種	<input type="radio"/> 日本人 <input type="radio"/> 日本人以外アジア人 <input type="radio"/> アジア人以外 <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="X"/>
性別	<input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性 <input type="button" value="X"/>

「生年月日」：YYYY-MM-DD 形式で直接入力またはカレンダー機能より選択して下さい。

「登録時年齢」：[計算]ボタンより自動算出できます。直接入力も可能です。

「出生地」：都道府県名一覧（▼）ボタンより選択して下さい。

「人種」：記載項目より選択して下さい。

「性別」：男性・女性 より選択して下さい。

被験者情報ページで一度保存したデータを取り消す場合は、取り消しページを入力して下さい。









### <取り消しページ>




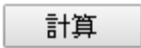



被験者情報	取り消し
【取り消し】	
取り消し	<input type="checkbox"/> 取り消し
取り消しの理由：	<input type="text"/>

「**取り消し**」：「取り消し」にチェック後、取り消しの理由を入力し、保存して下さい。当該報告書の被験者情報は無効扱いとなります。

## 機能ボタンの説明

被験者 List で使用する機能ボタンは以下のとおりです。

ボタン名	説明
 チェック実行	入力エラーの確認を行う。 エラー修正後、再チェックをかける場合は、一度[チェック解除]し、再度[チェック実行]して下さい。
 チェック解除	入力エラーのチェック機能を OFF にする。
 一時保存	入力内容を一時保存する。 (エラーがある場合も、そのまま一時保存が可能です。前回一時保存した日時が画面左上に表示されます)
 確定 (修正可能)	Visit を確定する。 確定後、確定解除ボタンにより修正が可能である。 (確定とは、データ入力後、チェックが済んでいる状態を指します)
 確定解除	Visit 確定後、解除を行う。 (一度確定解除を行うと、再確定時に修正理由が聞かれます)
 入力履歴	確定後の変更履歴、クエリー回答履歴、全保存履歴を表示。
 一覧へ	一覧へ戻る。
 新規追加	【診断情報】から【追跡終了・転院】ページにて新規報告の入力画面を表示する。

	<p>単一選択する。 (該当する項目をクリックして下さい)</p>
	<p>単一選択枝の入力をクリアにする。</p>
	<p>項目にチェックを入力する。 (複数チェックが可能です。チェックされた状態でクリックすると、入力がクリアになります)</p>
	<p>年齢を自動計算する。</p>
 (カレンダー機能)	<p>日付入力欄をクリックすると、カレンダーが表示されます。 (該当する日付をクリックして下さい)</p>
	<p>抽出項目に指定したデータを検索し、抽出する。 部分一致検索可能。 (検索を解除する場合は、現在開いているページのメニュータブをクリックするか、抽出項目を空白にした後、検索ボタンをクリックして下さい。)</p>
	<p>転院先施設名を選択する。</p>



## 新規登録のデータチェックを行う

データ入力後、「確定」を行う前に入力内容が入力基準を満たしているかどうか、システムによる入力時チェックを行います。

機能ボタンの[チェック実行]ボタンをクリックして下さい。エラーがある場合は、以下のようにエラー件数を表示した画面が表示されます。

<チェック実行後のエラー画面>

※ 5件のエラーがあります ←エラー件数

チェック解除 一時保存 確定 (修正可能) 入力履歴 一覧へ

被験者情報 (0) 取り消し

**【被験者情報】**

生年月日	西暦 <input type="text"/> ※ご入力ください。・YYYY-MM-DD形式で入力する（例：2017-01-01）
登録時年齢	<input type="text"/> 歳 計算 ※年齢は計算ボタンで算出できます。（2017-03-02時点） ※ご入力ください。
出生地	(↓都道府県名一覧より選択してください) <input type="text"/>
人種	<input type="radio"/> 日本人 <input type="radio"/> 日本人以外アジア人 <input type="radio"/> アジア人以外 <input type="radio"/> 不明
性別	<input type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性

### 【転院症例の場合の確認】

登録しようとする症例が、既に、転院元で「もやもや病レジストリ」に登録されている場合は、新規症例として登録（本ページで確定）するのではなく、転院元での登録内容を引継ぎ、継続して入力を行います。転院元で転院設定済みの場合は、戻るボタンでメニューに戻り、[Information] のページから「引継ぎ」を行います。

転院元で、「もやもや病レジストリ」に登録されているが、[Information] に転院症例が表示されない場合は、転院元、または、北海道大学病院 臨床研究開発センター もやもや病レジストリデータセンターにお問い合わせ下さい。

[チェック実行]ボタンをクリックした後、エラーがある場合は画面左上にエラー件数が表示されます。また、ページタブが赤枠で囲われ、エラー件数がページ名横に、エラー内容が入力項目の右下に赤字で表示されます。

