

## 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、内野 晴登、伊東 雅基

#### 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。本多施設共同観察研究は、術前の脳血管撮影にて証明されたもやもや病 病期進行例（第5-6期）の臨床像、脳循環、自然歴を明らかにすることを目的に2023年2月に開始した。本報告書では、現在までの研究の進捗状況について報告した。

#### A. 研究目的

もやもや病は内頸動脈終末部が進行性に狭窄し、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 (Suzuki J, Takaku A. *Arch Neurol*.20.288-299,1969)。本疾患の時間軸を含めた基礎病態は、鈴木病期分類に集約される。すなわち脳循環の内頸動脈系から外頸動脈系へ移行 (internal carotid-external carotid (IC-EC) conversion) は、本疾患特有の生理的代償機構の時間経過・動的本質を示している (Fujimura M, et al. *Tohoku J Exp Med*.236:45-53, 2015)。この IC-EC conversion を経て最終病期（第6期）に至る症例に遭遇することは稀で、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、もやもや病の病態を解明することである。

#### B. 研究方法

(1)研究の種類・デザイン 多機関共同観察 (コ

ホート) 研究として、ヒト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)・承認を経て (研究番号 生022-0209)、各共同研究機関の長の研究実施許可を得て実施する。侵襲を伴わず、介入を行わない研究である。

(2)研究対象者・適格性基準・登録 本研究の対象は、もやもや病の診断基準を満たし、脳血管撮影時にEC-IC bypassを受けていない鈴木病期第5-6期のもやもや病半球と定義する (患者年齢・対象半球の症候の有無は不問)。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から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)、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。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EC-IC bypassの実施や血小板剤の使用は各研究代表者の方針に委ねる。主要評価項目は、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を評価する。評価項目は、鈴木病期5期・6期に層別化して前向きに観察する。但し、本症は稀少疾患であり (Kuroda S, et al., *Neurol Med Chir (Tokyo)*.62:307-312, 2022)、前向き登録のみでは目標登録数に満た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新規入院し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病期第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** 研究実施期間: 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

**(5) 目標症例数と統計解析方法** 目標半球数は105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)。研究参加施設の募集と事前アンケート調査を参考に105半球を登録予定数と設定した。

主要及び副次評価項目について、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。

(倫理面への配慮)

本研究に携わる全ての関係者は、「ヘルシンキ宣言 (2013年10月修正)」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和4年3月10日一部改正)」を遵守して実施する。

## C. 研究結果

### (1) 登録状況

研究承認から登録締め切りまでに、10施設から、114半球が登録された。登録半球のうち、研究責任者 (または事務局) 仮判例による鈴木病期は、第6期が29半球 (25%)、第5期が85半球 (75%) であった。なお、前向き登録は22半球、後向き登録は92半球であった。

### (2) 病期進行半球の登録時臨床像

全114半球の登録時年齢は、中央値45歳 (range 6-74歳)、11半球が小児 (18歳未満) 103半球が成人例であった。男女比は1:2.3。登録半球の臨床病型は、TIA発症30半球 (26%)、脳梗塞発症32半球 (28%)、出血発症10半球 (9%)、無症候性29半球 (25%)、その他6半球、未登録7半球であった。

登録半球を有する症例の日常生活自立度は、自立 (mRS0-1) している症例が大部分であったが、介護を要する症例 (mRS4-5) も3症例あった。

### (3) 病期進行半球の臨床経過

現時点の追跡期間は、5年間 (予定観察期間終了) 24半球、4年間28半球、3年間31半球、

2年間 35 半球、1年間 42 半球である。観察期間中に、血行再建術が 27 半球に実施された。現時点での follow-up 期間中の主要エンドポイント到達 3 半球、副次エンドポイント到達 11 半球であった。

#### 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）を開始し、目標数を越える症例登録が得られた。観察期間の終了まで追跡情報の取得を継続していく。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文

