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—

AMORE Study Group

Concept of Prospective Multi-center Cohort Study on Prognosis of Asymptomatic Moyamoya Disease: Asymptomatic Moyamoya Registry (AMORE) Study

AMORE Study Group

Summary: We present the historical considerations on asymptomatic moyamoya disease and also introduce the concept of an on-going prospective multi-center cohort study on prognosis of asymptomatic moyamoya disease (Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE study). It is essential to clarify this issue and establish treatment strategies for patients with asymptomatic moyamoya disease in the very near future.

Key words:

- asymptomatic moyamoya disease
- AMORE study
- multi-center cohort study
- prognosis

Surg Cereb Stroke

(Jpn) 41: 235-239, 2013

はじめに

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の本態は、内頸動脈終末部に生じる進行性の狭窄病変である。同時にレンズ核線条体動脈などの穿通動脈が拡張して「もやもや血管」を形成する¹⁵⁾。正常の脳血流量が成人よりも高い小児では、主として一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA)あるいは脳梗塞で発症し、特に乳幼児では脳梗塞による予後不良例が目立つ。一方、成人ではこれらの脳虚血発作に加えて、もやもや血管など脆弱な血管への血行力学的ストレスによって脳内出血や脳室内出血などの頭蓋内出血をきたすことも多い¹⁰⁾。直接あるいは間接バイパス術に

代表される脳血行再建術は、脳循環動態を改善させて脳虚血発作を予防することで良好な長期予後を期待できる⁴⁻⁶⁾⁹⁾。直接バイパス術が成人もやもや病における頭蓋内出血の再発を予防できるかどうかは、まもなく Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial によって明らかにされる予定である¹²⁾。

しかしながら、過去にも指摘されているように、近年、数多く発見されるようになった無症候性もやもや病の疫学、臨床像、予後などに関する知見はきわめて限定されているのが現状である¹¹⁾。今回、われわれは厚生労働省のもやもや病研究班を母体として、「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

(Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE)」と題する多施設共同前向きコホート研究を開始したので、その概略をこれまでの経緯とともに報告する。

無症候性もやもや病に関する知見

脳虚血発作や頭蓋内出血を一度もきたしていない「無症候性」あるいは「未発症」のもやもや病は、もやもや病を有する患者の家族をスクリーニングした際に発見されるケースがほとんどであったため、以前、その頻度はきわめて低いと考えられてきた¹⁾²⁾。しかし、近年の非侵襲的画像診断法の発達と普及によって、潜在的にもやもや病を有する無症候例が以前考えられていた以上に数多く存在していることが次第に明らかになってきた。すなわち、本疾患全体に占める無症候例の頻度は、1994年の山田らによる全国調査では1.5%程度であったが¹⁷⁾、2008年のBabaらの北海道における悉皆調査では17.8%へと急激に増加している³⁾。両者の調査方法が異なることを差し引いても、この変化は顕著と言わざるを得ない。これまでの調査では、もやもや病の有病率は10万人あたり3.16-10.5人と推定されているが、その多くは症候性のもやもや病であり、無症候性もやもや病の有病率、罹病率は現時点ではまったく不明である³⁾¹⁶⁾。

また、無症候性もやもや病の予後に関しても不明な点が多い。難波ら(2003)は、10例の無症候性もやもや病を平均4.1年間、保存的に経過観察したところ、1例で病期の進行とともに脳梗塞をきたしたことを報告している¹⁴⁾。山田ら(2005)は、33例の無症候性もやもや病を経過観察したところ、4例でTIAが、2例で頭蓋内出血が原因と考えられる死亡が発生したと報告している¹⁷⁾。2007年、厚生労働省のもやもや病研究班によって、無症候性もやもや病を対象としたわが国初の全国調査の結果が公表された¹¹⁾。その報告によれば、40例の無症候性もやもや病が全国から登録された。その内訳は小児1例、成人39例であった。年齢は13-67歳(平均41.4歳)で男女比は2.1であり、通常成人もやもや病とは大きく変わらないことが判明した。また、画像上、①加齢に伴って病期が進行していること、②約20%の症例が脳梗塞を有していること、③約40%の症例がなんらかの脳循環障害を有していることが明らかとなった。

