

19980856

厚生省特定疾患

ウィリス動脈輪閉塞症調査研究分科会

The Research Committee on Spontaneous Occlusion
of the Circle of Willis (Moyamoya Disease)
of
the Ministry of Health and Welfare, Japan

平成10年度研究報告書

Annual Report 1998

平成11年（1999年）3月

分科会長 福内靖男

慶應義塾大学医学部神経内科

厚生省特定疾患

ウィリス動脈輪閉塞症調査研究分科会

The Research Committee on Spontaneous Occlusion
of the Circle of Willis (Moyamoya Disease)
of
the Ministry of Health and Welfare, Japan

平成10年度研究報告書

Annual Report 1998

平成11年（1999年）3月

分科会長 福内靖男

慶應義塾大学医学部神経内科

目 次

班長総括研究報告	1
班長 福内 靖男	
班長総合研究報告	5
班長 福内 靖男	
1. 1998 年度ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計	11
慶應義塾大学医学部 神経内科 福内 靖男, 小原 克之, 野川 茂, 渡邊 茂, 山口 啓二, 傳法 倫久	
2. 小児もやもや病の術後長期成績	15
北海道大学 脳神経外科 黒田 敏, 宝金 清博	
3. 小児モヤモヤ病患者に対する EDAS の効果 —長期 Wechsler 知能テスト値を用いた検討—	18
東京医科歯科大学 脳神経外科 松島 善治, 青柳 傑, 成相 直	
4. 小児もやもや病患者の知能と頭部 MRI 所見の検討	24
東京女子医科大学 小児科 大澤真木子, 今泉 友一, 今泉千津子	
5. 広範な脳梗塞を有するモヤモヤ病患者の運動機能評価 —PET と TMS を用いて—	27
東京医科歯科大学 脳神経外科, 東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設 成相 直, 松島 善治, 横田 隆徳, 千田 道雄	
6. モヤモヤ病における脳虚血の ¹ H-MRS による推定—PET との対比	31
九州大学脳神経病研究施設外科 福井 仁士, 三原 太, 松島 俊夫	
7. 神経線維腫症(NF-I)に伴うモヤモヤ症候群の一例	37
東京女子医科大学 小児科 大澤真木子, 日野なおみ, 斎藤加代子, 白川 清吾, 林 北見, 坂内 優子, 勝盛 宏, 小野 由子, 竹下 幹彦	
8. Microsatellite 解析によるモヤモヤ病原因遺伝子のポジショナルクローニング 第 17 番染色体における連鎖解析	40
北海道大学 脳神経外科 ¹⁾ , 九州大学脳神経病研究施設 脳神経外科 ²⁾ 山内 亨 ¹⁾ , 多田 光宏 ¹⁾ , 宝金 清博 ¹⁾ , 黒田 敏 ¹⁾ , 福井 仁士 ²⁾	

9. 家族性モヤモヤ病原因遺伝子のポジショナルクローニング	43
東北大学 脳神経外科	
吉本 高志, 池田 秀敏	
10. もやもや病の病因における TGF- β 1 関与の可能性の検討	46
京都大学 脳神経外科	
橋本 信夫, 北条 雅人, 宮本 享	
11. モヤモヤ病患者由来培養血管平滑筋細胞の炎症性 cytokine に対する反応性異常	48
東京医科歯科大学 脳神経外科 ¹⁾ ,	
東京都老人総合研究所 細胞生物部門 ²⁾	
松島 善治 ¹⁾ , 青柳 傑 ¹⁾ , 山本 満里 ²⁾ , 深井 直実 ²⁾ ,	
山本 清高 ²⁾	
12. 特発性ウィリス動脈輪閉塞症における thrombomodulin 遺伝子異常の検索	52
慶應義塾大学 病理 ¹⁾ , 同 微生物 ²⁾ , 同 脳神経外科 ³⁾	
池田 栄二 ¹⁾ , 加藤 真吾 ²⁾ , 吉田 一成 ³⁾	
13. 翼口蓋神経節由来 NOS 含有副交感神経慢性両側切断の局所脳血流に及ぼす影響	55
慶應義塾大学 神経内科	
福内 靖男, 田中耕太郎, 野川 茂, 永田栄一郎,	
鈴木 重明, 傳法 倫久	
最新の診断, 治療の手引き	61
調査カード記載要項及び調査カード	69
重症度基準	77
平成 10 年度活動状況	78
研究成果の刊行に関する一覧表	81
構成員名簿	89

班長総括研究報告

班長 福内靖男

平成 10 年度における研究目標

平成 10 年度は、以下の 3 点に重点をおいて研究を進めた。

- 1) 遺伝子解析: 本疾患の病因に関して、家族例患者白血球 DNA を用いて連鎖解析を進め、原因遺伝子を確定する。特に、昨年度までに連鎖が確認された第 3, 17 番染色体に関して、positional cloning に向けて locus を絞り込む。
- 2) 実験的検討: 本疾患の病態に関して、各種サイトカイン、栄養因子、ニューロトランスミッターなどの分子生物学的な面から、培養細胞あるいは動物を用いて研究を行う。
- 3) 臨床的検討: 研究成果の評価、治療効果の判定、給付内容の評価の資料となりうる重症度基準を作成する。また、本疾患の外科的治療後の長期予後の評価を行う。さらに、脳循環代謝学的な面から本疾患の病態を検討する。

研究概要および成果

1) 遺伝子解析

ウイリス動脈輪閉塞症では約 10% に家族内発症が認められ、これまでの HLA typing などの遺伝子解析の結果から多因子遺伝形式をとることが推測されている。本研究班では、本疾患との合併が報告され、遺伝子座が同定されているいくつかの疾患を手掛かりに連鎖解析を進めてきた。

その中で神経線維腫症 neurofibromatosis type 1 (NF-1) すなわち von Recklinghausen 病では、時にもやもや血管が出現することが知られているが、大澤真木子らによれば、NF-1 で脳血管障害を合併した患者の臨床像は本疾患と類似しているという¹⁾。NF-1 では、癌遺伝子のひとつである Ras の抑制を司る GTPase activating protein (GAP) の構造遺伝子の異常が報告されており、このために血管の過剰な増殖が生じる

可能性も考えられる。この NF-1 遺伝子は第 17 番染色体 centromere 近傍 (17q11.2) に存在するが、宝金清博らは本症 24 家系の白血球 DNA を用いて同 locus の microsatellite 解析を行った。その結果、17q24 近傍の marker で lod score 3.11 が得られ、本疾患との連鎖が示唆された。

また、この解析とは別に吉本高志らは、昨年度までに 1 以上の lod score が得られた第 3, 10, 12, 13 染色体の計 24 locus に関し、家系数を 13 に増やし連鎖解析を行ったところ、3p24.2-p26 において NPL score 3.46 (lod score 4.705) と有意な値を得た。この結果は、本疾患においてある遺伝子との連鎖を初めて明らかにしたものであり、近くこの結果は専門誌に掲載の予定である²⁾。同 locus には本疾患との合併が報告されている Fanconi anemia, von Hippel-Lindau syndrome などの遺伝子座などが存在し、興味深い結果と考えられる (表 1)。