入力内容を確認し、エラーメッセージに従って修正してください。[チェック解除]ボタンをクリックすると再び[チェック実行]ボタンが表示されるので、再度[チェック実行]を行ってください。エラー件数が 0 件になると「※エラー、警告、確認はありません」というメッセージが表示され、確定可能の状態となります。

## チェックの種類

本システムでは以下、2種類のチェックが存在します。

警告内容	説明	確定
赤字チェック（エラー）	確定のできないエラー。修正が必要。	×
白字チェック（確認）	エラーではなく確認が必要な注意喚起のためのメッセージ表示。未修正の状態でも確定可。 （新規登録以外の Visit で使用）	○

<チェックの種類>

性別   男性  女性

↑赤字エラー

↓入力可能であれば入力して下さい

症候化した大脳半球側   右  左  両  不明

↑白字エラー

## 新規登録の確定を行う

エラーが0件になった時点で、登録票を「確定」することができます。確定してよろしければ[確定]ボタンをクリックして下さい。

### <確定可能画面>

※ エラー、警告、確認はありません

✓ ファイル解除 📁 一時保存 📄 確定  
確定  
(修正可能) 📄 入力履歴 🔄 一覧へ

被験者情報 取り消し

**【被験者情報】**

生年月日	西暦 1960-01-02 ・YYYY-MM-DD形式で入力する（例：2017-01-01）
登録時年齢	57 歳 <input type="button" value="計算"/> ※年齢は計算ボタンで算出できます。（2017-03-02時点）
出生地	(↓都道府県名一覧より選択してください) 北海道 ▼
人種	<input checked="" type="radio"/> 日本人 <input type="radio"/> 日本人以外アジア人 <input type="radio"/> アジア人以外 <input type="radio"/> 不明 <span style="float: right;">✕</span>
性別	<input checked="" type="radio"/> 男性 <input type="radio"/> 女性 <span style="float: right;">✕</span>

#### 【転院症例の場合の確認】

登録しようとする症例が、既に、転院元で「もやもや病レジストリ」に登録されている場合は、新規症例として登録（本ページで確定）するのではなく、転院元での登録内容を引継ぎ、継続して入力を行います。転院元で転院設定済みの場合は、戻るボタンでメニューに戻り、[Information]のページから「引継ぎ」を行います。

転院元で、「もやもや病レジストリ」に登録されているが、[Information]に転院症例が表示されない場合は、転院元、または、北海道大学病院 臨床研究開発センター もやもや病レジストリデータセンターにお問い合わせ下さい。

[確定]ボタンをクリックすると、以下のような入力内容を確認する画面が表示されます。

## <入力内容確認画面>

【新症例】登録

戻る

もやもや病レジストリへの登録  
本ページに表示された入力内容及びその他の記載事項を確認し  
誤りがなければ、[OK]ボタンを押してください

OK

登録を承認

【被験者情報】

生年月日 西暦 1960-01-02  
- YYYY-MM-DD形式で入力する (例: 2017-01-01)

登録時年齢

[OK]ボタン以下の入力データを確認し、内容を変更する場合は[戻る]ボタンで入力画面に戻り、修正を行ってください。内容に誤りがなければ[OK]ボタンをクリックして下さい。

[OK]ボタンをクリックすると、登録承認画面が表示されます。

## <登録承認画面>

【登録】の内容を承認しました

登録番号 : 00037

登録された症例は、【被験者List】に新しく追加されました。

一覧へ OK

登録承認のメッセージと自動付与された登録番号が表示されます。

[診断情報へ]ボタンをクリックすると診断情報の入力画面に遷移し、[一覧へ]ボタンをクリックすると「被験者 List」画面のもやもや病登録症例リストに戻ります。本システムではこの時自動付与された「登録番号」を基にデータ管理を行います。

## 確定後の「確定解除」について

確定後、入力画面の[確定]ボタンは[確定解除]ボタンに変更されています。再度入力を行いたい場合は、[確定解除]ボタンをクリックし、入力を行って下さい。

## 同時入力（別のユーザが入力中）について

入力しようとしている症例・Visitと、全く同じ症例・Visitが既に使用されている場合、画面を開くと以下のようなメッセージが表示されます。

<同時入力時のメッセージ画面>



上記メッセージが表示された場合は、①～③の中から適切な方法でご対応をお願いします。

### ①別の ID を持つユーザが、同じ症例・Visit を入力中の場合

[一覧へ]ボタンで、一覧（被験者 List）へ戻ってください。

必要に応じて、別 ID のユーザが入力を終了後、再度開いて下さい。

※[入力継続]ボタンを押すと、別のユーザは、入力途中のデータを保存できなくなります。

### ②別の ID を持つユーザが、同じ症例・Visit を入力中である可能性がない場合

別のユーザが入力中でないことをご確認後、[入力継続]ボタンをクリックして下さい。

入力・保存が可能となります。別のユーザは、その後保存できなくなります。

### ③同じ ID で、同じ症例・Visit を入力中の場合

原則、同じ ID での重複ログインは行わないでください。

但し、もし同時入力のメッセージがでた場合は、以下の通り、ご対応下さい。

- ・先のログインで入力途中のデータが必要ない場合は、[入力継続]ボタンをクリックして下さい。  
先にログインしていた ID の画面はログアウトされます。
- ・先のログインで入力途中のデータを優先する場合は、[一覧へ]ボタンで戻して下さい。  
先の ID でのログイン中の画面で、操作を再開して下さい。