登録された無症候性もやもや病40例のうち、6例が浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術(superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis; STA-MCA anastomosis)を含む脳血管再建術を受けており、34例で保存的治療あるいは経過観察がなされていた。11例で抗けいれん剤、抗血小板剤などなんらかの薬物治療が実施されており、24例では薬物療法は実施されていなかった。

平均43.7カ月間、経過観察した結果、脳血管再建術を実施した6例では脳血管イベントは発生していなかった。これに対して、脳血管再建術を実施しなかった34例のうち7例で脳血管イベントが発生した。その内訳はTIAが3例、脳梗塞が1例、頭蓋内出血が3例であった。その結果、脳卒中発症率は年間3.2%、TIAおよび脳卒中中の発症率は年間5.7%であった。診断時のSPECT/PET所見と予後との間には一定の関連が認められ、確定診断時の脳SPECTあるいはPETにて脳灌流圧が低下している例では高率に脳虚血イベントを発生しやすいことが判明した¹¹⁾。画像所見を追跡すると、無症候のまま経過したその他の27例のうち3例で画像上の変化が生じていることも明らかとなった。その内訳は2例で病期の進行(そのうち1例では無症候性脳梗塞も出現)、1例で微小出血の発生であった¹¹⁾。

以上の結果から、無症候性もやもや病は決して長期間安定した病態ではなく、少なからぬ頻度で潜在的に病期が進行したり、微小出血や脳梗塞が発生するうちに、TIA、脳梗塞、頭蓋内出血などの脳血管イベントをきたす、いわば「発症準備段階」の病態であると認識すべきであると考えられた¹¹⁾。その後、研究班が作成したガイドラインにおいても、無症候例は脳血管イベントをきたす可能性を潜在的に有していると考え、保存的に経過観察する場合もMRI/MRAを用いた注意深い経過観察が長期にわたって必要であると結論した(グレードB)。また、高度の脳虚血を有する例や病期が進行する例では、十分なインフォームド・コンセントの上で脳血管再建術も考慮すべきであること(グレードC1)を推奨したが、その科学的根拠は強くなく、主治医の判断に委ねられているのが現状である⁸⁾。実際、無症候のままであったものの、病期が急速に進行して脳循環動態が悪化したため脳血管再建術が実施された2例が最近報告されている⁷⁾。

AMORE 研究について

上記の報告は無症候性もやもや病に焦点を当てた初めての多施設共同研究によるものではあったが、ごく少ない34例の自然経過に基づいた結果であったため、これらの結果をそのまま普遍化して治療指針を決定するのは困難であった。そこで、今回、われわれは新たな多施設前向きコホート研究「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(Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE)」を開始することとした。研究組織はTable 1のとおりである。以下に本研究のプロトコルの概略を呈示する。

1. 目的

無症候性ウィリス動脈輪閉塞症(もやもや病)の疫学・病

態・予後をこれまで以上に明らかとすることが本研究の目的である。

2. 対 象

2.1. 選択対象

以下のすべ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 20 歳以上 70 歳未満である患者
- (2) 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)とはじめて確定診断された患者
- (3) 確定診断までに一過性脳虚血発作(TIA), 脳梗塞, 頭蓋内出血(脳出血, 脳室内出血あるいはくも膜下出血)のエピソードを有していない患者(小児期に TIA を示唆するエピソードを有しているが, 医療機関で検査が実施されていない場合は本研究の対象とする)
- (4) 登録後は, なんらかの症状・所見などの変化がない限り, 経過観察を行う方針であると研究責任医師あるいは研究分担医師(以下, 研究担当医師)が判断した患者
- (5) 日常生活が自立している(modified Rankin scale 0-1)患者
- (6) 外来通院および経過観察が可能である患者
- (7) 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

2.2. 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) 成人以降, 確定診断までに明らかな TIA, 脳梗塞, 頭蓋内出血(脳出血, 脳室内出血あるいはくも膜下出血)のエピソードを有している患者
- (2) 類もやもや病である患者
- (3) 体内の金属などにより MRI の実施が困難である患者
- (4) 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
- (5) そのほか, 研究担当医師が不適格と判断した患者

