

Those of Group B were 96.7 ± 19.3 , 97.5 ± 16.6 and 97.3 ± 22.1 respectively. The respective difference between the two groups were revealed to be statistically significant.

Thus, we concluded that the indirect operation of EDAS was effective in decreasing the long-term intelligence deterioration observed in the natural course of pediatric moyamoya patients.

Table

Comparison of Group Characteristics

| | Group A | Group B |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Age of symptomatic onset | 5.4 ± 5.2 | 5.7 ± 3.0 |
| 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 |

小児もやもや病患者の知能と頭部MRI所見の検討

大澤真木子、今泉友一、今泉千津子

目的

小児もやもや病では、発育期の脳に対して慢性的な乏血状態が持続するため、長期予後は不良であるが^{1)~3)} 脳梗塞巣の広がりや知能の関係についての研究は少ない⁴⁾。今回、小児もやもや病患者に対してWechsler知能検査を施行し、頭部MRI検査所見との関連を検討した。

対象と方法

対象は小児もやもや病患者23例（発症時TIA型20例、non-TIA型3例）である。Wechsler知能検査（WISC-Rが19例、WAIS-Rが4例）ではFIQ、VIQ、PIQ、VIQ下位検査の各項目、PIQ下位検査の各項目の検討を行った。MRIはSIEMENS製 Magnetom Vision 1.5T あるいはTOSHIBA製VISART 1.5Tを使用し、T1・T2強調像で、水平断、矢状断の2方向を用いて評価した。MRI所見はI群（正常）、II群（孤発性脳梗塞）、III群（多発性脳梗塞あるいは大脳萎縮）の3群に分類した。統計学的検討には、カイ2乗検定と多重比較検定（Scheffe's F法）を用いた。

結果

(1) 頭部MRI所見と臨床所見との関連

I群11例、II群5例（右前頭葉3例、左前頭葉2例）、III群7例（多発性脳梗塞5例、多発性脳梗塞+大脳萎縮2例）であった（Table 1）。発症年齢はI群 5.4 ± 2.4 歳、II群 7.6 ± 1.7 歳、III群 4.3 ± 2.4 歳、検査時年齢はI群 11.4 ± 2.6 歳、II群 14.0 ± 2.4 歳、III群 13.4 ± 7.3 歳で各々3群間で有意差を認めなかった。発症時の病型分類については、TIA型はI群では全例（100%）、II・III群では5例（42%）で、有意差を認めた（ $p < 0.005$ ）。検査時点で外科的治療が施行されていた症例は、I群の11例中0例（0%）、II・III群の12例中3例（25%）で有意差を認めなかった。永続的な麻痺は、I群の11例中0例（0%）、II・III群の12例中5例（42%）で、有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。

(2) 頭部MRI所見と知能との関連

精神遅滞（FIQ $70 \geq$ ）は、I群の11例中0例（0%）、II・III群の12例中5例（42%）で、有意差を認めた（ $p < 0.001$ ）（Table 2）。FIQ、VIQ、PIQは、各々I群では 100.0 ± 17.1 、 100.0 ± 16.1 、 100.8 ± 14.7 、II群では 79.6 ± 10.9 、 83.2 ± 7.1 、 81.2 ± 12.7 、III群では 69.9 ± 14.5 、 76.4 ± 12.8 、 69.6 ± 15.0 で、III群のFIQ、VIQ、PIQはI群の値と比較して有意に低値であった（すべて $p < 0.01$ ）（Fig. 1）。VIQ下位検査の各項目の検討では、II群は算数の項目で、III群は算数、単語、理解の項目で、I群と比較して有意に低値であった（ $p < 0.01$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ ）（Fig. 2）。PIQ下位検査の各項目の検討では、II群は符合の項目で、III群は絵画配列、符合の項目で、I群と比較して有意に低値であった（ $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）（Fig. 3）。

Table 1 Brain MRI findings

| Group | |
|-------|--------------------------------------|
| I | normal 11 |
| II | single infarct 5 |
| | RF 3 |
| | LF 2 |
| III | multiple infarcts 7 |
| | unilateral 0, bilateral 5 |
| | multiple infarcts + cerebral atrophy |
| | unilateral 0, bilateral 2 |

RF : right frontal , LF : left frontal.

Table 2 Relationship between MRI findings and mental status

| | Brain MRI abnormality | | | P value |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------|---------|
| | Group I (n=11) | Group II (n=5) | Group III (n=7) | |
| Mental status | | | | |
| MR (IQ $70 \geq$) | 0 (0%) | 5 (42%) ¹⁾ | 4 | <0.01 |
| Borderline (IQ 71 - 84) | 2 | 2 | 2 | |
| Normal (IQ $85 \leq$) | 9 | 2 | 1 | |
| | (100%) ²⁾ 4 | | | |
| | 7 (58%) ¹⁾ 3 | | | |

東京女子医科大学小児科

key words: もやもや病、小児、知能、頭部MRI検査

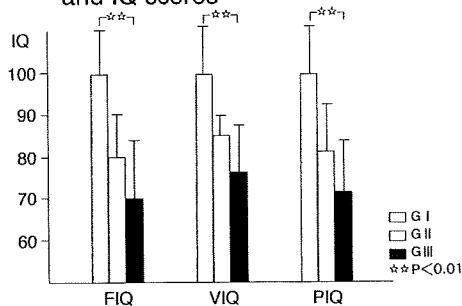
考察

小児もやもや病の長期予後は、不良であり、不良因子として、従来より、non-TIA型、低年齢発症、腎性高血圧症が指摘されている。^{1)~3)}我々の検討では、20歳以上に達した小児もやもや病患者25例（TIA型18例、non-TIA型7例）中、TIA、頭痛、麻痺もなく、知能障害も認めない予後良好例は7例（すべてTIA型）（28%）のみであった。³⁾さらに、小児もやもや病患者38例（TIA型27例、non-TIA型11例、共に観察期間は約8年）で経年的にIQを延べ98回（54回がWechsler法）検査し、その値を5年ごとの罹病期間で分け関連を検討した結果では、IQは罹病期間が5年未満では平均92.5であるのに対し、5-10年の間では平均76.8と明らかに低下し、5-10年の値と10年以上では変化が見られなかった。この傾向はTIA型、non-TIA型にも認められた。この結果は罹病期間が長ずるとIQが低下するという考えとは異なり、最初の5年未満に積極的に治療すればIQの低下を防げる可能性を示すものであった。⁵⁾

今回、Wechsler知能検査結果と頭部MRI検査所見（I群 [正常]、II群 [孤発性脳梗塞]、III群 [多発性脳梗塞あるいは大脳萎縮]）との関連を検討した。平均発症年齢、平均検査時年齢、外科的治療例の割合には有意差を認めず、麻痺、精神遅滞を示す割合はII・III群に多く、III群のFIQ、VIQ、PIQはI群の値と比較して有意に低値であった。VIQ下位検査では、II群は算数の項目で、III群は算数、単語、理解の項目で、また、PIQ下位検査ではII群は符号の項目で、III群は絵画配列、符号の項目で、I群の値と比較して有意に低値であった。小児もやもや病において多発性脳梗塞の有無が知能障害に関連していると思われた。

これまでの、一連の研究により、小児もやもや病の長期予後は、不良であるため、頭部MRI検査所見が、正常あるいは孤発性脳梗塞の段階で、発症から5年未満に外科的手術が施行されれば、その後の知能低下が防げられると思われた。

Fig.1 Relationship between brain MRI findings and IQ scores



まとめ

小児もやもや病において多発性脳梗塞の有無が知能障害に関連していると思われた。

文献

- 1) Maki Y, Nakada Y, Nose T, Yoshii Y: Clinical and radioisotopic follow-up study of 'moyamoya'. Child's Brain 2: 257-271, 1976.
- 2) 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.
- 3) Imalzumi 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.
- 4) 松島善治、青柳傑、成相直、平川公義、本木清子：小児モヤモヤ病患者のWISC-R値とその意義。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班、平成8年度研究報告書。13-18, 1997.
- 5) 大澤真木子、今泉友一、今泉千津子、岩松雅子：小児もやもや病の知的予後に関する研究。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班、平成9年度研究報告書。10-12, 1998.

