

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) について報告する。

A. 研究目的

もやもや病は内頸動脈終末部とその周囲の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、登録期間を終了し、観察期間に入ったため途中経過について報告する。

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、観察期間中の頭蓋内外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。9 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 4 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例においてその後の観察期間中に脳出血、4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、4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, Adeeb 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, Abula 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

分担研究報告書

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はでき

なかった[1]。

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

以上の経緯から、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进行评估するには 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

2021 年 5 月から画像判定委員会を組織して、登録された症例の登録時画像を緻密に読影、判定した。

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 6 例が転居などのため脱落した。残る 103 例全てにおいて 5 年間の経過観察を完遂した。この間、脳卒中 7 例（脳出血 6 例、TIA→脳梗塞 1 例）、TIA 10 例 13 イベントの脳血管イベントが発生して

いた。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。

画像判定委員会での判定の結果、無症候性もやもや病と判定される症例の中には、典型的なもやもや病の所見を有しているとは言えない群が存在していることが判明し、新たに「questionable (Q)」症例あるいは半球と命名した。その結果、両側もやもや病 57 例、片側もやもや病 15 例、片側もやもや病+Q 半球 14 例、Q 症例 17 例に分類された。

その結果、年間イベント発生率は、もやもや半球では脳卒中 1.0%、脳卒中+TIA 2.2%、Q 半球では脳卒中 0%、脳卒中+TIA 1.5%であった。

Cox 比例ハザードモデルによる解析では、もやもや半球における脳卒中発生の危険因子は、Grade-2 choroidal anastomosis (HR 5.9, P=0.021) であった。出血性脳卒中に限れば、その HR は 13.0 (P=0.006) まで上昇し、年齢も弱い危険因子 (HR=1.11, P=0.039) となった。Kaplan-Meier 解析では、Grade-2 choroidal anastomosis を有する半球はそうでない半球に比べて有意に出血性脳卒中を来しやすいことも判明した (P=0.0054)。

D. 考察

本研究によって無症候性もやもや病の病態、自然経過が初めて明らかになった。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
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。その後、参加施設における倫理審査も終了し、症例登録が開始された。

2022 年 2 月までに 12 施設から 73 例が登録された。2022 年度にデータを整理して、患者情報の解析、画像判定委員会による乳幼児もやもや病の画像解析、アウトカム研究を展開する予定である。

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 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行再建術の現状 ～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行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行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行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行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

そのデータを利用して、性別、年齢、合併症、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 件の脳血行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。

脳血行再建術は、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である入院しており、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、わが国の手術技倆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。

予防的手術である筈の脳血行再建術の 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行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行再建術の実態調査の結果について報告した。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、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 収集を連続で行う。diamox 負荷のタイミングと投与量は別途定める。

c) SPECT 画像解析法

① 定量画像解析

i) 関心領域による評価(施設解析のみ)

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

的脳虚血の重症度評価(Stage 分類)を行う。

血行力学的脳虚血の判定基準:

Stage 0 : 脳循環予備能: $>30\%$

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

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

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

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 $\times$ 2 リピート) の SPECT データ収集を行う。

Energy window: $159\text{KeV} \pm 10\%$

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。
- 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。

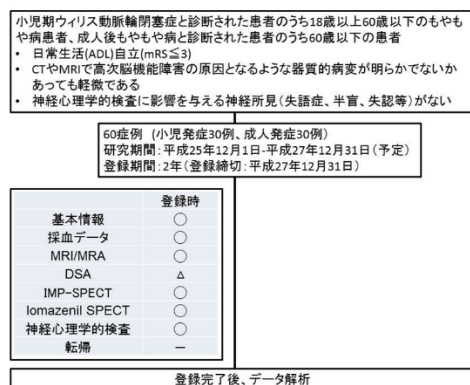
b) 神経心理検査

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。



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。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り、もやもや病における高次脳障害の特徴を示す所見の一つとして、IMZ-SPECTでの前頭葉内側の集積低下所見をしめした。今後は同所見と実際の神経心理学的評価尺度との関係について知見を深めていくことが求められる。