2) 実験的検討

本症に特徴的な病理学的所見として、脳内主幹動脈の内膜肥厚による閉塞および豊富な血管新生が挙げられるが、近年 bFGF などの栄養因子がこれらの現象に関与していることが明らかにされた。橋本信夫ら³⁾は、本症患者の浅側頭動脈より採取した培養血管平滑筋細胞について、血管新生を促すとされる TGF- β 1 遺伝子の発現を RT-PCR を用いて検討した。その結果、TGF- β 1 mRNA の発現は、動脈硬化性疾患患者に比し本症患者で有意に増加していた。また、ELISA で測定した血清中 TGF- β 1 濃度は、健康人に比し本症患者で有意に増加していた。この結果は、本症における内膜肥厚、血管新生に TGF- β 1 が関与している可能性を示唆するものである。

また、松島善治ら⁴⁾は、同じく本症患者由来の培養血管平滑筋細胞を用い、各種サイトカインによる増殖と遊反反応性について検討した。その結果、対照平滑筋細胞では IL-1 β により増殖、遊走反反応性ともに刺激されるのに対し、本症平滑筋細胞ではいずれも抑制されることが明らかにされた。さらに、IL-1 は一酸化窒素 (NO) の

表 1. 遺伝子連鎖解析結果

染色体 (locus)	第3番染色体短腕 (3p26-p24.2)	第17番染色体長腕 (17q24)
	NPL score 3.46 (Lod score 4.705)	Lod score 3.11
近接するlocus に存在する 遺伝性疾患	Fanconi anemia (3pter-p24.2) von Hippel-Lindau syndrome (3p26-p25) Marfan syndrome 2 (3p25-p24.2)	Neurofibromatosis-1 (17q11.2) Glycogen storage disease Ia (17q21) Ehlers-Danlos type VIIA1 (17q21.31)

産生を刺激することから、IL-1 による NO 産生能を比較したが、両者には差が認められず、IL-1 β による増殖、遊走反応性の違いは NO 産生とは無関係であることが示唆された。

本症内頸動脈終末部の閉塞性血管病変は血栓の器質化像を呈し、本症の発現機序として血栓形成が示唆されている。池田栄二らは、血管内皮細胞上に発現する抗血栓因子である thrombomodulin の遺伝子異常の有無につき検討した。しかし、本症家族例患者 6 例において、これまでに報告のある coding region 3 カ所の point mutation は認められなかった。

福内靖男らは、本症で狭窄を来すウリス動脈輪前半部に特徴的な頭蓋外神経節由来 NO 合成酵素 (NOS) 陽性血管周囲神経に注目し、幼若ラットにおいて同神経を両側切断し、3 ヶ月後ウリス動脈輪血管径および局所脳血流に変化が認められるかどうかを調べた。しかし、同神経の両側慢性切断は、安静時ウリス動脈輪血管径および局所脳血流に影響を及ぼさなかった。

3) 臨床的検討

本年度は当研究班において、本症の重症度基準を作成した。重症度は主にこれまで用いられてきた ADL 分類を踏襲し、これをもとに Grade 1-5 の 5 段階に分けた。しかし、一過性脳虚血発作 (TIA)、痙攣を認める者については、ADL に支障がなくとも Grade 2 に分類されるものとした。また、小児においては知能障害の程度も併せて評価することとした。今後、この基準が十分実用に耐え、かつ有用なものであるかどうかを、実際に個々の症例に当てはめて検討してゆく必要がある。

事務局では、昨年まで行ってきた本症患者の新規登録および登録患者の追跡調査を本年度も継続して行った。新規患者 60 例 (確診例 53 例、疑診例 7 例) を加え、本症登録患者総数は合計 1084 例となった。このう

ち確診例は 1008 例、疑診例は 76 例であり、男女比は 1:1.79 であった。確診例 1008 例のうちその後の追跡調査がなされており、かつ今回作成した重症度基準の評価が可能であったものは 344 例であった。その登録初年度について、重症度基準と鈴木の 6 期相分類によるアンギオ所見進行度との関係を調べた。その結果、片側がアンギオ所見上 3 期以上になると重症度基準での重症例が急激に増加し、両者に相関は認められないことが判明した。また、手術群 (n=273) と非手術群 (n=71) で重症度の経時的変化に違いがあるかどうかを検討したところ、有意に手術群で改善例が多かった。

本疾患に対する外科的治療後の長期知能予後に関しては、未だ完全には明らかになっていない。黒田 敏らは、発症早期の小児期に血行再建術を施行され、脳梗塞を合併しなかった症例では、学歴が高く、様々な職種に就くのが可能であったのに対し、発症より 10 年以上以降に手術をした症例では、就労不能または単純作業従事者が多かったと報告した。松島善治らは、客観的指標である Wechsler 知能テストを用い、発症後 10 年以上経過した非手術例 21 例と間接的血管吻合術を施行した 21 例を比較した。その結果、有意に手術例における知能低下が少なく、間接的血管再建術が長期知能予後に関して有効であると考えられた。また、大澤真木子らは、この Wechsler 知能テストと頭部 MRI 所見との関連を検討したところ、多発性脳梗塞あるいは大脳萎縮の認められる群では、MRI 所見が正常な群に比し、有意に知能が低下していたとした。

また、本疾患の外科的治療における問題点として、従来の直接および間接血行再建術のみでは、下肢脱力などの前大脳動脈系の虚血症状が残る症例が存在することが問題となっている。宝金清博らは、STA-MCA bypass + EDAMS に加え medial frontal STA-ACA

bypass + EGASを行う“pan direct & indirect bypass 法”により、前大脳動脈系を含めた良好な血流改善が得られたと報告した。今後も、この様な手術法の工夫が重要となるであろう。

さらに、今回新たな検査手段を用いて、本疾患の病態を明らかにしようとする試みがなされた。松島善治らは、広範な脳梗塞を有しながら比較的良好な運動機能を維持している症例に関し、ポジトロン・エミッション・トモグラフィー (PET) での運動賦活と経頭蓋磁気刺激 (TMS) を組み合わせた運動機能評価を行った。その結果、これらの症例では一次運動領の血流および機能が保たれていることが明らかになった。また、福井仁士らは、PET および磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) を用い、本症患者の脳虚血パラメーターの検討を行った。それによると、前頭葉では脳血管反応性と共に MRS による LAC (choline, creatinine, NAA, lactate の総和に占める lactate の割合) が有意に低下していた。本法は鋭敏に、かつ短時間で非侵襲的に前頭葉虚血を検出できるため、血管反応性と並んでバイパス手術適応の指標となる可能性が示唆された。