Fig.2 Relationship between brain MRI findings and Verbal subtests

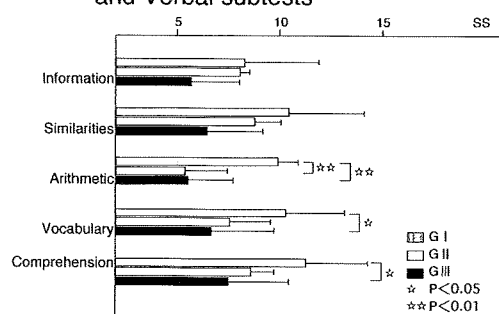
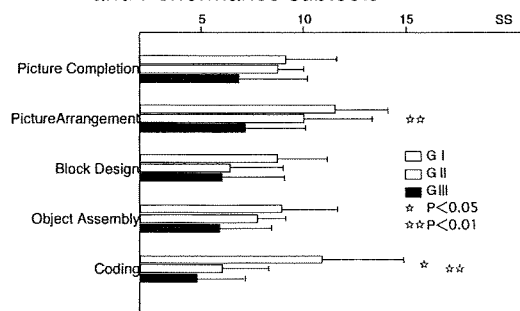


Fig.3 Relationship between brain MRI findings and Performance subtests



ABSTRACT

Intellectual impairments and brain MRI findings in pediatric moyamoya disease

Makiko Osawa, Tomoichi Imaizumi, Chizuko Imaizumi

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical College

In a group of 23 pediatric moyamoya disease cases between the ages of 6 and 26 years, brain MRI findings were correlated with intelligence as measured by Wechsler intelligence tests (19, WISC - R and 4, WAIS - R). Normal neurological findings were observed in all 11 cases (100%) who also showed normal brain MRI findings, and in 7 (58%) of 12 with abnormal brain MRI findings; this difference was statistically significant. Normal IQs were found in 9 (82%) of 11 cases who had normal brain MRI findings, and 3 (25%) of 12 with abnormal brain MRI findings; this difference was statistically significant. There was no significant difference in FIQ, PIQ and VIQ between cases with normal brain MRI findings, and those with a single cerebral infarct on MRI. The cases with multiple cerebral infarcts, with or without cerebral atrophy, on MRI had significantly lower FIQs, VIQs and PIQs than those with normal brain MRI findings. These results suggest that multiple cerebral infarcts are related to mental impairment in cases of pediatric moyamoya disease.

Key Words: Moyamoya disease, childhood, intelligence quotient, brain MRI finding.

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 —

成相 直、松島善治、横田隆徳、千田道雄

緒言

モヤモヤ病は、幼少期に大きな脳損傷をきたすことで発達過程において大きな機能障害を引き起こす疾患であるが、一方で広範な脳梗塞を来しながら神経症状が意外に軽度であったり、いったん重篤な神経症状を来しながらその回復過程が驚く程良い症例に出会うことも多い疾患である。脳梗塞を来しながら良好な生活を送っているモヤモヤ病患者の脳機能に関する情報を得ることは脳梗塞によって生ずる脳機能障害や、その回復過程に関する脳病態生理に関する貴重な情報を与えてくれる可能性があるとともに、個々の患者の機能訓練を行う際にも有用な情報を与えてくれると思われる。我々は、ポジトロン CT (PET) による脳賦活試験と経頭蓋磁気刺激法 (TMS) を併用し脳梗塞患者の運動機能に関し計測を行っているが、そのうち2名の広範な脳梗塞を持ちながら良好な機能回復を果たした患者の運動機能に関し報告する。

対象と方法

症例1は22才のモヤモヤ病女性。12才時に血行再建術 (EDAS) を行った際、術後に薄い硬膜外血腫を生じたことを契機に広範な右前頭頭頂梗塞を生じ、左片麻痺を来した。その後、下肢、上肢帯、肘にかけて筋力は正常に回復し、握力低下はあり、各手指の分離運動はできないものの、母指と多指を分けての運動は可能となるまでに回復し、通常に就労している。症例2は28才男性。生来右手が不器用である事に疑問を持ち近医に相談し左頭頂側頭葉に広範な脳梗塞を持ち、モヤモヤ病であることが判明した。脳梗塞の発症を思わせるエピソードはなく、握力の左右差、感覚異常も無い。しかし、右手の細かい動作は稚拙である。この2名に対し、PET $H_2^{15}O$ 静注による脳機能賦活検査を行い運動機能に関する評価を行った。2分間の両側手指対立運動時の脳血流変化を患者自身のMRIに重ね合わせ表現しさらに脳表三次元画像上に投影

した(1,2)。また、一次運動領の血流反応を定量評価した。同一時期に経頭蓋磁気刺激 (TMS) により両側運動野刺激による対側第一背側骨間筋 (FDI) の運動誘発電位を記録し、その電位、閾値、伝導速度より一次運動皮質の機能を評価した。

結果

症例1は図1-Aに示すように広範な脳梗塞を来しながら中心溝周辺の sensorimotor cortex のみかろうじて形態が保たれている。PET 運動賦活ではこのかろうじて生き延びた皮質の手の領域に相当する部分で弱い血流増加を認めた。患側の手の運動で健側皮質の反応は認められなかった。図1-Bに示すように TMS にても右運動野の刺激にて患側筋から運動誘発電位を認めた。これは、健側刺激による健側筋の反応に比し電位も小さく電動時間の延長も顕著ではあるが、健側皮質刺激での患側筋の反応は認められなかった。PET、TMSの結果はともに患側手指の運動は大きいダメージを受けながらも機能している運動皮質の働きに応じた機能が残存していることを示している。

症例2は図2-Aに示すように広範な脳梗塞が左頭頂側頭部にあり一次感覚領は完全に梗塞に陥っているが中心溝の前の運動皮質は完全に形態上保たれている。PET 運動賦活では運動皮質後縁に沿って手の領域に相当する部分で血流増加を認めた。血流増加の peak 値やある閾値以上の反応を呈する部の体積は健側手指運動による健側運動野の反応とほぼ差がなかった。また患側の手の運動で健側一次感覚野に血流増加を認めた。図1-Bに示すように TMS にて左運動野の刺激にて患側筋から運動誘発電位を認めた。これは、健側刺激による健側筋の反応に比し電位がやや低いものの顕著な差ではなく、潜時閾値ともに健側刺激時と差はなかった。PET、TMSの結果はともに患側手指の運動は梗塞を生じず機能している運動皮質の働きに応じた機能が残存していることを示している。

2症例とも、運動機能の温存の程度と、本来作用すべき一次運動皮質の機能温存の程度が良く一致していることを PET、TMS により示された。

考察

今回検討を行った2症例では、広範な脳梗塞を来しながら比較的良好的な運動機能を保っている症例では一次運

東京医科歯科大学脳神経外科、神経内科
東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設
Key Words: positron emission tomography, transcranial magnetic stimulation, 脳梗塞、一次運動領、モヤモヤ病

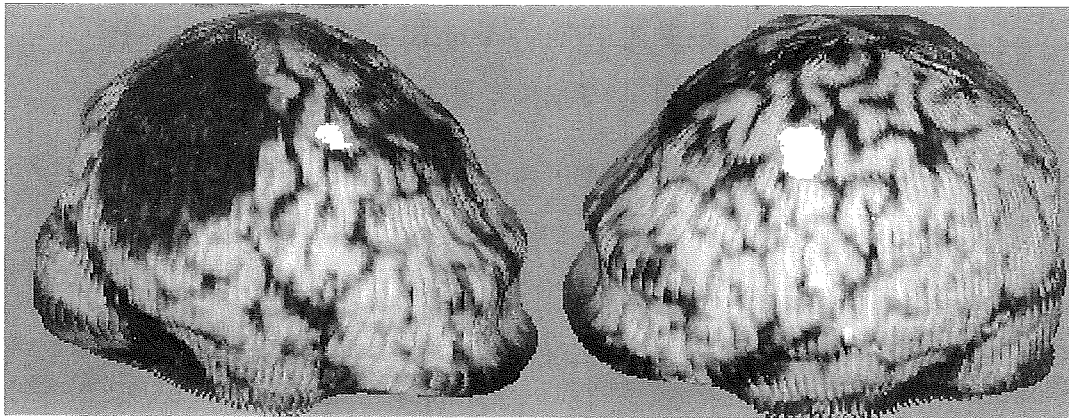


Figure 1-A: PET motor activation study of Case 1. Opposition movement of finger and thumb in injured side provoked activation of primary motor cortex which survived in spite of massive infarction in surrounding cortex (left). The extent and volume of activation was significantly less than that provoked by movement of non-injured hand (right).

