

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10322

研究課題名(和文)"主幹動脈収縮説"を基盤としたもやもや病早期診断/重症化予測法の確立

研究課題名(英文)Early diagnosis and improvemnet of severe moyamoya disease patient outcime

研究代表者

森岡 基浩 (Morioka, Motohiro)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：20295140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：もやもや病患者にCUBE/CISS画像の撮影を行い血管が狭窄し血管の壁自体には肥厚が少ない事が明らかとなった。バイパス前後の内頸動脈、中大脳動脈の外径のサイズを検討したところ、術後有意差をもって外径が縮小(収縮)していることが明らかになった。これらの結果はもやもや病は血管の壁自体の肥厚よりも血管の収縮性変化が病態の主体である事を支持するものと考えられる。更にDSAを詳細に検討したところ中大脳動脈末梢部でも高頻度に部分的な狭窄が見られる事が明らかになった。今回の研究では経過中に脳梗塞/TIAを発症した症例がほとんど見られず詳細な検討までは至らなかった。今後は更に本研究を継続して行く必要がある。

研究成果の概要(英文)：The special MRI Imaging of CUBE image and CISS image of moyamoya disease patients have provided important informations; Cube image, which clearly showed the thickness of arterial wall, showed no thickening change in moyamoya disease patients. Furthermore, we compared the outer diameters of Internal cerebral artery (ICA) and middle cerebral artery (MCA) after- and pre- bypass surgery (STA-MCA anastomosis). The diameters of both arteries obviously decreased after bypass. These data supported our hypothesis of "constrictive remodeling" of moyamoya disease artery. Detailed observation of DSA, showed the stenotic change of peripheral arteries of MCA, which suggested the constriction of arteries might occur even at peripheral branches in moyamoya disease patients. Although, no registered patient show the stenotic change at posterior cerebral artery, which might induce severe cerebral infarction, we plan to continue this registration study and careful observation.

研究分野：脳神経外科

キーワード：もやもや病 MRI arterial stenosis cerebral infarction

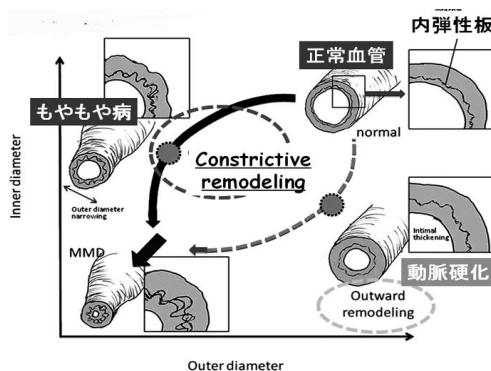
1. 研究開始当初の背景

もやもや病は、1)頭蓋内の両側内頸動脈の終末部に慢性進行性の狭窄、2)周囲に側副血行路として新生血管網を生じる疾患である。本疾患は若年者梗塞や中年以降の脳出血の原因となっており重篤な障害を残す例も多く存在する。

治療法については多くの研究がなされ、バイパス手術の手術法はほぼ確立されつつあるが、1)無症候性の患者に対する手術の時期・適応/その手術方法、2)脳出血の予防効果、については明らかではない。

最も重要な点は本疾患の血管の狭窄・閉塞の病態・原因が現在でも全く不明であることである。

MRI-CISS 画像を用い内頸動脈(IC)、中大脳動脈(MCA)などの血管外径の評価を行ったところ、もやもや病患者の病早期からすでにこれらの血管外径が狭窄していることが明らかになった。これらのことから我々もやもや病の血管病理の進行に新たな仮説を提唱した。すなわち動脈の収縮性変化：Constrictive Remodeling が発症の初期段階で起こり (図-1)、これが病態の基本を成すものであるというものであり、この収縮のメカニズムの解明が病態解明の本質と考えられた。



(図-1)

2. 研究の目的

(1) 我々の報告した内頸・中大脳動脈の早期狭窄性変化は“正確”かつ“早期”の診断に有用か検証する。

多施設で放射線科医と脳神経外科医の協力

により多くの症例で正確性の高い検討、追跡調査を行う。(図-2 1)

(2) MRI 撮影条件を確立すればPCAの狭窄性病変を早期に検出することが可能であるか？多くの新規患者登録・経過追跡により実証する。(図-2 2)