残された課題と目標

家族歴を有する本症患者の遺伝子連鎖解析に関しては、今回第3番染色体および第17番染色体において有望な locus が発見された。今後はさらに絞り込まれた locus について positional cloning を行ない、原因遺伝子の機能、病因との関連を検討してゆく。また、得られた結果を糸口にして、非遺伝性的な本疾患や片側例 (類もやもや病) の病因の解明を行ってゆく。ところで、この様な遺伝子解析を行うに当たっては、症例の蓄積が重要であることはいままでもない。今後も、事務局、DNAバンク (九州大学脳神経病研究施設外科)、各大学、各施設間の緊密なネットワーク作りが必須である。

今回の分子生物学的実験から、本疾患では bFGF と同じく TGF- β 1 の発現が増加していることが明らかにされた。これらの現象は単に平滑筋細胞増殖を伴う内膜肥厚や血管新生に伴う二次的な結果を反映しているのかもしれないが、病態の解明や治療に結びつく可能性もある。今後はさらに根本的なメディエーターの追求を行ってゆく必要がある。また、本症患者平滑筋細胞にみられる各種サイトカインに対する反応性の異常に関しては、細胞内シグナル伝達のどのレベルに問題があるのかを検討してゆく必要がある。一方、これらのメディエーターはいずれも生体内で普遍的に産生されているも

のであり、本疾患に特徴的な内頸動脈終末部からウィリス動脈輪に限局する血管閉塞、血栓形成を一元的に説明することは困難なようにも思われる。この様な観点から、同部の解剖学的、生理学的な要因を追求してみることが有意義であろう。

臨床面においても、MRI の導入により診断が比較的容易になったものの⁵⁾、治療に関しては完全には確立されておらず、今後解明すべき問題点も多い。特に、血行再建術後の長期予後、あるいは脳内出血に対する予防効果に関しては、未だ明確な結論は得られていないのが現状である。その理由として、本邦においては完全な形でのコントロール・スタディが困難であること、また小児例が多く精神運動発達の問題が関係し、長期の客観的なデータを集積することが難しいことなどが挙げられる。その中で、retrospective ではあるものの、今回報告されたような Wechsler 知能検査、あるいは重症度基準を用いた長期予後の検討は重要と考えられる。今後は病態の把握、手術適応の決定、効果の判定に有用である脳循環代謝パラメーターの検討、あるいは前頭葉血流改善も考慮した術式の工夫なども大切である。また、血行再建術の出血に対する予防効果を明らかにすることを念頭においた prospective study を行ってゆく必要がある。

文献

- 1) 金井信子: Willis 動脈輪閉塞症の臨床遺伝学的検討. 東女子医大誌 62:162-200, 1992.
- 2) Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T: Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. Am. J. Hum. Genet. 64: 533-537, 1999.
- 3) Hojo M, Hoshimaru M, Miyamoto S, et al.: Role of transforming growth factor- β 1 in the pathogenesis of moyamoya. J. Neurosurg. 98: 623-629, 1998.
- 4) Yamamoto M, Aoyagi M, Fukai N: Differences in cellular responses to mitogens in arterial smooth muscle cells derived from patients with moyamoya disease. Stroke 29: 1188-1193, 1998.
- 5) Hasuo K, Mihara F, Matsushima T: MRI and MR angiography in moyamoya disease. JMRI 8: 762-766, 1998.

ABSTRACT

1998 Annual Report by the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) -Summary of the Report by the Chairman-

Yasuo Fukuuchi

Department of Neurology, Keio University, School of Medicine

The objectives of the research group in 1998 were to locate a gene for familial moyamoya disease using linkage analysis, to elucidate molecular mechanisms related to cytokines, growth factors, and neurotransmitters, and to perform clinical studies using new analytical techniques that could yield useful information about patients with the disease. Results of the research were as follows: 1) Microsatellite linkage analysis on chromosome 17 where the neurofibromatosis (NF-1) gene is located indicated that Locus 17q24 showed a relatively high lod score 3.11. 2) Another study on chromosome 3 revealed a significant linkage (NPL score 3.46, lod score 4.705) between the disease and markers located at 3p24.2-p.26.3). Expression of TGF- β 1 mRNA was enhanced in cultured vascular smooth muscle cells (VSMC) obtained from patients with the disease, and concentration of TGF- β 1 in patients' serum was significantly elevated. 4) IL-1 β stimulated migration and DNA synthesis of control VSMC while it inhibited moyamoya VSMC migration. 5) After investigating the thrombomodulin gene in six patients with familial moyamoya disease, we found no evidence of point mutation. 6) In rats, bilateral transection of postganglionic NO synthase-containing perivascular nerve fibers affected neither the diameter of the large vessels comprising the circle of Willis nor cerebral blood flow three months later. 7) We created a severity grading scale for the disease. 8) Sixty cases were newly registered in 1998 for a total of 1,084 registered cases, including 1,008 definite cases and with a male:female ratio of 1:1.79. 9) A follow-up study suggested that surgical revascularizations as soon as possible after onset could improve long-term outcome in childhood moyamoya disease. 10) Another retrospective study revealed that intelligence quotients (IQ) 10 years after onset were significantly higher among patients who underwent indirect revascularization surgery than among those who did not, which indicates improved long-term outcome. 11) Patients with multiple cerebral infarcts with or without cerebral atrophy on magnetic resonance imaging (MRI) had significantly lower IQs than those with normal brain MRI findings. 12) "Pan direct and indirect bypass method" (STA-MCA bypass + EDMS added by medial frontal STA-ACA bypass + EGAS) benefited patients by improving anterior circulation. 13) Patients who had rather well-preserved motor function despite massive cerebral infarction maintained cerebral blood flow and primary motor cortex function, as evaluated by positron emission tomography (PET) and transcranial magnetic stimulation (TMS). 14) MR spectroscopy seems to be useful for detecting ischemic areas that have decreased vascular response in moyamoya disease. 15) We reported one NF-1 patient with moyamoya vessels.

Key words: spontaneous occlusion of the circle of Willis, moyamoya disease

1998年度ウイルス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計

福内靖男、小原克之、野川 茂、渡邊 茂、山口啓二、傳法倫久

I. はじめに

ウイルス動脈輪閉塞症調査研究班においては、1998年度も本班班員・研究協力者およびその関連施設の協力を得て、新規症例の登録と前年度までの登録症例について1997年10月1日から1998年9月30日までの追跡調査を行った。今回の報告では、今年度に本研究班で新たに作成された重症度基準(巻末参照)にもとづいて重症度を評価し若干の解析を行った。

II. 集計

1998年度は新たに60例(確診例53名、疑診例7名)の新規登録があり、本症登録総数は1084例になった。このうち確診例が1008例(男性361例、女性647例)、疑診例が76例であった。平均初発年齢 18.3 ± 17.8 歳、男女比は1:1.79であり、前年度と同様の結果であった¹⁾。確診例1084例のうち新規登録時に重症度の判定が可能であったものは971例であった。このうち重症度の追跡調査が可能であったもの(重症度追跡可能例)は344例であった。

III. 解析

(1) 確診例の新規登録時の検討

確診例1008例のうち新規登録時に重症度の評価が可能であった971例について以下の検討を行った。

(a) 新規登録時のアンギオ所見と重症度

新規登録時のアンギオ所見と重症度との関係を検討した。アンギオ所見は鈴木らの脳血管写の6期相分類にもとづいて評価し²⁾、左右でより高度な所見を解析に用いた。脳血管撮影を施行していないものについてはMRA所見にもとづいて評価した。