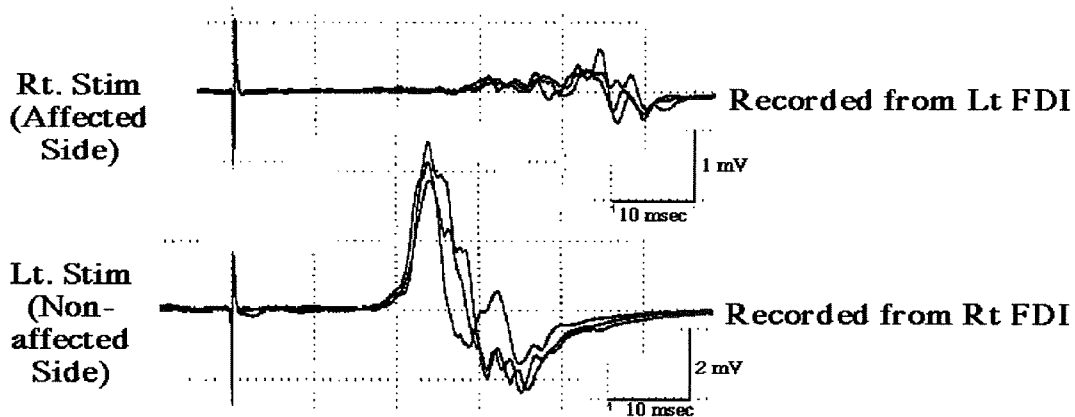


Figure 1-B: Motor evoked potential (MEP) recorded in first dorsal interosseus muscle (FDI) of each finger provoked in case 1 by transcranial magnetic stimulation of contralateral motor cortex. Function of injured cortex determined by voltage, threshold and conduction time of MEP was significantly impaired in comparison to the non-damaged side. No potential was recorded from injured hand by the stimulation of non-injured cortex.

動皮質の形態的、機能的温存がその第一の理由であることを明らかにした。このような脳梗塞に伴う機能回復過程をPETを中心とした機能画像により追跡した報告はこれまでも多くなされており、いずれも対側皮質の代償性の活動性増加が報告されている(3-7)。今回の我々の計測結果では、少なくとも運動機能に関しては他の部位の活性による代償の所見は認めておらず、良好な機能回復は本来機能すべき脳の部位を保護することにあるということを示す結果であった。これらの違いは、今回の2症例が一次皮質が保たれることにより運動機能が良好に回復したためこのような結果になったものと思われ、これまでの報告のような本来機能すべき部位が破壊された後の変化を見た場合とは異なるためであると考えた。

一般に、モヤモヤ病の患者は脳梗塞が生じ一旦生じた重篤な症状が予想以上に良好に回復する例が多々あるということは良く経験されている。症例1のような例では前頭頭頂の皮質から皮質下にかけて広範な低吸収域を呈している中で島状に残存した運動皮質が硬膜からの血流を受

け機能残存していた例でありおそらくモヤモヤ病でなければ梗塞に陥っていたものと思われる。硬膜から側副血行を受けやすいというモヤモヤ病における特殊な血行動態が、モヤモヤ病患者の皮質機能保護に関与している可能性がありこの点に関しては今後も症例を積み重ね検討を加えたい。

今回用いたPETとTMSを組み合わせる手法は脳に大きな損傷を受けた患者の機能評価を行うにはきわめて有用な手法である。PETは賦活試験による脳全体の反応をとらえその解剖学的部位を同定するのに威力を発揮するが、賦活の行える回数や時間的解像度の制限から個々の患者で現れる反応に意義付けを行うことの困難が生ずる。TMSは脳活動に伴う電気生理学的所見が定量的に表現でき、神経連結に関する直接的データを提供してくれるが刺激部位を設定する必要やその解剖学的解像度の不確かさという制限を持つ。この両者を組み合わせることで、電気生理学的にも脳機能構造の変化に応じた解剖学的所見という観点からも信頼度の高い臨床

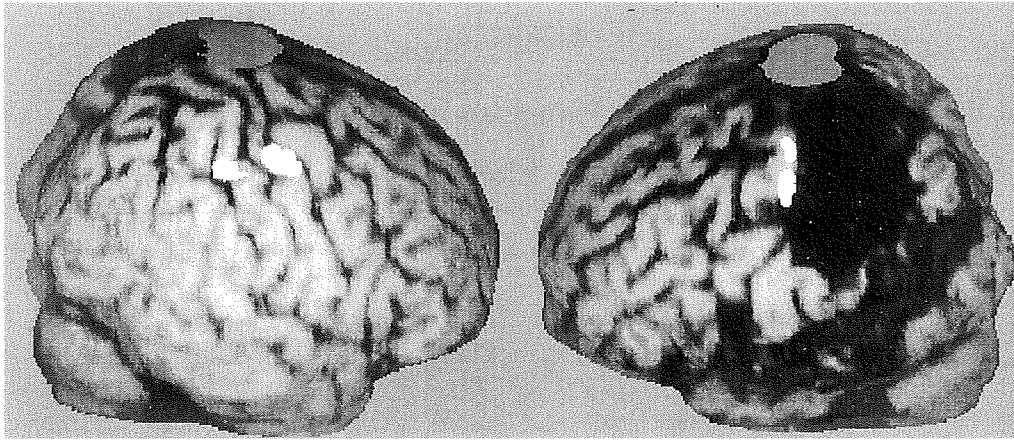


Figure 2-A: PET motor activation study of Case 2. Opposition movement of finger and thumb in injured side provoked activation of primary motor cortex which survived in spite of massive infarction in parietotemporal cortex including primary sensory cortex (right). The extent and volume of activation was as much as that provoked by movement of non-injured hand (left).

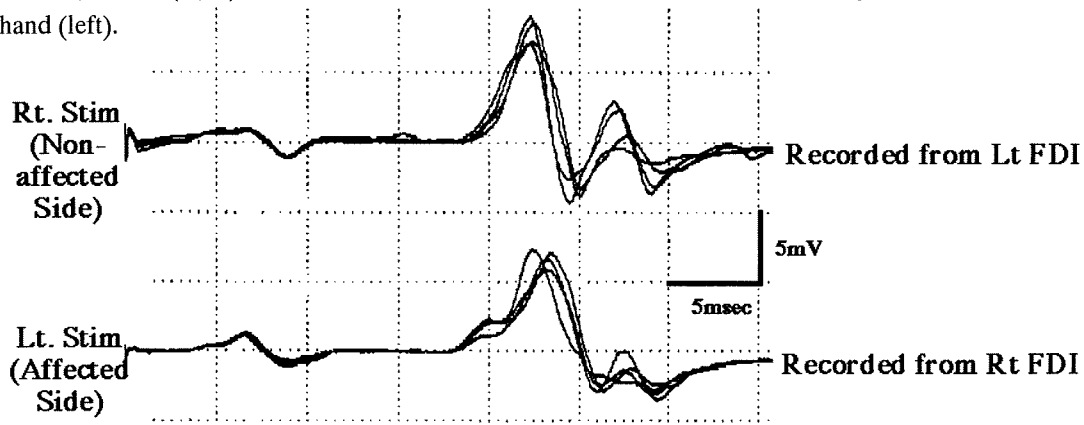


Figure 1-B: Motor evoked potential (MEP) recorded in first dorsal interosseous muscle (FDI) of each finger provoked in case 2 by transcranial magnetic stimulation of contralateral motor cortex. Function of injured and non-injured cortex determined by voltage, threshold and conduction time of MEP did not show any difference.

データが得られると考えられ、脳機能損傷とその修復過程を追跡するのにきわめて有用な方法であり(8)、モヤモヤ病のみならず脳損傷のある各種疾患患者の神経機能解析に用いている。これにより、神経損傷とその機能修復過程におけるモヤモヤ病の特異点を他の疾患と比較して論じているものと考えている。

参考文献

- 1)Nariai T, Senda M, Ishii K, et al., Three dimensional imaging of cortical structure function and glioma for tumor resection. *J Nucl Med* 38: 1563-1568, 1997.
- 2)Senda M, Mapping cortical functions using PET activation technique., in *New horizon in neuropsychology.*, M. Sugishita, Editor. 1994, Elsevier Science: Amsterdam. p. 23-34.
- 3)Cicinelli P, Traversa R, Rossini PM, Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 105: 438-50, 1997.
- 4)Steinberg BA, Augustine JR, Behavioral, anatomical, and physiological aspects of recovery of motor function following stroke. [Review] [43 refs]. *Brain Research - Brain Research Reviews* 25: 125-32, 1997.
- 5)Ohyama M, Senda M, Kitamura S, et al., Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics. A PET activation study. *Stroke* 27: 897-903, 1996.
- 6)Weder B, Knorr U, Herzog H, et al., Tactile exploration of shape after subcortical ischaemic infarction studied with PET. *Brain* 117: 593-605, 1994.
- 7)Weiller C, Chollet F, Friston KJ, et al., Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Annals of Neurology* 31: 463-72, 1992.
- 8)Roberts DR, Vincent DJ, Speer AM, et al., Multi-modality mapping of motor cortex: comparing echoplanar BOLD fMRI and transcranial magnetic stimulation. Short communication. *Journal of Neural Transmission (Budapest)* 104: 833-43, 1997.