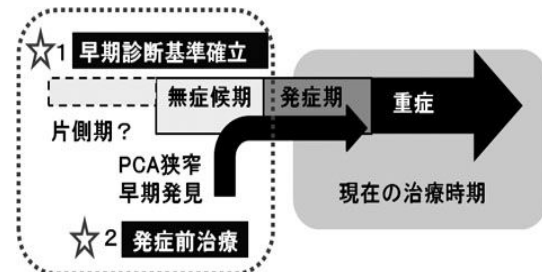


図-2

(3) 悉皆性、正確性、緻密性を持った広汎な地域の患者調査を可能とするデータベースを構築する。研究代表者が既に構築している“熊本データベース”に福岡県筑後地区を追加し熊本大学・久留米大学両大学の共同により画像検査・追跡調査を行う。

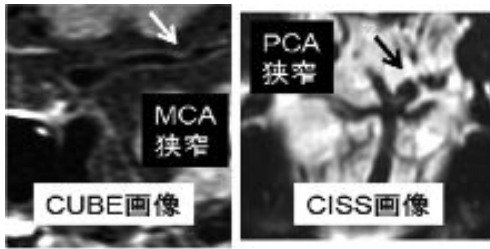
(4) 新規データベースに登録されたもやもや病患者の詳細な臨床データ・遺伝子サンプルを同意の上取得し、内弾性板、血管収縮等に関わる責任因子を臨床的・分子生物学的に検討する。

3. 研究の方法

(1) 福岡県南部(筑後地方中心医療圏人口100万)及び熊本県(人口180万)における詳細な臨床データを有するもやもや病登録データベースシステムを構築する。同意が得られれば遺伝子サンプルも収集する。

更にこれらの患者のMRI撮影を熊本県では熊本大学付属病院にて、筑後地区では久留米大学付属病院にて、同一MRI機種、同一条件で撮影を1年に一回定期的に行う。

(2) 血管内腔評価：angiography (DSA)画像を基本とし内腔の比で評価する。(PCAは脳底動脈との比)方針とするがCUBE画像(図-3)との比較も行う。Angiography 施行前後一カ月の間に両大学のどちらかのMRIを撮像する。



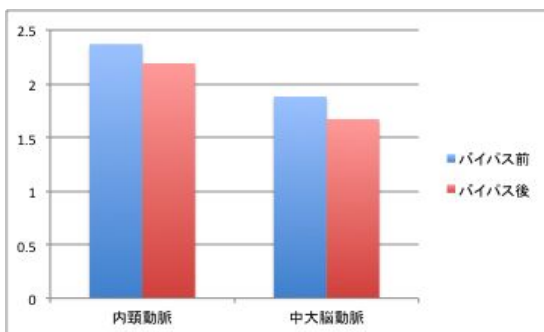
(図-3)

(3) もやもや病の長期的な転帰、手術方法の解析を引き続き継続して行っていく。

4. 研究成果

福岡県南部(筑後地方中心医療圏人口100万)及び熊本県(人口180万)における詳細な臨床データを有するもやもや病登録データベースシステムについては熊本大学、久留米大学ともに学内の倫理委員会に申請後承認され研究者間の連絡も可能となっている。また放射線科医師とも協議の上 CUBE 画像 / CISS 画像の撮影を行う事とし血管外腔が狭窄し血管の壁自体には狭窄病変が少ない事が明らかとなった。

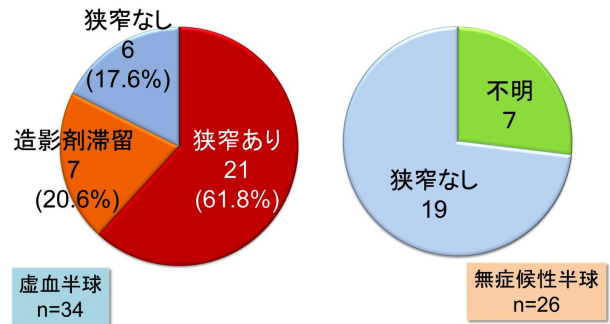
更に STA-MCA バイパスを施行した患者さんのバイパス前後の内頸動脈、中大脳動脈の外径のサイズを検討したところ、術後6ヶ月以内の間に有意差をもって動脈の外径が縮小(収縮)していることが明らかになった。(n=10, 図-4)



(図-4)