(b) 新規登録時の手術の有無と重症度

新規登録時の手術の有無と重症度との関係を検討した。新規登録時に既に本症に対する手術を施行されてい

たもの(手術あり)と施行されていなかったもの(手術なし)とにわけて重症度を検討した。さらに手術ありについては、手術法を直接的血行再建術のみ(直接)、間接的血行再建術のみ(間接)、直接的血行再建術+間接的血行再建術の両方(直接+間接)、およびその他の手術(その他)にわけて検討を行った。

(2) 重症度追跡調査可能例の検討

重症度追跡可能例344例について、新規登録時に既に手術が施行されていたもの(手術群)と施行されていなかったもの(非手術群)とにわけて以下の検討を行った。

(c) 手術群の重症度の変化

重症度追跡可能例のうち手術群273例について、新規登録時の重症度(初回重症度)と最終追跡年度の重症度(最終重症度)の変化を検討した。

(d) 非手術群の重症度の変化

重症度追跡可能例のうち非手術群71例について、新規登録時の重症度(初回重症度)と最終追跡年度の重症度(最終重症度)の変化を検討した。

IV. 結果

(1) 確診例の新規登録時の検討

(a) 新規登録時のアンギオ所見と重症度

Table 1 に結果を示す。新規登録時に重症度の評価が可能であった971例のうち、6期相分類によるアンギオ所見の分類の記載がない25例を除く946例の検討を行った。アンギオ所見は6期相分類の3期が594例(62.8%)で最も多く、ついで5期の172例(18.2%)の順であった。重症度は全体の83.0%がGrade 1、2の軽症例であったが、アンギオ所見が高度な6期であっても75%がGrade 1、2の軽症例であり、一方、アンギオ所見が軽度な1期であってもGrade 3以上が18.5%を占めており、アンギオ所見と重症度の間に必ずしも相関は認められなかった。

(b) 新規登録時の手術の有無と重症度

Table 2 に結果を示す。新規登録時に重症度の判定が可能であった971例のうち、手術の有無の記載がない4例を除く967例の検討を行った。この結果、手術群は733例、非手術群は234例であり、手術群と非手術群の比は3.15:1であった。初発年齢は 18.3 ± 17.8 歳であった(手術群 15.9 ± 16.6

慶應義塾大学医学部神経内科

Key Words: ウイルス動脈輪閉塞症、追跡調査、重症度基準

歳、非手術群 25.7±19.4 歳)。手術群の内訳は、直接的血行再建術のみ施行が173例、間接的血行再建術のみ施行が325例、直接的血行再建術と間接的血行再建術の両方が施

行されたものが176例、その他の手術は59例であった。重症度がGrade 1、2の軽症例の比率は、手術群で81.9%、非手術群では84.2%であり両群間に明らかな差はなかった。

Table 1. 新規登録時のアンギオ所見と重症度

新規登録時		重症度						合計
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	死亡	
アンギオ所見	1期	8	14	1	2	2	0	27
	2期	10	11	0	0	0	0	21
	3期	196	315	37	19	13	14	594
	4期	11	60	8	1	2	2	84
	5期	32	92	22	9	9	8	172
	6期	10	26	8	0	3	1	48
合計		267	518	76	31	29	25	946

Table 2. 新規登録時の手術の有無と重症度

新規登録時		重症度						合計
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	死亡	
手術の有無	なし	97	100	14	8	7	8	234
	あり	177	423	65	23	25	20	733
	直接	56	84	21	6	4	2	173
	間接	71	214	26	5	6	3	325
	直接+間接	46	108	7	8	5	2	176
	その他	4	17	11	4	10	13	59
合計		274	523	79	31	32	28	967

(2) 重症度追跡調査可能例の検討

(c) 手術群の重症度の変化

Table3 に結果を示す。手術群の平均追跡期間は 7.4±4.5 歳であった。初回重症度と最終重症度との比較で、重症度が改善したもの(改善例)は 85 例(31.1%)、変化のなかったもの(不変例)は 152 例(55.7%)、悪化したもの(悪化例)は 36 例(13.2%)であった。

(d) 非手術群の重症度の変化

Table4に結果を示す。非手術群の平均追跡期間は 6.7±5.7 歳であった。初回重症度と最終重症度との比較で、改善例は 15 例(21.1%)、不変例は 42 例(59.2%)、悪化例は 14 例(19.7%)であった。

Table 3. 手術群の重症度変化

手術群		最終重症度						合計
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	死亡	
初回重症度	Grade 1	46	19	1	0	1	0	67
	Grade 2	75	92	8	3	1	0	179
	Grade 3	0	6	6	2	0	1	15
	Grade 4	0	1	0	3	0	0	4
	Grade 5	1	0	1	1	5	0	8
	死亡	0	0	0	0	0	0	0
合計		122	118	16	9	7	1	273

Table 4. 非手術群の重症度変化

非手術群		最終重症度						合計
		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	死亡	
初回重症度	Grade 1	20	8	0	0	1	0	29
	Grade 2	12	18	1	0	1	0	32
	Grade 3	0	1	1	1	1	1	5
	Grade 4	0	0	2	2	0	0	4
	Grade 5	0	0	0	0	1	0	1
	死亡	0	0	0	0	0	0	0
合計		32	27	4	3	4	1	71

V. まとめ

1. 本年度は60名が新規登録され、合計1084例(男性361例、女性647例)となった。
2. このうち確診例は1008例で、平均初発年齢 18.3 ± 17.8 歳、男女比は1:1.79であった。
3. 1008例の確診例のうち、新規登録時に重症度の判定が可能であったものは971例であった。このうち重症度の追跡調査が可能であったものは344例であり、平均年齢は 24.0 ± 15.8 歳、平均追跡期間は 6.8 ± 4.6 年であった。
4. アンギオ所見は3期が594例(62.8%)で最も多く、ついで5期の172例(18.2%)の順であった。アンギオ所見と重症度との相関は認められなかった。
5. 新規登録時に既に手術が施行されていたものは733例、まだ手術が施行されていないものは234例であった(手術あり:手術なし=3.15:1)。初発年齢は手術群(15.9 ± 16.6 歳)の方が、非手術群(25.7 ± 19.4 歳)よりも若く、全体では 18.3 ± 17.8 歳であった。
6. 手術の内訳は、直接的血行再建術のみ施行が173例、間接的血行再建術のみ施行が325例、直接的血行再建術と間接的血行再建術の両方が施行されたものが176例、その他の手術は59例であった。手術の有無及び手術法と重症度との関連は明らかでなかった。
7. 初回登録時と最終追跡時の重症度の変化を検討したところ、手術群で改善例が85例(31.1%)、非手術群で15例(21.1%)であり、手術群の方が改善例の比率が高い傾向を示した。