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・重症度基準改定

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
北海道大学医学部 脳神経外科³
岡山大学医学部 脳神経外科⁴
京都大学医学部 脳神経外科⁵
東北大学医学部 脳神経外科⁶
国立循環器病研究センター 脳神経外科⁷

高橋淳¹、黒田 敏²、藤村 幹³、菱川朋人⁴、舟木健史⁵、富永 悌二⁶、片岡大治⁷、
宮本 享⁵

研究要旨

令和 2 年度にもやもや病の診断基準改訂(1978 年以降 5 回目)を行い、3 学会からの承認を得て厚生労働省指定難病委員会に提出したが、令和 3 年度に同省からの指示で小修正を加えた。主な改訂点は、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 診断基準の改訂であり、今後公表される予定である。また令和 3 年度には重症度基準の改定を行った。

A. 研究目的

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)}。2015 年改訂版は「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。

【研究目的 1】

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。

【研究目的 2】

診断基準に附記される重症度分類(指定難病認定に必要)において、本疾患で特に問題となる遠隔期の頭蓋内出血転化の監視と対応の観点が盛り込まれるよう修正すること。

B. 研究方法

【診断基準改定】

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、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。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、承認を得た上で、厚生労働省指定難病委員会に提出した。その後同省から細部修正依頼があり、これに対応した。

【重症度分類改訂】

上記研究班に重症度分類改訂に関するワーキンググループを設立し、出血転化リスクに関する修正加筆案を作成し、厚生労働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日厚労省指定難病委員会での審議に諮られた。上記改訂版を「脳卒中の外科」誌に投稿し、2022年1月号に掲載された⁴⁾。重症度分類に関しても修正を行い、同様に厚労省の審議に諮られた。

以後、厚生労働省からの細部の修正依頼に対応し、令和4年2月22日に最終案が確定した(本報告書末尾に掲載)。現在厚労省指定難病委員会での最終審議中である。

【診断基準改定の概要】

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。

【重症度分類改訂の概要】

1. 「画像上の出血リスク所見」の明記

①MRIでみられる微小出血、②MRIないし脳血管造影でみられる脳室周囲吻合の発達、の2点をリスク所見として明示した。さらに、小児、成人ともにこれらの画像所見がみられる場合を認定対象(重症)とすることを記載した。

2. 手術適応に関する加筆

小児、成人ともに、手術適応として「出血リスク所見が認められる症例」を追記した。

D. 考察

片側例は、既に前版(2015年版)で本症として診断可能となっていたが、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⁵⁾、甲状腺機能亢進や抗甲状腺自己抗体の存在自体が血管病変の原因とは言い難い。甲状腺機能亢進症の有病率は高く、もやもや病と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となる。

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した。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⁶⁾、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。

もやもや病患者は、たとえ虚血発作なく症状が安定していたとしても、将来の出血転化は予後に重大な影響を与える。国内多施設共同研究により、脳血管造影上の出血リスク所見が明らかとなった⁷⁾。重症度基準改定によりハイリスク患者が認定対象となり、必要な監視が受けられることは、本症患者にとって大きな恩恵となることが期待される。

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

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. 黒田 敏, 藤村 幹, 高橋 淳, 片岡大治, 岩間 亨, 富永悌二, 宮本 享. もやもや病診断基準 2021 年改訂版. 脳卒中の外科 50:1-7, 2022
5. 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
6. 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
7. Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S. 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. 2019 Feb 1;130(2):525-530

H. 知的財産権の出願・登録状況

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*遺伝子が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は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行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行再建術と側頭筋接着術を主に行う間接血行再建術、及び両者を併用した複合血行再建術がある。頭蓋内出血例における直接血行再建術又はそれを含む複合血行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(令和元年度医療受給者証保持者数)

