

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（ウイリス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や  
QOL向上に資する研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宮本 享

令和3（2021）年 5月

## 目 次

I. 総括研究報告	
もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上やQOL向上に資する研究-----	1
宮本 享	
（資料）もやもや病 改訂版診断基準	
II. 分担研究報告	
1. 60歳以上の高齢発症もやもや病に関する多施設共同調査： MODEST (multicenter survey of moyamoya disease over the age of sixty)	
14	
富永 悌二、藤村 幹、遠藤英徳 新妻邦泰	
2. 無症候性もやもや病の予後と治療法の確立を目指した多施設共同研究 AMORE study-----	17
黒田 敏	
3. 乳幼児もやもや病の病態、診断、治療に関する多施設調査-----	20
黒田 敏	
4. わが国におけるもやもや病に対する脳血管再建術の現状： DPCデータに基づく全国での解析-----	23
黒田 敏	
5. 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-----	26
高木 康志、菊池 隆幸、宮本 享	
6. もやもや病の診断基準改訂-----	31
高橋 淳、黒田 敏、富永 悌二、片岡 大治、岩間 亨、宮本 享	
7. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究-----	34
片岡 大治、濱野 栄佳	
8. 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・脈絡叢型側副路を有するもやもや病の多施設共同登録研究： Moyamoya P-ChoC Registry -----	37
峰晴 陽平、舟木 健史、菊池 隆幸、宮本 享	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	42

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や  
QOL 向上に資する研究

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。本研究班は、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ており、今年度はもやもや病診断基準の改訂、疾患レジストリの推進、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、今後も本研究班が中心となって、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  
黒田 敏 富山大学・学術研究部医学系・教授  
高橋 淳 近畿大学・教授  
高木康志 徳島大学・医歯薬学研究部・教授  
岩間 亨 岐阜大学・医学系研究科・教授  
藤村 幹 北海道大学・教授  
片岡大治 京都大学・医学研究科・教授

援を目的とした。

**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、2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。

**A. 研究目的**

「もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上やQOL 向上に資する研究」は、[1] 診断基準・重症度基準の改訂、[2] もやもや病認定の地域格差是正、[3] 診療実態把握、[4] 病態解明を主な目的とする。また、本研究班を構成する研究者により、現在、5つの多施設共同臨床研究が実施されている。令和2年度は、3年計画の初年目に当たり、[1] 診断基準の改訂、[2] AMED と連携した、構造化電子カルテ情報自動抽出アプリケーションを用いた疾患レジストリ構築の準備、[3] 臨床重要性が高い事項に対する科学的根拠創出を目指した多施設共同研究の取りまとめと支

### C. 結果

本年度取り組んだ上述の重点課題 [1] 診断基準の改訂、[2] 構造化電子カルテ情報自動抽出ソフトウェアを用いた疾患レジストリの構築、[3] 临床上重要性が高い事項に対する科学的根拠創出を目指した多施設共同研究、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] 診断基準の改訂 (参考資料 1)

これまでの診断基準は 2015 年に改訂されたものであり、その後の知見の積み重ねにより現状にそぐわない部分が生じたため、本研究班内で議論を行い、改訂した。主な改定点は [1] 「片側例」の明記、[2] 「類もやもや病」の整理、[3] MRI 診断基準の改訂、の 3 点である。

政策研究会で承認された改訂版診断基準は、日本脳卒中の外科学会 (2020 年 4 月 6 日付)、日本脳卒中学会 (2020 年 12 月 11 日付)、日本脳神経外科学会 (2020 年 12 月 18 日付) よりそれぞれ承認を受け、2021 年 3 月 31 日現在厚労省指定難病委員会での審議中である。

#### [2] 構造化電子カルテ情報自動抽出アプリケーションを用いた疾患レジストリ構築

あらゆる年齢層・発症様式の患者での診療実態と長期治療成績を明らかにするためには、多施設におけるリアルワールドデータ (RWD) の集約が必要であるが、電子カルテベンダーの異なる多施設からの RWD 集約は、医療現場の負担が大きく実現困難であった。そこで、京都大学腫瘍内科学武藤教授が開発した CyberOncology®システムを応用し、電子カルテ上の構造化データを電子カルテベンダーによらず自動抽出することで、医療現場負担の少ないもやもや病レジストリ構築を計画・準備した。本研究計画は令和 3 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業に採択され、令和 3 年度より実施予

定である。

[3] 临床上重要性が高い事項に対する科学的根拠創出を目指した多施設共同研究の取りまとめと支援

#### 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 2 年度は、転居などによる脱落例 (7 例) を除く 102 例全てにおいて 5 年間の経過観察を完遂した。この間、18 例で 22 回の脳血管イベントが発生した。その内訳は脳卒中 7 例 (脳出血 6 例、TIA→脳梗塞 1 例)、TIA 10 例 13 イベント、病期進行 2 例であった。現在、登録症例についての画像判定会議が行われており、第一報として脳卒中発生率に関する結果が解析・公表される予定である。

#### 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。現在結果の解析中であるが、画像データが十分でなかった 7 例を除く 29 例で IMZ-SPECT の画像解析を行ったところ、器質的異病変の有無に関わらず、正常データベースと比較して前頭葉内側面に有意な集積低下が認められた。本研究は現在論文投稿準備段階にある。

#### 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)

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。本研究は、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するものである。これまでに 122 例を解析し、M1 閉塞が 29 例、片側もやもや病が 92 例であった。片側もやもや病が両側に進行するリスクを検討したところ、RNF213 遺伝子の R4810K 変異、男性、小児発症、毎日の飲酒歴が独立した危険因子であることが示された。本結果は、RNF213 遺伝子の臨床的重要性を初めて明らかにした重要な研究成果として海外誌に採択された (Mineharu et al. J Neurosurg, in press)。

#### 4. 脈絡叢型側副路を有するもやもや病の多施設共同登録研究 (Moyamoya P-ChoC Registry)

Moyamoya P-ChoC Registry は本研究班において新たに開始された多施設共同登録研究である。今までの本研究班からの成果から、脈絡叢型側副路 (choroidal anastomosis) が出血ハイリスク血管として注目されるようになった。本研究は choroidal anastomosis を有する非出血もやもや病症例の予後と治療方針の解明を目的とする観察研究である。現在 20 例 24 半球の登録がなされている。

#### 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 研究は現在患者登録を継続している。令和元年 8 月 31 日まで 51 例の患者が登録され、登録を終了した。現在、経過観察期間中であるが、8 例でフォローアップ中にエンドポイントを迎えた。主要評価項目における脳出血が 4 例、脳梗塞が 3 例、副次的評価項目における死亡が 1 例であった。

### D. 考察

今回の診断基準改訂は、いずれも最近の知見や現状を反映した重要なポイントであり、今後国内・海外へ広く認知を受けるための情報発信

が重要である。

構造化電子カルテ情報自動抽出アプリケーションを用いた疾患レジストリ構築は、high-volume center における RWD を医療現場の負担なく集約する利点を有する。本レジストリを用いた研究により、出血予防に関するバイオマーカーの同定等が期待され、患者の長期予後改善に資する運用が求められる。

多施設共同研究については、SUPRA-Japan registry 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) における難病の医療水準の向上や QOL 向上に資する研究の研究成果について総括した。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- [1] Mineharu Y, Takagi Y, Koizumi A, Morimoto T, Funaki T, Hishikawa T, Araki Y, Hasegawa H, Takahashi JC, Kuroda S, Houkin K, and Miyamoto S: on behalf of the SUPRA Japan Study Group: Genetic and non-genetic factors for contralateral progression of unilateral moyamoya disease : the first report from the SUPRA Japan Study Group. J Neurosurg (in press)
- [2] Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto

## 総括研究報告書

S: Impact of cortical hemodynamic failure on both subsequent hemorrhagic stroke and effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 134:940-945, 2021

[3] Miyakoshi A, Funaki T, Fushimi Y, Nakae T, Okawa M, Kikuchi T, Kataoka H, Yoshida K, Mineharu Y, Matsuhashi M, Nakatani E, Miyamoto S: Cortical Distribution of Fragile Periventricular Anastomotic Collateral Vessels in Moyamoya Disease: An Exploratory Cross-Sectional Study of Japanese Patients with Moyamoya Disease. AJNR Am J Neuroradiol 41:2243-2249, 2020

[4] 舟木 健史, 高橋 淳, 宮本 享:もやもや病に対する脳血行再建術のエビデンス. 脳神経外科ジャーナル 29:702-708, 2020

## 2. 学会発表

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究班:もやもや病の多施設共同研究:日本脳神経外科学会第79回学術総会横断的シンポジウム「脳神経外科と臨床研究」(2020年10月16日 岡山)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 22 もやもや病

### ○ 概要

#### 1. 概要

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は、日本人に多発する原因不明の進行性脳血管閉塞症であり、脳血管撮影検査で両側の内頸動脈終末部に狭窄ないしは閉塞とその周囲に異常血管網を認める。

家族性の発症を10~20%に認め、男女比は1:2.5で有病率は最近の検討では10万人に対して3~10.5人とされる。発症年齢は二峰性分布を示し5~10歳を中心とする高い山と30~40歳を中心とする低い山を認める。

#### 2. 原因

2011年に、*RNF213* 遺伝子かもやもや病の感受性遺伝子であることが確認された。同遺伝子多型 p.R4810K は、日本人患者の80~90%が保因しているが、日本人健常者の1~2%も同様に保因していることがわかっている。つまり大部分の多型保因者かもやもや病を発症しておらず、同遺伝子だけでなく、炎症などの何らかの二次的要因も発症に強く関与する多因子疾患と考えられる。また、p.R4810K は動脈硬化性頭蓋内動脈狭窄症にも一定数認められ、頭蓋内閉塞性変化を来す共通した素因であることが示唆されている。

#### 3. 症状

無症状(偶然発見)のものから一過性ないしは固定性の神経症状を呈するものまで症状は軽重・多岐にわたる。小児例では脳虚血症状が大半を占め、また成人例には頭蓋内出血を来す例が30~40%に観察される。脳虚血型(TIA型、脳梗塞型)、脳出血型、てんかん、無症候型などに大きく分類される。

(1)小児例は脳の虚血による神経症状を初発とするものが多く、意識障害、脱力発作(四肢麻痺、片麻痺、単麻痺)、感覚異常、不随意運動、けいれん、頭痛などが生じる。虚血発作は過呼吸(啼泣など)で誘発され、反復発作的に出現し、時には病側の左右が交代することもある。症状は、その後継続して生じる場合と、停止する場合がある。脳梗塞の部位に応じた神経脱落症状を呈するが、特に広範梗塞例、後大脳動脈閉塞を伴う例では、運動麻痺、言語障害に加えて知能低下、視野障害(皮質盲を含む。)などが見られる。