# 6. 被験者 List

## 被験者 List について

メニューの[被験者 List]ボタンをクリックすると、もやもや病登録症例リスト画面が表示されます。現在登録されている症例の担当医師名や入力状況などを把握することができます。Visit ごとに入力を進めます。

### <もやもや病登録症例リスト画面>

登録番号	診断	追跡不可含む	登録	診断情報	基本情報	画像	神経心理検査 手帳	治療 中服薬	生体材料	追跡終了 経過
M001_001205	(承認待ち)		承認	(0)						
00012	北大 太郎 (未決定)		承認	(0)						
00013	北大 太郎 もやもや病		承認	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

↑ 各 Visit をクリックし、入力する

#### 【登録番号・担当医師・診断】

症例毎に登録番号、担当医師名、診断結果を表示します。

#### 【登録（新規登録）】

被験者情報（生年月日、出生地等）を入力します。

#### 【診断情報】

登録時、および診断結果に変更があった場合に入力をお願いします。

診断情報（診断日、診断、発病日等）を入力します。

確定されると、基本情報以降の Visit が「入力可・待」アイコンで表示され、入力可能となります。

#### 【基本情報】

登録時、および1年毎のフォローアップ時に入力をお願いします。

基本情報（転帰、家族歴、社会状況、妊娠・出産歴等）を入力します。

#### 【画像】

新しい報告が発生した場合、随時入力をお願いします。

画像情報（画像基本、画像検査等）を入力します。

【神経心理検査】 ※診断が「健常」の場合は入力不要です。

新しい報告が発生した場合、随時入力をお願いします。

神経心理検査情報（IQ range、実施した神経心理検査等）を入力します。

【治療手術】 ※診断が「健常」の場合は入力不要です。

新しい報告が発生した場合、随時入力をお願いします。

治療手術情報（手術、術後合併症等）を入力します。

#### 【治療・内服薬】

新しい報告が発生した場合、随時入力をお願いします。

治療・内服薬情報（薬剤、服薬期間等）を入力します。

#### 【生体試料】

新しい報告が発生した場合、随時入力をお願いします。

生体試料情報（種類、採取日等）を入力します。

#### 【イベント】

新しい報告が発生した場合、随時入力をお願いします。

もやもや病治療によるイベント情報（発生日、イベント内容等）を入力します。

#### 【追跡終了・転院】

新しい報告が発生した場合、随時入力をお願いします。

追跡終了・転院情報（追跡状況、転院先施設名等）を入力します。



## ステータスの説明

症例リストで表示されるステータスは以下のとおりです。

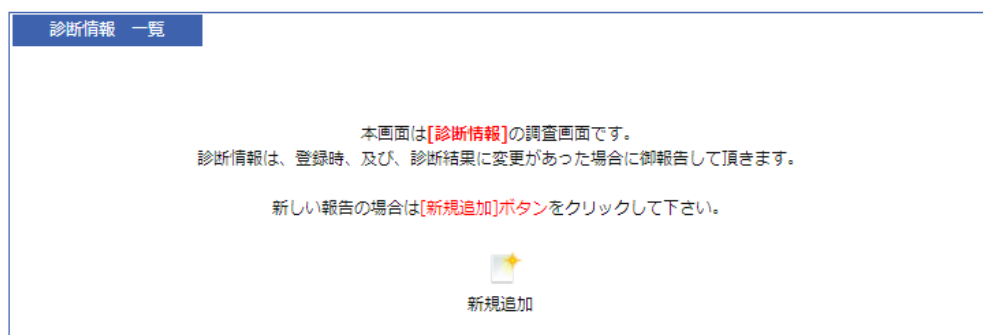
ボタン名	説明
 (入力可・待)	未入力で入力待ちの Visit。 (カッコ内の数値は、登録されている件数を表示)
 (一時保存中)	入力途中で一時保存中の Visit。確定後は使用不可。 (カッコ内の数値は、登録されている件数を表示)
 (確定済み)	医師または協力者によるデータ入力が完了している Visit。 (カッコ内の数値は、登録されている件数を表示)
 (クエリー)	データセンターよりクエリー(お問合わせ)のある Visit。 (カッコ内の数値は、登録されている件数を表示)
	「入力可・待」アイコン表示前の状態で、入力不可の Visit。