12,686 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-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。

なお、下記のいずれかに該当する場合には、症状の有無に関わらず重症患者と考える。

* 画像上将来における出血リスクを示す所見がみられる場合

* 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者

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、指定医の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後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、出血リスクを示す所見の出現)

○ 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>

Definite を対象とする。

A. 画像所見

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。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って、その他の疾患を除外することが必須である。

1. 脳血管造影

(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. MRI および MRA

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。

B. 鑑別診断

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(全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発

血管炎、シェーグレン症候群)

(2) 髄膜炎

(3) 脳腫瘍

(4) ダウン症候群

(5) 神経線維腫症1型

(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。

<診断のカテゴリー>

Definite: A-1の(1)かつ(2)、又はA-2の(1)~(3)を満たし、Bを除外したものをもやもや病と診断する。

なお、もやもや病においては、2015 年の診断基準改訂で「確診例」、「疑診例」という用語は撤廃されている。

C. 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ようになる。

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)

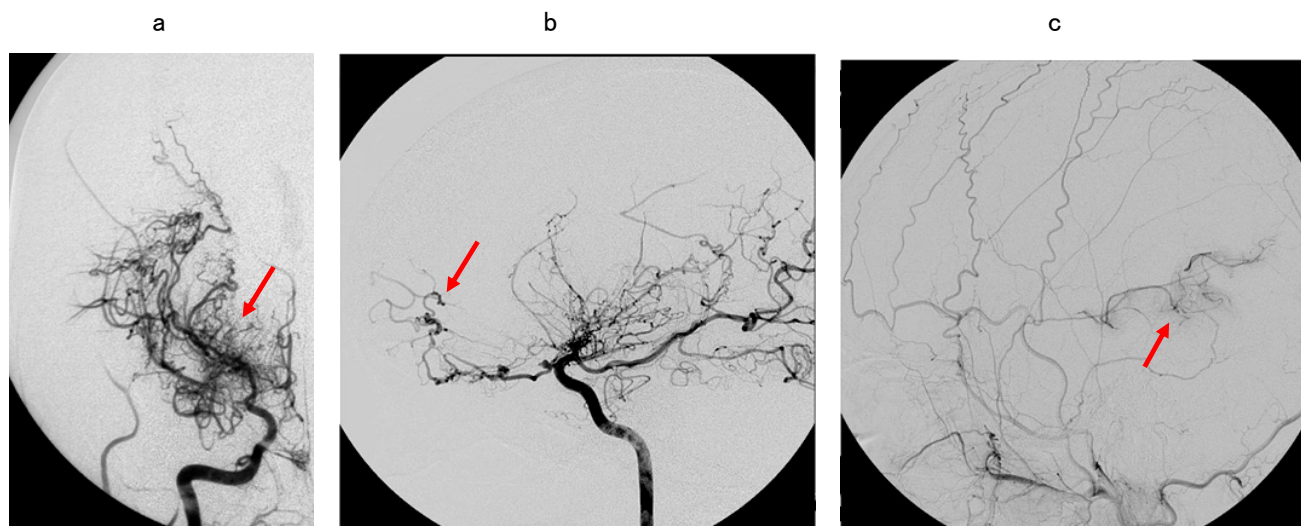


Fig. 1 もやもや血管

a b c d

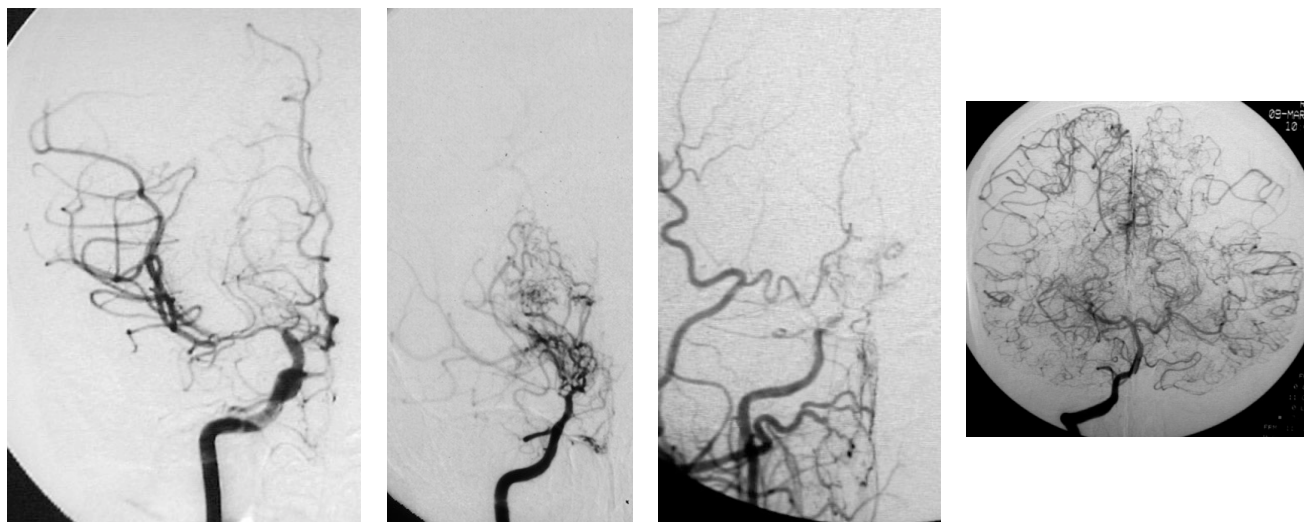