ABSTRACT

Function of Primary Motor Cortex of Patients with Moyamoya Disease and Massive Cerebral Infarction. - PET and TMS Study-

Tadashi Nariai, Yoshiharu Matsushima, Takanori Yokota, Michio Senda

Department of Neurosurgery and Neurology, Tokyo Medical and Dental University
Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Function of primary motor cortex in two patients with moyamoya disease who have preserved motor function in spite of massive cerebral infarction was evaluated with PET motor activation and transcranial magnetic stimulation. A patient (22 year old) has been suffering massive right frontal and parietal infarction which occurred perioperative period at twelve years of age. She initially had severe left hemiplegia but recovered well to walk and use left hand and arm with a difficulty in moving each finger separately. A PET activation study revealed the activation of primary motor cortex of injured side by injured hand movement. The extent of CBF increase provoked by the movement of injured hand was marked less than that provoked by the movement of non-injured hand. Transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex in injured side provoked motor evoked potential in injured side, although its potential was marked less than that provoked in the contralateral hand. Another patient (28 year old) was found to have massive left temporoparietal infarction when he consulted a physician complaining that he had awkward right hand movement from his childhood. PET activation study revealed the activation of motor cortex in injured side by contralateral hand movement as much as observed in contralateral cortex by non-injured hand movement. Transcranial magnetic stimulation of each motor cortex provoked the motor evoked potential in contralateral hand with the same voltage and threshold. In these patients, rather well preserved motor function in spite of massive cerebral infarction was attributed to the preserved function of injured primary motor cortex of injured side. No apparent compensatory function of contralateral motor cortex was observed in these patients.

Key Words: positron emission tomography, transcranial magnetic stimulation, primary motor cortex, moyamoya disease

モヤモヤ病における脳虚血の¹H-MRSによる推定—PETとの対比

福井 仁士 三原 太 松島 俊夫

はじめに

モヤモヤ病の患者管理には脳循環代謝の評価が必要とされ、その評価方法として従来から核医学検査が行われ臨床的評価も確立している(1,2,3,4,5,6)。特にPETは脳循環代謝諸量を絶対量として求めることができるため、バイパス手術を要する領域をより早期に評価し適切な患者管理を行うために必要な検査の一つである。しかしながら、核医学検査は検査時間が長い、放射線被曝を伴うといった欠点がある。モヤモヤ病は小児に多いことから、これらの欠点を持たない検査法が望まれる。¹H-MRS(以下MRS)は磁気共鳴現象を使用した非侵襲的検査法で、生体内の代謝化合物の存在とその成分量や比を知ることができる。更にmulti-voxel MRSでは代謝化合物の空間的分布を検討でき、虚血性脳血管障害における代謝異常の存在と部位を推定する有力な手段の一つである(7,9,10,11)。またMRSは臨床用MR装置を用いるため、PETに比べ1. 多くの施設で、2. より簡便に、3. より短時間に施行できる利点がある。

モヤモヤ病においては核医学検査などにより既に梗塞に陥った領域以外の部位にも脳虚血の存在が知られている(4)。しかしながら、上記の利点を有するMRSによるモヤモヤ病の評価については殆ど報告されていない(8,11)。今回我々はMRSを用い、モヤモヤ病症例の脳虚血について検討を行ったのでここに報告する。

目的

モヤモヤ病非梗塞部の虚血状態をMRSにより推定する。

対象および方法

モヤモヤ病患者26例(成人16例、小児10例)、28検査を対象とした。年齢分布は5~50歳で平均年齢は25.0歳であった(Table 1)。病期は鈴木のカテゴリで第1期~第6期で3大脳半球はバイパス術後であった(Table 2)。うち10例ではPETも施行し、MRSとの間隔は0~27日(平均4.7日)であった。

MR装置はSiemens社製Magnetom Vision 1.5Tを

脚注 所属 九州大学脳神経病研究施設外科

使用。頭部MRI撮像用ヘッドコイルを用い、通常のMRIおよびMRAの撮像に引き続いて、multi-voxel MRSを施行した。基底核を含む横断面を選択。FOV24×24cm、マトリックス16×16、スライス厚1.5cm(voxel size 1.5×1.5×1.5=3.4cm³)でFOV内に頭蓋や脳表を含まない関心領域(VOI, volume of interest)を設定し、TR/TE=1500/270ms、測定時間6分31秒で測定を行った。元データの後処理としてzero fillingおよび二次元フーリエ変換(2D-FT)処理やスペクトルの基線の自動補正を行った。得られたスペクトルのcholine、creatine、NAA、lactateの各ピークごとにカーブフィッティングを行って各ピーク面積を算出した。梗塞巣を含まない両側前頭葉、頭頂葉白質各1カ所、計4カ所のvoxelにおいて、choline、creatine、NAA、lactateの総和に占めるlactateの割合(以下%LAC)(%)を求めた。

PETは島津社製HEADTOME IIIを使用。10例で脳血流量(CBF)、酸素摂取率(OEF)を測定。更にうち7例でDiamox 1g静注後のCBFを測定。Diamox負荷前後のCBF増加率(%)を脳血管反応性(以下VR)とした。MRSで評価したvoxelと同一部位のROI(1.4×1.4cm²)におけるOEFおよびVRを評価に用いた。

以下の3点について検討した。

1. 全28検査における、%LACの前頭葉と頭頂葉との差の検討。
2. PET施行10検査におけるVRおよびOEFの、前頭葉と頭頂葉との差の検討。
3. %LACとVRとの相関および%LACとOEFとの相関についての検討。

結果

1. 前頭葉、頭頂葉での%LACの平均は、各々7.2±3.7%と5.2±3.6%で、前頭葉において有意(p<.0005)に高かった。

2. PET施行例では、VRが前頭葉(21.5±14.5%)にて頭頂葉(40.6±19.6%)に比較し有意(p<.001)に低下して

いた。OEF は前頭葉(42.1±7.7%)と頭頂葉(41.2±8.9%)との間に有意差がなかった。

3. %LAC と VR との間には負の相関を認められた($r=-0.48, p=.01$) (Fig.1)。%LAC と OEF との間には相関を認めなかった(Fig.2)

症例

代表的症例を提示する。33 歳女性。左 3 期、右 1 期のモヤモヤ病症例で、特に神経症状を認めない。MRI では梗塞巣は見られない(Fig. 3)。MRS では lactate のピークが両側前頭頭頂葉白質に認められ、%LAC は病期の進行した左半球において高値を呈している。梗塞巣が見られない領域においても、MRS にて虚血の存在が推察される。更に PET では左前頭葉において VR の低下が見られ、それに対応して%LAC も最も高値を示した。一方 OEF の上昇は認められなかった(Fig. 4)。

考察

Lactate は MRS にて嫌気性代謝の指標として用いられるが(7,8,9,10)、今回の検討で lactate の量の指標とした%LAC は、モヤモヤ病において前頭葉で高値を示した。これは PET における前頭葉での VR 低下と相関しており、前頭葉により強い虚血の存在が示唆された。これらの結果は、内頸動脈の狭窄や閉塞が進行するモヤモヤ病において、従来の報告と同様に anterior circulation の障害をより反映しているものと思われた(4,5,6)。但し、今回検討した頭頂葉が必ずしも posterior circulation からのみ灌流されるとは限らず、個々の症例により側副血行路を含めた血流分布は異なる

ものと考えられるため、厳密には後頭葉を含めた評価、あるいは血管造影を加味した評価なども必要と考えられる。

今回 OEF は部位による差が見られず、%LAC との相関も見られなかった。検討対象の虚血部が OEF が増加していないが VR の低下した比較的軽度の虚血部であった可能性が推察される。モヤモヤ病小児例および成人例の PET での検討では、成人では OEF の上昇が見られず比較的軽度の虚血にとどまる傾向が指摘されている(4)。今回 OEF を測定した症例が成人 8 例、年長児 2 例(11 歳、14 歳)と対象者の年齢が高かった点も関連している可能性がある。

また、一部症例で partial volume effect により voxel の一部に梗塞が含まれていた可能性も否定できず、その場合たとえ OEF の上昇を来たす強い虚血が存在しても梗塞巣における OEF の低下を反映して、voxel 全体の OEF が上昇しないことも考えられる。

OEF は脳灌流圧や脳血流に応じて容易に変動しうるが、虚血により産生された lactate はしばらく残存するという相違が相関を生じない理由の 1 つかも知れない。

今回の検討では、lactate の値は相対値(%LAC)であるため PET の絶対値との対比には限界がある。Lactate も定量的測定(8)を行うべきと思われる、今後の課題と考えられる。

結論

MRS はモヤモヤ病の脳虚血部、特に VR の低下した部位の検出に有用と推察される。

Table 1. Age distribution of the patients

| Age | Male | Female | Total |
|-------|------|--------|-------|
| 0-5 | 2 | 0 | 2 |
| 6-10 | 1 | 3 | 4 |
| 11-15 | 1 | 1 | 2 |
| 16-20 | 1 | 2 | 3 |
| 21-25 | 1 | 1 | 2 |
| 26-30 | 1 | 1 | 2 |
| 31-35 | 0 | 2 | 2 |
| 36-40 | 0 | 1 | 1 |
| 41-45 | 2 | 3 | 5 |
| 46-50 | 2 | 1 | 3 |
| Total | 11 | 15 | 26 |

Table 2. Distribution of Suzuki's angiographical stage (P/O= post bypass surgery).

| Stage | Hemisphere |
|-------|------------|
| 1 | 2 |
| 2 | 6 |
| 3 | 33 |
| 4 | 7 |
| 5 | 3 |
| 6 | 2 |
| P/O | 3 |
| Total | 56 |

Figure 1. The relationship between VR and %LAC. %LAC had significantly negative correlation with VR ($r=-.48$, $p=.01$, $n=28$).