# 7. 【診断情報】のデータ入力

## 【診断情報】の一覧画面について

もやもや病登録症例リストの【診断情報】のアイコンをクリックすると、診断情報一覧画面が表示されます。

### <診断情報一覧\_新規追加前画面>



[新規追加]ボタンより入力画面を開き、入力を進めて下さい。診断情報が確定されると、【基本情報】以降のアイコンが「入力可・待」になり入力可能となります。

### <診断情報一覧\_新規追加後画面>



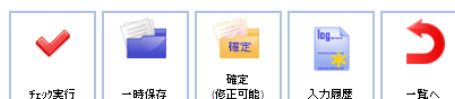
入力中または報告済みの情報を変更・確認する場合は、一覧の右端に設定されているアイコンをクリックし、入力画面を表示後、変更して下さい。

## 【診断情報】のデータを入力する

診断情報一覧画面の[新規追加]ボタンをクリックすると、診断情報画面が開きます。診断情報について入力して下さい。

### 診断情報

<診断情報画面>



診断情報      取り消し

#### 【診断情報】

診断日	西暦 <input type="text"/> 日付の入力方法 ・入力欄をクリックしてカレンダーから選択する ・YYYY-MM-DD形式で入力する (例: 2017-01-01) ・年 (YYYY) のみでも可 (例: 2017)
診断	<input type="radio"/> 健常 (患者家族) <input type="radio"/> もやもや病 <input type="radio"/> 類もやもや病 <input type="radio"/> 非典型例 (画像上、診断基準を満たさない) <input type="button" value="×"/>
発病日	西暦 <input type="text"/> 日付の入力方法 ・入力欄をクリックしてカレンダーから選択する ・YYYY-MM-DD形式で入力する (例: 2017-01-01) ・年 (YYYY) のみでも可 (例: 2017)
発病時移住地	(↓都道府県名一覧より選択してください) <input type="text"/>
発症型	<input type="radio"/> TIA <input type="radio"/> 梗塞 <input type="radio"/> 出血 <input type="radio"/> 頭痛 <input type="radio"/> 無症候 <input type="radio"/> てんかん <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="×"/> その他の場合: <input type="text"/>
症候化した大脳半球側	<input type="radio"/> 右 <input type="radio"/> 左 <input type="radio"/> 両 <input type="radio"/> 不明 <input type="button" value="×"/>

「**診断日**」: 直接入力またはカレンダー機能より選択して下さい。YYYY-MM-DD 形式。年 (YYYY) のみの入力も可能です。

「**診断**」: 記載項目よりいずれか一つを選択して下さい。「健常 (患者家族)」を選択した場合は、「発病日」以降の入力は必要ありません。

「発病日」：直接入力またはカレンダー機能より選択して下さい。YYYY-MM-DD 形式。年（YYYY）のみの入力も可能です。

「発病時移住地」：都道府県名一覧（▼）より選択して下さい。

「発病型」：記載項目よりいずれか一つを選択して下さい。その他の場合は詳細も入力して下さい。

「症候化した大脳半球側」：記載項目よりいずれか一つを選択して下さい。

## 取り消し

<取り消し画面>



「取り消し」：現在表示している報告書のデータを取り消したい場合は、「取り消し」にチェックを入れ、理由も入力して下さい。診断情報一覧画面に戻ると、当該報告書の診断日に「取り消し」と表示され、データは無効扱いとなります。

「診断情報」画面を確定後、もやもや病登録症例リストに戻ると、診断情報のアイコンは「確定」となり、【基本情報】から【追跡終了転院】までが「入力可・待」アイコンとして表示されます。

## 【診断情報】のデータをチェック、確定する

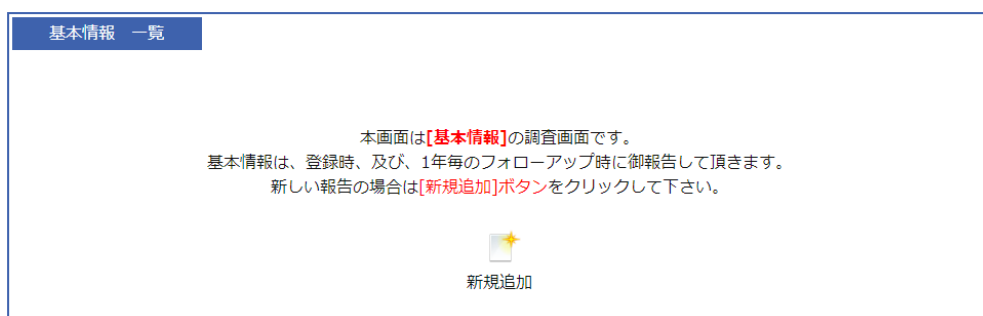
本マニュアル『5.新規登録』のデータチェック、確定についての項目をご参照下さい。