Fig. 2 もやもや病閉塞性変化の病期分類

<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。

なお、下記のいずれかに該当する場合には、症状の有無に関わらず重症患者と考える。

- * 画像上将来における出血リスクを示す所見(※1)がみられる場合
- * 手術適応者(※2)及び術後5年間以内の手術患者

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(※2)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、出血リスクを示す所見(※1)の出現

※1 出血リスクを示す所見(以下の1、2のいずれかの所見を認める場合。)

1. MRI でみられる微小出血
2. MRI ないし脳血管造影でみられる脳室周囲吻合の発達

※2 手術適応について(以下の1～4 のいずれかの所見を認める場合。)

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
 4. 出血リスクを示す所見が認められる症例
- 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。

もやもや病の中長期血管イベント抑制に関する研究

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

もやもや病患者の脳梗塞・頭蓋内出血予防のためには、血行再建術が有効な治療手段となる。しかし、複数の発症様式が存在し、経過観察中の狭窄進行や出血転化があるため、無症候型も含む各々の発症様式における最適な治療適応や術式について、未だ明確な結論はでていない。また、典型的な血管病変に乏しい時期に頭蓋内血管狭窄を診断された患者ではもやもや病の診断自体に難渋する症例も存在する。本研究では、正確な脳血管イベントおよび血管病変進行の評価と非手術症例の予後追跡を可能とするための患者レジストリ構築をおこなった。本レジストリは3つのデータベースから成る。①血行再建術を施行した症例を収集した院内データベース、②外科治療介入例に加えて、非もやもや頭蓋内血管狭窄、外科治療未介入のもやもや病患者を収集した院内データベース、③血行再建術を施行した出血型もやもや病患者を収集した京都大学・国立循環器病研究センターの共通データベース、である。

A. 研究目的 (2021 年度)

【目的】

脳血管イベントが発症から遠隔期に生じうるもやもや病において、長期かつ悉皆性のある患者レジストリを構築することにより、最適な外治療適応と術式を確立すること。

【研究の背景】

もやもや病では生涯を通じて狭窄病変進行や脳血管イベント発生リスクが存在する。特に小児患者では10年以上の追跡期間が得られて初めてイベントが観察される(1, 2)。脳梗塞予防のための血行再建術は有効性が高いことが知られるが、出血型もやもや病の再出血率は高く(3)、虚血型からの出血転化や、血行再建術後の出血イベントが存在し、死亡や重症後遺症の原因となる。