3. 実施要項

3.1. 研究デザイン

多施設共同観察研究

3.2. 医師の研究参加

参加を意図する医師が所属する施設の倫理委員会の承認および施設長の許可を得る必要がある。

3.3. 経過観察

本研究期間中は, 十分な注意深い観察を行う。その際は, 保険診療内で実施し, 本研究による特別な検査などは実施しない。

Table 1 Investigator in AMORE Study

【主任研究者】

国立循環器病研究センター 理事長・総長 橋本信夫

【画像判定委員会】

岩手医科大学	小笠原邦昭
国立循環器病研究センター	飯原弘二
福井大学	菊田健一郎
富山大学	黒田 敏

【統計解析委員】

北海道大学高度先進医療支援センター 佐藤典宏

【研究参加施設と研究責任医師(研究分担医師)】

北海道大学	宝金清博 (中山若樹)
中村記念病院	中川原譲二 (大里俊明)
岩手医科大学	小笠原邦昭
東北大学	富永徳二 (藤村 幹)
東京大学	斉藤延人 (今井英明)
東京女子医科大学	岡田芳和
慶応義塾大学	鈴木則宏
東京歯科大学市川総合病院	野川 茂
東京医科歯科大学	成相 直
千葉県循環器病センター	小野純一 (町田利生)
北里大学	藤井清孝 (佐藤公俊)
名古屋市立大学	山田和雄 (片野広之)
富山大学	黒田 敏 (浜田秀雄)
福井大学	菊田健一郎 (磯崎 誠)
京都大学	宮本 享 (高木康志)
国立循環器病研究センター	飯原弘二 (森田健一)
大阪大学	北川一夫
岡山大学	伊達 勲 (菱川朋人)
長崎大学	永田 泉 (堀江信貴)

3.4. 内科治療

抗血小板剤, 抗てんかん剤は必須ではなく, そ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。高血圧, 糖尿病, 脂質代謝異常などの内科疾患があれば適切な治療を実施すべきである。

3.5. 外科治療

経過観察中に以下のイベントが発生した場合は, 研究担当医師は当該患者に対して外科治療を含め, 適切な治療を行う。その際は, 以下のガイドラインなどを参考にすること。ただし, 近い将来, 他の大規模臨床試験にて脳血行再建術の有効性が証明されれば, これらの症例に対する脳血行再建術の適応を再検討してプロトコルの改訂を検討するものとする。

〈イベント〉

- ①すべての脳梗塞および頭蓋内出血
- ② TIA
- ③無症候性脳梗塞の出現
- ④病期の進行(MRA で不確かな場合は DSA を実施して

Table 2 Study Protocol in AMORE Study

	登録時	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
基本情報	○					
採血データ	○					
血圧	○	○	○	○	○	○
MRI/MRA	○	○	○	○	○	○
DSA	△					
脳血流検査	○					
転帰		○	○	○	○	○

確認する)

⑤無症候性出血病変の出現

4. 研究期間

平成 24 年 1 月 1 日～平成 31 年 12 月 31 日

登録期間：3 年(登録締切：平成 26 年 12 月 31 日)

観察期間：5 年

5. 観察項目とスケジュール (Table 2)

5.1. 登録時

5.1.1 基本情報

- 登録日
- 施設名
- 担当医氏名
- 年齢, 性別
- 確定診断のきっかけ
- 既往症
- ウィリス動脈輪閉塞症(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

5.1.2 採血データ

5.1.3 血圧

5.1.4 放射線学的データ

- ・脳 MR (1.5 テスラ以上の臨床用 MR 装置にて撮像)
 - T2 強調画像, T2* 強調画像, FLAIR
 - MRA (3D-TOF 法)
- ・脳血管撮影
 - MRA で確定診断が可能な場合は必須ではないが, 不確実な場合には診断基準にしたがって実施すべきである。
- ・脳血流検査
 - ^{123}I -IMP SPECT, cold Xe CT を使用する場合, 安静時, acetazolamide 負荷時の脳血流量を定

量的に測定する (ARG 法など)