# 8. 【基本情報】のデータ入力

## 【基本情報】の一覧画面について

もやもや病登録症例リストの【基本情報】のアイコンをクリックすると、基本情報一覧画面が表示されます。

### <基本情報一覧\_新規追加前画面>



【新規追加】ボタンより入力画面を開き、基本情報を入力して下さい。

### <基本情報一覧\_新規追加後画面>



入力中または報告済みの情報を変更・確認する場合は、一覧の右端に設定されているアイコンをクリックし、入力画面を表示後、変更して下さい。

※【基本情報】では、2回目以降の報告において、前日以前の最新の報告内容を初期表示している部分があります。前回から変更がある場合は、初期表示内容の変更をお願いします。なお、既に入力済みの確認日が本日以降の場合、再び新規追加しても前回内容の初期表示はされません。

## 【基本情報】のデータを入力する

基本情報一覧画面の[新規追加]ボタンをクリックすると、基本情報画面が開きます。基本情報について入力して下さい。

### 転帰

<転帰画面>



転帰	家族歴	社会状況	妊娠・出産歴	身長・体重・血圧・ADL	疾患基本(経過)
既往・合併症	取り消し				

#### 【生存確認】

生存状況	<input checked="" type="radio"/> 生存 <input type="radio"/> 死亡	<input type="button" value="X"/>
→ 死亡の場合「死亡理由」をご入力下さい。また調査票【追跡終了・転院】もご入力下さい。		
西暦	<input type="text"/>	(生存を確認した日、死亡した日)
日付の入力方法		
・入力欄をクリックしてカレンダーから選択する		
・YYYY-MM-DD形式で入力する(例: 2017-01-01)		
(死亡の場合) 死亡理由	<input type="radio"/> もやもや病 <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
その他の場合、主な死亡理由(フリーで詳細)		
<input type="text"/>		
生存状況 不明の場合	<input type="checkbox"/> 生存状況不明	
西暦	<input type="text"/>	(不明と判断した日)

「生存状況」: 生存・死亡 より選択して下さい。初めて基本情報を入力する場合は、初期表示として「生存」にチェックが入っています。「死亡」の場合は死亡理由と調査票【追跡終了・転院】を入力して下さい。西暦は、生存確認日または死亡日を入力して下さい。入力欄をクリックすると、カレン

ダーが表示されますので、日付を選択するか直接入力して下さい。YYYY-MM-DD 形式。

「**(死亡の場合) 死亡理由**」：生存状況「死亡」の場合は、理由を選択して下さい。その他の場合は主な死亡理由を入力して下さい。

「**生存状況 不明の場合**」：生存状況「不明」の場合はチェックを入れ、「不明」と判断した日付を入力して下さい。YYYY-MM-DD 形式。

## 家族歴

<家族歴画面>

【もやもや病発病者】

発病者の有無	<input type="radio"/> いる <input type="radio"/> いない <input type="radio"/> 不明 <span style="float: right;">✕</span>
誰が発病したか	<input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 同胞 <input type="checkbox"/> 子 <input type="checkbox"/> 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 祖母 (父方) <input type="checkbox"/> 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> いとこ <input type="checkbox"/> その他 その他 (フリーで詳細) <input type="text"/>

【もやもや病と診断されていない脳卒中発症者】

発症者の有無	<input type="radio"/> いる <input type="radio"/> いない <input type="radio"/> 不明 <span style="float: right;">✕</span>
誰が発症したか	<input type="checkbox"/> 父 <input type="checkbox"/> 母 <input type="checkbox"/> 同胞 <input type="checkbox"/> 子 <input type="checkbox"/> 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 祖母 (父方) <input type="checkbox"/> 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> いとこ <input type="checkbox"/> その他 その他 (フリーで詳細) <input type="text"/>

### ・もやもや病発病者

「**発病者の有無**」：いる・いない・不明 より選択して下さい。

「**誰が発病したか**」：発病者を選択して下さい。複数選択可です。その他の場合は詳細を入力して下さい。

### ・もやもや病と診断されていない脳卒中発症者

「**発症者の有無**」：いる・いない・不明 より選択して下さい。

「**誰が発症したか**」：発症者を選択して下さい。複数選択可です。その他の場合は詳細を入力して下さい。

※2 回目以降の報告において、上記全ての項目で前回報告の入力内容を初期表示しています。前回確認日から今回確認日までに変更がある項目については、初期表示内容を修正して下さい。

## 社会状況

<社会状況画面>

【1】

最終学歴	<input type="radio"/> 就学中 <input type="radio"/> 中学 <input type="radio"/> 高校 <input type="radio"/> 短大 <input type="radio"/> 大学 <input type="radio"/> 大学院 <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
------	--	----------------------------------