本疾患に対しては発症様式によらず、血行再建術が脳血管イベント抑制の有効な治療手段となるが、複数の発症様式と術式があるため最適な治療方針についてのコンセンサスは未だ

得られていない。また、JAM trial の追加解析によって、出血リスクとなる異常側副血行路(periventricular anastomosis: PA)が明らかになった。血行再建術により PA 退縮を得ることが将来的な出血リスク低減に直結することが示唆される。

本研究では長期追跡可能かつ悉皆性の高い患者レジストリを作成することにより、適切な血行再建術の適応と術式を明らかにする。

B. 方法・結果

【方法】

3つのデータベース(DB)①血行再建術を施行した症例を収集した院内DB、②非もやもや頭蓋内血管狭窄、外科治療未介入のもやもや病患者を収集した院内DB、③血行再建術を施行した出血型もやもや病患者を収集した京都大学・国立循環器病研究センターの共通DB、を作成する。

①1998年-2018年の間に、当科でもやもや病に対する血行再建術を施行した449患者(うち

小児 150 患者)を登録する。発症様式、発症時年齢、術式、経過中の脳血管イベントについて任意の頻度でデータ更新が可能となる。

②電子カルテから情報収集可能な 2000 年-2021 年の間で、頭頸部血管狭窄症を診断された患者(もやもや病、内頸動脈狭窄・閉塞症、中大脳動脈狭窄・閉塞症)4649 例を抽出した。発症様式、病変の側方性、発症年月日、家族歴、RNF213 変異、診断時 mRS、初診時画像所見(脳梗塞、脳出血、微少出血)、経過観察の脳血管イベント(頭蓋内出血、脳梗塞、一過性脳虚血性発作)、経過観察中の狭窄進行、手術の有無と術式、手術目的(出血予防、虚血予防)、最終診察時 mRS、最終診察時の就学・就労状況、抗血小板薬内服、妊娠出産歴について情報収集する。

③2003 年から 2021 年の間に、京都大学または国立循環器病研究センターで、出血予防を目的とした直接血行再建術を施行した出血型もやもや病患者 120 患者(283 半球)を登録した。出血部位、術前・術後の PA 発達、再出血イベントについて情報収集する。

【結果】

①449 患者(うち小児 150 患者)を登録した。発症様式は虚血:359 例(80%)、出血:73 例(16.3%)、その他:17 例(3.8%)。平均追跡期間 8.4 ± 9.9 年。観察期間中に 6 例(1.3%)の脳梗塞発症があり、年間脳梗塞リスクは 0.1%であった。頭蓋内出血は 26 患者 34 出血イベントが観察された。このうち術後同側出血が 25 例、未治療半球の出血が 9 例であった。発症様式別の年間出血リスクは、虚血型:0.26、出血型:2.1、その他 1.2 であった。

②頭頸部血管狭窄症患者 4649 例を抽出した。入院歴がある症例が 2313 例であった。対象期間内の脳血管撮影は 2973 件、手術は 1114 例である。各調査項目について登録予定である。

③120 患者(283 半球)を登録した。うち小児患者が 6 例存在した。平均年齢 42.0 ± 13.7 歳、女性 93 例(77.5%)、平均追跡期間 60.85 ヶ月であった。再出血イベントが 13 例(10.8%)で確認された。