これらの結果はもやもや病は血管の壁自体の肥厚よりも血管の収縮性変化が病態の主体である事を支持するものと考えられる。更に DSA を詳細に検討したところもやもや

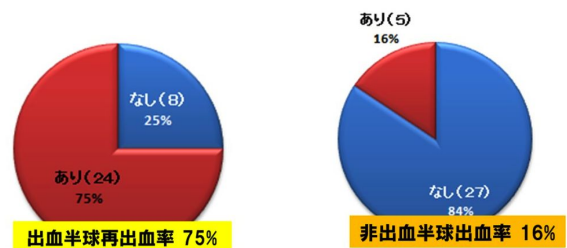
病患者では中大脳動脈 M1 部以外にも末梢部でも高頻度に部分的な狭窄が見られる事が明らかになった。(図-5)



(図-5)

今回の研究では経過中に後大脳動脈の狭窄が進行した症例において脳梗塞が発症したり TIA が発生しやすくなる可能性を考慮し慎重に追跡を行っていたが残念ながらそういった症例の発生が見られなかった。今後は更に本研究を継続していく必要がある。

データベースの構築に当たりこれらの地区でもやもや病の長期予後についての検討も行った。脳出血発症後20年以上の経過を観察できた32例をそれぞれ出血半球と非出血半球で分けて解析したところ20年間の間に出血半球では75%に再出血が発生していたが非出血半球ではわずか16%に再出血が見られる程度であった(図-6)。このことは私達が以前報告していた Ant.Chor.A / P-COM 穿通枝の拡張が出血に関与している、などの半球毎の血管の性状などに起因しているものと考えられた。即ち出血半球では特に予防法を考慮するには出血した半球にはまず優先的に考慮すべきであると考えられた。



(図-6)

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

Ohkura A, Negoto T, Aoki T, Noguchi K, Okamoto Y, Komatani H, Kawano T, Mukasa A, Morioka M: Stenotic changes of the posterior cerebral artery is a major contributing factor for cerebral infarction in moyamoya disease, Surgical Neurosurgery International, 査読有、2018、Inpress

Orito K, Hirohata M, Nakamura Y, Yamamoto M, Takeshige N, Aoki T, Hattori G, Sakata K, Takeuchi Y, Uzu H, Takasu O, Abe T, Uchiyama Y, Morioka M: Predictive value of leakage signs for pure brain contusional hematoma expansion, Journal of Neurotrauma, 査読有、Vol.35、No.5、2018、pp. 760-766、DOI: 10.1089/neu.2017.5247

Negoto T, Terachi S, Baba Y, Yamashita S, Kuramoto T, Morioka M: Symptomatic brainstem cavernoma of elderly patients: Timing and strategy of surgical treatment. Two case reports and review of the literature, World Neurosurgery, 査読有、Vol.111、2018、pp.227-234、DOI: 10.1016/j.wneu.2017.12.111

森岡基浩、青木孝親、宮城尚久: 高齢者脳梗塞の現状と治療、Geriatric Neurosurgery, 査読有、Vol.30、2018、pp.35-39

Komatani H, Okamoto Y, Aoki T, Noguchi K, Morioka M: Long-term prognosis after extracranial-intracranial bypass surgery for symptomatic cerebrovascular occlusive disease, Kurume Medical Journal, 査読有、Vol.64、No.1・2、2017、pp. 1-4
DOI:10.2739/kurumemedj.MS6400016.

Noguchi K, Aoki T, Sakamoto R, Orito K, Takeuchi Y, Hirohata M, Morioka M: Bilateral internal carotid artery

aneurysms at the subpetrosal portion with unilateral lower cranial nerve palsies: Review and consideration of surgical strategy, J Stroke Cerebrovasc Dis, 査読有、Vol.26、No.4、2017、pp. e55-e59、DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.033.

Aoki T, Hirohata M, Noguchi K, Komaki S, Orito K, Morioka M: Comparative outcome analysis of anterior choroidal artery aneurysms treated with endovascular coiling or surgical clipping, Surg Neurol Int., 査読有、Vol.7、No. suppl 18、2016、pp. S504-S509、DOI: 10.4103/2152-7806.187492.