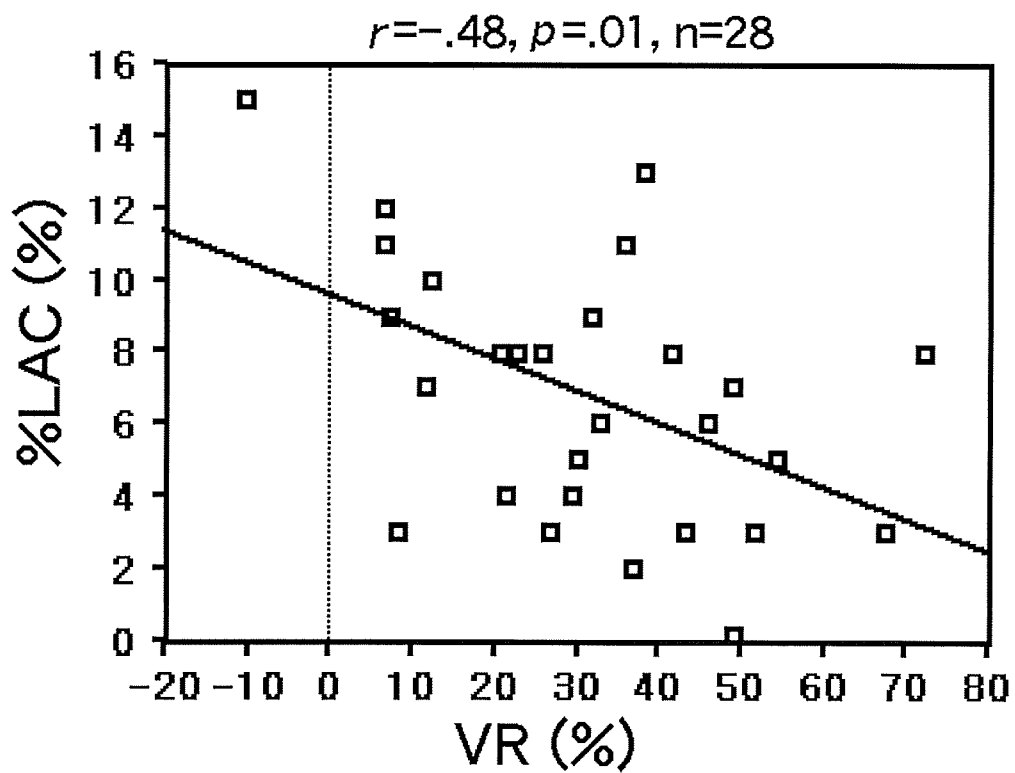


Figure 2. The relationship between OEF and %LAC. %LAC had no significant correlation with OEF ($r=.23$, $p=.16$, $n=40$).

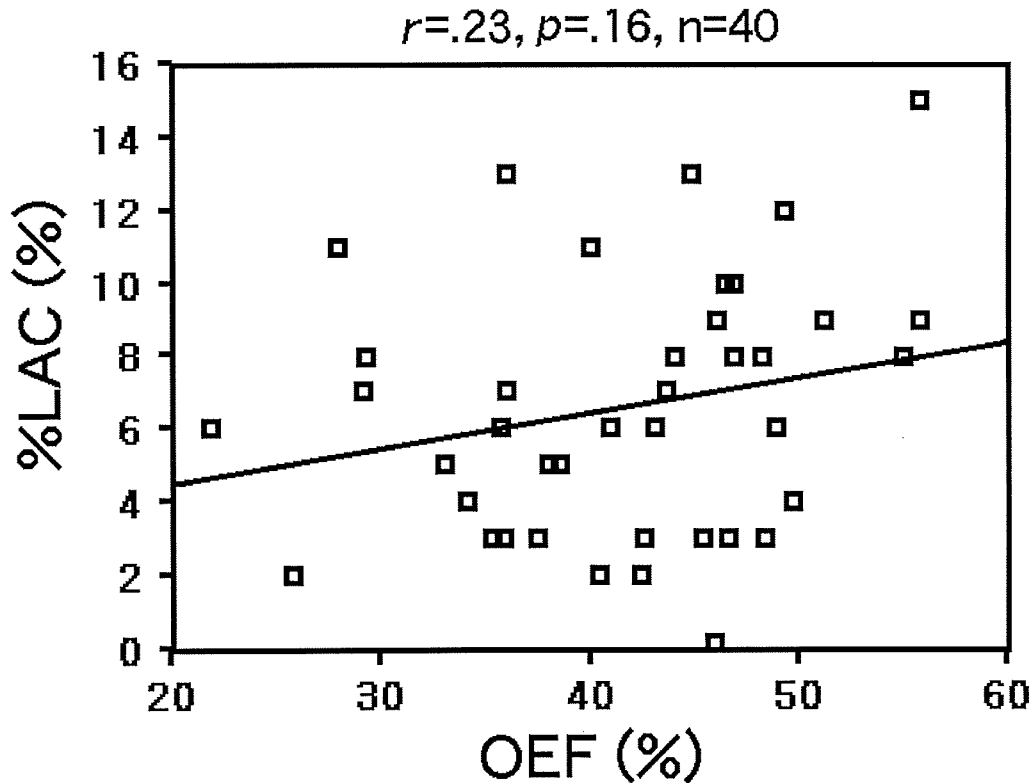


Figure 3. Case. A 33-year-old female with no neurological symptoms.

Carotid angiograms show severe stenosis of the left internal carotid artery and mild stenosis of the right internal carotid artery. Suzuki's angiographical stage is 3 on left and 1 on right. MR imaging shows no definite infarcted areas.

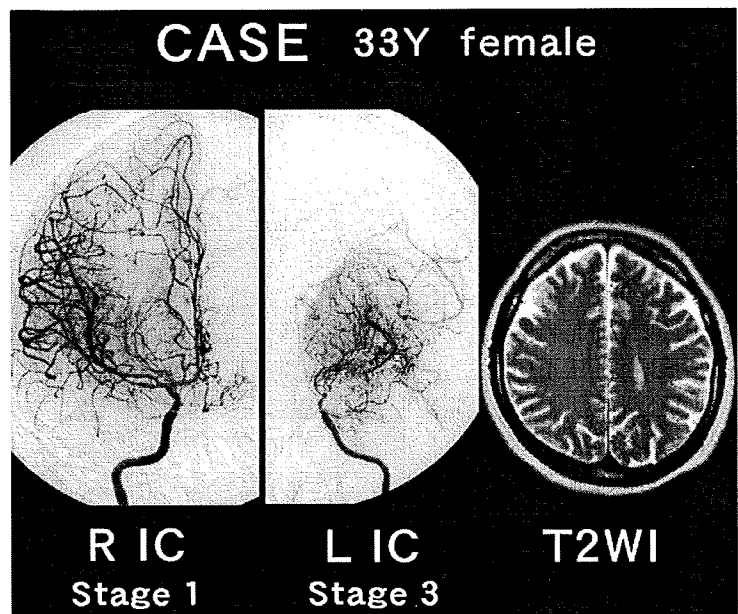
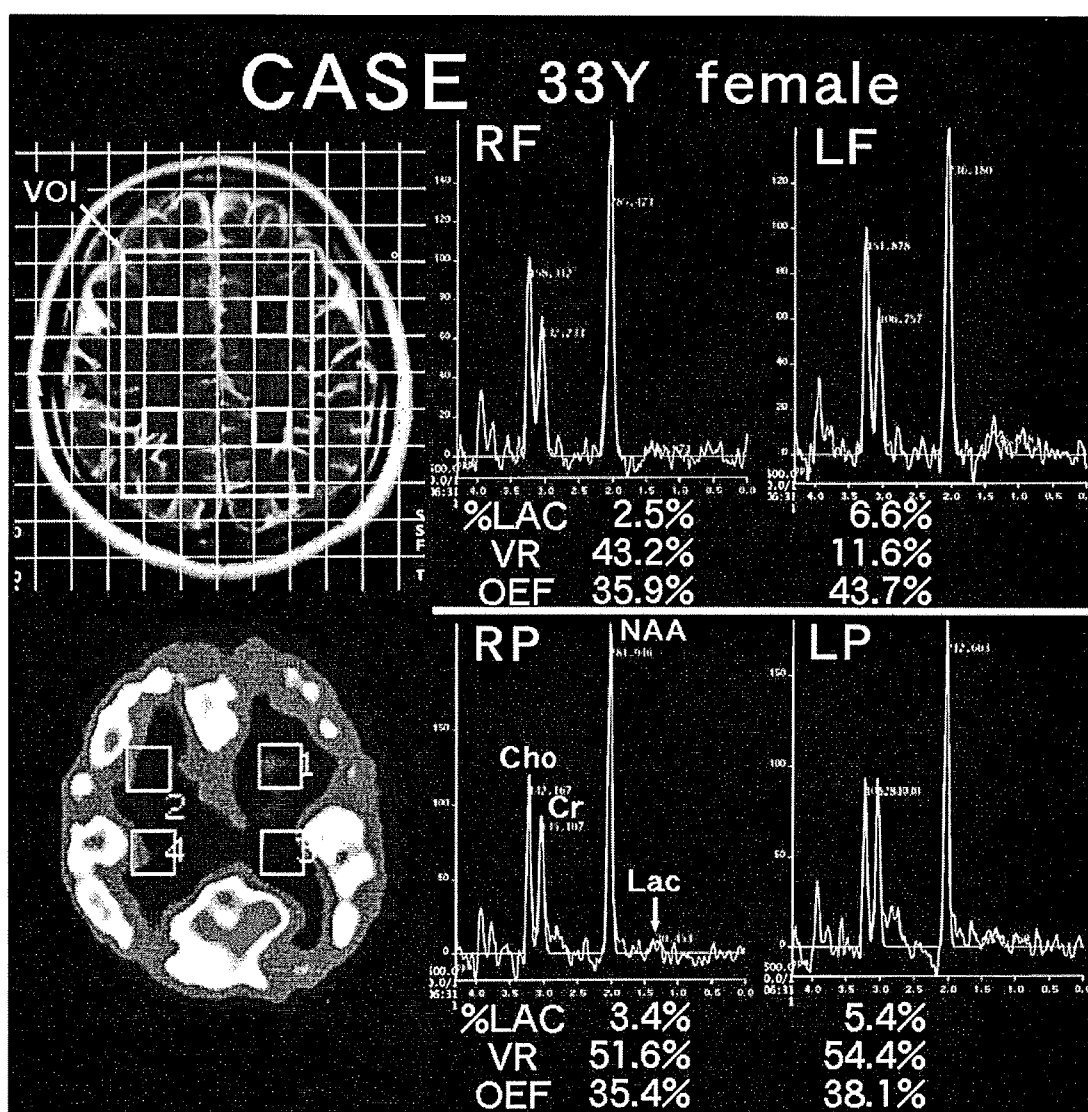