【2】

現在の就職状況	<input type="radio"/> 就職中 <input type="radio"/> 就業不能 <input type="radio"/> 休職中 <input type="radio"/> 家事 <input type="radio"/> 学生 <input type="radio"/> 求職中	<input type="button" value="X"/>
	<input type="radio"/> 退職 <input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> その他	
	その他（フリーで詳細） <input type="text"/>	

【3】

婚姻状況	<input type="radio"/> 結婚歴なし <input type="radio"/> 結婚中 <input type="radio"/> 離婚 <input type="radio"/> 別居 <input type="radio"/> 内縁 <input type="radio"/> 死別 <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
------	--	----------------------------------

「最終学歴」：記載項目より選択して下さい。

「現在の就職状況」：記載項目より選択して下さい。その他の場合は詳細を入力して下さい。

「婚姻状況」：記載項目より選択して下さい。

※2 回目以降の報告において、上記全ての項目で前報告の入力内容を初期表示しています。前回確認日から今回確認日までに変更がある項目については、初期表示内容を修正して下さい。

## 妊娠・出産歴

<妊娠・出産歴画面>

【妊娠・出産歴】

過去の妊娠	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
妊娠回数	<input type="text"/> 回	
最終妊娠年	西暦 <input type="text"/> 日付の入力方法 ・入力欄をクリックしてカレンダーから選択する ・YYYY-MM-DD形式で入力する（例：例：2017-01-01） ・年（YYYY）のみでも可（例：2017）	
出産回数	<input type="text"/> 回	

「過去の妊娠」：あり・なし・不明 より選択して下さい。

「妊娠回数」：妊娠「あり」の場合は、入力可能であれば入力して下さい。

「最終妊娠年」：妊娠「あり」の場合は、入力可能であれば入力して下さい。クリックしてカレンダーから選択もしくは直接入力して下さい。YYYY-MM-DD 形式。年（YYYY）のみの入力も可です。

「出産回数」：妊娠「あり」の場合は、入力可能であれば入力して下さい。



※2 回目以降の報告において、上記全ての項目で前回報告の入力内容を初期表示しています。前回確認日から今回確認日までに変更がある項目については、初期表示内容を修正して下さい。

## 身長・体重・血圧・ADL

<身長・体重・血圧・ADL 画面>

【身長・体重・血圧】

身長	<input type="text"/> cm (小数点以下四捨五入して整数で入力)	<input type="checkbox"/> 未実施
体重	<input type="text"/> kg (小数点第二位を四捨五入して小数点第一位まで入力)	<input type="checkbox"/> 未実施
血圧	収縮期 <input type="text"/> mmHg 拡張期 <input type="text"/> mmHg	<input type="checkbox"/> 未実施

【ADL】

※診断が「健常」の場合、入力不要です

mRS  0  1  2  3  4  5  6  未実施

0: まったく症状がない  
1: 症候はあっても明らかな障害はない(日常の勤めや活動は行える)  
2: 軽度の障害(発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える)  
3: 中等度の障害(何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える)  
4: 中等度から重度の障害(歩行や身体的要求には介助が必要である)  
5: 重度の障害(寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする)  
6: 死亡  
(脳卒中治療ガイドライン2015から引用)

「身長」: 小数点以下を四捨五入し、整数で入力して下さい。

「体重」: 小数点第二位を四捨五入し、小数点第一位まで入力して下さい。

「血圧」: 血圧収縮期・拡張期を入力して下さい。

「mRS」: 診断が「健常」の場合は、入力不要です。

## 疾患基本（経過）

<疾患基本（経過）画面>

【もやもや病関連脳卒中】

脳卒中	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
↓ ありの場合、「b.脳梗塞」・「c.出血性脳卒中」を入力してください（「a.初発年齢」は任意入力です）		
a.初発年齢	<input type="text"/> 歳	
b.脳梗塞	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
（脳梗塞ありの場合）最近の脳梗塞	<input type="radio"/> 3ヶ月未満 <input type="radio"/> 3ヶ月以上 <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
c.出血性脳卒中	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
（出血性脳卒中ありの場合）最近の出血性脳卒中	<input type="radio"/> 3ヶ月未満 <input type="radio"/> 3ヶ月以上 <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>

【TIA】

TIA	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
↓ ありの場合、「a.TIA回数」・「b.最近のTIA」を入力してください		
a.TIA回数	<input type="radio"/> 1回 <input type="radio"/> 2-10回 <input type="radio"/> 11回以上 <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>
b.最近のTIA	<input type="radio"/> 3ヶ月未満 <input type="radio"/> 3ヶ月以上 <input type="radio"/> 不明	<input type="button" value="X"/>

