

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

## 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 医学系研究科 神経外科学分野  
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とされ、近年では虚血発症例に加えて出血発症例においてもその有効性が示された。若年患者が多い一方で、高齢患者も増加傾向にあり、高齢患者に対しても血行再建術が有効であるかは否かは不明な点が多く、その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 ; ① TIA、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, 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多施設共同研究（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）は、2020 年 12 月 31 日、18 施設から登録された 103 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脳卒中発症リスクとその予測因子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、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 例や、経過観察中に微小出血が徐々に増加した無症候性もやもや病 1 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ことをわれわれは報告している[2, 3]。

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のレジストリー研究を 2012 年から開始している。その中間解析結果を報告する。なお、本研究の通称として AMORE（Asymptomatic Moyamoya Registry）と命名している[4, 5]。

#### 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した。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による画像評価を実施した。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年間に延長した。

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

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182大脳半球全てにおいて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)、TIA10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、主要評価項目である脳卒中の年間発生率は患者一人あたり1.4%、大脳半球あたり0.8%であった。この中で脳卒中はもやもや半球でのみ発生しており、Q半球では脳卒中は発生しなかった。したがって、脳卒中の年間発生率はもやもや半球あたり1.0%であった。

登録時のさまざまなデータを用いて層別解析を実施したところ、無症候性もやもや病患者における5年間の脳卒中発生の予測因子は、Grade-2 choroidal anastomosis (HR 5.1)であった。出血性脳卒中に限れば、そのHRは7.1まで上昇し、微小出血も二つめの危険因子(HR 4.9)であることが判明した。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

足かけ11年に及ぶ本研究によって無症候性もやもや病の病態、自然経過、脳卒中の発症因子が初めて明らかになった。脳卒中が103例中7例で発生したが、そのうち6例は脳出血であった。さらに脳出血6例のうち、5例は後方型脳出血であった。この頻度は当

初のわれわれの予想を上回るものであったが、詳細な画像解析によって脳卒中、そして脳出血の予測因子が Grade-2 choroidal anastomosis であることが判明した。これは既に後方型脳出血の予測因子として知られているものであって、きわめて reasonable な結果であった。このデータは Stroke 誌に受理されている[6]。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本研究グループから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管再建術—2 例報告。脳外 38:825-830, 2010

3. Yamamoto S, Kuroda S: Long-term effects of surgical revascularization on silent microbleeds in adult moyamoya disease. Surg Neurol Int 2017 Jun 5;8:99. eCollection 2017
4. 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
5. Kuroda S, AMORE Study Group: Asymptomatic moyamoya disease – literature review and ongoing AMORE study. Neurol Med Chir (Tokyo) 55:194-198, 2015
6. Kuroda S, Yamamoto S, Funaki T, Fujimura M, Kataoka H, Hishikawa T, Takahashi J, Endo H, Nariai T, Osato T, Saito N, Sato N, Hori E, YM Ito, Miyamoto S, the AMORE Study Group: 5-year stroke risk and its predictors in asymptomatic moyamoya disease – The results of multi-center, prospective cohort study, Asymptomatic Moyamoya Registry (AMORE). Stroke (*in press*)

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

## 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

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、2021年2月1日から2022年4月30日までに73例が登録された。本報告では、この研究の背景、目的、試験デザイン、方法とともにその研究成果を概説する。

#### 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から除外した。(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した。

- 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した。

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、回数
  - 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した (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 2018 年に立案されたのち、本研究班の中で数度の審議、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。

その結果、2022 年 4 月までに 12 施設から 73 例が登録された。発症時の年齢は  $29.7 \pm 12.6$  ヶ月、男女比は 31:42、合併症あり 12 例 (16.4%)、家族歴あり 22 例 (30.1%) であった。発症形式は脳梗塞 35 例、TIA 32 例、その他 6 例であった。月齢が小さいほど脳梗塞で発症する例が有意に多いことが判明した。初回の脳血管再建術は 70 例で実施されていた。その手術の待機中に TIA が 25 例に、脳梗塞が 6 例に、TIA・脳梗塞の両者が 11 例に発生していた。これらの脳血管イベントは多くの例で複数回にわたって発生していた。初回の手術では間接バイパス術が 22 例に、直接あるいは複合バイパス術が 48 例に実施されていた。術後、16 例に合併症が出現した。そのうち 13 例では同側に (TIA 5 例、脳梗塞 8 例)、3 例では反対側に (TIA 1 例、脳梗塞 2 例) 発生していた。

反対側に対する脳血管再建術が 56 例に実施されていた。その手術の待機中に TIA が 19 例に、脳梗塞が 7 例に、TIA・脳梗塞の両者が 5 例に発生していた。これらの脳血管イベントは多くの例で複数回にわたって発生していた。反対側に対する手術では間接バイパス術が 12 例に、直接あるいは複合バイパス術が 44 例に実施されていた。術後、12 例に合併症が出現した。そのうち 9 例では同側に (いずれも脳梗塞)、2 例では反対側に (いずれも脳梗塞)、1 例では両側に (脳梗塞) 発生していた。

### 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。しかし、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つつある。今回の検討の結果、初回、反対側に対する脳血行再建術のいずれにおいても、手術待機中に高頻度に TIA、脳梗塞などの脳血管イベントが発生し、周術期にも学童児や成人もやもや病に対して実施する場合と比べて、かなりの高頻度で TIA、脳梗塞が手術側にも反対側にも生じている実態が明らかとなった。現在、さらに詳細な解析を加えると同時に、画像判定委員会を組織して全 73 症例の画像を詳細に解析中であり、来年度以降、さらに新しい知見が見出されると期待している。