(2)成人例は、頭蓋内出血が(多くは脳室内出血、その他くも膜下出血、脳内出血)40~50代を中心として観察される。脳虚血発作の形で発症する場合、小児例と同様な高度な脳循環不全を呈するものもあるが、症状が限局し脳循環不全の軽微な例も観察される。死亡例の約半数が出血例である。

(3)虚血型、出血型が大部分を占めるが、最近は無症候で発見されるもやもや病が増加している(3~16%)。

(4)7%程度に頭痛型もやもや病があり、特に小児例では朝方に嘔気を伴う強い頭痛を呈し血行再建術後に軽快することが多いため、何らかの脳循環不全との関連が示唆される。

#### 4. 治療法

脳虚血、出血の急性期は血圧コントロールや脳圧亢進対策などの内科的治療を行う。脳虚血発作に対しては外科的血管再建術が有効とされ慢性期に行うことが多い。外科的治療は浅側頭動脈－中大脳動脈吻合術を中心とする直接血管再建術と側頭筋接着術を主に行う間接血管再建術、及び両者を併用した複合血管再建術がある。頭蓋内出血例における直接血管再建術又はそれを含む複合血管再建術は脳出血再発予防効果があることが最近の研究により明らかになった。

#### 5. 予後

小児例では、乳児期発症例の機能予後は悪く精神機能障害、知能低下を来す。脳梗塞の部位により失語、全盲などに至る場合もある。一方、一過性脳虚血発作で発症した例において適切な外科的治療がなされた症例の社会的予後は良好である。

成人例は頭蓋内出血による脳卒中で突然発症する例が半数近くを占め、死亡例の約半数が出血例である。

無症候型においても、年間 10%未満の頻度で脳卒中リスクが存在すると考えられる。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数(平成 30 年度医療受給者証保持者数)

12,356 人

##### 2. 発病の機構

不明

##### 3. 効果的な治療方法

未確立(重症進行例もある。)

##### 4. 長期の療養

必要(軽症例においても長期の経過観察を要する。)

##### 5. 診断基準

現行基準あり

##### 6. 重症度分類

###### 1. 小児例(18 歳未満)

小児慢性特定疾病医療制度に準ずる。

###### \* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

\* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-など)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。



## 2. 成人例

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医(今後は、指定医となる。)の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者は、症状の有無に関わらず重症患者と考える。

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現)

### ○ 情報提供元

「もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究」

研究代表者 京都大学 医学研究科脳神経外科教授 宮本享

## <診断基準>

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。

## 参照

もやもや血管に関して(Fig. 1)

脳血管造影検査を行うと、a: 脳底部の穿通枝が拡張した血管群から形成される basal moyamoya、b: 眼動脈から篩骨動脈を経由して前大脳動脈の皮質枝と吻合する ethmoidal moyamoya、c: 中硬膜動脈から脳表の皮質枝と吻合する vault moyamoya の所見がもやもや病患者に見られることがある。典型的なもやもや病には、内頸動脈終末部を中心とした閉塞性変化とこれらの特徴的な側副路の発達を観察される。

もやもや病閉塞性変化の病期分類に関して(Fig. 2)

脳底部主幹動脈の閉塞性変化の程度により病期を区分する代表的なものに鈴木分類が挙げられる。脳循環は側副路により代償されるため、形態学的に進行したものが臨床的に重症とは必ずしも言えない。現在、診断は形態的特徴により行われているため、初期変化の時点で発見されたものに関しては他疾患による動脈閉塞との鑑別が必要となる。

脳血管撮影上の所見を鈴木分類に従って記載すると以下のようなになる。

第1期: Carotid fork 狭小期。内頸動脈終末部の狭窄

第2期: もやもや初発期。内頸動脈終末部の狭窄にもやもや血管が見られ始め、中大脳動脈の皮質動脈が拡張して見える(aに相当)。

第3期: もやもや増勢期。もやもや血管が増勢し前大脳動脈、中大脳動脈群が脱落し始める(bに相当)。

第4期: もやもや細微期。もやもや血管は退縮し、前大脳動脈、中大脳動脈群がほとんど見えなくなる。後大脳動脈が脱落し始める(cに相当)。

第5期: もやもや縮小期。内頸動脈系主幹動脈がほとんど消失(dに相当)

第6期: もやもや消失期。外頸動脈および椎骨動脈系よりのみ血流保全(dに相当)

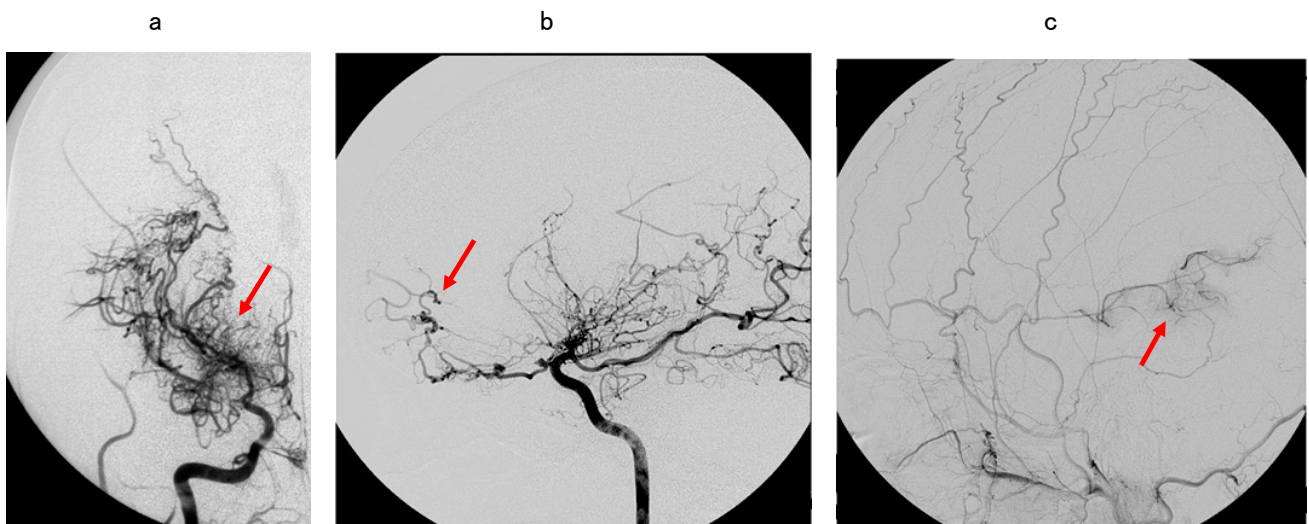


Fig. 1 もやもや血管

a

b

c

d

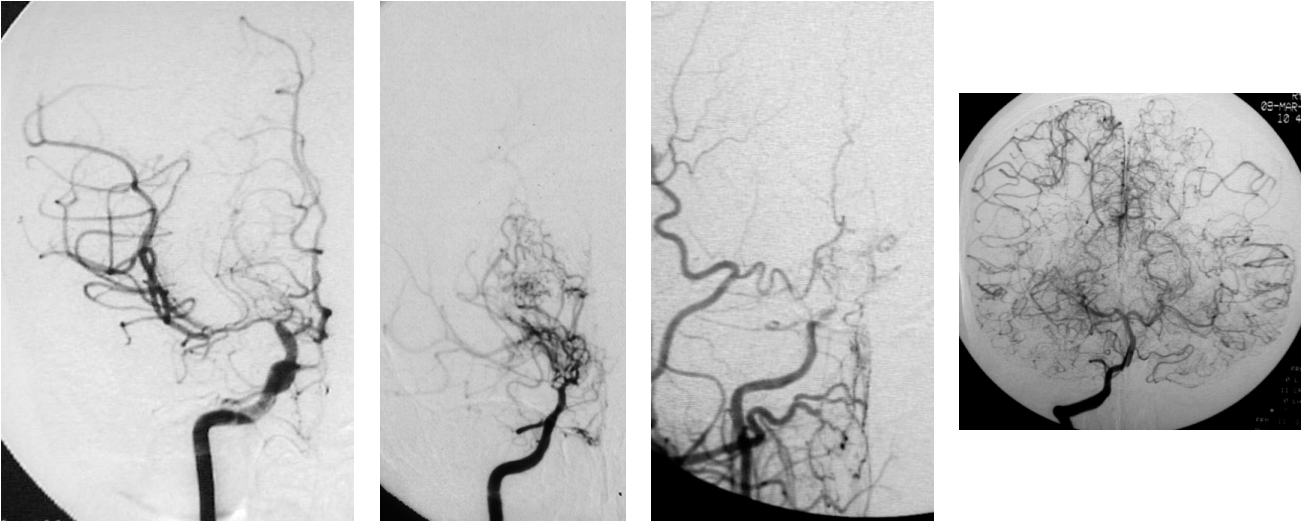


Fig. 2 もやもや病閉塞性変化の病期分類

## <重症度分類>

### 1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病医療費助成制度に準ずる。

#### \* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち1つ以上の症状が続く場合

\* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-IVなど)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

### 2. 成人例

1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医(今後は、指定医となる。)の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者は、症状の有無にかかわらず重症患者と考える※。

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現)

#### ※<手術適応について>

1. 虚血発症例

2. 出血発症例

3. SPECT や 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が手術適応となる。

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。





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

東北大学 大学院 神経外科学分野  
富永悌二 遠藤英徳 新妻邦泰

北海道大学 大学院医学研究院 神経病態学分野 脳神経外科学  
藤村幹

### 研究要旨

もやもや病患者に対する血行再建術は有効であり、特に虚血発症例に対しては年齢を問わず本患者群への血行再建は推奨されている。一方、高齢者に対しても若年者と同等に血行再建術が有効であるかは不明な点が多く、自然歴も明らかでない。60歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究 (Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST) を施行し登録期間を終了したので登録状況 (登録症例 51 名) について報

#### A. 研究目的

もやもや病は内頸動脈終末部とその周囲の頭蓋内主幹動脈が進行性に狭窄し、周囲に異常血管網の発達を認める原因不明の疾患である [1,2]。発症分布は小児と若年成人の二峰性を呈することが知られてきたが [3]、2015 年の厚生労働省診断基準改訂により、従来は類もやもや病に分類されていた動脈硬化を伴う症例も、脳血管撮影を施行した上で、もやもや病と確定診断可能となったことを背景に [2]、60 歳以上の年齢でももやもや病と初めて診断される患者は近年増加傾向にある。また最近の magnetic resonance imaging (MRI) vessel wall imaging の進歩により [4]、もやもや病と動脈硬化性頭蓋内動脈狭窄の鑑別が可能となりつつあり、今後さらに高年齢でももやもや病と診断される患者は増加することが推測される。治療に関しては、虚血発症もやもや病患者に対する血行再建術の有効性は確立しており、患者年齢に関係なく本患者群への血行再建はガイドラインにおいて推奨されている [2]。また出血例に関しても