Figure 4. The same case with Fig. 3. T2-weighted transverse image with gridline shows VOI (volume of interest) containing 6×4 voxels. Spectra obtained from the frontal and the parietal white matter are shown (RF=right frontal lobe, LF=left frontal lobe, RP=right parietal lobe, LP=left parietal lobe, Cho=choline, Cr=creatine, Lac=lactate). CBF image shows identical ROIs with MR spectroscopy.



文献

1. Fukui M ; Current state of study on moyamoya disease in Japan. *Surg Neurol* 1997 ; 47 : 138-143
2. Ikezaki K, Matsushima T, Kuwabara Y, et al ; Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease : a perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg* 1994 ; 81 : 843-850
3. Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, et al ; Cerebral hemodynamics and metabolism in moyamoya disease—a positron emission tomography study. *Clin Neurol Neurosurg* 1997 ; 99 Suppl. 2 : S74-S78
4. 桑原康男、一矢有一、佐々木雅之、他 : MRI で梗塞や出血を認めないモヤモヤ病患者の脳循環代謝 核医学 1995 ; 32(12), 1355-1362.
5. Kuwabara Y, Ichiya Y, Otsuka M, et al ; Cerebral hemodynamic change in the child and the adult with moyamoya disease. *Stroke* 1990 ; 21 : 272-277
6. Takeuchi S, Tanaka R, Ishii R, et al ; Cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease—a study of regional cerebral blood flow by the ^{133}Xe inhalation method. *Surg Neurol* 1985 ; 23 : 468-474
7. Berkelbach van der Sprenkel JW, Luyten PR, van Rijen PC, et al ; Cerebral lactate detected by regional proton magnetic resonance spectroscopy in a patient with cerebral infarction. *Stroke* 1988 ; 19 : 1556-1560
8. Shimizu H, Shirane R, Fujiwara S, et al ; Proton magnetic resonance spectroscopy in children with moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1997 ; S64-S67
9. Castillo M, Kwock L, Scatliff J, et al ; Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *MRI Clinics of North America* 1998 ; 6(1) : 1-20
10. Kamada K, Saguer M, Möller M, et al ; Functional and metabolic analysis of cerebral ischemia using magnetoencephalography and proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1997 ; 42(4) : 554-563
11. 森下博之、成瀬昭二、古谷誠一、他 : 3D-CSI 法を用いた脳虚血の代謝画像分析— ^{123}I -IMP SPECT, PET との比較検討— 日本臨床 1997 ; 55(7) : 1762-1767.

EVALUATION OF CEREBRAL ISCHEMIA IN MOYAMOYA DISEASE BY PROTON MR SPECTROSCOPY—CORRELATION WITH PET

Masashi FUKUI, Futoshi MIHARA, Toshio MATSUSHIMA

Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Kyushu
University

[Purpose] To evaluate cerebral ischemia in moyamoya disease by proton MR spectroscopy (MRS). [Materials and Methods] 28 MRS examinations in 26 patients with moyamoya disease were investigated. The ratio of the lactate peak to the total peak of choline, creatine, NAA and lactate was determined (%LAC). A total of 112 ROIs were obtained in the frontal and parietal white matter, utilizing multi-voxel MRS, with a voxel size of 3.4cm^3 . PET was performed in 10 patients. The vascular response (VR) (%) of the cerebral blood flow to acetazolamide and the oxygen extraction fraction (OEF) (%) were determined. The ROIs did not include any infarcted areas. [Results] The %LAC was significantly higher in the frontal lobes ($7.2 \pm 3.7\%$) than that in the parietal lobes ($5.2 \pm 3.6\%$) ($p < 0.0005$). VR was significantly lower in the frontal lobes ($21.5 \pm 14.5\%$) than that in the parietal lobes ($40.6 \pm 19.6\%$) ($p < 0.001$). No significant difference of OEF was seen between the frontal lobes ($42.1 \pm 7.7\%$) and the parietal lobes ($41.2 \pm 8.9\%$). A negative correlation was observed between %LAC and VR ($r = -0.48$, $p = .01$). No correlation was found between %LAC and OEF. [Conclusion] MRS seems to be useful for detecting ischemic areas with decreased VR in moyamoya disease.

神経線維腫症(NF- I)に伴うモヤモヤ症候群の一例

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

I 緒言

小児期の脳梗塞の原因として、モヤモヤ病があげられるが、明らかな基礎疾患を有する例はモヤモヤ症候群とされ、区別される。しかし、モヤモヤ病の成因を考える上では意義を持つ。Von Recklinghausen病などの基礎疾患を有し、小児モヤモヤ病と類似した脳動脈閉塞を示す症例の報告は、井上等によるもの¹⁾があるが、感冒症状を機に発症した報告は少ないといえる。

今回我々は、基礎疾患として神経線維腫症(NF- I)を有する男児例において、インフルエンザ様症状を機に脳梗塞症状を発症し、モヤモヤ症候群と考えられた一例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

II 症例

症例は5歳4ヶ月の男児。(家族歴)母方祖父母が高血圧であること以外特記すべきことなし。血族結婚、類縁疾患の親族はなく、同胞もなし。(既往歴)41w0d、3998g、吸引分娩にて出生。妊娠中、周産期に特に異常なし。定額3ヶ月、坐位保持7ヶ月、はいはい9ヶ月、独歩1歳1ヶ月。追視3ヶ月、喃語9ヶ月、二語文1歳6ヶ月と、精神運動発達は正常であった。(現病歴)'98年1月30日(4歳7ヶ月)より発熱し、1月31日には39.6度に上昇。翌2月1日、近医受診し、風邪薬を処方され38度に解熱したが、左足関節のしびれを訴え、独りでトイレにいけず、転倒し易かった。2月2日の就寝中AM5:00、尿意を訴え突然起き上がり、起立時、足関節のしびれを訴え転倒。洋式トイレに座らせようとしたところ左手の脱力があり、後方へ転倒。2月3日、体温38度、起床時左足関節が