#### 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: Determinants of intellectual outcome after surgical revascularization in pediatric moyamoya disease: a multivariate analysis. *Childs Nerv Syst* 20:302-308, 2004
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

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注症候群（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 revasculari-

zation 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) が行われ、第一報が英文誌に掲載された。登録された全 36 症例中、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。本結果が、もやもや病における高次脳機能障害の画像診断法の確立を通じて、高次脳機能障害を有する患者への適切な診断および支援体制の整備につながることを期待される。

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(ただし微量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: [(Diamox 負荷後 CBF-安静時 CBF)/安静時 CBF] × 100%

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

##### IMZ-SPECT

###### a) SPECT scan の方法

安静閉眼にて  $^{123}\text{I}$ -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 リポート) 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。
- 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

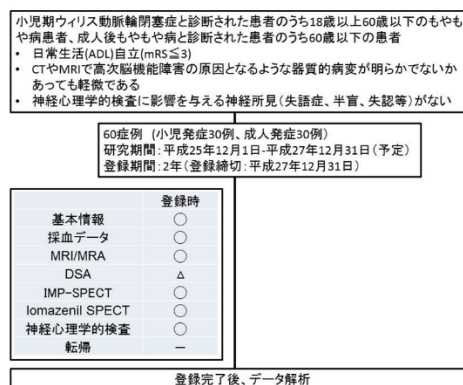
から、粗大な神経心理学的障害が想定される症例がみられた場合、事後的に基準を設けて、対象から除外。

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な。エントリー前にすでに実施済のものがある場合は、3か月以内のものであれば、そのデータで可とする。



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。本解析結果は、令和 5 年 3 月に英文誌 (Neurol Med Chir) に掲載された。

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)、また成人例で画像上 Stroke の所見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。

我が国において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。この点で、もやもや病における高次脳障害の画像所見上の特徴 (IMZ-SPECT での前頭葉内側の集積低下) を明らかにした本研究の意義は大きいと思われる。本研究が、高次脳機能障害に苦しむ患者への適切な医療・社会的支援整備につながることを期待されるとともに、今後は同所見と実際の神経心理学的評価尺度との関係等についてさらに研究を行うことが求められる。

#### 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
- 5) Kikuchi T, Takagi Y, Nakagawara J, Ueno T, Ubukata S, Houkin K, Araki Y, Takahashi JC, Nakase H, Murai T, Miyamoto S. Neuronal Loss in the Bilateral Medial Frontal Lobe Revealed by (123)I-iomazenil Single-photon Emission Computed Tomography in Patients with Moyamoya Disease: The First Report from Cognitive Dysfunction Survey of Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-Japan Study). Neurol Med Chir (Tokyo). Epub ahead of print 2023;doi:10.2176/jns-nmc.2023-0041

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

な

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

**もやもや病の診断基準・重症度基準改定**

分担研究者

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

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

**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、令和 3 年度に同省指示に従い修正を加えた。従来版からの主な変更点は、①片側例の明記、②類もやもや病該当疾患の整理、③MRI 診断基準改訂である。加えて令和 3 年度には重症度基準の改定を行った。これらの改訂版診断基準と重症度基準は令和 4 年度中に厚生労働省より公表されることを期待したが、諸般の事情により令和 6 年度となる見込みである。

**F. 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<sup>1,2)</sup>。2015 年改訂版は「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。

**【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。

**G. 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。

#### 【倫理面への配慮】

該当事項なし

### H. 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<sup>4)</sup>。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）。

#### 【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<sup>5)</sup>、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<sup>6)</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。

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<sup>7)</sup>。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。

以上、大きな改訂を行ったが、厚生労働省による令和 4 年度中の公表はなかった。令和 6 年度に公表、難病センターHP への反映、ならびに新たな臨床個人調査票の運用が開始される見込みである。

## 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うとともに、重症度分類を改訂した。これらは令和 6 年度に厚生労働省より公表され、運用される見込みである。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表・参考文献

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

高橋 淳、黒田 敏、藤村 幹、菱川朋人、舟木健史、岩間 亨、宮本 享. もやもや病の重症度分類—改訂の経緯とその骨子—Stroke 2022 第 47 回日本脳卒中学会学術集会シンポジウム. 2022 年 4 月 20 日 (WEB 開催)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## もやもや病における出血イベントの 発症機序解明および抑制に関する研究

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

もやもや病患者では頭蓋内出血に関しては死亡や重度後遺症との主因となるため、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。出血イベント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必須である。本研究では①長期的な患者追跡を可能にするデータベース構築、②血行再建術後患者の中長期血管イベントと出血源となる異常血管網(periventricular anastomosis:PA)の解析、③バイパス手術による PA 退縮効果に関する検討をおこなってきた。①外科治療介入もやもや病症例(449例)、未治療もやもや病 457 例、非もやもや頭蓋内血管狭窄症の外科治療群 119 例、内科的治療群 1066 例を収集した。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を作成した。②血行再建術を行った 449 患者の調査により、経過観察中に年間出血率 2.1%で出血イベント発生を認め、未治療側の出血イベントも認められた。③バイパス術後に PA 退縮効果が見られ、吻合部位によって退縮する PA に相違が見られた。

### 1. 研究目的（2020-2022 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的かつ確実な血管イベント検出を可能とする患者レジストリを構築し、血行再建術による出血源となる側副血行路(periventricular anastomosis:PA)の退縮効果を解析することにより、予後不良に直結する頭蓋内出血の発症機序を解明し、最適な外治療適応と術式を確立する。