ご協力いただいた下記施設の皆様に深謝いたします。

犬山中央病院脳神経外科、岡山大学脳神経外科
 大阪労災病院脳神経外科、岐阜大学脳神経外科
 京都大学脳神経外科、慶應義塾大学脳神経外科
 県立岐阜病院脳神経外科、広南病院脳神経外科
 燕労災病院脳神経外科、羽島市民病院脳神経外科
 取手協同病院脳神経外科、福島医科大学脳神経外科
 山口労災病院脳神経外科、和歌山労災病院脳神経外科

文献

- 1) 福内靖男、小原克之、渡邊茂、山口啓二、傳法倫久: 1997年度ウリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計、ウリス動脈輪閉塞症調査研究班平成9年度研究報告書、29-31,1998
- 2) 鈴木二郎、高久晃、旭方祺: 日本人に多発する脳底部網状異常血管像を示す症候群の検討。脳神経、17: 767-776, 1965

ABSTRACT

Follow-up Study of Registered Cases in 1998

Yasuo Fukuuchi, Katsuyuki Obara, Shigeru Nogawa, Shigeru Watanabe, Keiji Yamaguchi, Tomohisa Dembo

Keio University, School of Medicine, Department of Neurology

With sixty newly registered cases in 1998, the total number of registered cases with spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease) reached 1,084. Of the 1,084 cases, 1,008 were definite (361 males and 647 females). The mean age was 18.3 ± 17.8 , and male:female ratio was 1:1.79. We analyzed 971 definite cases using a severity grading scale that we established this year. There was no relationship between the severity grading and the angiographical staging (Suzuki et al, 1965) nor the patients' history of revascularization surgery. In addition, we analysed 344 cases that we could follow for more than two years. Of the 344 cases we analyzed, 273 had already undergone surgery (operated group) and 71 cases had not (non-operated group). At the end of the follow-up period, 85 cases (31.1%) in the operated group improved as measured by the new grading scale, while only 15 cases (21.1%) improved in the non-operated group.

Key Words; spontaneous occlusion of the circle of Willis, moyamoya disease, follow-up study, severity grading scale

小児もやもや病の術後長期成績

黒田 敏、宝金清博

はじめに

もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)は疾患概念の発見から約30年が経過し¹⁾、その病因、病態、治療などが年々明らかとなりつつある²⁾。本疾患は小児にも好発し脳虚血発作をおこすという特徴を有しているが、さまざまな脳血管再建術が提唱されているものの、それらがもたらす5~10年以上にわたる長期予後についての報告は現在も決して多いとは言えない^{3,4,5,6)}。当科では本疾患に対する脳血管再建術が始められて約20年が経過するが、今回はこれまでの症例の長期予後について検討したので報告する。

対象および方法

対象は過去20年間に当科で経験した小児もやもや病49例である。男児20例、女児29例であり、発症は0~13歳であった。1例を除いた48症例93半球に対して、1~29歳時に脳血管再建術がなされた。現在の年齢は5~48歳である。経過観察期間は平均9.7年(0.5~18年)である。当初の3例は前医での診断の遅延によって成人期に手術が行なわれたが、1983年以後は発症後早期に実施されるようになり、現在も年々その傾向が強まっている。すなわち、発症から初回の脳血管再建術がなされるまでの平均期間は、1979~1982年は11.7年、1983~1986年は3.4年、1987~1990年は2.6年、1991~1994年は2.6年、1991~1994年は1.6年、1995~1998年は1.3年であった。

1979年~1985年には26側半球に対して、側頭部を中心とするEMASなどの間接的血管再建術が主

に行なわれた(EDAS 2側、EMS 9側、EMAS 15側)。1985年~1998年には67側に対して、前頭側頭部を中心とするSTA-MCA anastomosis + EDMASなどの直接・間接的血管再建術の併用が主に行なわれた。当科において両者の大きく異なる点は、以下の2点である。すなわち、後者の場合、STA-MCA anastomosisによって豊富な側副血管路が術直後から形成されることである。通常、間接的血管再建術によって側副血管路が形成されるには2-3カ月を要すると言われており、その相違は大きいと考えられる。さらに、当科の場合、前者では側頭部を中心とする比較的狭い領域で開頭が行なわれたのに対して、後者では開頭が前頭部まで拡大されたために間接的血管再建術が行なわれる面積が異なる^{7,8)}。

今回、術後の長期予後を評価するに当たって、以下の項目について症例ごとに検討を行なった。すなわち、脳虚血発作や頭痛の術後推移、術後の知能指数(WISC-R)、術後の進学状況、就職後の職種、成人後の脳出血の有無などである。

結 果

1) 脳虚血発作、頭痛の術後推移

術後、いづれの症例においても脳虚血発作の頻度は減少あるいは消失したが、術式による差異が認められた。すなわち、間接的血管再建術では75%(9例/12例)、直接・間接的血管再建術では54.1%(20例/37例)で、術後3-6カ月間は頭痛あるいはTIA(特に両下肢脱力)が頻度が少ないながら観察された。しかしながら、3-6カ月以降には頭痛やTIAの出現は、前者では25%(3例/12例)、後者では11.4%(4例/35例)まで低下し、その頻度も著明に減少した。

術後の観察期間において、前大脳動脈領域への血管再建術の追加を要した症例は1例のみ(2.1%)である。また、術後数年以上経過した後に、後大脳動脈領域のTIAを認めた症例が2例(4.1%)であった。

2) 術後の知能指数

WISC-Rを用いて評価を行なった。Total IQを比

北海道大学大学院医学研究科 脳科学専攻
神経病態学講座 脳神経外科

KEYWORDS:

moyamoya disease, surgical revascularization,
long-term outcome, STA-MCA anastomosis,
cerebral ischemia

較するとTIA症例では75~124(平均±標準偏差; 93±14)、脳梗塞症例では52~79(平均±標準偏差; 63±11)と、発症形式によって明らかな差が認められた($p<0.01$)。

3) 進学、就労状況

1歳時に発症したが脳血管再建術が行なわれなかった症例では、脳幹および左側頭葉に脳梗塞を有し、養護学校を卒業後、現在、福祉センターでの軽作業に従事している。発症から10年以後に、あるいは、15歳以後に脳血管再建術がなされた6例では、最終学歴が中学校2例、高校4例であった。現在の職業は就労不能またはごく簡単な作業やボランティアが可能という状態である。これらの症例では運動麻痺を有さなくとも多くの場合、watershed zoneを中心にさまざまな大きさの脳梗塞がCT/MRIで確認されている。さらに、小児期に脳血管再建術を施行された42例のうち現在18歳以上の19症例を検討した。TIA症例(14例)では、最終学歴は高校6例、専門学校5例、大学3例であり、就労状況は会社員3例のほか、ホテル、牧場の勤務、看護婦、保母などであった。しかし、脳梗塞症例では18例が最終学歴が高校、専門学校、大学であり、様々な職種に従事している。脳梗塞にて発症しIQも低値であった1例は特殊学級への通学を余儀なくされた。