本研究班で推進した Japan Adult Moyamoya trial の結果を受けて 65 歳以下の後方出血例に対する直接バイパス術の有効性が確立しており [5,6]、最新のガイドラインでも直接バイパス術が推奨されている [2]。しかしながら高齢もやもや病患者に対しても若年成人同様にバイパス手術が有効な否かについては未だ議論の余地があるところである。さらに、高齢もやもや病患者の自然歴、予後が不明な点も手術適応決定を困難にしていることが推測される。以上を明らかにする目的で、多施設における 60 歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究 (Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST) を施行し、5 年間の観察期間を終了したので登録状況について報告する。

#### B. 研究方法

60 歳以上の高齢もやもや病の疫学・病態・予後を明らかとすることを目的に多施設共同前向き観察研究 (multi-center prospective

observation study) を目標登録症例数 50 症例で施行した。平成 27 年 9 月 1 日より登録期間 3 年、観察期間 5 年の予定で開始した。本研究の対象は、60 歳以上で新たに神経放射線学的に両側あるいは片側ウィリス動脈輪閉塞症(もやもや病)と確定診断された患者である。類もやもや病である患者、体内の金属などにより MRI の実施が困難である患者は除外した。観察期間中は年一度の MRI/MRA による十分な注意深い観察を行なうが、観察期間中の頭蓋外内バイパス術の施行ならびに抗血小板剤の使用は研究責任医師あるいは研究分担医師の方針に委ねた。

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

主要評価項目は、全ての脳梗塞および頭蓋内出血の 5 年間の発生割合とした。尚、24 時間以内に神経症状が消失して症候学的に TIA と考えられても、MRI (DWI)にて脳梗塞が認められれば「脳梗塞」と診断した。副次的評価項目は次のとおりである。(1) 以下の項目の 5 年間の発生割合；①TIA、②無症候性脳梗塞の出現、③病期の進行(MRA で不確かな場合は DSA を実施して確認する)、④無症候性出血病変の出現、⑤全死亡。(2) 以下の周術期合併症の発生割合；① 手術側の新規脳梗塞、② 過灌流症候群(過灌流による局所神経症状、症候性頭蓋内出血)、③ 周術期合併症による ADL 低下。

(3) 追跡期間中の、全ての脳梗塞および頭蓋内出血および上記 1) ①～④の更なる発生割合。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントについては、同意文書を用いて患者と家族に十分説明した上で、同意文書に患者と研究責任医師が自筆による署名し、原本を医療機関が保管するとともにコピーを患者に渡している。

プライバシーの保護と症例識別については、患者の個人情報の保護に最大限の努力を払っている。具体的には症例登録票や放射線学的データを研究事務局に送付する場合、各医療機関における識別番号を新たに付し、患者を特定できる情報を記載しないこととしている。研究事務局が医療機関へ照会する場合には研究責任医師が管理する患者識別番号を用いて行なう。

### C. 結果

令和 1 年 8 月 31 日の登録締切まで 51 例の患者が登録された。年齢は 60~83 歳(平均 68.1 歳)で男女比は 10:41 であった。発症形式は脳梗塞 7 例、TIA 13 例、頭蓋内出血 15 例、頭痛 4 例、その他(未記入含める)が 12 例であった。8 例でフォローアップ中にエンドポイントを迎えた。主要評価項目における脳出血が 4 例、脳梗塞が 3 例、副次的評価項目における死亡が 1 例であった。

### D. 考察

もやもや病は小児や若年成人に多い原因不明の脳血管障害である[3]。2015 年の厚生労働省診断基準改訂により、従来は疑診例または類もやもや病と診断された片側症例や動脈硬化合併症例も、脳血管撮影を行った上でもやもや病と確定診断可能となったことにより[2]、高

齢もやもや病患者は今後も増加することが予想される。しかしながら高齢もやもや病患者の自然歴については不明な点が多い。もやもや病に対する頭蓋外内バイパス術の有効性は確立されているが、高齢もやもや病患者に対しても若年成人例と同等に血行再建術が有効であるかについても詳細は不明な点も多い。本研究においては5年間で51例の症例登録が得られたが4例において観察期間中に脳出血、3例において脳梗塞を認めた。

最近の国外の施設における後方視的検討においては高齢もやもや病患者に対する頭蓋外内バイパス術は若年成人に対するものと同様に有効と報告されている[7-9]。本研究においても、当該施設からの登録症例を含めてバイパス術の結果は概ね良好であり、高齢もやもや病に対する頭蓋外内バイパス術は、若年成人同様の効果をもたらす可能性が考えられた。今後、登録症例51例の観察研究により、60歳以上のもやもや病患者の疫学・病態・予後が明らかとなるものと考えられる。

#### E. 結論

多施設における60歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究 (Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST) に関して5年間で51例の症例登録を完了した。観察期間中に4例で脳出血、3例で脳梗塞を認めた。今後、登録症例の追跡により高齢もやもや病患者の疫学・病態・予後が明らかとなるものと考えられる。

#### F. 文献

- (1) Suzuki J and Takaku A. Cerebrovascular 'moyamoya' disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 20: 288-299, 1969

- (2) 富永悌二、鈴木則宏、宮本享、他. 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
- (3) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M et al. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. Stroke 39, 42-7, 2008
- (4) Ryoo S, Cha J, Kim SJ et al. High-resolution magnetic resonance wall imaging findings of Moyamoya disease. Stroke 45: 2457-2460, 2014
- (5) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N 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
- (6) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, et al. JAM Trial Investigators. Significance of the hemorrhagic site for recurrent bleeding: Prespecified analysis in the Japan Adult Moyamoya trial. Stroke 47:37-43, 2016
- (7) Gupta R, M Moore J, Adee N et al. Clinical presentation, progression, and treatment outcomes of moyamoya disease in the elderly. Acta Neurochir (Wien). 158:2409-2414, 2016.
- (8) Williamson RW, Abla AA, Zabramski JM et al. Revascularization of moyamoya angiopathy in older adults. World Neurosurg 99:37-40, 2017.
- (9) Ge P, Zhang Q, Ye X et al. Clinical Features, Surgical Treatment, and Long-Term Outcome in Elderly Patients with Moyamoya Disease. World Neurosurg 100:459-466, 2017.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 無症候性もやもや病の予後と治療法の確立を目指した多施設共同研究

研究代表者 黒田 敏 富山大学脳神経外科 教授

### 研究要旨

2012 年度に開始した無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE) は、2020 年 12 月 31 日、登録された 109 例全ての 5 年間の経過観察を終えて、本研究の第一目標であった、無症候性もやもや病の自然歴の一端を世界で初めて明らかにすることができた。現在、次の目標である 10 年間における自然歴を調査している。

#### A. 研究目的

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

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

は明らかにできなかった[1]。

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

以上の経緯から、無症候性もやもや病の予後をさらに明らかにすることを目的として、新たな多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリー (Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE)を計画・立案した[3]。

#### B. 研究方法

本研究は前方視的な非介入型の多施設共同研究である。本研究が開始された当初の主任研究者は橋本信夫(国立循環器病研究センター理事長・総長)で、その後、宝金清博(北海道大学)、宮本 享(京都大学)に引き継がれている。

2012 年 1 月～2015 年 12 月の間、参加施設で新たに確定診断された無症候性もやもや病を、インフォームド・コンセントを得た上で悉皆的に登録する事業を開始した。各症例の臨床データ、神経放射線学的データ

(DSA, MRI/MRA, PET/SPECT)を電子データとして中央委員会に集積する。12ヶ月ごとに参加施設において脳血管イベントの有無、MRI/MRAによる画像評価を繰り返した。当初は、全ての登録症例を5年間にわたって経過観察する予定であったが、もやもや病の長期予後の評価するには5年間では不十分との討議があり、2017年10月に経過観察期間を10年に延長した。

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

副次的評価項目としては、主として以下の発生割合とした。

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

### C. 研究結果

本研究の進捗状況を参加施設に周知するとともに症例登録を促進する目的で、日本脳神経外科学会の機関誌「Neurol Med Chir (Tokyo)」に本研究の背景、目的、方法、研究デザインなどを報告した[4]。

2012年1月1日～2015年12月31日の4年間に、全国の21施設から計109例が登録された。その内訳は男性31例、女性78例、平均43.1歳であった。両側型72例、片側型35例であった。

経過観察期間中に7例が転居などのため脱落した。残る102例全てにおいて5年間の経過観察を完遂した。この間、18例で22回の脳血管イベントが発生した。その内訳は脳卒中7例(脳出血6例、TIA→脳梗塞1例)、TIA10例13イベント、病期進行2例であった。登録からイベント発生までの期間は平均

24.3ヶ月であった。

その結果、各イベントの年間発生率は、脳卒中1.4%、脳卒中+TIA3.4%、脳卒中+TIA+病期進行3.8%であった。

2021年1月末までに102例のうち72例が6～8年間の経過観察を終えていた。その72例のうち4例で、5年以降(登録61～90ヶ月後)に脳血管イベントが発生していた。その内訳は脳卒中2例(いずれも脳出血)、TIA2例であった。

### D. 考察

来年度は画像判定委員会によるデータのクリーニングを実施して5年間の結果を確定する予定である。

本研究によって無症候性もやもや病の自然経過が明らかになることが国内外で期待されている。今後さらに10年間の経過観察を継続することで、世界初の貴重な情報を発信できると考えている。

### E. 結論

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

### F. 研究発表

#### 論文発表

1. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. Stroke 38:1430-1435, 2007
2. 川合かがり、黒田 敏、川堀真人、中山若樹、寺坂俊介、岩崎喜信：病期が進行した無症候性成人もやもや病に対する脳血行再建術—2例報告。脳外 38:825-830, 2010

## 分担研究報告書

3. AMORE Study Group : 無症候性もやもや病の予後と治療法の確立をめざした多施設共同研究-AMORE研究について。脳卒中の外科41:235-239, 2013
4. Kuroda S, AMORE Study Group:  
Asymptomatic moyamoya disease – literature review and ongoing AMORE study. Neurol Med Chir (Tokyo) 55:194-198, 2015

### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## 乳幼児もやもや病の病態、診断、治療に関する多施設調査

研究代表者 黒田 敏 富山大学脳神経外科 教授

### 研究要旨

2018 年度に発案して準備を進めてきた、乳幼児もやもや病の病態、診断、治療に関する多施設調査 (Moyamoya Disease with Aggressive Clinical Course in Infants for Safety and Healthy Growth; MACINTOSH) は、2 年あまりの準備を経て 2021 年 1 月から開始された。本報告ではこの研究の背景、目的、試験デザイン、方法、機体される研究成果について概説する。

### A. 研究目的

小児もやもや病は、TIA、脳梗塞で発症することが多く、EBM 時代の到来以前から脳血管再建術が有効な治療方法として確立している。しかし、乳幼児例は学童例と比較して、脳梗塞での発症、経過中の病期の進行、脳梗塞の再発が多い「unstable moyamoya disease」の頻度が高く、機能および知能予後が不良であることが知られている[1,2]。しかし、わが国では各施設における症例数が少なく、これまで大規模なデータの集積は実施されていないため、わが国における乳幼児もやもや病の実態は不明なままである。今後、乳幼児もやもや病の治療成績を改善させるためのガイドラインの策定が望まれる。