#### 【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。もやもや病において小児・成人を問わず血行再建術による脳梗塞予防効果は高いことが知られている。しかし、大多数が虚血発症であ

る小児患者であっても、長期追跡による出血イベントの報告があり(1, 2)、虚血型成人患者の出血転化、出血発症例における高い再出血リスクが報告されている(3)。出血型もやもや病患者に対する直接血行再建術は有効性が示されたものの(3)、複数の発症様式と術式が存在するため、非出血型を含めた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。

JAM trial によって出血源となりうる異常血管網(periventricular anastomosis: PA)が明らかとなった。PA は lenticulostriate anastomosis(LSA), thalamic anastomosis(THA), choroidal anastomosis(ChA) に分類され、特に ChA は出血高危険の側副血行路として注目されている(4, 5)。



本研究では若年発症が多いもやもや病で①長期的な患者追跡を可能にするデータベース作成、②長期予後調査およびPAの経時的変化、③手術によるPA退縮効果を解析することにより、適切な血行再建術の適応と術式を明らかにし、出血イベント抑制を目指す。

## B. 方法・結果

### 【方法】

①1998年-2018年の外科治療介入もやもや病データベース、電子カルテから情報収集可能な2000年-2021年の非もやもや頭蓋内血管狭窄証データベース、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を作成する。

②1998-2021年の間でもやもや病に対して血行再建術を行った患者を対象として、観察期間中の脳血管イベント、出血例では出血源となるPA(LSA, THA, ChA)の検索を行った。

③2019年-2021年の間にSTA-MCA single bypassを行ったもやもや病患者で、術前後で血管造影検査による評価を行った79例100半球(虚血型76半球、出血型24半球)を対象とした。吻合部位がprefrontal arteryより前の症例を前方群(31半球)、precentral arteryより後の症例を後方群(69半球)とした。術前および術後3ヵ月の血管造影検査でLSAおよびChAの発達、bypassの灌流範囲を評価し、PA退縮と吻合部位の関連について検討した。

### 【結果】

①外科治療介入もやもや病449例、未治療もやもや病457例、非もやもや頭蓋内血管狭窄症の外科治療群119例、内科的治療群1066例を抽出した。2003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した。

②術後同側頭蓋内出血は21例(4.7%)で生じ、年間出血率は2.1%、観察期間中の出血イベントは34回あり、うち術後同側は25回、未治療側は9回であった。未治療半球の出血源はChAが4例(44.4%)、バイパス術後半球ではLSA4例(16%)と最多であった。バイパス術後半球では内側方向へ進展する側副血行路が遺残し、出血源となり得ることが判明した。

③LSA退縮は前方群31例中24例(77.4%)、後方群69例中25例(36.2%)、ChA退縮は前方群31例中11例(35.5%)、後方群69例中43例(62.3%)で得られ、LSAは前方群( $p < 0.001$ )、ChAは後方群( $p = 0.017$ )で有意に退縮が認められた。

## D. 考察

①もやもや病患者では概ね年1回程度のMRIによる経過観察を行っている。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、妊娠出産歴を基本情報とし、今後は年次毎で更新可能かつ画像所見との紐付け可能なデータベースとすることが、正確かつ悉皆性のある患者追跡を可能とし、治療方針策定に寄与すると考えられる。

②経過観察中の出血イベントとChAの関連については既報のとおりである。一方、本研究により非出血型や小児(ほとんどが虚血型)での出血転化、未治療半球での出血イベント、LSAやTHAを出血源とする出血イベントが無視できない頻度で生じることが示された。症候や血行力学的脳虚血に加えて、PA発達や無症候性

出血痕といった画像所見を考慮した手術適応を検討する必要がある。

③直接バイパス、間接バイパスを含め、血行再建術によりどの程度の頭蓋内灌流が得られるかを予測することは困難である。本研究では吻合部位によって、退縮効果を示す PA の差があることが示された。recipient に選択の余地がある場合には、PA 発達を考慮した吻合血管選定を行うことが重要である。

### 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。長期追跡を行った症例群の解析により、非出血型や未治療半球での出血、これまで指摘されてきた ChA に加えて出血源としての LSA や THA の重要性が明らかとなった。

### 文献

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

(5) 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 130(2), 525-530, 2019.

### 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) 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)

2) 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)

3) 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)

4)

1) 濱野栄佳、小林広樹、櫻田冴響、尾崎沙耶、櫛 裕史、丹羽章浩、下永 皓司、池堂太一、山田清文、今村博敏、森 久恵、舟木健史\*1、宮本享、高橋淳、飯原弘二、片岡大治。もやもや病バイパス術後の脳血管イベントの検討—バイパス術は生涯にわたる脳血管イベントを抑制できているか— 第 81 回日本脳神経外科学会総会 (2022. 9. 30. 横浜、Web)

5) 尾崎 沙耶、濱野 栄佳、山本 悦子、丹羽 章浩、櫛 裕史、下永 皓司、池堂 太一、山田 清文、今村 博敏、森 久恵、高橋 淳、飯原 弘二、片岡 大治：もやもや病における バイパス吻合部位と periventricular anastomosis 退縮の検討。第 81 回日本脳神経外科学会総会 (2022. 9. 28. 横浜、Web)

6) 小林広樹、濱野栄佳、丹羽章浩、櫛祐史、山本悦子、下永皓司、池堂太一、山田清文、今村博敏、森久恵、飯原弘二、片岡大治：小児も

やもや病患者血行再建術後における periventricular anastomosis の変化に関する検討。第 81 回日本脳神経外科学会総会 (2022. 9. 28. 横浜、Web)