4) 脳出血の有無について

脳血管再建術が行なわれた症例では、現在のところ、脳出血は1例も認められていない。

考 察

過去に小児もやもや病の自然経過に関していくつかの報告がなされている^{9,10,11,12})。これらによると、TIAは最初の数年間に最も頻回に出現するものの、その後徐々に減少するというものが多い^{9,11,12})。これは成長とともに特徴的所見である脳波上のre-build up現象が軽快、消失することと類似している。実際、長期予後が良好な症例の多くはTIAのみを生じた症例である^{11,12})。これに対して、知能障害や固定した神経症状は経過観察中に年々増加するとされている⁹)。特にTIA-脳梗塞型の症例では知能に関する予後が不良であるとの報告¹⁰)や、TIAのみならず脳梗塞をきたした症例では予後が不良であるとの報告^{11,12})がなされている。術後の検討であるが、Matsushimaらは、発症年齢と発症形式が長期の知能予後を決定する因子であると結論

している⁵)。

今回の検討でも、術式の違いにより差異は認められたものの、脳血管再建術によりTIAや頭痛の頻度は明らかに減少し、ほとんどの症例で消失することが確認された。これは前述した自然経過におけるTIAの消長よりも急速な改善であった。一部の症例では術前にはみられなかった両下肢のTIAが術後に観察されたが、これは血流の術後再分布に伴う前大脳動脈領域の虚血が原因と考えられた¹³)。

さらに、今回、発症後長期にわたって脳血管再建術を施行されなかった症例や、TIAから脳梗塞を来たした症例では、その後に脳血管再建術が行なわれ、たとえ運動障害を有さなくとも、知能障害が残存したり、十分な進学や就労が制限されることが明らかとなった。このことは、少なくともTIA型の症例では発症後まもないうちに早期診断を行ない、できうる限り早い時期に脳血管再建術を実施する必要性を示唆している。

本疾患は成人に発症する場合、脳内出血あるいは脳室内出血をきたすことも知られているが²)、今回の追跡調査では術後にこれらの合併症をきたした症例は1例も認められなかった。しかしながら、脳出血は30~40歳代に多く発症することが知られており²)、小児期の脳血管再建術が成人後の脳出血をも予防する効果を発揮するか否かは、さらに長期の経過観察を待たなければ成らない。

以上のように、小児もやもや病に対する脳血管再建術は発症早期に行なわれれば、術式や術後早期の管理などに課題を残しているものの、術後の長期成績は比較的良好と考えられた。今後も、さらに長期の経過観察が必要である。

文 献

- 1) Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular "moyamoya" disease: disease showing abnormal net-like vessels in the base of brain. Arch Neurol 20: 288-299, 1969
- 2) Fukui M: Current state of study on moyamoya disease in Japan. Surg Neurol 47: 138-143, 1997
- 3) Karasawa J, Touho H, Ohnishi H, Miyamoto S, Kikuchi H: Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. J Neurosurg 77: 84-89, 1992
- 4) Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, Abe H: Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. Stroke 28: 1170-1173,

1997

5) Matsushima Y, Aoyagi M, Nariai T, Takada Y, Hirakawa K: Long-term intelligence outcome of post-encephalo-duro-arterio-synangiosis childhood moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2: S147-S150, 1997

6) Nakashima H, Meguro T, Kawada S, Hirotsune N, Ohmoto T: Long-term results of surgically treated moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2: S156-S161, 1997

7) Takahashi A, Kamiyama H, Houkin K, Abe H: Surgical treatment of childhood moyamoya disease - comparison of reconstructive surgery centered on the frontal region and the parietal region -. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 35: 231-237, 1995

8) Houkin K, Kamiyama H, Takahashi A, Kuroda S, Abe H: Combined revascularization surgery for childhood moyamoya disease: STA-MCA and encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis. *Child's Nerv Syst* 13: 24-29, 1997

9) Kurokawa T, Tomita S, Ueda K, Narazaki O, Hanai T, Hasuo K, Matsushima T, Kitamura K: Prognosis of occlusive disease of the circle of Willis (moyamoya disease) in children. *Pediatr Neurol* 1: 274-277, 1985

10) 吉井与志彦: Moya-moyaの予後に関する研究(I) -臨床予後について-。 *脳神経* 29: 421-424, 1977

11) Fukuyama Y, Umezu R: Clinical and cerebral angiographic evaluations of idiopathic progressive occlusive disease of the circle of Willis ('moyamoya' disease) in children. *Brain Dev* 7: 21-37, 1985

12) Imaizumi T, Hayashi K, Saito K, Osawa M, Fukuyama Y: Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol* 18: 321-325, 1998

13) Touho H, Karasawa J, Ohnishi H: Haemodynamic evaluation of parapretic transient ischaemic attacks in childhood moyamoya disease. *Neurol Res* 17: 162-168, 1995

小児モヤモヤ病患者に対する EDAS の効果

—長期 Wechsler 知能テスト値を用いた検討—

松島善治¹、青柳 傑¹、成相 直¹

【はじめに】小児モヤモヤ病の手術的治療は、それによって短期間に虚血発作などが消失することから、短期的な予後は明かに良いことは被療者も加療者も等しく認めるところである。しかし、長期的に有効であるかどうかを検証するためには、適切な control study が必要である。手術の短期的効果が良好なことが明かになるにつれて、今後、control 症例のインフォームドコンセントを得ることはますます困難となり、case-control study は不可能に近くなると思われる。

今回、私どもは発症後 10 年以上経過した時点で当科に紹介されてきた症例を control とし、当科で手術を受けた後 10 年以上経過した症例と対比し、外科的治療が長期的な予後を改善するために有効であると言う結果を得たので報告する。

【対象ならびに方法】

私どもは現在 187 例のモヤモヤ病患者の経過を観察しているが、この内 144 例については、術前から Wechsler 知能テストを主とした知能の経過をもデータベースに蓄積して来ている。

これらの症例のうち、手術前、すなわち来院時に、すでにモヤモヤ病の発症後 10 年以上経過していた 21 例 (A 群-表 1) と、当科に紹介され、来院時 Wechsler 知能テスト値が 70 以上 (A 群の患者は発症時は正常に近い知能があったと考えら

れるので、これに合わせるために) であり、当科で両側の浅側頭動脈後枝を用いた EDAS⁽¹⁾を行なった後 10 年以上経過した患者 (B 群-表 2)、こちらも偶然 21 症例であった、の 2 群について知能指数其の他を比較した。

表 1

Group A:

21 patients who had symptomatic onset more than 10 years before

Male : Female = 5 : 16

Infarction type = 57.1%

表 2

Group B:

21 patients who had EDAS more than 10 years before

Male : Female = 13 : 8

Infarction type = 28.6%

【結果】

症例群の特徴を示す一つの指標となる群中の梗塞型の患者の率を見ると、表 1、2 に示したように B 群の術前における梗塞型患者は 28.6% であるのに反し、A 群は経過からも予想できるように 57.1% と多かった。