そこで本研究は、多施設における乳幼児もやもや病のデータを集積して、乳幼児もやもや病の病態、診断、治療の現状を high-volume data に基づいて明らかにするとともに、治療成績を向上するための方策を確立することを目的としている。

### B. 研究方法

本研究は、乳幼児もやもや病のうち、以下の基準を満たす症例を対象とする「後ろ向き多施設共同登録研究」である。

- ① 2008 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日に 4 歳未満で発症したもやもや病の症例
- ② 厚生労働省の診断基準に基づき診断された、もやもや病の症例
- ③ 脳血管再建術の有無、その前後や手術時期は問わない
- ④ 自己免疫疾患等の合併疾患の有無は問わない
- ⑤ 本研究の参加について保護者から文書での同意が得られている

ただし、以下の基準のいずれかを満たす患者は本研究の対象としない

- ① もやもや病ではないと判断した
- ② 情報公開により患者や患者の保護者から研究参加への拒否の意志が伝えられた場合
- ③ そのほか、研究参加医師が不適格と判断した

家族のインフォームドコンセントを文書で取得した上で、匿名化した以下の臨床情報を取得する。

- ① 基本情報
- ② 発症時データ
- ③ 初回手術情報

- ④ 反対側手術情報
- ⑤ 前または後大脳動脈領域への追加手術 (1)
- ⑥ 前または後大脳動脈領域への追加手術 (2)
- ⑦ 最終フォローアップ時データ
- ⑧ 画像データ (CT、MRI、MRA、DSA、脳血流画像)

本研究では、以下の項目を評価項目とする。

1. 主要評価項目

- a) 手術待機中の脳血管イベントの再発
- b) 病期の進行
- c) 手術合併症
- d) 前または後大脳動脈領域への追加手術
- e) 死亡
- f) 不良な機能予後 (mRS; 3-5)
- g) 不良な知能予後 (FSIQ<60)

2. 副次評価項目

- a) 抗血小板薬を服用していた症例の頻度
- b) 手術合併症例における術後貧血の頻度
- c) 発症時における病期、もやもや血管の発達度
- d) 発症時における脳梗塞の頻度、部位、個数
- e) 経過中における脳梗塞の増加の有無

本研究は以下の 13 施設の参加を得て実施する (敬称略)。

北海道大学(藤村 幹)、東北大学(富永悌二)、東京女子医科大学(川俣貴一)、東京大学(齋藤延人)、東京女子医科大学八千代医療センター(川島明次)、東京医科歯科大学(成相 直)、富山大学(黒田 敏)、京都大学(宮本 享)、国立循環器病研究センター(片岡大治、飯原弘二)、岡山大学(伊達 勲)、九州大学(有村光公一、西村 中)、名古屋大学

(荒木芳生)、徳島大学(高木康志)

### C. 研究結果

本研究のプロトコールは数度の審議、改訂を重ねて、最終的に富山大学附属病院・倫理審査委員会にて 2021 年 1 月 27 日に承認された。現在、参加施設における倫理審査が実施されており、来年度には症例登録が開始される予定である。

### D. 考察

上述したように、重篤な経過を辿ることが多い乳幼児もやもや病は頻度が低いため、単一施設でのデータからはその臨床像の全貌を明らかにすることは国内外を通して不可能であった。今回の MACINTOSH 研究によって、乳幼児もやもや病の臨床像が明らかとなり、治療成績を従来よりも改善する方策を見いだせることが期待されている。

### E. 結論

乳幼児もやもや病を対象とした新たな多施設共同研究(MACINTOSH)について本年度の活動を中心に報告した。

### F. 研究発表

#### 論文発表

1. Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Nakayama N, Ikeda J, Ishii N, Kamiyama H, Iwasaki Y (2004) Determinants of intellectual outcome after surgical revascularization in pediatric moyamoya disease: a multivariate analysis. Childs Nerv Syst 20:302-308.
2. Kuroda S: Special considerations: Infants. In Kuroda S (ed.) Moyamoya Disease – Current



分担研究報告書

Knowledge and Future Perspectives. pp325-  
333, Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2021

**G. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし

## わが国におけるもやもや病に対する脳血管再建術の現状 ～DPC データに基づく全国での解析～

研究代表者 黒田 敏 富山大学脳神経外科 教授

### 研究要旨

本研究班が長年にわたって展開してきた複数の多施設共同研究や多施設ランダム化臨床試験の成果によって、世界をリードする多数の脳血管再建術のエビデンスが創出されてきた。しかし、**high-volume hospital** を中心に展開される多施設共同研究の結果がリアルワールドにおける日常臨床の治療成績にそのまま反映されているとは限らない。そこで、本年度、全国の DPC データを解析することで、全国で実施されている脳血管再建術の現状について詳細に報告した。

### A. 研究目的

本研究班が長年にわたって展開してきた複数の多施設共同研究や多施設ランダム化臨床試験の成果によって、世界をリードする多数の脳血管再建術のエビデンスが創出されてきた。しかし、**high-volume hospital** を中心に展開される多施設共同研究の結果がリアルワールドにおける日常臨床の治療成績にそのまま反映されているとは限らない。特に外科系では術者の技倆や周術期管理の巧拙が治療結果に大きな影響を及ぼすため、エビデンスの創出と平行して、リアルワールドでの実態を定期的に把握しておくことは患者の予後改善のためにもきわめて重要である[1-8]。

そこで、本年度、全国の DPC データを解析することで、全国で実施されている脳血管再建術の現状について初めて詳細に検証した。

### B. 研究方法

東京大学臨床疫学・経済学に集積されている全国 DPC データから、2010 年 7 月～2016 年 3 月の間に以下の抽出条件を満たす患者データを抽出した。

- ⑥ 手術コード K610 または K610-2
- ⑦ 主病名 もやもや病

入院時および退院時の **modified Rankin scale (mRS)**、手術術式、退院時に mRS が 1 以上悪化した症例の割合、入院中に生じた合併症の内訳と割合、抗血小板剤の使用の有無、医療費、在院日数を調査した。さらに都道府県別に人口 10 万人あたりの手術件数を算出した。

### C. 研究結果

2010 年 7 月～2016 年 3 月の間に 6,463 件の脳血管再建術が実施されていた。その内訳は男性 2,179 例、女性 4,284 例であった。小児では男性 793 例、女性 1,319 例、成人では男性 1,386 例、女性 2,965 例であった。年齢分布は従来から報告されている通り、6-10 歳、41～45 歳にピークを持つ二峰性を示したが、昨今の少子化を反映してか、従来よりも小児のピークは低い傾向にあった。

成人もやもや病における入院時合併症は、高血圧 26%、糖尿病 10%、脂質代謝異常症 17% と、40 歳前後と若い症例が多いことを反映して、動脈硬化症を基盤とする疾患と比べて有病率が低かった。

入院時、mRS 0 が 44%、mRS 1 が 38%、mRS 2 が 11% と、神経学的に無症状～比較的軽症の症例が全体の 83% を占めていた。

脳血管再建術は、動脈形成術・吻合術 (K610)

が 5,142 件、脳新生血管造成術 (K610-2) が 1,321 件、実施されていた。小児では動脈形成術・吻合術 (K610) が 1,362 件、脳新生血管造成術 (K610-2) が 745 件、成人では動脈形成術・吻合術 (K610) が 3,775 件、脳新生血管造成術 (K610-2) が 576 件で、小児では脳新生血管造成術 (K610-2) が実施されている比率が成人よりも高かった。

死亡退院は小児 0%、成人 0.3%であった。退院時に入院時よりも mRS が 1 以上悪化した症例の比率は全体で 13.2%であった。その内訳は小児 8.4%、成人 15.6%と、成人で小児よりも高率であった。その原因として入院中に発生した合併症を探索すると、その大部分は脳卒中であり全体で 11.7%であった。内訳は脳梗塞が 10.8%であったが、ごく少数で脳出血、くも膜下出血が発生していた (0.9%)。

抗血小板剤は全体の 41%で処方されていた。平均在院日数は 25.5 日であったが、ばらつきが大きかった。1 回の入院あたりの医療費の平均は約 223 万円であった。

動脈形成術・吻合術 (K610)、脳新生血管造成術 (K610-2) の人口 10 万人あたりの実施件数は、いずれも都道府県間でばらつきが大きかった。

#### D. 考察

今回、もやもや病に対する脳血行再建術のリアルワールドにおける実態を全国の DPC 病院から収集されたデータを用いて解析した。もやもや病に対する脳血行再建術の実態を全国レベルで悉皆的に調査したのはおそらく初めてであると思われる。

手術を実施した患者の年齢、性別については、当然のことながら過去の諸家からの報告と大きく変わることはなかった。大部分の患者は神経学的に無症状あるいは比較的軽症の状態入院しており、脳血行再建術が将来の TIA、脳

梗塞、脳出血を予防するための「待機的」かつ「予防的」手術であることを考えると、これも当然の結果と考えられた。

かなり以前の報告と比べると、全体的に脳血行再建術の中で動脈形成術・吻合術 (K610) の占める比率が上昇していると考えられた。動脈形成術・吻合術 (K610) の多くは直接あるいは複合バイパス手術と考えられるが、わが国の手術技術が以前より全体的に底上げされている可能性が示唆された。

予防的手術である管の脳血行再建術の morbidity & mortality については、少なからぬ症例で入院中に機能予後が悪化していることが判明した (13.2%)。その内訳は小児 8.4%、成人 15.6%で、小児よりも成人で合併症の発生率が高いという過去の報告に一致する結果となった。DPC データの性質上、個々の症例で機能予後が悪化した原因を特定することは困難であるが、小児、成人ともに入院中に発生した合併症を探索すると、入院中に脳卒中が全体で 11.7%の患者に発生していることから、入院中に機能予後が悪化した原因の大部分は、周術期に発生した脳卒中であると推測される。脳卒中は小児で 9.3%、成人で 12.8%に発生していることをこの推測を支持している。「脳卒中」の大部分は脳梗塞であり、これまで以上に、脱水などを回避する周術期管理や、出血量を極限までに減らしてバイパスを必ず疎通させる手術手技の向上などが今後、喫緊の課題である。一方、成人では 1.2%で脳出血、くも膜下出血が発生していることにも注意が必要である。その原因を特定することはできないが、術後に生じた出血性合併症の場合、もやもや病特有の術後過灌流症候群 (postoperative hyperperfusion syndrome) が原因になっていると考えられる。もやもや病では術後に高率に発生することが知られており、さまざまな対策の有効性が諸家から報告されている。しかし、リア