7) E. Hamano, S. Ozaki, H. Kobayashi, K. Sakurada, A. Niwa, Y. Kushi, K. Shimonaga, T. Ikedo, K. Yamada, H. Imamura, H. Mori, T. Funaki, S. Miyamoto, J. Takahashi, K. Ihara, H. Kataoka. The effects and limitation of revascularization surgery for preventing mid-long term cerebrovascular events. World Internet Conference on Moyamoya Disease. (2022. 10. 12. Web)

8) Ozaki S, Hamano E, Yamamoto E, Niwa A, Kushi Y, Shimonaga K, Ikedo T, Yamada K, Imamura H, Mori H, Iihara K, Kataoka H. Importance of anastomotic site to prevent future hemorrhage in moyamoya disease. World Internet Conference on Moyamoya Disease. (2022. 10. 12. Web)

9) 濱野栄佳、櫻田冴響、尾崎沙耶、櫛 裕史、下永皓司、池堂太一、山田清文、今村博敏、森久恵、舟木健史、宮本享、高橋淳、飯原弘二、片岡大治。小児もやもや病の血行再建術後長期の出血イベントと periventricular anastomosis の検討。第 52 回日本脳卒中の外科学会学術集会 (2023. 3. 15. 横浜、Web)

10) 小林 広樹、濱野 栄佳、丹羽 章浩、櫛祐史、山本 悦子、下永 皓司、池堂 太一、山田 清文、今村 博敏、森 久恵、飯原 弘二、片岡 大治。小児もやもや病患者血行再建術後における periventricular anastomosis の変化に関する検討。第 52 回日本脳卒中の外科学

別紙 3 分担研究報告書

会学術集会(2023. 3. 16. 横浜、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 58 半球の登録がなされている。登録期間を 2028 年まで延長して登録を継続する予定である。

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) SURPA Japan Registry 参加施設を受診した患者で、厚生労働省診断基準で片側もやもや病と診断された患者
- 2) 成人患者については、本人または家族の同意、未成年患者については、保護者の

同意が得られること

- 3) 共同研究機関に登録された施設の症例であること（施設名は別途記載）

## 1. 2. 除外基準

画像・イベント評価委員会で片側もやもや病でないと判断された場合は除外する

## 2. 患者登録

### 2. 1. 同意取得

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

### 3. 評価項目の定義

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

#### 3. 1. 主要評価項目

- 両側もやもや病への進行

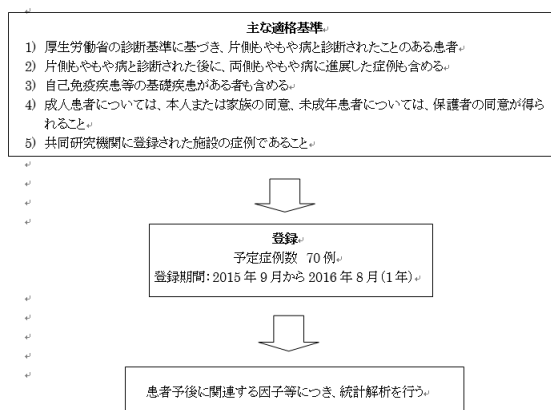
#### 3. 2. 副次評価項目

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

#### 3. 3. 画像・イベント評価

- 片側もやもや病の確定診断と適格の

判断、画像上の進行の有無については、画像を事務局に集めて画像・イベント評価委員で再評価を行う。



## [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。

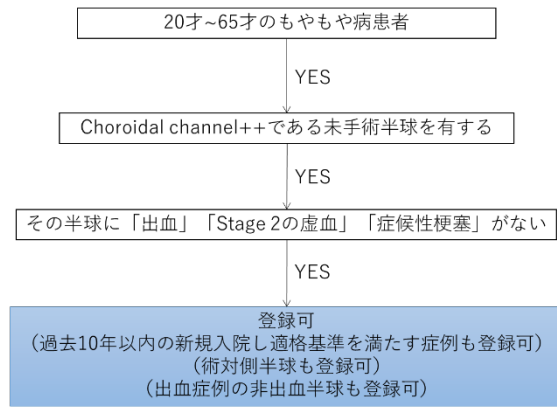


図. 登録のフローチャート

### 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 2028 年 12 月 3 日
- 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 2033 年 12 月 3 日まで

## 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 58 半球の登録がなされており、3 半球 (いずれも非手術例) において主要エンドポイントが、6 半球において副次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]

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。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

- 6) 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
- 7) Mineharu Y, Miyamoto S. RNF213 and GUCY1A3 in Moyamoya Disease: Key Regulators of Metabolism, Inflammation, and Vascular Stability. *Front Neurol* 26;12:687088.
- 8) 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.
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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

もやもや病は虚血・出血の相反する脳卒中の原因となる可能性がある。虚血発症のもやもや病に対しては、最新のガイドラインにおいても抗血小板療法は支持されているが、根拠となるエビデンスレベル、推奨度とも高いものではない。また、複数の抗血小板剤からの薬剤の選択については、根拠が乏しく、施設や担当医の裁量によるところが大きい。無症候性病変に対する虚血予防としての抗血小板剤の使用についてはさらに根拠は乏しく、小児例・成人例での違い、また出血半球を同時に有する場合での症例さらに、脳循環の改善が得られていると考えられる血行再建術後症例に対して、抗血小板剤投与の要否について検討された報告は現時点ではない。疾患の特性より、無作為化比較試験の計画・実施は困難と考えられるが、引き続きより大規模の調査と、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