しかし、其の他の点で A 群と B 群の群の特徴を比較すると、表 3 に示すように B 群に於てはその経過中に間接的血管吻合術 EDAS が行なわれていること以外は、両群は極めて類似した患者群であ

¹ 東京医科歯科大学 脳神経外科

ることが示された。

表 3

Comparison of Group Characteristics

	Group A 5,4 ± 5,2	Group B 5,7 ± 3,0
Age of symptomatic onset		
Operation of EDAS	(-)	(+)
Preop. years of disease duration	-	4,9 ± 3,9
Preop. FIQ	-	FIQ > 70
Age of operation of EDAS	-	10,1 ± 3,5
Years after operation of EDAS	-	11,0 ± 1,6
Years after symptomatic onset	15,8 ± 4,5	15,4 ± 4,1
Age of Wechsler's test	20,5 ± 7,5	21,2 ± 3,7

そこで、両群の知能指数を比較すると、表 4 に示すように FIQ、VIQ、PIQ 総てにおいて B 群がよく、しかも、両群の間に統計学的に有意の差があることが示された。

表 4

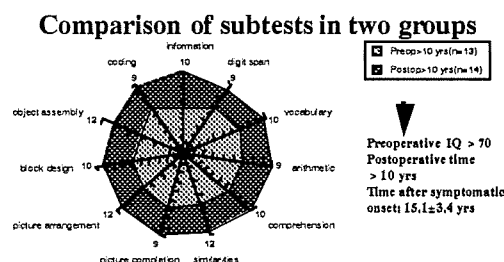
Comparison of IQ's in two groups

	Group A	Group B
EDAS	(-)	(+)
FIQ	79.8±24.6	96.7±19.3*
VIQ	83.4±25.8	97.5±16.6*
PIQ	80.2±26.2	97.3±22.1*

*Statistically significant, p < 0,05

更にまた、両群の subtests の平均値を比較すると、図 1 で示すように総ての項目において B 群で優れていることが明かであった。

図 1



【考案】

小児モヤモヤ病患者は発症後徐々に知能低下が見られる。福山ら⁽²⁾は以前は TIA 型モヤモヤ病はきわめて予後が良好であり、進行性に憎悪する例は少なく、多くの症例で発症から 4-5 年の間に TIA

発作が軽減、消失していく傾向があり、日常生活には何等支障を来さないと報告していたが、TIA 型 26 例のその後の臨床経過を追跡し、更に 11 例に知能発達、詳細な神経学的検査を施行し、予後の再評価を行ったところ、知能に関する予後は、発症後 5 年以内では 90% が正常であったものが正常知能者は 27% に減少し、経年知能低下を来すことが認められた、と報告している。また、臨床経過は日常生活の程度、一般の神経学的診察から判断する限りでは、以前の報告同様予後良好のように見えるが、全体に進行性の知能低下を来していることや、個々の症例で soft neurological signs に問題のある例があるなど、予後は決して楽観的ではない、としている。また、黒川ら⁽³⁾は TIA 型が 70% を占める 27 例の観察で、知能に関する予後は、発病 4 年以内では 92% が正常 (IQ > 86) であったが、5-9 年では 40%、10-15 年では 33% のみが正常と経年とともに低下し、運動障害についてもほぼ同様の傾向が見られたとしている。

このような自然経過における知能低下を手術的治療が果たして防ぐことができるかどうか本論文のテーマである。

虚血発作、あるいは個々の神経症状など観察可能な症状が手術を境として、短期間の間に明らかに減少あるいは改善し、患者も家族も喜ぶさまを日常観察している脳神経外科の医師にとっては、手術は小児モヤモヤ病の患者にとっては有効であるという印象は容易に持てるのであるが、長期的に手術の有効性を説くにはそれなりの根拠が必要である。本疾患の虚血発作は手術の有無に関わらず、成人期には消失するものであり、長期予後を知るためには、虚血発作期に遺残された固定神経症状を比較する以外に方法はない。固定神経症状を比較すると言っても、個々の身体的神経症状を客観的に評価することは極めて困難である。そこで、私どもは今日まで、統計学的な処理が容易

に行うことのできる知能テストの結果を長期予後の判定に用いてきた。

また、手術の有効性を主張するためには、適切な非手術群の対照をとる必要がある。過去において、対象群として内科的観察群をとり、外科治療群と比較する論文が散見されるが、これは何らかの規準で振り分けられた2つの症例群を比較しているのであって、その意味するところは少ないと思われる^(4,5)。

1988年の私どもの調査によると⁽⁴⁾、脳外科に紹介されてきた小児モヤモヤ病の患者の80%は小児科からの患者であり、そのうち50%が小児科医が何らかの理由で手術適応があると考えた症例である。これらの理由をあげると、梗塞が再発する恐れ(27%)、症状の悪化(20%)、症状の進行が急(20%)、知能低下(13%)、若年性発症例(13%)、内科的治療に限界(7%)等であり、何れも症状の質的あるいは量的な増悪が紹介の根拠となっている。一方、これら紹介患者の発症時および来院時の病型別の分布を見ると、1985年の厚生省特定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班の統計による全症例に対する梗塞型の占める率は発症時に16%であったのに対し、私どものところへ紹介された患者は発症時に梗塞型が23%を占めており、発症時からすでに重症であった例が多いことがわかる。そして、その後もさらに梗塞巣を増やし、当科入院時には梗塞型が全体の54%を占めていた。この様に、外科側に紹介される患者群は術前から明らかに症状が重かったことが示されている。

このように、内科的観察群と手術的治療群との間には大きな違いがあり、この差は両者を比較の際に十分考慮されねばならない。そこで、外科治療の効果を知るためには、できうる限り外科治療群に近い症例群が対照である必要がある。

私どもは外科で紹介されてきた患者72例に

黒川らと同様な方法で、発症後経過時間と知能との関係を見、これを外科治療群の対照とする事を考えた⁽⁵⁾。

表5

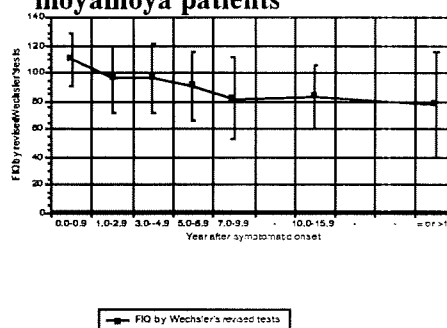
Rate of Normal Intelligence Patient (RNIP) and FIQ at Each Symptom Duration (Matsushima Y, 1996)

Symptom duration	RNIP	mean FIQ ± SD
0-0.9 year	91.7%	110.5 ± 19.1
1-2.9	72.2%	96.4 ± 24.2
3-4.9	71.4%	96.4 ± 24.8
5-6.9	62.5%	90.9 ± 25.5
7-9.9	42.9%	81.9 ± 29.5
10-15.9	42.9%	83.4 ± 23.0
= or > 16	33.3%	79.0 ± 38.0