- ^{15}O gas あるいは H_2^{15}O PET を使用する場合, 安静時の脳血流量, 脳血液量, 脳酸素摂取率, 脳酸素抽出率を定量的に測定する。
- いずれの検査データにも MCA 領域に ROI を設けて定量値を測定した画像を添付する。

5.2. 追跡調査時 (12 カ月ごと)

5.2.1 転帰：脳血管イベント発生の有無

5.2.2 血圧

5.2.3 放射線学的データ

- ・脳 MR (1.5 テスラ以上の臨床用 MR 装置にて撮像)
 - T2 強調画像, T2* 強調画像, FLAIR
 - MRA (3D-TOF 法)

6. 評価項目 (エンドポイント)

6.1. 主要評価項目

すべての脳梗塞および頭蓋内出血の 5 年間の発生割合
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」と診断する。

6.2. 副次的評価項目

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) 追跡期間中の, すべての脳梗塞および頭蓋内出血および上記①～④の更なる発生割合

ま と め

以上, 今回新たに計画された成人の無症候性もやもや病を対象とした AMORE 研究が開始されるまでの経緯とそ

の概略を紹介した。過去の研究に基づいて試算した結果、本研究では3年間に200例の無症候性もやもや病を登録して5年間、経過観察する予定である。登録症例の動向によっては経過観察期間が変更される可能性もあるが、今後8年間の研究期間中には担当医師の異動、症例の脱落などが発生することも十分に考えられ、構成メンバーは本研究がけっして容易なものとは考えていない。しかしながら、長年、もやもや病の研究分野で世界をリードしてきたわが国が本研究を通して無症候性もやもや病の予後を明らかにして、将来、科学的根拠に基づいた治療指針の策定を進めるのは当然の責務であると考えている。脳卒中の外科に関わる数多くの先生方が本研究にご理解を示し、ご協力いただけることを切に期待している。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業の支援を受けて実施されている。

文 献

- 1) Akasaki T, Kagiya S, Omae T, *et al*: Asymptomatic moyamoya disease associated with coronary and renal artery stenoses—a case report. *Jpn Circ J* 62: 136–138, 1998
- 2) 青木友浩, 斉木雅章, 石崎竜司, ほか: 成人無症候性もやもや病の1例. 脳外速報 14: 597–602, 2004
- 3) Baba T, Houkin K, Kuroda S: Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 900–904, 2008
- 4) Houkin K, Kamiyama H, Takahashi A, *et al*: Combined revascularization surgery for childhood moyamoya disease: STA-MCA and encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis. *Childs Nerv Syst* 13: 24–29, 1997
- 5) Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, *et al*: Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke* 28: 1170–1173, 1997
- 6) Karasawa J, Touho H, Ohnishi H, *et al*: Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. *J Neurosurg* 77: 84–89, 1992
- 7) 川合かがり, 黒田 敏, 川堀真人, ほか: 病期が進行した無症候成人もやもや病に対する脳血行再建術: 2例報告. 脳神経外科 38: 825–830, 2010
- 8) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服事業「ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班」: もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科 37: 321–327, 2009
- 9) Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, *et al*: Novel bypass surgery for moyamoya disease using pericranial flap: its impacts on cerebral hemodynamics and long-term outcome. *Neurosurgery* 66: 1093–1101; discussion 1101, 2010
- 10) Kuroda S, Houkin K: Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 7: 1056–1066, 2008
- 11) Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, *et al*: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. *Stroke* 38: 1430–1435, 2007
- 12) Miyamoto S: Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset—the Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 218–219, 2004
- 13) Miyamoto S, Akiyama Y, Nagata I, *et al*: Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 5: e5, 1998
- 14) 難波理奈, 黒田 敏, 竹田 誠, ほか: 成人無症候性もやもや病の臨床像と予後. 脳神経外科 31: 1291–1295, 2003
- 15) Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular “moyamoya” disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 20: 288–299, 1969
- 16) Wakai K, Tamakoshi A, Ikezaki K, *et al*: Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2: S1–5, 1997
- 17) 山田 勝: 無症候性もやもや病の臨床像と予後—全国アンケート調査の結果をもとに. 脳神経外科 33: 337–342, 2005