もやもや病は虚血・出血の相反する脳卒中の原因となる可能性がある。虚血発症のもやもや病に対しては、最新のガイドラインにおいても抗血小板療法は支持されているが、根拠となるエビデンスレベル、推奨度とも高いものではない。またバイパス術後は、手術そのものの脳卒中予防効果や、長期における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、昨年度に引き続き、もやもや病に対する抗血小板療法に関する文献レビューを行い、もやもや病に対する抗血小板剤の現状についての総括を行う。

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 「platelet aggregation inhibitors」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6論文が該当した。いずれの文献も対象例はさまざまであった。Luoら(J Neurol: epub on Apr. 2023)はわれわれと同様の方法で文献の検索を行っており、8文献のメタアナリシスより28,925例を抽出している。全体として、抗血小板剤の使用はもやもや病症例における脳卒中リスクを低減し、神経学的予後の改善に寄与していた。また、周術期の使用は脳卒中発生頻度を増加させなかったと報告している。

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)では、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い。

### D. 考察

もやもや病に対する抗血小板剤の投与は、本邦でのガイドラインでも言及されている通り、脳卒中再初・発症予防に一定の有効性がある可能性がある。しかしながら、発症病型別の有効性・安全性について、血行再建術を終えた症例に対する投与の要否や投与期間、投与に伴い予想される脳虚血再発予防効果について、出血性合併症についてなど、不明な点はいまだ多い。

### 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、結果に基づく指針の作成は臨床上急務であると考えられた。

### F. 健康危険情報

特になし。

研究発表

## 病期進行型もやもや病に関する多施設共同観察研究

### Multi center registry of High-stage Moyamoya disease

#### (HIGMA Registry)

北海道大学 脳神経外科  
藤村 幹、伊東 雅基、内野 晴登

#### 研究要旨

もやもや病特有の生理的代償機構である‘IC-EC conversion’を完遂した最終病期(鈴木病期 第6期)を呈する症例に遭遇することは稀であり、その臨床像や自然歴について不明な点が多い。本研究では術前の脳血管撮影にて証明された、もやもや病第5-6期の病期進行例の臨床像、脳循環、自然歴を明らかにすることを目的として立案した。今年度はそのプロトコールを報告する。

#### A. 研究目的

もやもや病は内頸動脈終末部付近の頭蓋内主幹動脈が進行性に狭窄・閉塞し、脳底部に異常血管網の発達を認める原因不明の脳血管疾患である。1960年代に、我が国においてその疾患概念が確立された(Suzuki J, Takaku A. *Arch Neurol*.20.288-299,1969)。小児と若年成人に多く見られること、脳梗塞のみならず頭蓋内出血でも発症すること、そして脳血管病態において中膜菲薄化や血管外径狭小化といった特徴的な病理組織像を呈すること、など際立った特徴を有する(富永ら、*脳卒中の外科*.46:1-24, 2018)。また時間軸を含めた本疾患の基礎病態は、鈴木病期分類として知られる古典的な血管撮影グレードに集約されており、現在も国際的に汎用されている鈴木病期分類において表されている経時的血管像の変化は、内頸動脈系に脳循環を依存した状態から外頸動脈系依存への移行といった本疾患特有の生理的代償機構の時間経過を示したものである。これは‘internal

carotid-external carotid (IC-EC) conversion’と呼ばれ、動的疾患としての本疾患の本質を示している(Fujimura M, et al. *Tohoku J Exp Med*.236:45-53, 2015)。実臨床においても発症形式との関連、手術適応や治療介入のタイミング判断といった様々な側面において、病態把握を行う上で鈴木病期分類への回帰は極めて重要と考えられる。一方、この‘IC-EC conversion’を完遂した最終病期(第6期)を呈する症例に遭遇することは稀であり、その臨床像や自然歴については不明な点が多い。本研究の目的は、もやもや病第5-6期の病期進行例の臨床像、脳循環、そして自然歴を明らかとすることにより、もやもや病の特徴的な病態を解明することである。本報告書では今年度立案した研究プロトコールを報告する。

#### B. 研究方法

(1)研究の種類・デザイン 多施設共同観察研究(コホート研究)として、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基づき、北海道大学病院生命・医学系研究

倫理審査委員会の倫理審査（中央一括審査）・承認に基づき実施する。研究実施に当たっては、各共同研究機関の長の許可を事前に受けてから実施される。

**(2)研究対象者・適格性基準・登録** 本研究の対象は脳血管撮影にて、もやもや病の診断基準を満たし（患者年齢は不問）、脳血管撮影時にEC-IC bypassを受けていない鈴木分類5-6期のもやもや病半球と定義する。対象半球の症候の有無は問わず、反対側半球が、EC-IC bypass実施済みでも半球ごとに登録が可能である。除外基準は、後方循環系から後交通動脈を介して内頸動脈終末部～中大脳動脈水平部が描出される半球、類もやもや病や動脈硬化による内頸動脈閉塞（Kuroda S, et al., *Neurol Med Chir (Tokyo)*.62:307-312, 2022）、そのほか研究担当医師が不適格と判断した半球である。

**(3)観察及び調査項目・実施方法** 研究事務局（北海道大学脳神経外科）による適格条件確認後、登録時点での臨床及び放射線学的データを収集し、5年間の臨床経過を観察する。本研究観察期間中は十分な注意深い観察を保険診療の範囲内で実施し、本研究による特別な検査等は実施しない。また、経過観察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る。主要評価項目は、研究対象半球におけるmodified Rankin scaleの変化を伴う脳血管イベントの発生率である。副次的評価項目は、画像上の新規脳梗塞または出血所見、一過性脳虚血発作、全死亡の5年間の発生割合、手術例については手術側半球の術後新規脳梗塞・過灌流症候群・周術期合併症によるADL低下の発生割合とし、手術1年後の脳血管