東京女子医科大学 小児科

Key word:神経線維腫瘍、小児モヤモヤ病、モヤモヤ症候群、ウイルス動脈輪閉塞症、多因子遺伝

内転し、起立、歩行ともに不可。また、左半身に力が入らずコップを持てなかった。2月4日、体温37度、起立可能となったものの、歩行2~3歩、左上肢の脱力改善せず、近医受診。頭部CT上脳梗塞を指摘された。2月5日、体温36度、当科紹介受診し、NFに伴ったモヤモヤ症候群を疑った。バファリン内服開始。2月6日には指先を用いてゲーム可能。2月9日~2月28日当科第一回入院。

III 入院所見ならびに経過

全身に径1.5cm以上のcafe-au-lait斑が多数、腋窩雀卵斑、口周囲に色素斑を認めた。胸腹部理学的所見に異常はなし。立位保持は不安定で、歩行は数歩可能だが左膝を高くあげ、着地は不安定であった。神経学的には、開口時左口角上がり、左上肢は肩までしか挙上できなかつた。下肢の筋力も左右差があり、深部腱反射は左下肢が亢進していた。虹彩結節は認められない。IQ(TK ビネー):123、CT,MRI,MRA上、出血性梗塞の所見が得られ、CAGにてモヤモヤ増勢期のstage IIと判明した。6月8日(5歳0ヶ月)に右EDASの手術施行。8月下旬、号泣時TIAのエピソードあるも、発熱時にも著変なく経過。日常生活では、両上肢挙上可、左右差なし。遊技や細かい動きは苦手であり、力を入れて漕ぐのが疲れるといった理由で自転車には乗らないこと以外は、特に問題はない。10月19日~10月30日(5歳4ヶ月)、右EDASの手術後評価と、左EDASの手術適応検討目的に当科入院。神経学的には、左下肢の深部腱反射亢進し、左のAnkle clonusを認めた。頭部CTにて右大脳の軽度萎縮が認められたが、頭部MRI,MRA上、新しい梗塞巣はなかつた。右側CAG上血管新生の所見を得た。左側は、SPECT上血流は保たれているようにみえたが、CAG上前大脳動脈の狭窄の進行が認められ、もやもや血管は増加していた(fig.1,2,3)。知能検査(WISC-R)ではTIQ-101,VIQ-100,PIQ-103

Fig.1

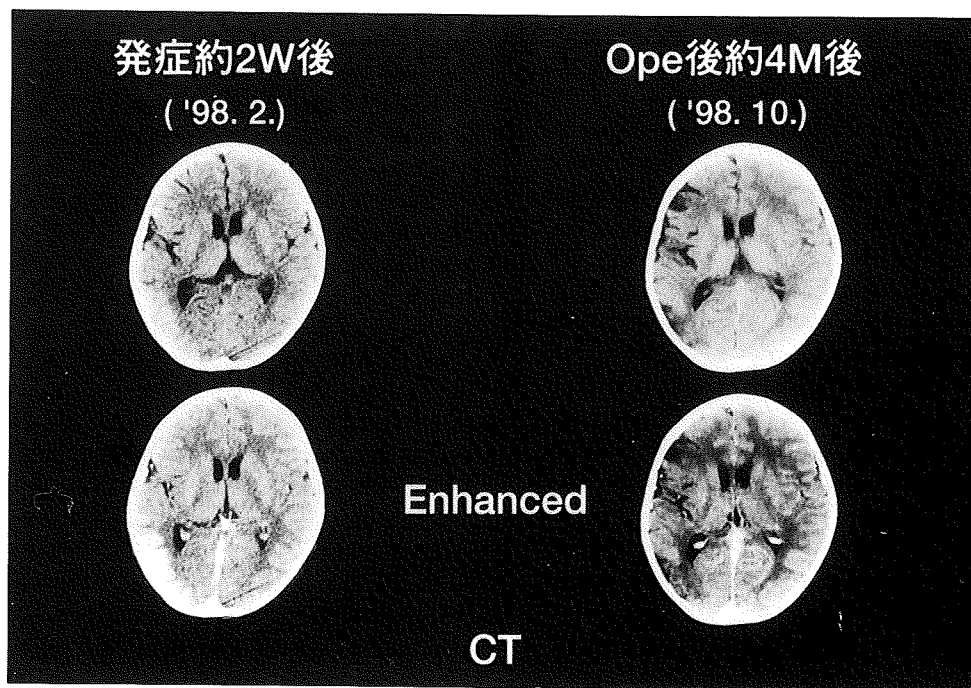


Fig.1 : 頭部CT

初回入院時（発症約2週間後）、右側頭葉後頭葉に高吸収域を認める。術後のCTではその出血性梗塞巣の所見は消失している。

Fig. 2



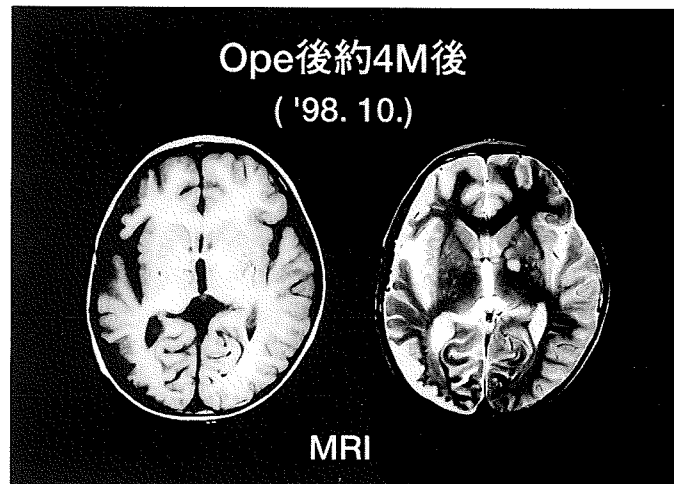
Fig. 2 : CAG

初回入院時（発症約2週間後）、内頸動脈と中大脳動脈との連絡がなく、前大脳動脈の狭窄を認める。約8カ月後、内頸動脈と中大脳動脈の狭窄は進行し、もやもや血管も増強。

Fig. 3 : 頭部MRI

頭頂側頭葉にかけてびまん性に高信号域を認め、出血性梗塞の既往を示唆させる。基底核にvascular flowvoidを多数認める。

Fig. 3



の結果であった。左EDASを予定している。

IV 考案

モヤモヤ病類似所見が、炎症、外傷、放射線照射、脳腫瘍等の他、Down症やNF- I に伴って発症することが知られている²⁾。NF- I は今日では胎生期における神経外胚葉および中胚葉の分化、発育の異常に因る全身の系統的疾患と考えられている常染色体優性遺伝の形式をとる疾患である。主な病変は、皮膚の色素細胞異常、中枢神経の機能異常、骨形成異常、脳や腎の血管狭窄などで、これらの一つとしてモヤモヤ現象があげられる。NF- I に伴う血管病変の報告は1945年Reubi以来、腎動脈、腸間膜動脈および大動脈などの狭窄、閉塞および動脈瘤について行われてきた。脳血管病変は1969年、東らによりの最初に報告され、モヤモヤ病変を伴った例は比較的稀であり、1971年Hilalにより最初に報告された。病理学的には、特発性Willis動脈輪閉塞症では内膜の肥厚が、また、NF- I では内弾性板の欠失、障害が認められる等、両者は病理学的には異なるという報告³⁾もある。NF- I の脳血管障害の臨床像において、以前我々が文献展望したもの⁴⁾と、今回の症例を含め、検索し得た範囲内で1969~1997の計61例について検討したところ、性別では、男性が22例、女性が36例、不明が3例で女性に多かった。発症年齢は1~60歳で、小児期発症例：成人期発症例は1.9：1、小児例の発症平均年齢は5.25歳、成人期発症例は36.7歳であった。さらにモヤモヤ病変を伴うものが61例中41例であった。臨床像では、脳虚血型(TIA様症状で発症)が25例、脳出血型(脳内出血およびSAHで発症)が13例、頭痛その他で発症が16例であった。脳出血型は平均年齢36歳で脳虚血型に比し高齢であった。女性に多いこと、若年者に多いこと、発症形式では、若年者では脳虚血型、成人では脳出血型が多いことなど、NF- I のモヤモヤ病変と特発性Willis動脈輪閉塞症と非常に類似している。NF- I では、17番染色体に原因遺伝子が同定され(17q11.2)、解析が進み、NF- I 患者からも遺伝子異常が検出報告されている⁵⁾。この遺伝子はGTPase activating proten(GAP)の構造遺伝子であり、Ras遺伝子の抑制を行っている⁶⁾。Ras遺伝子の抑制により細胞の増殖が調整されているので、GAP遺伝子異常により、平滑筋細胞、コラー

ゲン、弾性繊維等の過剰な増殖が生じる可能性も否定できない。

V 結語

インフルエンザ様風邪症状を機に脳梗塞症状で発症した小児モヤモヤ症候群を呈したNF- I の男児一例を報告し、文献的考察を行った。Willis動脈輪閉塞症は多因子遺伝に基づく疾患であろうと推測される。Willis動脈輪閉塞症合併例におけるNF- I 患者の遺伝子異常の報告はなされていない。今後さらに、Willis動脈輪閉塞症類似所見を認める先天性疾患として知られているものの候補遺伝子に共通する因子を見つけ、家族内発症例を集積し、遺伝子解析を実施する必要がある。

