

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管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管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、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、全体的に脳血管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管再建術の 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¹
京都大学 脳神経外科²
高木康志¹、菊池隆幸²、宮本 享²

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

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

b) SPECT scan の方法 (Dual table ARG*)

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

c) SPECT 画像解析法

① 定量画像解析

i) 関心領域による評価(施設解析のみ)

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

的脳虚血の重症度評価(Stage 分類)を行う。

血行力学的脳虚血の判定基準:

Stage 0 : 脳循環予備能: >30%

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

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

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

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}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。

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

高橋淳¹、黒田 敏²、富永 悌二³、片岡大治⁴、岩間亨⁶、宮本 享⁵

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^{1,2)}。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)³⁾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。この診断基準改定案を、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定案を、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定案を、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⁴⁾、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⁵⁾、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。^(1, 2) 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。⁽³⁻⁵⁾ 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⁽⁶⁾、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。⁽³⁻⁵⁾ 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 遺伝子がお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、片側性もやもや病における血管狭窄進行の頻度と、遺伝因子を含めたリスク要因を特定することである。

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性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

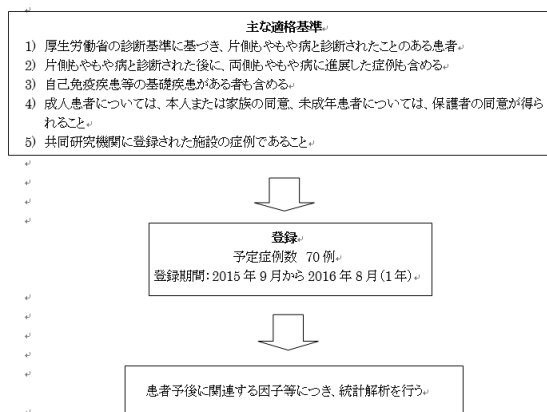
- 両側もやもや病への進行

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。

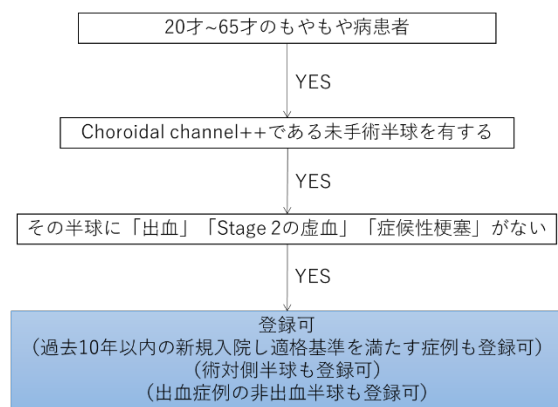


図. 登録のフローチャート

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