撮影による血管新生パターンを評価する。主要及び副次的評価項目は、予め鈴木病期5期・6期に層別化して前向きに観察する。但し、本症は稀少疾患（罹患率0.54人/10万人）であり（Kuroda S, et al., *Neurol Med Chir (Tokyo)*.62:307-312, 2022）、前向き登録のみではサンプルサイズを満たさない可能性があるため、過去に厚生労働省研究班で実施された研究と同様、研究の承認日から遡って2010年4月1日から研究承認日までに研究共同研究機関に新たに入院したもやもや病症例で、当時適格基準を満たしていた症例も登録可能な研究デザインとした（historical prospective cohort study）。その場合、研究の観察起点を鈴木分類第5-6期と診断した脳血管撮影の施行日とした。

**(4)研究の実施期間と対象者の登録期間** 研究機関の長による実施許可日から2030年3月31日（登録締切:2024年10月31日までの脳血管撮影）が研究の実施期間である。共同研究機関において、2010年4月1日から2024年10月31日までの期間に実施された術前の脳血管撮影検査に基づき登録する。

**(5)目標症例数と統計解析方法** 目標の解析対象症例半球数は、105半球と設定した。これまで鈴木病期第5-6期に着目した先行研究は存在せず、もやもや病患者全体に占める割合も低いことが推測されている（Fujimura M, et al. *J Neurosurg*.130:1453-1459, 2019; Kuriyama S. et al. *Stroke*.39:42-47, 2008）。研究の開始に先立ち研究参加施設の募集と事前アンケート調査を実施した結果、2010年から2022年までの2年間で登録可能な該当半球として105半球の登録が見込まれたことを根拠に設定した。

主要及び副次的評価項目について、第6

期半球と第5期半球で比較する。発生割合の比較はクロス集計表の検定、発生率の比較は生存曲線を用いた解析、必要に応じてロジスティック回帰モデル、Cox比例ハザードモデル、傾向スコアマッチング等を用いて交絡因子の調整を行う。画像所見の評価に関しては画像判定委員会を設け、匿名化した画像情報をオンラインWeb会議で供覧し、合議により判定した結果を元にサブグループ解析を行う。必要に応じて第6期半球のみのコホート解析を行う。

### C. 研究結果

オンライン Web 会議での事前協議、参加施設の募集、事前アンケートの結果を得て、研究を計画した結果、2023年2月9日に、北海道大学病院生命・医学系研究倫理審査委員会から、研究実施の適正につき承認を得た（研究番号：生 022-0209）。研究の実施予定期間は、各共同研究参加機関の長の実施許可日から2030年3月31日までである。

研究承認日時点における、共同研究機関（20施設）の一覧を表に示す。

北海道大学病院で研究実施の許可を2023年2月21日に受けたことを経て（研究番号指 022-0349）、適格半球の登録を開始し、2023年4月28日現在、17半球の適格症例が登録された。

### D. 結論

病期進行型もやもや病に関する多施設共同観察研究（HIGMA Registry）を立案し、前向き観察研究を開始した。2024年10月31日の登録可能期間まで、引き続き症例の募集を続ける予定である。

審査をおこなった研究機関名(研究代表者所属機関を除く)

- 1 札幌医科大学
- 2 東北大学
- 3 広南病院
- 4 東京大学
- 5 東京医科歯科大学
- 6 東京女子医科大学
- 7 新潟大学
- 8 岐阜大学
- 9 名古屋大学
- 10 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院
- 11 名古屋市立大学
- 12 富山大学
- 13 京都大学
- 14 国立循環器病センター
- 15 近畿大学
- 16 岡山大学
- 17 広島大学
- 18 徳島大学
- 19 九州大学
- 20 佐賀大学

表：共同研究機関の一覧

### E. 健康危険情報

該当なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文

1. [Fujimura M](#), Tominaga T, Kurooda S, Takahasji JC, Endo H, Ogasawara K, Miyamoto S, Research Committee on Moyamoya a Disease (Spontaneous Occlusion of Circle of Willis) of the Ministry of Health, Labor Welfare, Japan, the Guideline Committee 2021 of the Japan Stroke Society. 2021 Japanese Guidelines for the Management of Moyamoya Disease: Guidelines from the Research Committee on Moyamoya Disease and Japan Stroke Society. *Neurol Med Chir (Tokyo)*.62(4):165-170, 2022
2. Kuroda S, [Fujimura M](#), Takahasji JC, Ka