- Honda T, Ito M, Uchino H, Sugiyama T, Fujimura M. *Moyamoya Syndrome Associated with Late-onset Idiopathic Aqueduct Stenosis Successfully Treated with Endoscopic Third Ventriculostomy*. NMC Case Rep J. 2024;11:13-18.
- Kurusu K, Ito M, Uchino H, Sugiyama T, Fujimura M. *Long-term Outcomes of Combined Revascularization Surgery for Moyamoya Disease in the Elderly: A Single Institute Experience*. Neurol Med Chir (Tokyo). 2024;64:108-115.
- Osanai T, Uchino H, Ito M, Fujimura M. *The efficacy of the mobile telemedicine system for digital subtraction angiography of moyamoya disease compare to picture archiving and communication system*. JMA J. 2024;7(2):282-285.
- Tashiro R, Anzawa R, Inoue T, Mikagi A, Ozaki D, Tominaga K, et al. *The prognostic values of plasma desmosines, crosslinking molecules of elastic fibers, in the disease progression of Moyamoya disease*. Bioorg Med Chem. 2024;100:117602.
- Shindo T, Ito M, Sugiyama T, Okuyama T, Kono M, Atsumi T, et al. *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. 2024;85(2):227-232.
- Yamasaki M, Ito M, Uchino H, Sugiyama T, Fujimura M. *Impact of intra-operative cortical indocyanine green extravasation on local vasogenic edema immediately after direct revascularization in an adult with Moyamoya disease: An illustrative case*. J Neurosurg Case Lessons. 2024;7(13):Case2465.
- Uchino H, Osanai T, Ito M, Kurisu K, Sugiyama T, Fujimura M. *Effective Smartphone Application Use for Postoperative Management of Moyamoya Disease*. Neurol Med Chir (Tokyo). 2024;64(7):272-277.
- Abumiya T, Fujimura M. *Moyamoya vasculopathy and moyamoya-related systemic vasculopathy: A review with histopathological and genetic viewpoints*. Stroke. 2024;55(6):1699-1706.
- Uchino H, Ito M, Fujima N, Tokairin K, Tatezawa R, Sugiyama T, et al. *Predictive value of the hemispheric magnetic resonance angiography score on the development of indirect pial synangiosis after combined revascularization surgery for adult moyamoya disease*. Acta Neurochir (Wien). 2024;166(1):181.
- Uchiyama S, Fujimura M. *Adult Moyamoya disease and moyamoya syndrome: what's new?* Cerebrovasc Dis Extra. 2024;14(1):86-94.
- Lin TC, Uchino H, Ito M, Yamaguchi S, Ishi Y, Fujimura M. *Moyamoya syndrome after proton beam therapy in a pediatric patient with a pineal germ cell tumor and a germline polymorphism in RNF213*. Childs Nerv Syst. 2024;40(11):3873-3878.
- Tokairin K, Ito M, Lee AG, Teo M, He S, Cheng MY, et al. *Genome-wide DNA Methylation Profiling Reveals Low Methylation Variability in Moyamoya Disease*. Transl Stroke Res. In press.
- Mizushima M, Ito M, Uchino H, Sugiyama T, Fujimura M. *Impact of RNF213 p.R4810K variant on Postoperative Temporal Muscle Swelling Used in*

*Encephalo-Myo-Synangiosis After Combined Revascularization for Moyamoya Disease*. Neurosurg Rev. 2024;48(1):15.

14. Kuroda S, Yamamoto S, Funaki T, Fujimura M, Kataoka H, Hishikawa T, et al. *Disease progression, TIA, and de novo parenchymal lesions in asymptomatic moyamoya disease: Result of 5-year interim analysis of AMORE study*. J Neurosurg. 2025;142:658-666.

15. Yamamoto T, Uchino H, Ito M, Sugiyama T, Fujimura M. *Systemic immune-inflammation index is associated with symptomatic cerebral hyperperfusion after revascularization surgery in moyamoya disease*. Neurol Med Chir (Tokyo). 2025;65:120-125.

16. Bang OY, Fujimura M. *Medical Management of Adult Moyamoya Disease: A Review and Relevant Cases with Ischemic Events*. J Stroke. 2025;27:08-1.

17. Fujimura M, Ito M, Uchino H, Kawabori M, Sugiyama T. *Efficacy and safety of combined revascularization surgery for Moyamoya disease: Standard procedure and peri-operative management*. Acta Neurochir Suppl. In press.

18. Uchino H, Ito M, Sugiyama T, Kurisu K, Fujima N, Fujimura M. *Association between RNF213 p.R4810K and progression of cerebral artery negative remodeling in moyamoya disease*. Neurol Med Chir (Tokyo). In press.