「**脳卒中**」：あり・なし・不明 より選択して下さい。ありの場合は、「b.脳梗塞」「c.出血性脳卒中」を入力して下さい。「a.初発年齢」は任意入力です。

「**a.初発年齢**」：もやもや病関連脳卒中「あり」の場合、入力可能であれば入力して下さい。

「**b.脳梗塞**」：もやもや病関連脳卒中「あり」の場合、必須入力です。

「**（脳梗塞ありの場合）最近の脳梗塞**」：脳梗塞「あり」の場合、必須入力です。

「**c.出血性脳卒中**」：もやもや病関連脳卒中「あり」の場合、必須入力です。

「**（出血性脳卒中ありの場合）最近の出血性脳卒中**」：出血性脳卒中「あり」の場合、必須入力です。

「**TIA**」：あり・なし・不明 より選択して下さい。ありの場合は、「a.TIA回数」「b.最近のTIA」を入力して下さい。

「**a.TIA回数**」：TIA「あり」の場合、必須入力です。

「**b.最近のTIA**」：TIA「あり」の場合、必須入力です。

※2回目以降の報告において、「a.初発年齢」で前報告の入力内容を初期表示しています。前回確認日から今回確認日までに変更がある項目については、初期表示内容を修正して下さい。

## 既往・合併症

<既往・合併症画面>

【1】

<b>新生児期低酸素脳症の既往</b> *ご入力ください。	出生時仮死、無呼吸、出血性ショック、緊張生気胸、胎便吸引症候群など
<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明	

【2】

↓既往・合併症（類もやもや病関連）が入力可能であれば入力して下さい

<b>類もやもや病関連</b> *	<input type="checkbox"/> 頭蓋内動脈硬化症 <input type="checkbox"/> 自己免疫疾患 <input type="checkbox"/> 髄膜炎 <input type="checkbox"/> 脳腫瘍
	<input type="checkbox"/> ダウン症 <input type="checkbox"/> NF1 <input type="checkbox"/> 頭部外傷 <input type="checkbox"/> 頭部放射線照射の既往

【3】

↓既往・合併症（その他）が入力可能であれば入力して下さい

<b>その他</b> *	<input type="checkbox"/> 麻疹 <input type="checkbox"/> 風疹 <input type="checkbox"/> 水痘
	<input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 心房細動 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 脂質異常
	<input type="checkbox"/> 冠動脈疾患 <input type="checkbox"/> その他
	その他（フリーで詳細） <input type="text"/>

「新生児期低酸素脳症の既往」：あり・なし・不明 より選択して下さい。

「類もやもや病関連」：入力可能であれば入力して下さい。

「その他」：入力可能であれば入力して下さい。その他の場合は、詳細も入力して下さい。

※2 回目以降の報告において、上記全ての項目で前回報告の入力内容を初期表示しています。前回確認日から今回確認日までに変更がある項目については、初期表示内容を修正して下さい。ただし、「新生児期低酸素脳症の既往」については、表示のみとなり変更できません。

## 取り消し

<取り消し画面>

【取り消し】

取り消し	<input type="checkbox"/> 取り消し
取り消しの理由: <input type="text"/>	

「**取り消し**」：現在表示している報告書のデータを取り消したい場合は、「取り消し」にチェックを入れ、理由も入力して下さい。基本情報一覧画面に戻ると、当該報告書の確認日に「取り消し」と表示され、データは無効扱いとなります。

## 【基本情報】のデータをチェック、確定する

本マニュアル『5.新規登録』のデータチェック、確定についての項目をご参照下さい。

## 9. 【画像】以降のデータ入力

### 【画像】以降の一覧画面について

本マニュアル『7.【診断情報】のデータ入力』の一覧画面についての項目をご参照下さい。  
各 Visit の一覧画面より入力を進めて下さい。

### 【画像】以降の VISIT を入力する

本マニュアル『7.【診断情報】のデータ入力』のデータ入力についての項目をご参照下さい。  
各 Visit の入力画面を開き、入力を進めて下さい。

### 【画像】以降のデータをチェック、確定する

本マニュアル『5.新規登録』のデータチェック、確定についての項目をご参照下さい。

# 10. クエリー（お問い合わせ）

## クエリー対象のデータ修正を行う

確定済みの報告書はデータセンターにて精査を行い、再度施設への確認が必要なデータについてはクエリー（お問い合わせ）でお知らせします。登録症例リストに「クエリー」アイコンが表示されている場合は、データの確認・修正を行ってください。

登録症例リスト内の各ステータスについては、本マニュアル『6.被験者 List』のステータス説明をご参照下さい。

### <クエリー対象画面>

#### もやもや病登録症例リスト

[診断情報]は、登録時、及び、診断結果に変更があった際に御報告をお願い致します  
[基本情報]は、登録時、及び、1年毎のフォローアップ時に御報告をお願い致します  
[その他の情報]は、随時、御報告をお願い致します

登録番号 担当医師 診断	登録	診断情報	基本情報	画像	神経心理検査	治療 手術	治療 内服薬	生体試料	イベント	追跡終了 転院
00039 北大 太郎 (未決定)	修正	(0)								
00040 北大 太郎 もやもや病	修正	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)