- taoka H, Ogasawara K, Iwama T, Tominaga T, Miyamoto S, Research Committee on Moyamoya Disease (Spontaneous Occlusion of Circle of Willis) of the Ministry of Health, Labor Welfare, Japan. Diagnostic Criteria for Moyamoya Disease - 2021 Revised Version. **Neurol Med Chir (Tokyo)**.62(7):307-312, 2022
3. Fujimura M. Moyamoya Disease-Standards and Advances in Revascularization Procedure and Peri-operative Management. **Adv Tech Stand Neurosurg**.44:175-186, 2022
  4. Ito M, Kawabori M, Sugiyama T, Tokairin K, Tatezawa R, Uchino H, Kazumata K, Houkin K, Fujimura M. Impact of RNF213 founder polymorphism (p.R4810K) on the postoperative development of indirect pial synangiosis after direct/indirect combined revascularization surgery for adult Moyamoya disease. **Neurosurgical Rev**.45(3):2305-2313, 2022
  5. Velo M, Grasso G, Fujimura M, Torregrossa F, Longo M, Granata F, Pitrone A, Vinci SL, Ferrau L, Spina PL. Moyamoya Vasculopathy: Cause, Clinical Manifestations, Neuroradiologic Features, and Surgical Management. **World Neurosurg**.159:409-425, 2022
  6. Okuyama T, Kawabori M, Ito M, Sugiyama T, Kazumata K, Fujimura M. Outcomes of Combined Revascularization Surgery for Moyamoya Disease without Preoperative Cerebral Angiography. **World Neurosurg**.165:e446-451, 2022
  7. Kawabori M, Ito M, Kazumata K, Tokairin K, Hatanaka KC, Ishikawa S, Houkin K, Fujimura M. Impact of RNF213 c.14576G>A Variant on the Development of Direct and Indirect Revascularization in Pediatric Moyamoya Disease. **Cerebrovasc Dis**.52(2):171-176, 2022
  8. Kato M, Kudo Y, Hatase M, Tsuchida N, Takayama S, Sugiyama T, Fujimura M, Yabe I, Tsujimoto H, Fukumori Y, Inoue N, Atsumi T. Moyamoya disease associated with a deficiency of complement component 6. **J Stroke Cerebrovasc Dis**. 31(8):106601, 2022
  9. Kanoke A, Fujimura M, Tashiro R, Ozaki D, Tominaga T. Transient global cerebral hypoperfusion as a characteristic cerebral hemodynamic pattern in the acute stage after combined revascularization surgery for pediatric moyamoya disease: N-isopropyl-p-[123I] iodoamphetamine single-photon emission computed tomography study. **Cerebrovasc Dis**.51(4):453-460, 2022
  10. Abumiya T, Fujimura M. The Pathogenetic Mechanism for Moyamoya Vasculopathy Including a Possible Trigger Effect of Increased Flow Velocity. **JMA J**.6(1):16-24, 2023
  11. Mizushima M, Ito M, Fujima N, Uchino H, Sugiyama T, Fujimura M. Chronological Volume Changes of the Temporal Muscle Pedicle Used for Encephalo-myo-synangiosis in Combined Revascularization for Moyamoya Disease: A Prospective Observational Study. **Neurol Med Chir (Tokyo)**, *in press*
  12. Zhang J, Yu J, Xin C, Fujimura M, Lau TY, Hu M, Tian X, Luo M, Tao T, Li L, Wang C, Wei W, Li X, Chen J. A flow self-regulating STA-MCA bypass based on side to side fashion anastomosis for adult patients with moyamoya disease. **J Neurosurgery**, *in press*
  13. Shindo T, Ito M, Sugiyama T, Okuyama T,



Kono M, Atsumi T, Fujimura M. Diagnostic Value of Vessel Wall Imaging to Determine the Timing of Extracranial-Intracranial Bypass for Moyamoya Syndrome Associated with Active Sjögren's Syndrome: A Case Report. **J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg**, *in press*

14. Kuroda S, Yamamoto S, Funaki T, Fujimura M, Kataoka H, Hishikawa T, Takahashi JC, Endo H, Nariai T, Saito N, Hori E, Miyamoto S. 5-Year Stroke Risk and Its Predictors in Asymptomatic Moyamoya Disease - Asymptomatic Moyamoya Registry (AMORE). **Stroke**, *in press*

15. 藤村 幹. もやもや病:病態研究の現状と個別化医療への道程. **脳神経外科**50(1):216-221,2022

16. 藤村 幹, 伊東 雅基. 特集 STA-MCA バイパス術-日本が世界に誇る技を学ぶ III 特殊なバイパス術 もやもや病に対するバイパス術 II:その特殊性,小児例に対する私の手術法. **脳神経外科**.50(4):819-825, 2022

## 2. 学会発表

1. Fujimura M. Current Surgical Approaches to Pediatric Moyamoya Disease. International Stroke Conference 2022. Invited Symposium. Virtual (New Orleans, LA). 2022.Feb

2. Fujimura M. Bypass for Moya-Moya disease -indirect and direct procedure. 16th Asian Australasian Congress of Neurological Surgeons. Invited Symposium. Jerusalem (Israel), 2022.Sep

3. Fujimura M. Bypass for Moyamoya disease; How I do it. 16th Asian Australasian Congress of Neurological Surgeons. Invited Symposium. Jerusalem (Israel), 2022.Sep

4. Fujimura M. Update in surgical approaches to Moyamoya disease. 16th Asian Australasian Congress of Neurological Surgeons. Invited Symposium. Jerusalem (Israel), 2022.Sep

5. Fujimura M. Cerebral hyperperfusion after revascularization for Moyamoya disease. WINC moyamoya 2022. Invited Symposium. Virtual, 2022.Oct

6. Fujimura M. Surgical approaches to Moyamoya disease: Standard procedure and recent guideline recommendations. 10th European-Japanese Cerebrovascular Congress. Invited Symposium. Kyoto, 2022.Nov

7. 藤村 幹. もやもや病と甲状腺疾患. 第51回日本脳卒中の外科学会学術集会. (シンポジウム 指定) 大阪 (Hybrid), 2022年4月

8. 藤村 幹. 高齢者虚血型もやもや病の疫学と治療. 第35回日本老年脳神経外科学会. (シンポジウム 指定) 徳島 (Hybrid), 2022年4月

9. 藤村 幹. もやもや病への多角的治療戦略を用いたアプローチ. 第42回日本脳神経外科コンgres総会. (シンポジウム 指定) 大阪 (Hybrid), 2022年5月

10. 藤村 幹. 脳卒中診療における最近のエビデンス: もやもや病と脳卒中後てんかんを中心に. 第54回北海道脳卒中研究会. (共催セミナー) 札幌 (Hybrid), 2022年7月