D. 考察

血行再建術による脳梗塞抑制効果は高いが、頭蓋内出血が患者の予後不良因子となりうる。頭蓋内出血においては、出血源となる PA(Lenticulostriate: LSA, Thalamic: THA, choroidal: ChA)の評価が重要となる。術前・術後の脳血管撮影の他、近年では sliding-thin-slab maximum-intensity projection(STS-MIP)を用いた PA 評価が低侵襲かつ有用であることが報告されている(4, 5)。発症様式、治療介入、イベント発生の有無を問わず、PA 発達に関する情報を収集することが、適切な治療適応と術式の確立に直結すると考えられる。

E. 結論

もやもや病および頭蓋内血管狭窄症のデータベースを構築した。もやもや病患者の予後改善には頭蓋内出血の抑制が必須であり、PA とバイパス術による PA 正常化の誘導、出血イベントの関連について解析することが、本疾患の治療方針確立に有用であると考えられる。

文献

- (1) Mukawa M, Nariai T, MaTsushiMa Y, TaNaka Y, Naji M, Maehara T, Aoyagi Y, Ohno K, ; Long-term follow-up of surgically treated juvenile patients with moyamoya disease. J Neurosurg Pediatrics 10:451–456, 2012.
- (2) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Sano N, Miyamoto S; Incidence of late

cerebrovascular events after direct bypass among children with moyamoya disease: a descriptive longitudinal study at a single center. *Acta Neurochir* 156:551–559, 2014.

(3) 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

(4) Funaki T, Fushimi Y, Takahashi JC, Takagi Y, Araki Y, Yoshida K, Kikuchi T, Miyamoto S; Visualization of Periventricular Collaterals in Moyamoya Disease with Flow-sensitive Black-blood Magnetic Resonance Angiography: Preliminary Experience. *Neurol Med Chir(Tokyo)*55, 204–2019, 2015.

(5) Funaki T, Takahashi JC, Yoshida K, Takagi Y, Fushimi Y, Kikuchi T, Mineharu Y, Okada T, Morimoto T, Miyamoto S; Periventricular anastomosis in moyamoya disease: detecting fragile collateral vessels with MR angiography. *J Neurosurg* 124, 1766–1722, 2016.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) 濱野栄佳、櫛 裕史、下永 皓司、角 真佐武、池堂太一、太田剛史、森久恵、佐藤徹、舟木健史、宮本享、高橋淳、飯原弘二、片岡大治：もやもや病血行再建術後中長期の脳血管イベント発生要因に関する検討—バイパス術は何を防ぎ、何を防ぐことができないのか—。第 80 回日本脳神経外科学会総会 (2021. 9. 29. 横浜、Web)

2) 濱野栄佳、小林広樹、笹ヶ迫知紀、櫛裕史、下永皓司、角真佐武、池堂太一、今村博敏、森久恵、佐藤 徹、舟木健史、宮本享、高橋淳、飯原弘二、片岡大治：もやもや病血行再建術後中長期の頭蓋内出血はなぜ生じるのか—periventricular anastomosis と出血点の解析—。第 51 回日本脳卒中の外科学会学術集会 (2022. 3. 18 大阪、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 p.Arg4810Lys 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。さらに同遺伝子変異は後大脳動脈狭窄とも関連し、予後への影響が示唆された。

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 46 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