ルワールドではこれらの対策が実際に実施されているかは不明であり、さらに一般医家への啓発、周知が必要であると考えられる。

今回の調査によって、もやもや病に対する脳血管再建術の実施件数が都道府県間で大きく異なることが判明した。これは学会や論文での発表からも十分予想される結果であるが、**high-volume hospital** と **low-volume hospital** との間で治療成績に差がないかどうかを来年度以降、精査する必要があると考えている。元来、もやもや病は頻度の低い疾患であり、熟達した術者がいる施設を全国にどのように高率的に配置すべきなのか、今後の議論の基礎データになると考えている。

#### E. 結論

全国 DPC データに基づいて初めて実施した脳血管再建術の実態調査の結果について報告した。脳血管再建術が将来の TIA、脳梗塞、脳出血を予防するための「待機的」かつ「予防的」手術であることを考えると、現状の治療成績に満足することなく、さらに周術期合併症の減少などの対策を講じるべきである。全国で一定の良好な治療成績を均霑化させる方策も今後検討すべきかもしれない。

#### F. 研究発表

1. Kuroda S, Houkin K: Moyamoya disease – updates and future perspectives. *Lancet Neurology* 7:1056-1066, 2008
2. Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Nakayama N, Iwasaki Y: Novel bypass surgery for moyamoya disease using pericranial flap – Its impacts on cerebral hemodynamics and long-term outcome. *Neurosurgery* 66:1093-1101, 2010
3. Kuroda S: Cerebrovascular disease: New data on surgical therapy for pediatric moyamoya

disease. *Nat Rev Neurol* 6:242-243, 2010

4. Kuroda S, Houkin K: Bypass surgery for moyamoya disease – Concept and essence of surgical technique –. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52:287-294, 2012
5. Uchino H, Kashiwazaki D, Akioka N, Koh M, Kuwayama N, Houkin K, Kuroda S: Strategy and effect of repeat bypass surgery for anterior/posterior circulation in refractory moyamoya disease. *J Neurosurg* 2019 May 31:1-11. doi: 10.3171/2019.3.JNS181979. [Epub ahead of print]
6. 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]
7. 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-myelo-arterio-pericranial synangiosis (EDMAPS) in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 2020 March 13 [Epub ahead of print]
8. Saito H, Kashiwazaki D, Uchino H, Yamamoto S, Houkin K, Kuroda S: Specific clinical features and one-stage revascularization surgery for moyamoya disease with severe cerebral ischemia in the territory of posterior cerebral artery. *Acta Neurochir (Wien)* 2020 September 14 [Epub ahead of print]

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

徳島大学 脳神経外科<sup>1</sup>  
京都大学 脳神経外科<sup>2</sup>  
高木康志<sup>1</sup>、菊池隆幸<sup>2</sup>、宮本 享<sup>2</sup>

研究要旨

もやもや病において高次脳機能障害は社会活動を行う上で重要な問題となっている。そこで日本全国で、これまでの conventional な画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能に focus した神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) が計画された。現在、本研究結果の解析が行われている。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

以下の全てを満たす患者を本研究の対象とする

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

を指摘できない患者

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

\* 確定診断までに脳虚血症状のエピソードを有しているかどうかは問わない。

\* 血行再建術の既往の有無は問わない。

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は本研究の対象としない

- (1) 類もやもや病である患者

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

## 脳血流検査

### IMP-SPECT

#### a) 脳血流量(CBF)の定量方法

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

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

#### b) SPECT scan の方法 (Dual table ARG\*)

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

#### c) SPECT 画像解析法

##### ① 定量画像解析

##### i) 関心領域による評価(施設解析のみ)

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

的脳虚血の重症度評価(Stage 分類)を行う。

血行力学的脳虚血の判定基準:

Stage 0 : 脳循環予備能: >30%

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

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

脳循環予備能:  $[(\text{Diamox 負荷後 CBF} - \text{安静時 CBF}) / \text{安静時 CBF}] \times 100\%$

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

### IMZ-SPECT

#### a) SPECT scan の方法

安静閉眼にて  $^{123}\text{I}$ -IMZ 167MBq を肘静脈から投与し、以下の条件により、投与後 3 時間をスキャン中心とする 28 分間 (14 分間 × 2 リピート) の SPECT データ収集を行う。

Energy window: 159KeV ± 10%

マトリックスサイズ: 128 × 128

収集モード: continuous

Fanbeam コリメータの場合は、Fanpara 変換する。

### MRI

MRI の撮像プロトコールは J-ADNI1/2 に準拠しておこなう。

#### a) 研究に使用する MRI 装置

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

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

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

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

詳細な検討と脳容積計測による SPECT データ補正の可能性も考慮して

MPRAGE/IR-SPGR 撮像も実施する。なお TOF-MRA は当研究では脳血管撮影が必須とされていないため診断確定、確認のため撮像する。ただし脳血管撮影が施行されている場合は省略可能である。なお J-ADNI-2 に規定のない TOF-MRA 撮像は下記パラメータとする。頭部用 8 チャンネル以上の頭部コイルを使用。TR 21-23ms, TE 3-4ms, FA 18-22°。

FOV 220×220mm (折り返しがなく頭皮が欠けない範囲であれば PE 方向に reduced FOV 可), マトリックス 320×320, スライス厚 0.7mm, スライス数/スラブ 48 以上で 3 スラブ以上 (重なり 15-20%)。撮像範囲は AC-PC 線に平行で大後頭孔から脳梁までを含むものとする。

Parallel factor 1 - 2 (位相エンコーディング方向のみ), Tone ramp: 60 - 70%, MTC pulse: none。

b) MRI データの中央解析

- ① MRI 画像撮像規定に合致しているかを確認する。
- ② モヤモヤ病の診断基準に合致するかを確認する。可能であれば脳血管撮影データも参照する。
- ③ 脳出血を T2\*WI で 0 - 4 段階で評価

する (森ら、Invest Radiol 43:574, 2008)。

- ④ 大きな器質的病変 (1皮質動脈枝支配領域以上の病変や奇形、腫瘍など) の評価。
- ⑤ 脳ドックのガイドライン 2008 の基準に従い、虚血性病変を側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) を 0 - 4 段階で評価する。

神経心理学的検査

a) バックグラウンドデータ

- i. 利き手
- ii. 教育年数  
中退は期間に含めない。複数の高等教育を受けている場合もあるので、最終学歴だけでなく、卒業・終了した学校を全て聞いて年数を足す。(記録シートを準備します)
- iii. 職業
- iv. ADL (包含基準とも関連)  
mRS (modified rankin scale)
- v. 諸検査の実施を困難とする粗大な神経心理症状 (失語症、視覚失認、視空間認知障害、など)、および、神経学的症状 (半盲、麻痺など) の有無 (包含基準とも関連) 粗大なものを担当医師が臨床的に判断。加えて、WAIS-III, WMS-R の所見から、粗大な神経心理学的障害が想定される症例がみられた場合、事後的に基準を設けて、対象から除外。

b) 神経心理検査  
検査バッテリーの所要時間

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

(注 1) 所用時間は約 5 時間。

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

小児期ウィリス動脈輪閉塞症と診断された患者のうち18歳以上60歳以下のもやもや病患者、成人後もやもや病と診断された患者のうち60歳以下の患者 ・ 日常生活(ADL)自立(mRS≤3) ・ CTやMRIで高次脳機能障害の原因となるような器質的病変が明らかでないかあっても軽微である ・ 神経心理学的検査に影響を与える神経所見(失語症、半盲、失認等)がない	
60症例 (小児発症30例、成人発症30例) 研究期間:平成25年12月1日-平成27年12月31日(予定) 登録期間:2年(登録締切:平成27年12月31日)	
基本情報 採血データ MRI/MRA DSA IMP-SPECT Iomazenil SPECT 神経心理学的検査 転帰	登録時 <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>
登録完了後、データ解析	

C. 研究結果

COSMO-JAPAN study は平成 28 年 12 月 31 日で登録が終了し、36 症例の登録が行われた。現在結果の解析中であるが、画像データが十分

でなかった 7 例を除く 29 例で IMZ-SPECT の画像解析を行ったところ、器質的異病変の有無に関わらず、正常データベースと比較して前頭葉内側面に有意な集積低下が認められた。

D. 考察

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

一方、高次脳機能障害の定義は高次脳機能障害診断基準によると「脳の器質的病変の原因となる事故による受傷や疾病の発症により、日常生活または社会生活に制約が生じ、その主たる要因が、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動、障害などの高次の認知障害」とあり、その原因として外傷、脳血管障害、その他と記載されている。高次脳機能障害の症状は多種多様で、記憶・注意力の低下、言語障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害などが一般的で、脳の損傷箇所や程度によって大きく異なる。また、感情や行動の抑制力が低下するなどの精神・心理的症状も現れ、正しい判断ができなくなる症例もあり社会問題となっている。特に前頭葉に起因する症状は、専門家による神経心理テストにより診断する必要があり、診断に苦慮することが多いことが報告されている。本疾患においては、これまでに前頭葉内側面の神経細胞の脱落が SPECT を用い



た解析で示唆され (Neurol Med Chir (Tokyo). 2012)、また成人例で Stroke の既往のない症例においても 23% に神経心理学的検査で異常を認めたとの報告がある (Neurosurgery. 2012)。しかし、いずれも少数例での報告であり、まとまった症例数の解析ではない。また、精神障害者保健福祉手帳の取得には原則として脳器質性障害を示す画像診断が必要であり、新たな画像診断法の確立は社会的にも急務である。

#### E. 結論

もやもや病における前頭葉機能に focus した神経心理学的検査と Iomazenil SPECT と MRI による新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya) について、進捗状況を報告した。

#### F. 文献

- 1) Shimada K, Yamaguchi T, Miyamoto T, Sogabe S, Korai M, Okazaki T, Kanematsu Y, Satomi J, Nagahiro S, Takagi Y: Efficacy of intraarterial superselective indocyanine green videoangiography in cerebral arteriovenous malformations surgery in a hybrid operating room. J Neurosurg 22:1-9, 2020
- 2) Koga M, Yamamoto H, Inoue M, Asakura K, Aoki J, Hamasaki T, Kanzawa T, Kondo R, Ohtaki M, Itabashi R, Kamiyama K, Iwama T, Nakase T, Yakushiji Y, Igarashi S, Nagakane Y, Takizawa S, Okada Y, Doijiri R, Tsujino A, Ito Y, Ohnishi H, Inoue T, Takagi Y, Hasegawa Y, Shiokawa Y, Sakai N, Osaki M, Uesaka Y, Yoshimura

S, Urabe T, Ueda T, Ihara M, Kitazono T, Sasaki M, Oita A, Yoshimura S, Fukuda-Doi M, Miwa K, Kimura K, Minematsu K, Toyoda K; THAWS Trial Investigator: THAWS Trial Investigators, Thrombolysis With Alteplase at 0.6 mg/kg for Stroke With Unknown Time of Onset: A Randomized Controlled Trial Stroke 51(5):1530-1538, 2020.