11. 藤村 幹. もやもや病に対する複合バイパス術:最近のコンセプトと手術手技. 第82回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会. (共催セミナー) 大阪 (Hybrid), 2022年9月

12. 藤村 幹. 成人もやもや病の治療戦略-

外科的血行再建術に関する最近の動向-. 第81回日本脳神経外科学会学術集会. (シンポジウム 指定) 横浜, 2022年10月

13. 藤村 幹. もやもや病に対するバイパス術後の病態診断と合併症回避: 脳血流SPECTの役割. 第81回日本脳神経外科学会学術集会. (共催セミナー) 横浜, 2022年10月

**G. 知的所有権の取得状況**

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

## 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の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)

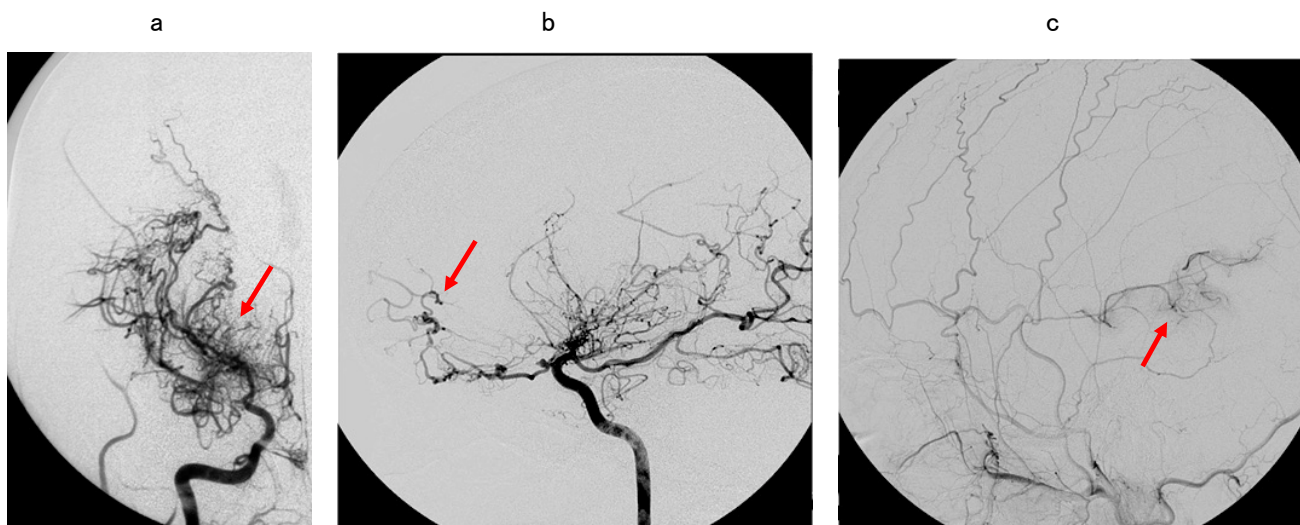


Fig. 1 もやもや血管

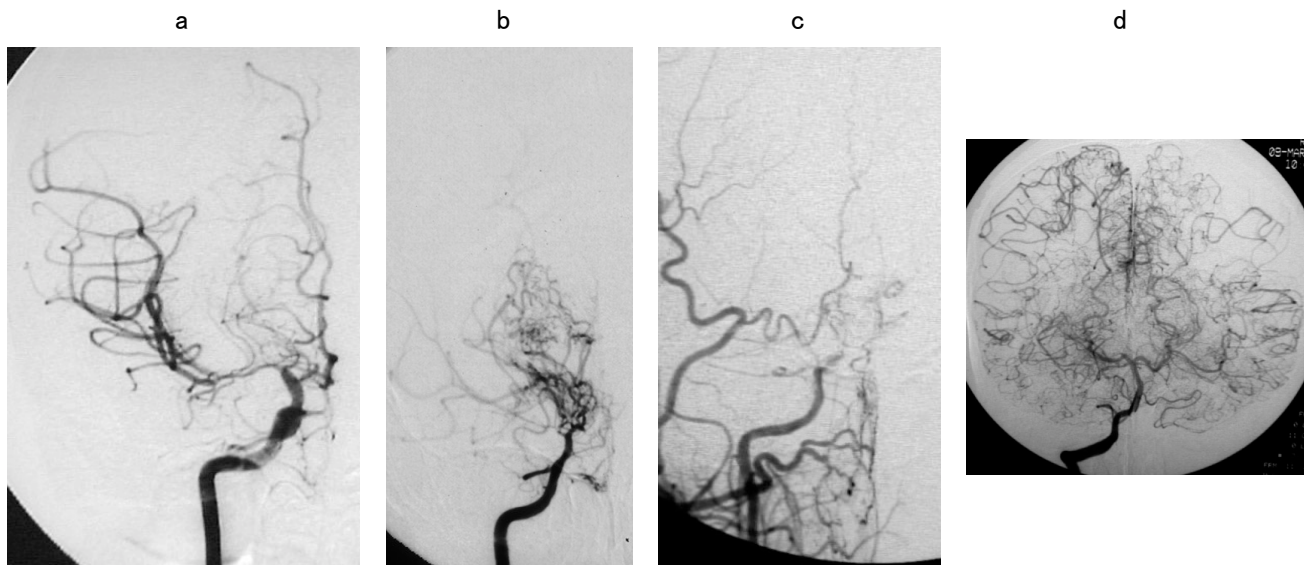


Fig. 2 もやもや病閉塞性変化の病期分類

<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。