もやもや病登録症例リストの「クエリー」アイコンをクリックし、クエリー対象の画面を表示します。

## <クエリー対象画面①>



診断情報 一覧

本画面は[診断情報]の調査画面です。  
診断情報は、登録時、及び、診断結果に変更があった場合に御報告して頂きます。  
新しい報告の場合は[新規追加]ボタンをクリックして下さい。  
入力中、報告済みの情報をの変更・確認の場合は、一覧表の該当行の右のボタンをクリックして下さい。


No.	診断日	診断	
1	2017-03-01	もやもや病	

「クエリー」アイコンをクリックすると、下記のように問い合わせ内容を添付した画面が表示されます。

## <クエリー対象画面②>


### ↓クエリー対象のタブ (赤枠)

診断日: 2017-03-01 診断: もやもや病

 診断情報

### ↓クエリー詳細 (黄緑色)

**【診断情報】**

 診断日の再確認をお願いします。

診断日:  西暦 (2017-03-01)  
日付の入力方法  
・入力欄をクリックしてカレンダーから選択する  
・YYYY-MM-DD形式で入力する (例: 2017-01-01)  
・年 (YYYY) のみでも可 (例: 2017)

診断

データの確認・修正が必要な箇所のタブは赤枠で囲われ、クエリー対象の項目上に詳細 (黄緑色) が表示されます。お問い合わせ内容をご確認の上、必要に応じてデータ修正を行い、その後再び[確定]ボタンをクリックして下さい。下記のようにクエリーに対する回答入力画面が表示されます。

## <クエリー対象画面③>

【00013】 診断情報

一時保存しました

戻る

確定

### 診断情報のクエリーに対する回答の入力

クエリーに対する回答の入力をお願い致します。(修正有無とその理由を選択、もしくは、直接入力してください。)

クエリー箇所 クエリー内容 クエリーに対する回答

[診断情報]

診断日の再確認をお

診断日

願いします。

クエリーに対する回答入力欄に、修正有無と修正無しの場合はその理由を入力して下さい。  
回答内容を入力後、[確定]ボタンをクリックして下さい。診断情報一覧画面に戻ると、クエリー対象の調査票アイコンは「クエリー」から「確認」に変更されています。

これで、クエリーの処理は終了です。



# 11. PW 変更

## パスワードを変更する

メニューの[PW 変更]ボタンをクリックすると、パスワード変更画面が表示されます。新パスワードを入力後、[変更]ボタンをクリックしてください。

### <PW 変更画面>

もやもや病 レジストリ MoyaReg

もやもや病院 北大 太郎 先生 (責任医師) Information 新規登録 被験者List PW変更 期限切替え Logout

旧パスワードと新パスワードを設定後、変更ボタンを押してください。

(\*は必須項目)

現在のパスワード\*

新しいパスワード\* (6文字以上で、IDとは異なるパスワードを指定して下さい)

新しいパスワード (確認のため再入力)\*

変更

ご自身で新しいパスワードを入力し、変更を行ってください。変更以降は、新しいパスワードでログインを行います。

\*は必須項目です。

「現在のパスワード」：現在のパスワードを入力してください。

「新しいパスワード」：IDとは異なるパスワードを入力してください。半角英数大小文字の混合文字列 6 字以上 20 字以下。

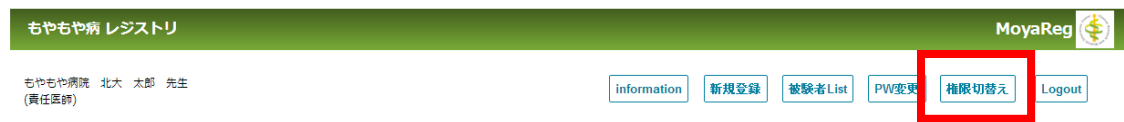
「新しいパスワード (確認のため再入力)」：確認のため再度パスワードを入力してください。

# 12. 権限切替え

## 権限を切替える

メニューの[権限切替え]ボタンは、「もやもや病 レジストリ」上の複数の施設でユーザ登録されている場合や、複数の権限を登録している場合に表示されます。

<メニュー画面>



※1 試験 1 権限のみでご利用の場合は、権限切替えボタンは表示されません。

[権限切替え]ボタンをクリックすると、スタディ（権限）選択画面が表示されます。ログアウトせずに、別施設サイトへの遷移が可能です。

# 13. Logout

メニューの[Logout]ボタンをクリックすると、ログイン画面が表示されます。そのまま終了する場合は、ブラウザを閉じて下さい。本システム（施設用）との接続を終了します。



## もやもや病 レジストリ 施設入力用

北海道大学病院 臨床研究開発センター

もやもや病レジストリデータセンター

E-mail:REG\_DC@pop.med.hokudai.ac.jp