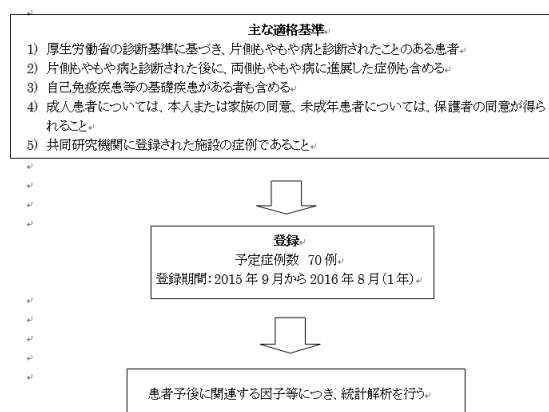
3.2. 副次評価項目

- 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。

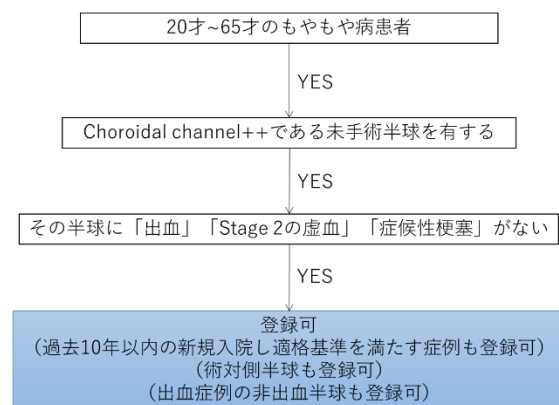


図. 登録のフローチャート

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 p.Arg4810Lys 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, 2021)。後大脳動脈狭窄の有無と p.Arg4810Lys 変異との関連を解析したところ、野生型と比較して、ヘテロ接合体、ホモ接合体は有意に後大脳動脈狭窄の出現頻度が高かった。いずれの症例も、片側もやもや病の罹患側と同側に狭窄が認められた。現在論文作成中である。

[Moyamoya P-ChoC Registry]

現在までに 46 半球の登録がなされており、3 半球 (いずれも非手術例) においてエンドポイントがみられている。今後も登録・追跡を継続予定である。

D. 考察

[SUPRA Japan Registry]

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。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。さら

に、本研究班における無症候性もやもや病を対象とした多施設共同コホート研究 (AMORE 研究) でも、choroidal anastomosis の存在が新規頭蓋内出血の独立危険因子であることが明らかとなっている。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 p.Arg4810Lys 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 は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 136:1005-1014, 2021

- 6) Mineharu Y, Miyamoto S. RNF213 and GUCY1A3 in Moyamoya Disease: Key Regulators of Metabolism, Inflammation, and Vascular Stability. *Front Neurol* 26;12:687088.
- 7) Oichi Y, Mineharu Y, Agawa Y, Morimoto T, Funaki T, Hitomi T, Kobayashi H, Todo K, Tani S, Imamura H, Yoshida K, Kataoka H, Koizumi A, Sakai N, Miyamoto S. Characterization of Moyamoya and Middle Cerebral Artery Diseases by Carotid Canal Diameter and RNF213 p.R4810K Genotype. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* Jun 2022;31(6):106481.
- 8) Oichi Y, Mineharu Y, Agawa Y, Morimoto T, Funaki T, Fushimi Y, Yoshida K, Kataoka H, Miyamoto S. Plasticity of the bony carotid canal and its clinical use for assessing negative remodeling of the internal carotid artery. *PLoS One.* 2021;16(12):e0261235. doi:10.1371/journal.pone.0261235
- 9) Fukushima Y, Fushimi Y, Funaki T, Sakata A, Hinoda T, Nakajima S, Sakamoto R, Yoshida K, Miyamoto S, Nakamoto Y. Evaluation of moyamoya disease in CT angiography using ultra-high-resolution computed tomography: Application of deep learning reconstruction. *Eur J Radiol.* Apr 9 2022;151:110294. doi:10.1016/j.ejrad.2022.110294
- 10) Nakajima S, Fushimi Y, Funaki T, Okubo G, Sakata A, Hinoda T, Yokota Y, Oshima S, Otani S, Kikuchi T, Okada T, Yoshida K, Miyamoto S, Nakamoto Y. Quiet Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain for Pediatric Patients with Moyamoya Disease. *Magn Reson Med Sci.* Jul 30 2021;doi:10.2463/mrms.mp.2020-0174
- 11) Kusano Y, Funaki T, Ueda K, Nishida N, Tanaka K, Miyamoto S, Matsuda S. Characterizing the neurocognitive profiles of children with moyamoya disease using the Das Naglieri cognitive assessment system. *Sci Rep.* Mar 7 2022;12(1):3638. doi:10.1038/s41598-022-07699-y
- 12) Nakajima K, Funaki T, Okawa M, Yoshida K, Miyamoto S. Successful shrinkage of anterior communicating artery aneurysm after ACA-ACA bypass with interposed occipital artery graft in pediatric moyamoya disease: illustrative case. *Journal of Neurosurgery: Case Lessons.* 2021;2(17):CASE21460. doi:10.3171/CASE21460