19. Ito M, Uchino H, Fujimura M. *Intraoperative Cortical Indocyanine Green Extravasation as a Predictor of Cerebral Hyperperfusion following Direct Revascularization for Moyamoya Disease- Impact of Prolonged Observations of ICG Videoangiography*. Cerebrovasc Dis. In press.

## 2. 学会発表

1. 藤村 幹. 高齢もやもや病に対する血行再建術：長期治療成績の検討. 第 37 回日本老年脳神経外科学会, 秩父(埼玉), 2024 年 4 月 14 日. 【シンポジウム (指定)】

2. 藤村 幹. 頭蓋内動脈狭窄の外科治療：もやもや病と類縁疾患を中心に. 第 44 回日本脳神経外科コンgres総会, 名古屋, 2024 年 5 月 12 日. 【共催セミナー】

3. 藤村 幹. もやもや病における過灌流症候群の予防と治療：現状と課題. 第 42 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD, 札幌, 2024 年 8 月 31 日. 【シンポジウム (指定)】

4. 藤村 幹. 成人もやもや病：診断・治療に関する最新知見. 第 10 回国際 Mt.磐梯神経科学シンポジウム, 東京, 2024 年 9 月 1 日. 【シンポジウム (指定)】

5. 藤村 幹. もやもや病の病態と外科治療に関する最近の知見：術後脳循環も含めて. 第 30 回東北脳 SPECT 研究会, 仙台, 2024 年 9 月 13 日. 【基調講演】

6. 藤村 幹. もやもや病に対する複合バイパス術の基本手技：確実性の探求とトラブルシューティング. 日本脳神経外科学会 第 83 回学術総会, 横浜, 2024 年 10 月 16 日. 【シンポジウム】

7. 藤村 幹. もやもや病に対する複合バイパス術：過灌流予防に主眼を置いた周術期管理プロトコール下の治療成績. Stroke2025 (第 54 回 脳卒中の外科学会), 大阪, 2025 年 3 月 6 日. 【シンポジウム】

8. 藤村 幹. もやもや病の診断と治療：50 年の歩み. Stroke2025 (第 54 回 脳卒中の外科学会), 大阪, 2025 年 3 月 8 日. 【シンポジウム (指定)】

9. Fujimura M. *Indication and microsurgical procedure of flow augmentation bypass for Moyamoya vasculopathy*. 1st Congress of Yasargil Microsurgery Academy, Istanbul (Turkey), June 5, 2024. 【Invited Symposium】

10. Fujimura M. *Impact of revascularization surgery for Moyamoya disease; Surgical procedure and recent clinical studies*. Fujita Health Univ Bantane Alumni Association Webinar, Nagoya (Web), July 7, 2024. 【Invited Symposium】

11. Fujimura M. *Current status of revascularization surgery for Moyamoya disease: Surgical procedure*

and recent clinical studies regarding RNF213 gene. The 17th Japan Korea Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke (JKJC2024), Seoul (Korea), September 5, 2024. 【Invited Symposium】

12. Fujimura M. Surgical management of Moyamoya vasculopathy. The 44th Annual Conference of Alexandria Neurosurgery Department (NeuroAlex 2024), El Alamein (Egypt), September 20, 2024. 【Invited Symposium】

13. Fujimura M. Impact of RNF213 susceptibility gene variant on the revascularization surgery for Moyamoya disease. The 44th Annual Conference of Alexandria Neurosurgery Department (NeuroAlex 2024), El Alamein (Egypt), September 20, 2024. 【Invited Symposium】

14. Fujimura M. Basic pathology of Moyamoya disease: Impact of RNF213 susceptibility gene. 17th Asian Australasian Congress of Neurological

Surgeons (AACNS 2024), Kaohsiung (Taiwan), November 9, 2024. 【Invited Symposium】

15. Fujimura M. Surgical management of Moyamoya disease: Standard procedure and tips for complication avoidance. 17th Asian Australasian Congress of Neurological Surgeons (AACNS 2024), Kaohsiung (Taiwan), November 10, 2024. 【Invited Symposium】

16. Fujimura M. Update of Moyamoya disease; Basic pathology, diagnosis, and management. The 14th Asian Congress of Neurological Surgeons, Cairo (Egypt), December 18, 2024. 【Invited Symposium】

#### F. 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