- 3) Takagi Y, Kanematsu Y, Mizobuchi Y, Mure H, Shimada K, Tada Y, Morigaki R, Sogabe S, Fujihara T, Miyamoto T, Miyake K: Basic research and surgical techniques for brain arteriovenous malformations. The Journal of Medical Investigation. 67:222-228, 2020
- 4) Yamamoto Y, Yamamoto N, Fujita K, Fukumoto T, Murakami N, Mure H, Kanematsu Y, Takagi Y, Izumi Y: Cerebral Venous Thrombosis: An Unexpected Complication with Cerebrospinal Fluid Leaks after a Fall in a Patient with Spinocerebellar Ataxia Type 6. Intern Medicine 59:1749-1753, 2020

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## もやもや病の診断基準改定

近畿大学医学部 脳神経外科<sup>1</sup>  
富山大学医学部 脳神経外科<sup>2</sup>  
東北大学医学部 脳神経外科<sup>3</sup>  
国立循環器病研究センター 脳神経外科<sup>4</sup>  
京都大学医学部 脳神経外科<sup>5</sup>  
岐阜大学医学部 脳神経外科<sup>6</sup>

高橋淳<sup>1</sup>、黒田 敏<sup>2</sup>、富永 悌二<sup>3</sup>、片岡大治<sup>4</sup>、岩間亨<sup>6</sup>、宮本 享<sup>5</sup>

### 研究要旨

最新の研究知見を反映させ、現状にそぐわない点を修正する目的で、1978年以降5回目にあたるもやもや病の診断基準改訂が行われた。主な改訂点として、片側例の明記・甲状腺機能亢進症合併例をはじめとする類もやもや病該当疾患の整理・MRI 診断基準の改訂が挙げられる。本診断基準改訂案は3学会からの承認を得て厚生労働省省指定難病委員会に提出された。

### A. 研究目的

もやもや病は我が国で疾患概念が確立された疾患である。もやもや病の診断基準は、1978年に本研究班より初めて報告され、以降(本改訂を含め)5回にわたる改訂がなされてきた。1995年版、2009年版は、それぞれ海外誌からも発行されている<sup>1,2)</sup>。現行の版は本研究班が2015年に行った改訂であり、「脳卒中の外科」誌(2018年)<sup>3)</sup>および厚生労働省HPに掲載されている。

もやもや病における病態解明や画像診断技術は近年めざましく進歩している。本研究の目的は、もやもや病の診断基準を最新の研究成果が反映されたものにアップデートするとともに、知見の蓄積にともない現状にそぐわなくなった点を修正することにある。

### B. 研究方法

厚生労働省政策研究班(もやもや病[ウイリス動脈輪閉塞症]における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究班)において、診断基準改訂に関するワーキンググループを設立し、文献レビューに基づいて診断基準改訂案を作成した。この診断基準改訂案を、年2回開催される厚生労働省政策研究班会議で審議した。班会議で承認された診断基準改訂案を、さらに3学会(日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳卒中の外科学会)に提議し、承認を得た。このようにして作成した診断基準改訂案を、厚生労働省省指定難病委員会に提出した。

### C. 研究結果

政策研究班会議で承認された改訂版診断基準（添付資料、下線部が改訂箇所）が、日本脳卒中の外科学会（2020年4月6日付）、日本脳卒中学会（2020年12月11日付）、日本脳神経外科学会（2020年12月18日付）よりそれぞれ承認を受け、2021年3月31日現在現在厚労省指定難病委員会での審議中である。旧版からの主な改訂点は以下の3点である。

#### 1. 「片側例」の明記

前版（2015年版）において、片側病変のみであっても本症として診断可能と改訂されていたが、この点をさらに強調するため、診断にあたり「両側性、片側性を問わない」との注を付した。

#### 2. 「類もやもや病」の整理

旧版ではもやもや病の除外項目（類もやもや病）に甲状腺機能亢進症が含まれていたが、「甲状腺機能亢進症合併例をもやもや病として診断してよい」と改訂した。

さらに、後述する画像診断技術の進歩により動脈硬化との鑑別が比較的容易になったため、類もやもや病から動脈硬化等を除外した。

#### 3. MRI 診断基準の改訂

旧版ではMRIの画像診断法としての記載に不明確な点があり、「MRIおよびMRA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」と、MRIの診断法としての位置づけを明確化した。さらに、旧版では「MRAにおける両側内頸動脈終末部の狭窄又は閉塞」「異常血管網」の2つがMRIにおける画像診断基準となっていたが、改訂版ではこれらに「Heavy T2強調画像における両側の内頸動脈終末部や中大脳動脈水平部の血管外径縮小所見」を付記した。

### D. 考察

片側例の問題については、前版（2015年版）においてすでに、両側例のみでなく片側例も本症として診断可能となっていた。しかし、この改訂点は一般の臨床現場において必ずしも広く認知されているとは言えなかった。本改訂での明記により、医療現場におけるもやもや病の診断がより適正になされることが期待される。

甲状腺機能亢進症を類もやもや病から除外した根拠として、もやもや病でも一定の割合で抗甲状腺自己抗体を保有しており<sup>4)</sup>、甲状腺機能亢進や抗甲状腺自己抗体が血管病変の原因とはいいがたいとする近年の研究知見が挙げられる。甲状腺機能亢進症の比較的高い有病率からは、もやもや病と甲状腺機能亢進症の偶発的併存は十分にあり得るため、該当患者がより適切な診断や支援を受けられる点で重要な改訂点であると考えられる。

低侵襲診断法としてのMRIの重要性は近年ますます増加しているが、本改訂ではMRI診断において医療現場の混乱が少なくなるよう配慮されている。近年、Heavy T2強調画像で同定される血管外径の縮小が本症の特徴的所見であるとする報告が相次ぎ、動脈硬化等との鑑別の有用性が報告されているが<sup>5)</sup>、このような最新の知見が本改訂に盛り込まれている点は特筆すべきである。

診断基準の改訂は疾患概念や診断に大きく影響を及ぼすため、時宜を得た国内外への情報発信が必要不可欠である。今後は本改訂版診断基準が国内外へ普及するための取り組みとして、英文誌への投稿等を進めていく予定である。

### E. 結論

1978年以降5回目にあたるもやもや病の診断基準改訂を行った。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表・参考文献

## 分担研究報告書

1. 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
2. Fukui M: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2:S238-240, 1997
3. 寶金 清博, 富永 悌二, 宮本 享, et al: もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)診断・治療ガイドライン(改訂版). *脳卒中の外科* 46:1-24, 2018
4. Hamano E, Nishimura M, Mori H, Satow T, Takahashi JC: Intracranial arterial stenosis associated with Hashimoto's disease: angiographic features and clinical outcomes. *BMC neurology* 20:345, 2020
5. Kuroda S, Kashiwazaki D, Akioka N, et al: Specific Shrinkage of Carotid Forks in Moyamoya Disease: A Novel Key Finding for Diagnosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55:796-804, 2015
6. Ryu JW, Hamano E, Nishimura M, Satow T, Takahashi JC. Difference in periventricular anastomosis in child and adult moyamoya disease: a vascular morphology study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020 Jun;162(6):1333-1339. doi: 10.1007/s00701-020-04354-1.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

国立循環器病研究センター脳神経外科

片岡 大治、濱野 栄佳

### 研究要旨

もやもや病患者では頭蓋内出血がその予後を左右するため、出血イベント予測と予防的先制治療の確立が求められている。JAM trial の追加解析により periventricular anastomosis(PA)のひとつである choroidal anastomosis と出血の相関が示されてきた。本疾患における頭蓋内出血や狭窄・閉塞などの病変進展は生涯を通じて生じることが知られており、小児および若年成人での発症が多いという疾患特性上、長期的な患者追跡が欠かせない。本研究では①バイパス手術による PA 退縮効果に関する検討、②長期的な患者追跡を可能にする患者レジストリ構築、を行った。①においてはバイパス術前後の血管撮影画像を用いて、吻合部位とバイパスの灌流範囲が PA 退縮効果と相関することを示した。②では経時的にアップデート可能な院内レジストリ構築の前段階として、当科で外科的治療介入した患者の症例集積を行った。

### A. 研究目的 (2020 年度)

【目的】①もやもや病に対する直接バイパス術における吻合部位と periventricular anastomosis (PA) 退縮の関連を明らかにすること、②出血イベントおよび病変進展を長期的かつ確実に検出する患者レジストリを構築し、出血予防を含めた本疾患の課題検証および病態解明に役立てること。

#### 【研究の背景】

もやもや病における頭蓋内出血は死亡や重症後遺症に直結する、最大の予後不良因子である。JAM Trial では出血型もやもや病に対する直接バイパス術の再出血予防効果が強く示唆され、特に後方出血群は再出血リスクが高くかつバイパス術の効果が高いサブグループであることが示された。<sup>(1, 2)</sup> 経験的に本疾患特有の異常側副血行路が出血源であろうと推測されてきたが、JAM trial の追加解析では側副血行路を 3 型： lenticulostriate (LSA), thalamic (THA), choroidal anastomosis (Cho) に分類して解析を行った。その結果、特に choroidal anastomosis が後方

出血の危険因子であることが明らかになってきた。<sup>(3-5)</sup> バイパス手術による効果的な PA 退縮を目的とした tailored targeting bypass strategy が報告されているが<sup>(6)</sup>、バイパス術による PA 退縮効果の検証はまだなされていないのが現状である。

バイパス手術によって PA 正常化を誘導することが、発症様式によらず出血の一次予防、二次予防として機能しうるかどうかを検証するため、本研究では①バイパス手術による PA 退縮効果について検討し、②長期的な血管イベント検出のためのレジストリ構築を行った。

### B. 方法・結果

#### 【方法】

①2019年1月から2020年3月の間で浅側頭動脈-中大脳動脈バイパス術を行、術前後で脳血管撮影を施行した44患者59半球を対象とした。術前と術後3ヶ月以上経過後の脳血管撮影を比較し、PA発達程度を比較した。PA発達程度はJAM trialの基準に従い、LSA、THA、Cho anastomosisそれぞれにおいてグレード0、1、2に分類した。<sup>(3-5)</sup> バイパスの吻合部位は、

precentral a. より前方への吻合を前方吻合、central a. よりも後方に吻合したものを後方吻合とした。術前後の血管撮影で PA 血管の密集度が減少したものを「退縮: shrinkage」、PA のグレード判定がグレード 2 からグレード 1 または 0 に低下したものを「消退: regression」と定義し LSA、THA、Cho それぞれの変化を調査した。併せてバイパス血管の灌流範囲も MCA 領域の $\sim 1/3$ 、 $1/3\sim 2/3$ 、 $2/3\sim$ の 3 群に分類した。灌流範囲と 1) 吻合部位(前方/後方)、2) 発症様式(虚血/出血)、3) Powers stage(Stage0-1/2)の関連を検証した。