Orito K, Hirohata M, Nakamura Y, Takeshige N, Aoki T, Hattori G, Sakata K, Abe T, Uchiyama Y, Sakamoto T, Morioka M: Leakage sign for primary intracerebral hemorrhage A novel predictor of hematoma growth, Stroke, 査読有、Vol.47、No. 4、2016、pp. 958-963、DOI:10.1161/STROKEAHA.115.011578

Nakamura Y, Sugita Y, Nakashima S, Okada Y, Yoshitomi M, Kimura Y, Miyoshi H, Morioka M, Ohshima K: Alternatively activated macrophages play an important role in vascular remodeling and hemorrhaging in patients with brain arteriovenous malformation, J. Stroke Cerebrovasc. Dis, 査読有、Vol.25、No. 3、2016、pp. 600-609、DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.034

[学会発表](計 11 件)

森岡基浩: 高齢者脳血管障害治療における Frailty Indexの提言、第30回日本老年脳神経外科学会(東京)、2017

森岡基浩: 重症頭蓋内圧亢進に対する新たなバルビツレート治療: Step down Infusion

法の安全性と治療効果の検討(シンポジウム)
第23回日本脳神経モニタリング学会(東京)、
2017

Morioka M, Orito K, Hirohata M, Aoki T :
Leakage sign-a novel predictor for
hemorrhage growth of primary intracerebral
hemorrhage, 26th European Stroke
Conference (Berlin) (国際学会)、2017

Morioka M : Women neurosurgeons in a
stroke care unit (Symposium)、The 8th
Congress of International Society for
Gender Medicine (Sendai) (国際学会)、2017

Morioka M : Direct clipping technique of
IC-large/giant aneurysm(招待講演) The 7th
Japan-India Neurosurgical Conference (大
阪)(国際学会) 2016

Sakata K, Ono T, Koga N, Takeshige N,
Rikimaru H, Umeno H, Kiyokawa K, Morioka
M : Advantage of extended craniofacial
resection for advanced malignant tumors of
the nasal cavity and paranasal sinuses:
Long-term outcome and surgical management,
7th International Congress of the World
Federation of Skull Base Societies (大阪)
(国際学会) 2016

Noguchi K, Aoki T, Sakamoto R, Orito K,
Takeuchi Y, Hirohata M, Morioka M : Novel
indirect revascularization technique with
preservation of temporal muscle function
for moyamoya disease、14th Young-Honam and
Kyushu Neurosurgical Joint Meeting (福岡)
(国際学会) 2016

音琴哲也、寺地昭太、野口 慶、山本真文、
中村普彦、折戸公彦、坂田清彦、青木孝親、
広畑 優、森岡基浩 : 被殻出血に対する内視
鏡下血腫除去術と開頭血腫除去術の比較検討、
第41回日本脳卒中学会総会(札幌) 2016

折戸公彦、山本真文、中村普彦、広畑 優、
安陪等思、森岡基浩 : 外傷性頭蓋内出血増大
予測因子としての造影CTを用いた造影剤漏出

徴候 “Leakage sign” の有用性、第75回日本
脳神経外科学会総会(福岡) 2016

Morioka M : Constrictive remodeling;
Nobel pathophysiological hypothesis of
Moyamoya disease、14th Asian Australasian
Congress of Neurological Surgeons (Jeju)
(国際学会)、2015

Noguchi K, Yoshitake H, Aoki T, Morioka
M : New indirect revascularization
technique with preservation of temporal
muscle function for Moyamoya disease、14th
Asian Australasian Congress of
Neurological Surgeons (Jeju) (国際学会)、
2015

〔図書〕(計 3 件)

森岡基浩、広畑 優、青木孝親、折戸公彦 :
真興交易、虚血性中枢神経障害の基礎と臨床、
2016、129-148

森岡基浩 : メジカルビュー社、脳神経外科
M&Mカンファランス、2016、87-91

森岡基浩 : メジカルビュー社、脳神経外科
M&Mカンファランス、2016、225-228

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況(計 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森岡 基浩 (MORIOKA, Motohiro)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号： 20295140

(2) 研究分担者

賀末 泰之 (KAKU, Yasuyuki)
熊本大学・医学部附属病院・助教
研究者番号： 20626882

広畑 優 (HIROHATA, Masaru)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号： 40218863

平井 俊範 (HIRAI, Toshinori)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号： 40274724

河野 隆幸 (KAWANO, Takayuki)
熊本大学・生命科学研究部・助教
研究者番号： 50448536

青木 孝親 (AOKI, Takachika)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号： 70330842

安陪 等思 (ABE, Toshi)
久留米大学・医学部・教授
研究者番号： 90167940