Normal Intelligence was set at FIQ = or > 86 by Wechsler Intelligence tests

図2

IQ change with time in pediatric moyamoya patients



これを示したのが表5で、これをグラフにすると図2のようになる。私どもは外科側に紹介される小児モヤモヤ病患者群の知能推移のStandardとして取敢ずこれらの図・表を外科治療の対照群として用いることを提唱している。

本研究における対照群も同じ根拠から外科で紹介されてきた患者群を選んでいる。そして、この研究の対照群は外科で紹介された事、だけでなく更に発症後10年以上経過している群であると言う特殊事情が付加されている。発症後10年以上経過を観察した症例という事を考えると、これらの患者においては、先に小児科から脳神経外科に紹介する理由となった様な諸事項は恐らくそれほど高度なものでなく、医師も家族も経過観察を長期間受容していた症例で、どちらかと言えば軽症に属する症例群であると考えられる。

このようなA群と比較してB群の知能が統計学的に有意に良かったことは、さきに示したとおりである。

小児モヤモヤ病の予後を左右する因子は、1つは発症年齢であり^(3, 6, 7, 8, 9)、1つは病型^(10, 11, 12, 13, 14, 15)である。したがって、ある群のおおまかな特徴を述べるためには、最低この2つの因子について言及しておく必要がある。というには、この2つを言及したC群の予後が分かれば、それより発症年齢が若く、梗塞群の占める率が高いD群はC群の予後より悪いことが容易に想像されるからである。また、逆にこのようなD群に手術を行った後C群より良い結果が観察されたとすれば、手術は効果があったことがかなり自信をもって言えるからである。本研究でのA・B両群の初発年齢は表3に示したように極めて類似している。病型はというと、これはA群では自然経過に任せただけであるから、10年間には虚血・梗塞発作も起こりうるわけで梗塞症例が多いのは当然で、発作を防ぐための手術を受けたB群では殆ど術前と変わらないが、これは一つの手術の効果であって、症例群の妥当性を規制するものではない。幸い、A・B両群では発症後の経過期間も、最終Wechsler知能テストの年齢も極めて類似しており、B群はA群とことなり、経過中に手術が挿入されている以外は、A群はB群は極めて類似した症例群であることがわかる。

この様なA群とB群との知能に統計学的に有意の差があったわけで、その意味するところは大きい。因に、先に引用したStandardとB群を比較すると、発症後10-15年のmean FIQ、83.4±23.0と比較してもB群のFIQ、96.7±19.3とより良好な値を示していることがわかる。

【結論】極めて条件の揃った発症後長期の非手術群と間接的血管吻合術EDASを行なった手術群のWechsler知能テスト値を比較したところ、後者で

統計学的に有意に良好な結果を得ることが出来た。従って、小児モヤモヤ病における長期知能予後に対して、手術は有効であったと結論した。

【文献】

- 1) 松島善治：新版・モヤモヤ病の手術 EDAS。にゅーろん社、東京、1995
- 2) 福山幸夫、内海裕美、梅津亮二：TIA型小児ウィリス動脈輪閉塞症の長期予後について-知能指数、soft neurological signsを中心に-。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班昭和60年度研究報告書 1986、pp29-32
- 3) Kurokawa T, Tomita S, Ueda K, Narazaki O, Hanai T, Hasuo K, Matsushima T, Kitamura K: Prognosis of occlusive disease of the circle of Willis (Moyamoya disease) in children. *Pediatr Neurol* 1: 274-277, 1985
- 4) 松島善治、鈴木龍太、戸根 修、成相 直、斉藤 淳、新井俊成、若林伸一：小児モヤモヤ病における外科的治療と内科的治療の比較。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班昭和62年度研究報告書、1988、pp 104-110
- 5) 松島善治、青柳 傑、成相 直、高田義章、脇本浩明、大木 純、スイワツタナクン・キチイポン、平川公義、本木清子：小児モヤモヤ病患者のWechsler 知能テストによる長期知能予後 1. 非手術群における知能推移の一規準。小児の脳神経 21: 224-231、1996
- 6) 菊地晴彦、永田 泉、宮本 亨：脳血管障害としての小児モヤモヤ病-臨床経過、脳血管造影、全脳循環の検討-。厚生省神経疾患、発達記における脳循環障害調査研究班(班長・松本 悟)昭和60年度研究報告書、1986、pp141-145
- 7) Matsushima Y, Aoyagi M, Masaoka H, Suzuki R, Ohno K: Mental outcome following encephalo-duro-arterio-synangiosis in children with moyamoya disease with the onset

- earlier than 5 years of age. Child's Nerv Syst 6: 440-443, 1990
- 8) 森竹浩三、半田 肇、米川泰弘、滝 和郎、奥野武彦：ウイリス動脈輪閉塞症における発症年齢と転帰。脳神経外科 14 : 957-963、1986
- 9) 吉井与志彦：Moya-Moya の予後に関する研究(1) - 臨床予後について-。脳と神経 29: 421-424、1977
- 10) 松島善治：小児モヤモヤ病の分類について。小児の脳神経 15(1): 65-69, 1990
- 11) 松島善治、青柳 傑、正岡博幸、新見 康成、伊東芳文、磯谷栄二、玉置正史、富永 勉、平川公義、山崎久美子：小児モヤモヤ病における術後知能予後良好例の検討。小児の脳神経 16: 225-230, 1991
- 12) 松島善治、青柳 傑、成相 直、高田義章、平川公義：Encephalo-dur o- arterio-synangiosis(EDAS)を施行後 10 年以上経過した小児モヤモヤ病患者の長期知能予後。厚生省特
- 定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班平成 6 年度研究報告書、1995、pp19-23
- 13) Matsushima Y, Aoyagi M, Niimi Y, Masaoka H, Ohno K: Symptoms and their pattern of progression in childhood moyamoya disease. Brain Dev. 12: 784-789, 1990
- 14) 松島善治、青柳傑、新見康成、穴戸恒郎、玉置正史、浅野 務、成相 直、鈴木龍太、平川公義、山崎久美子：小児モヤモヤ病における知能障害の内容と EDAS 施行後の変化。ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班平成 3 年度研究報告書、1992、pp 91-97
- 15) Suzuki R, Matsushima Y, Takada Y, Nariai T, Wakabayashi S, Tone O: Changes in cerebral hemodynamics following Encephalo-dur o- arterio-synangiosis in young patients with Moyamoya disease. Surg Neurol 31: 343-349, 1989

【Abstract】

Long-term effects of encephalo-duro-arterio-synangiosis on pediatric moyamoya patients evaluated by Wechsler intelligency tests

Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University
Matsushima Yoshiharu, Aoyagi Masaru, Nariai Tadashi

Case-control study was performed between the two pediatric moyamoya groups. Group A consisted of 21 patients who had had symptomatic onset more than 10 years before. Group B consisted of 21 patients who had had EDAS more than 10 years before. Characteristics of the two groups were very similar as shown in the table below. Wechsler intelligence tests were performed on the two groups and the results were compared. FIQ, VIQ and PIQ of the Group A were 79.8 ± 24.6 , 83.4 ± 25.8 and 80.2 ± 26.2 respectively.