吻合部位(前方・後方)およびバイパス灌流範囲と、PA 血管の変化(shrinkage/regression)の関連について検討した。

②1996 年以降、当科で入院、通院治療を行った症例について、発症様式、発症時年齢、術式、経過中の脳血管イベント、狭窄進行・閉塞、最終経過観察時の mRS、就学または就労状況についてデータ収集を開始した。本データを元にレジストリを作成する。本疾患の患者は病状に応じて 3 ヶ月から 1 年毎での通院、頭部 MRI 撮影を行うため、受診時に電子カルテ上のテンプレートを用いて入力した情報が、自動的に院内のデータベースに蓄積されるシステムの構築を行う。さらにこのデータベースに、院内で撮像された MRI、DSA などの画像データも紐付けて画像データのデータベースも構築する。

#### 【結果】

①PA グレード 2 を LSA20 例(34%)、choroidal34 例(58%)で認め、このうち術後 PA 消退(regression)を確認できた症例は LSA10 例(50%)、choroidal18 例(53%)であった。LSA anastomosis 退縮(shrinkage)は前方吻合群 23 例中 17 例(73.9%)、後方吻合群 36 例中 12 例(33.3%)、choroidal anastomosis 退縮(shrinkage)は前方吻合群 23 例中 6 例(26.1%)、後方吻合群 26 例中 36 例(72.2%)で得られた。

LSA は前方吻合群( $P=0.003$ )、choroidal は後方吻合群( $P=0.001$ )で有意にバイパス術後 PA 退縮(shrinkage)が多く、吻合部位と退縮する anastomosis の関連が認められた。

バイパス術後、バイパスの灌流範囲は MCA 領域の $1/3$ 以下の症例が 13 例、 $1/3\sim 2/3$ が 31 例、 $2/3$ 以上が 13 例であった。吻合部位、発症様式、術前の Powers stage と灌流範囲の相関は認めなかった。PA 退縮(shrinkage)は灌流範囲 $1/3$ 以下で LSA 2 例(15.4%)、choroidal 2 例(15.4%)、 $1/3\sim 2/3$ で LSA 16 例(51.6%)、choroidal 21(67.7%)、 $2/3$ 以上で 11 例(73.3%)、choroidal 9 例(60%)であり、灌流範囲が $1/3$ 以上の症例で退縮が認めやすかった。

②1996 年以降、当科でもやもや病に関連する手術を行った症例が 900 例、入院が 2700 例(いずれも重複あり)あった。このうち 1998 年から 2011 年にバイパス術を行った症例では平均追跡期間が 8.7 年であった。今後のレジストリ構築により、さらなる症例集積および脱落症例の提言をはかり、正確なイベント検出が可能なシステムとする。

#### C. 考察

吻合部位と消退する PA の間には関連が認められ、前方吻合では LSA anastomosis が、後方吻合では choroidal anastomosis が退縮をえられていた。部位と同時に灌流範囲も重要な因子であり、 $1/3$ 以上の灌流範囲が得られていれば、LSA、choroidal anastomosis いずれにおいても同等の PA 退縮効果が認められた。しかし、術前に灌流範囲を予測できる要因が明らかではなく、バイパス術を行う際には吻合部位を考慮した手術を行うことが、PA 退縮を得るために重要であると考えられる。

#### D. 結論

PA 退縮には、バイパス手術による吻合部位と灌流範囲の双方が関連する。各発症様式におけるバイパス術による PA 正常化の誘導が、将

来の出血イベント抑制とどのように関連するかが今後の検証課題である。

### 文献

(1) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC; JAM Trial Investigators.

Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial.

Stroke. 45:1415-21, 2014

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

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

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

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

Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 128:777-784, 2018

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

High rebleeding risk associated with choroidal collateral vessels in hemorrhagic moyamoya disease: analysis of a nonsurgical cohort in the Japan Adult Moyamoya Trial. J

Neurosurg 2018 [epub ahead of print ; DOI: 10.3171/2017.9.jns17576]

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

Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg [epub ahead of print ; doi: 10.3171/2017.11.JNS171990]

(6) Funaki T, Kataoka H, Yoshida K, Kikuchi T, Mineharu Y, Okawa M, Yamao Y, Miyamoto S; The targeted bypass strategy for preventing hemorrhage in Moyamoya disease: Technical note. Neuro Med Chir (Tokyo) 59:517-522, 2019

### E. 健康危険情報

該当なし

### F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

内田充、濱野栄佳、原健司、角真佐武、橋村直樹、池堂太一、太田剛史、森久恵、佐藤徹、飯原弘二、片岡大治：もやもや病における bypass 吻合部位と anastomosis 退縮の検討。第 50 回日本脳卒中の外科学会学術集会 (2021. 3. 11-13 福岡、3. 11-4. 12 Web)

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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)  
脈絡叢型側副路を有するもやもや病の多施設共同登録研究  
(Moyamoya P-ChoC Registry)

京都大学 脳神経外科  
峰晴陽平、舟木健史、菊池隆幸、宮本 享

研究要旨

RNF213 遺伝子か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であった。遺伝子多型ともやもや病の進展との関連を明らかにするために「片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)」が行われた。その結果、RNF213 遺伝子の R4810K 変異が両側性進行の独立危険因子であることが示され、遺伝因子の臨床的意義が初めて明らかとなった。

本研究班で新たに開始された「脈絡叢型側副路を有するもやもや病の多施設共同登録研究 Moyamoya Periventricular Choroidal Collateral Registry (Moyamoya P-ChoC Registry)」は、出血ハイリスク血管として注目される脈絡叢型側副路 (choroidal anastomosis) を有する非出血もやもや病症例の予後と治療方針の解明を目的とする観察研究である。2019 年より登録が開始され、現在 20 例 24 半球の登録がなされている。

A. 研究目的

片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)の目的は、片側もやもや病における血管狭窄進行の頻度と、遺伝因子を含めたリスク要因を特定することである。

脈絡叢型側副路を有するもやもや病の多施設共同登録研究 Moyamoya Periventricular Choroidal Collateral Registry (Moyamoya P-ChoC Registry)の目的は、choroidal anastomosis を有する非出血もやもや病症例において、その予後を解明するとともに、頭蓋内外バイパス術が出血の一次予防効果を有する

かを、観察研究により検証することである。

B. 研究方法

[SUPRA Japan Registry]

1. 適格基準

1.1. 登録基準

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



## 1.2. 除外基準

画像・イベント評価委員会で片側もやもや病でないと判断された場合は除外する

## 2. 患者登録

### 2.1. 同意取得

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

### 3. 評価項目の定義

下記の評価項目は、各施設における臨床判断で決定されるが、データクリーニングの際に、研究主任施設から疑問点が生じた場合には、イベント評価委員会での評価・判定後に確定されるものとする。すべての症例の画像上の進行の有無、診断に苦慮する症例については、後述の画像・イベント評価委員（16. 研究組織を参照）の合議で確定する。

#### 3.1. 主要評価項目

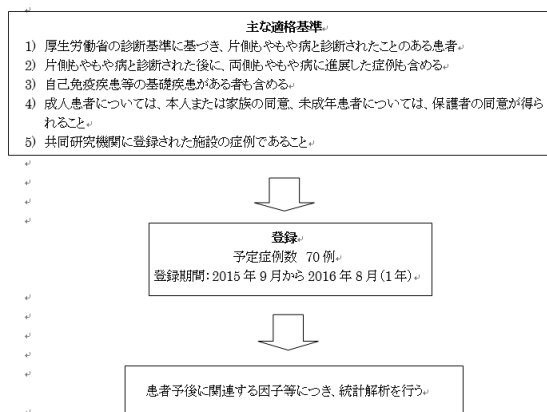
- 両側もやもや病への進行

#### 3.2. 副次評価項目

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

#### 3.3. 画像・イベント評価

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



## [Moyamoya P-ChoC Registry]

### 1. 適格基準

- 1) 研究参加施設に入院し、参加同意日の年齢が20才以上65才以下である。
- 2) もやもや病の診断基準を満たす。
- 3) 頭蓋内外バイパス術を受けていない choroidal anastomosis 陽性半球を有する
- 4) 日常生活が自立している（modified Rankin scale 0～2）

### 2. 除外基準

- 1) 症候性脳梗塞や、重度の血行力学的脳虚血（安静時脳血流が同側小脳比80%未満かつ、脳血管予備能が10%未満）が、登録を考慮する半球に存在する。
- 2) CT で診断された症候性頭蓋内出血（MRI で偶発的に認められた無症候性微小出血を除く）の既往が、登録を考慮する半球に存在する。
- 3) 画像判定委員会にて choroidal anastomosis 等の登録基準を満たさないと判定された場合。
- 4) そのほか、研究担当医師が不適格と判断した場合。

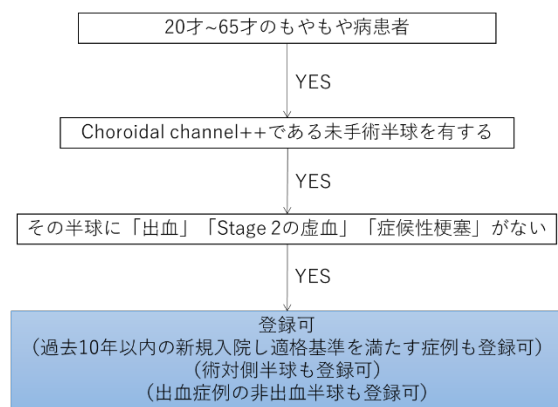


図. 登録のフローチャート

### 3. サンプルサイズ・デザイン・術式等

全 118 例の登録を予定する。本研究では前向き登録だけでなく、研究承認から遡って 10 年以内に研究参加施設に新たに入院したもやもや病症例で、当時に上記適格基準を満たしていた症例も登録可とする (historical prospective cohort study)。治療方針は各施設の方針に委ねられるが、頭蓋内外バイパス術を行う場合は頭皮血管を用いた直接バイパスを必須とする。

### 4. 測定項目

- ①登録日
- ②年齢、性別
- ③modified Rankin scale
- ④一過性脳虚血発作の有無・症状の側・頻度
- ⑤血圧 (収縮期・拡張期)
- ⑥投薬を要する糖尿病・脂質代謝異常の既往
- ⑦喫煙歴 (過去 100 本以上の喫煙もしくは現在喫煙者を「あり」と定義)
- ⑧内服薬剤
- ⑨EC-IC bypass の既往とその施行半球側 (左・右)、施行時期
- ⑩choroidal anastomosis を診断した脳血管撮影の施行日
- ⑪脳 MRI
- ⑫脳血管撮影

### ⑬脳 SPECT

	登録時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
臨床データ	●					
MRI	●	●				
SPECT	●					
脳血管撮影	●	● (手術例のみ)				
血圧	●	●	●	●	●	●
抗血小板剤	●	●	●	●	●	●
転帰	●	●	●	●	●	●
手術報告		● (手術例のみ)				

表. 測定スケジュール

### 5. 主要エンドポイント

研究対象半球における modified Rankin scale の変化を伴う新規出血発作の発生率

### 6. 副次エンドポイント

- 1) 研究対象半球における、choroidal anastomosis に一致した画像上の新規出血所見 (MRI による微小出血を含む) の 5 年間の発生割合
- 2) MRA における choroidal anastomosis の 1 年後陰性化割合