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病に対する抗血小板剤の至適用法に関する研究

研究分担者 岩間亨 岐阜大学医学系研究科教授

研究要旨

虚血発症のもやもや病に対しては、アスピリンが投与されることが多いが、その有効性についてのエビデンスは確立されていない。文献レビューでは、特に術後症例に対して、抗血小板剤投与の要否について検討された報告はなく、より大規模な検討と、適正使用指針の作成に資するデータ収集が必要であると考えられた。

A. 研究目的

虚血発症のもやもや病に対しては、アスピリンが投与されることが多いが、その有効性についてのエビデンスは確立されていない。またバイパス術後は、出血転化の観点からも中止が望ましいと思われるが、漫然と投与が続けられている例も散見される。このため、本邦における実態調査、文献レビューを行い、もやもや病に対する抗血小板剤の適正使用に関する指針を作成する。

B. 研究方法

1. 文献レビュー：インターネット文献検索サイト(Pubmed)上で、「Moyamoya disease」, and 「antiplatelet therapy」の語句を用い文献を検索し、現時点でのもやもや病に対する抗血小板療法の文献的エビデンスを検索する。。
2. 抗血小板剤使用についての多施設調査：本邦における脳卒中診療主要施設を対象に、もやもや病症例と術前・術後の抗血小板療法に関するアンケート調査を行う。本邦での周術期および術後長期での抗血小板療法施行の実態と、中長期の有効性、安全性を明らかにすることで、今後の適正使用指針作成に資するデータを収集する。
(倫理面への配慮)

2 の抗血小板剤使用についての全国調査を行う際には、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従いプロトコールを作成し、参加施設における倫理委員会での承認を得て行う。

C. 結果

文献レビューでは、もやもや病における抗血小板療法について検討されていたのは 2018 年以降 5 論文が該当した。いずれの文献も対象例はさまざまであるものの、保存的治療例が多く、バイパス術後の症例に対する投与量、期間、有効性についての言及はなされていなかった。脳循環の安定した成人もやもや病症例を対象としたランダム化研究 (Pang et al. Sci Rep 11: 19367, 2021) によれば、抗血小板剤投与群において、非投与群と比較し、症候性脳梗塞、症候性頭蓋内出血のいずれの頻度も同等であった。本邦での研究 (Oki et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 27: 3605-3612, 2018)では、術後も 20-50%の施設では抗血小板剤が投与されていることが報告されているが、投与薬剤や期間については調査されていなかった。

D. 考察

特に血行再建術を終えた症例に対する抗血小板剤の投与の要否や投与期間、投与に伴い予想

分担研究報告書

される脳虚血再発予防効果、出血性合併症など、臨床的に確立が望まれる項目について、基礎となるデータは現時点でほぼないことが判明した。

E. 結論

もやもや病に対する抗血小板剤投与の実態調査と、適正使用指針の作成は臨床的に急務であると考えられた。他施設共同研究を通じこれらを明らかにしたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

第 80 回日本脳神経外科学会学術総会．横浜（Web），2021. 10. 27-30

榎本由貴子，江頭裕介，水谷大佑，松原博文，吉村伸一，岩間 亨：もやもや病に対する拡大血行再建術：STA抹消枝を利用した STA-MCA/STA-ACA同時バイパス術の有用性.

江頭裕介，榎本由貴子，岩間 亨（ビデオシンポジウム）：もやもや病に対する拡大血行再建時の整容的配慮.