### 7. 研究期間

- 1) 研究対象者登録期間 2018 年 12 月 4 日から 2023 年 12 月 3 日 (5 年間)
- 2) 研究対象者観察期間 登録から 5 年間
- 3) 研究実施期間: 2018 年 12 月 4 日から 2031 年 12 月 3 日まで (13 年間)

## C. 研究結果

### [SUPRA Japan Registry]

SUPRA Japan Registry はこれまでに 122 例を解析し、M1 閉塞が 29 例、片側もやもや病が 92 例であった。片側もやもや病が両側に進行するリスクを検討したところ、RNF213 遺伝子の R4810K 変異、男性、小児発症、毎日の飲酒歴が独立した危険因子で

あることが示された (Mineharu et al. *J Neurosurg*, in press) 後大脳動脈 (PCA) 狭窄の有無と転帰との関連について解析を行い、現在論文作成中である。

#### [Moyamoya P-ChoC Registry]

現在までに 20 例 24 半球の登録がなされており、2 半球 (いずれも非手術例) において副次エンドポイントがみられている。今後登録・追跡を継続予定である。

#### D. 考察

##### [SUPRA Japan Registry]

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

##### [Moyamoya P-ChoC Registry]

頭蓋内出血は、もやもや病における最大の死因かつ予後悪化因子である。本研究班を母体に施行された無作為比較試験である Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial は、頭蓋内外バイパス術が頭蓋内出血の二次予防に有効であることを証明した。一方、頭蓋内出血の一次予防に有効な治療は確立されていない。

JAM Trial の非手術群の解析等により、choroidal anastomosis の存在が出血の独立危険因子であることが明らかとなった。本研究は、新規出血の高リスク群と考えられる choroidal anastomosis 陽性非出血例において、その予後を解明し、頭蓋内外バイパス術が出血の一次予防効果を有するかを観察研

究により検証するものである。本研究により、choroidal anastomosis の出血 imaging biomarker としての意義が確立され、出血一次予防法が明らかとなることで、患者の予後改善につながることを期待される。

#### E. 結論

SUPRA Japan Registry の結果、RNF213 遺伝子の R4810K 変異が片側性もやもや病の両側性進行の独立危険因子であることが示され、遺伝因子の臨床的意義が初めて明らかとなった。

choroidal anastomosis 陽性非出血例の予後と治療方針を解明する観察研究として、Moyamoya P-ChoC Registry が新たに開始され、現在症例登録中である。

#### F. 文献

- 5) Mineharu Y, Takagi Y, Koizumi A, Morimoto T, Funaki T, Hishikawa T, Araki Y, Hasegawa H, Takahashi JC, Kuroda S, Houkin K, and Miyamoto S: on behalf of the SUPRA Japan Study Group: Genetic and non-genetic factors for contralateral progression of unilateral moyamoya disease: the first report from the SUPRA Japan Study Group. *J Neurosurg* (in press)
- 6) Miyakoshi A, Funaki T, Fushimi Y, Nakae T, Okawa M, Kikuchi T, Kataoka H, Yoshida K, Mineharu Y, Matsushashi M, Nakatani E, Miyamoto S: Cortical Distribution of Fragile Periventricular Anastomotic Collateral Vessels in Moyamoya Disease: An Exploratory Cross-Sectional Study of Japanese

分担研究報告書

Patients with Moyamoya Disease. AJNR  
Am J Neuroradiol 41:2243-2249, 2020

- 7) 舟木 健史, 高橋 淳, 宮本 享:もやもや病に対する脳血行再建術のエビデンス. 脳神経外科ジャーナル  
29:702-708, 2020

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし



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
Mineharu Y and Miyamoto S	Unilateral Moyamoya Disease: A Distinct Entity?	Kuroda S.	Moyamoya Disease: Current Knowledge and Future	Springer	Singapore	2021	33-44
Funaki T and Miyamoto S	Hemorrhagic stroke and the Japan Adult Moyamoya Trial	Kuroda S.	Moyamoya Disease: Current Knowledge and Future Perspectives	Springer	Singapore	2021	111-123
Funaki T and Miyamoto S	Periventricular anastomosis	Kuroda S.	Moyamoya Disease: Current Knowledge and Future Perspectives	Springer	Singapore	2021	155-166
Jun C. Takahashi	Direct/Combined Bypass Surgery	Kuroda S.	Moyamoya Disease: Current Knowledge and Future Perspectives	Springer	Singapore	2021	311-323

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
Mineharu Y, Takagi Y, Koizumi A, Morimoto T, Funaki T, Hishikawa T, Araki Y, Hasegawa H, Takahashi JC, Kuroda S, Houkin K, and Miyamoto S: on behalf of the SUPRA Japan Study Group	Genetic and non-genetic factors for contralateral progression of unilateral moyamoya disease: the first report from the SUPRA Japan Study Group	J Neurosurg	In press		2021
Miyakoshi A, Funaki T, Fushimi Y, Nakae T, Okawa M, Kikuchi T, Kataoka H, Yoshida K, Mineharu Y, Matsuhashi M, Nakatani E, Miyamoto S	Cortical Distribution of Fragile Periventricular Anastomotic Collateral Vessels in Moyamoya Disease: An Exploratory Cross-Sectional Study of Japanese Patients with Moyamoya Disease	AJNR Am J Neuroradiol	41	2243-2249	2020
舟木健史、高橋淳、宮本享	もやもや病に対する血行再建術のエビデンス	脳神経外科ジャーナル	29	702-708	2020

Fujimura M, Tominaga T	Flow-augmentation bypass for Moyamoya disease.	J Neurosurg Sci.		2020 Nov 27. doi: 10.23736/S0390-5616.20.05079-1. Epub ahead of print. PMID: 33245218.	2020
Katsuki M, Fujimura M, Tashiro R, Tomata Y, Nishizawa T, Tominaga T.	Pre-operative higher hematocrit and lower total protein levels are independent risk factors for cerebral hyperperfusion syndrome after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis with pial synangiosis in adult moyamoya disease patients-case-control study.	Neurosurg Rev.		2020 Sep 24. doi:10.1007/s10143-020-01395-z. Epub ahead of print. PMID: 32968846.	2020
Katsuki M, Fujimura M, Sato K, Matsumoto Y, Tominaga T.	Iatrogenic Pseudoaneurysm at the Deep Temporal Artery after Fronto-temporal Craniotomy Manifesting as Repeated Subcutaneous Hemorrhage -Case Report.	NMC Case Rep J.		2020 Mar 24;7(2):67-70. doi: 10.2176/nmc.crj.cr.2019-0119. PMID: 32322454; PMCID: PMC7162813.	2020
Takahashi JC, Funaki T, Hokin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S.	Impact of cortical hemodynamic failure on both subsequent hemorrhagic stroke and effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary analysis of the Japanese Adult Moyamoya Trial.	J Neurosurg.		2020 Mar 13:1-6. doi:10.3171/2020.1.JNS.192392. Epub ahead of print. PMID: 32168484.	2020
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		2020 Apr;29(4):10462-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104625. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31952980.	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		2020 Feb 28;10(1):3700. doi:10.1038/s41598-020-60683-2. Erratum in: Sci Rep. 2020 Apr 7;10(1):6217. PMID:32111936; PMCID: PMC7048746.	2020
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-myelo-arterio-pericranial synangiosis (EDMAPS) in patients with moyamoya disease.	J Neurosurg	13	1-8	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	22	1-9	2020
Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S	Clinical and radiological features of childhood-onset adult moyamoya disease - Implication for hemorrhagic stroke.	Neurol Med Chir (Tokyo)	60	360-367	2020
Saito H, Kashiwazaki D, Uchino H, Yamamoto S, Houkin K, Kuroda S	Specific clinical features and one-stage revascularization surgery for moyamoya disease with severe cerebral ischemia in the territory of posterior cerebral artery.	Acta Neurochir (Wien)	163(2)	583-592	2020
Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Hori E, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S	Ameliorative effects of combined revascularization surgery on abnormal collateral channels in moyamoya disease.	J Stroke Cerebrovasc Dis	30(4)	1-9	2021



Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Horiuchi K	Crossed cerebellar diaschisis as an indicator of severe cerebral hyperperfusion after direct bypass for moyamoya disease.	Neurosurg Rev	Feb 19.	doi: 10.1007/s10143-020-01265-8.	2020
堀 恵美子、黒田 敏	無症候性頸部・脳主幹動脈狭窄	Clinical Neuroscience	38	626-628	2020
Yamamoto Y, Yamamoto N, Fujita K, Fukumoto T, Murakami N, Mure H, Kanematsu Y, Takagi Y, Izumi Y	Cerebral Venous Thrombosis: An Unexpected Complication with Cerebrospinal Fluid Leaks after a Fall in a Patient with Spinocerebellar Ataxia Type 6.	Intern Med	59(14)	1749-1753	2020
Hamano E, Nishimura M, Morihashi H, Satow T, Takahashi JC	Intracranial arterial stenosis associated with Hashimoto's disease: angiographic features and clinical outcomes.	BMC neurology	20	345	2020
Ryu JW, Hamano E, Nishimura M, Satow T, Takahashi JC	Difference in periventricular anastomosis in child and adult moyamoya disease: a vascular morphology study	Acta Neurochir (Wien)	162	1333-1339	2020

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 宮本 享・ミヤモト ススム

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 4月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学病院・教授  
(氏名・フリガナ) 富永 悌二 ・トミナガ テイジ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した。 )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人富山大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 齋藤 滋

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 学術研究部医学系・教授  
(氏名・フリガナ) 黒田 敏・クロダ サトシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	富山大学臨床・疫学等に関する倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 4 月 15 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 近畿大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 細井 美彦



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 主任教授  
(氏名・フリガナ) 高橋 淳 ・ タカハシ ジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

もやもや病診断基準改定等の作業に従事するが、現所属施設 (近畿大学) での患者対象研究はない。

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄晴 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究
- 研究者名（所属部局・職名） 大学院医歯薬学研究部・教授  
（氏名・フリガナ） 高木 康志・タカギ ヤスシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職名 機構長

氏名 松尾 清一



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究
- 研究者名 （所属部局・職名）岐阜大学大学院医学系研究科 ・ 教授  
（氏名・フリガナ）岩間 亨 ・ イワマ トオル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岐阜大学大学院医学系研究科 医学研究等倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 實金清博



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 北海道大学病院・講師  
(氏名・フリガナ) 数又 研・カズマタ ケン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。  
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



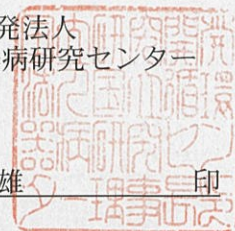
令和 3年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立循環器病研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 小川 久雄



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 脳神経外科・部長  
(氏名・フリガナ) 片岡 大治・カタオカ ヒロハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立循環器病研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。