- 1) 井上亮、他：小児モヤモヤ病類似症例の検討。脳神経外科21：59-65,1993
- 2) 北村勝俊、他：片側性ウイリス動脈輪閉塞症例についての検討。厚生省特定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班 昭和60年度研究班報告書 p12, 1986
- 3) 細田泰弘：いわゆる”特発性ウイリス動脈輪閉塞症” (脳血管”Moyamoya病”)の病理学的検討。脳と神経26:471-481, 1974
- 4) 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
- 5) Park VM, Pivnick EK: Neurofibromatosis type 1 (NF-1): a protein truncation assay yielding identification of mutation in 73% of patients. J Med Genet 35:813-820:1998
- 6) Xu G, O'Connell P, Viskochil D et al: The Neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell 62:599-608, 1990

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

山内 亨¹ 多田 光宏¹ 宝金 清博¹ 黒田 敏¹ 福井 仁士²

目的

ウィリス動脈輪閉塞症は、日本人に好発する原因不明の脳血管疾患であり、脳血管撮影で異常血管網を認めることからモヤモヤ病といわれる。病因は未だ不明ではあるが、症例の一部では宿主要因（多因子遺伝）の関連が示唆されている。患者の約9%に本症の家族歴を認めることから、家族内発症を認めたモヤモヤ病家系において病因遺伝子の存在が疑われている。モヤモヤ病との合併を認めた遺伝性疾患は幾つかの報告があるが、そのうちの1つが neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen 病; NF1) である。NF1は既にその病因遺伝子が第17番染色体の17q11.2 に"NF1" 遺伝子として同定されている。我々はモヤモヤ病の病因遺伝子の一つが"NF1" 遺伝子の近傍に存在するのではないかと考え、第 17番染色体について microsatellite 連鎖解析を行うこととした。

対象

はじめに第17番染色体のスクリーニングにあたり、家族内発症を認めたモヤモヤ病家系4家系を対象とした。(fig.1a) 連鎖の疑われる領域でのさらなる解析においては、19家系を新たに追加して検討に加えた。(fig.1b)

Fig.1a Family pedigrees of the four families

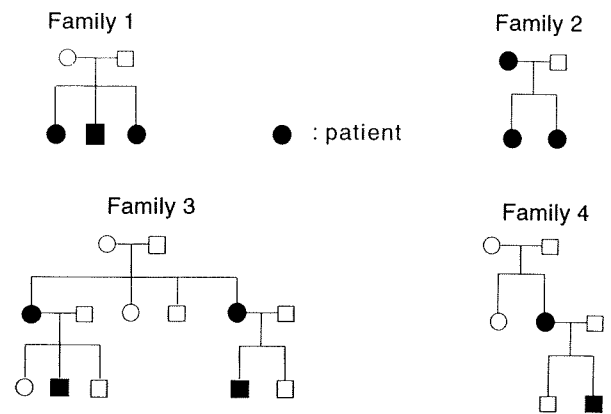
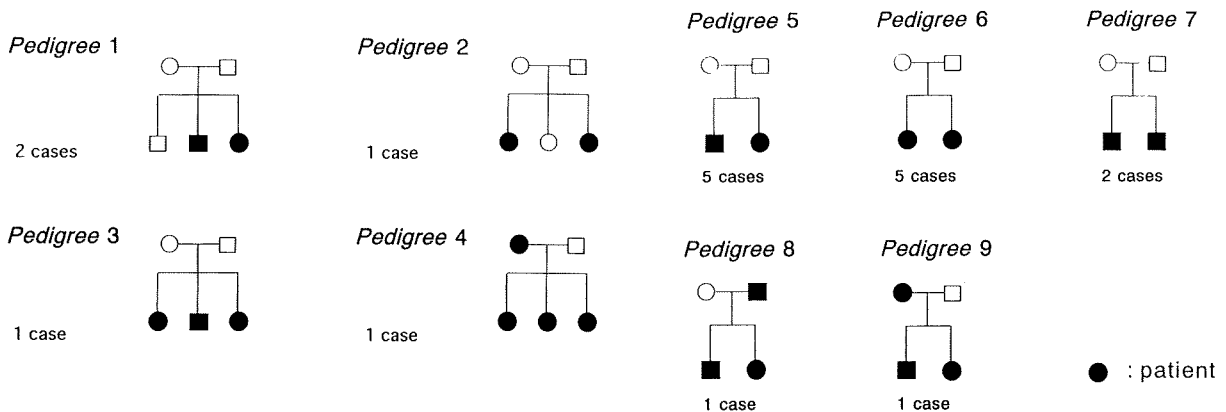


Fig.1b Additional family pedigrees



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

方法

モヤモヤ病家系内各個体の末梢血白血球より抽出した genomic DNA を用いた。はじめに第17番染色体のスクリーニングとして、約10cMの間隔を目安として選定した10種の microsatellite marker についての PCR primer pair を選び、使用した。(NF1遺伝子の近傍の marker も含めて Fig.2) 4家系について各部位のPCR増幅を行い、Genetic Analyzer にて allele size を同定し、家系内でのモヤモヤ病発症との連鎖の有無を検討した。上記の結果より、連鎖の疑いのある領域を絞り、さらに19家系を加えて、新たな8種の marker について同様の解析を行った。(Fig.2)

連鎖解析は parametric study として lod score analysis (autosomal dominant trait, penetrance: 数値を変えて計算を行ったが結果に大きな差異はなく0.67で求めた値を代表させた)を、non-parametric study として affected pedigree member analysis (APM, weighting function: $f(p) = 1/\sqrt{p}$)を行った。

結果

当初の5家系について第17番染色体の10種の microsatellite marker にてスクリーニングを行った結果 D17S784 という marker において positive LOD score が得られた。このため、D17S784 の周辺でさらに8種の microsatellite marker (約30cMの遺伝的距離の領域に存在する)を選び、追加した19家系を含めて解析を行った。(D17S794, D17S942, D17S795, D17S840, D17S801, D17S785, D17S939, D17S836)

lod score analysis

Table. 1 に全23家系から求められた各 marker での cumulative two-point LOD score の一覧を示した。最大の LOD score を認めたのは D17S939 であり、 $Z_{max} = 3.11$ $\theta_{max} = .00$ と有意な連鎖の存在が認められた。参考までに autosomal recessive と想定した LOD score も計算してみたが、値はむしろ低下していた。

affected pedigree member analysis

APM method で求めた statistics と Empirical P-value を Table. 2 に示す。D17S939 を含む前後5つの marker で高い statistics と有意に低い P-value を認めた。

Fig.2- Genetic map of chromosome 17 -

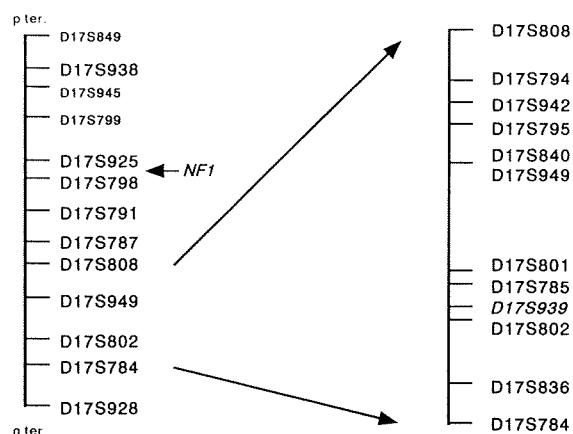


Table.1 two point lod score

| marker | $\theta =$ | | | | |
|---------|------------|-------|-------|-------|-------|
| | 0 | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.4 |
| D17S794 | -4.10 | -0.25 | -0.06 | -0.01 | -0.00 |
| D17S942 | -17.76 | -1.49 | -0.57 | -0.20 | -0.04 |
| D17S795 | -3.72 | 0.35 | 0.37 | 0.22 | 0.06 |
| D17S840 | 1.35 | 1.01 | 0.65 | 0.32 | 0.08 |
| D17S801 | 0.95 | 0.67 | 0.41 | 0.20 | 0.05 |
| D17S785 | 1.88 | 1.39 | 0.90 | 0.45 | 0.12 |
| D17S939 | 3.11 | 2.19 | 1.34 | 0.64 | 0.17 |
| D17S836 | 1.31 | 1.05 | 0.70 | 0.35 | 0.09 |
| D17S784 | 1.75 | 1.27 | 0.80 | 0.38 | 0.12 |

Table.2 Affected Pedigree Member Analysis

| Locus | Statistic | Empirical P value |
|---------|-----------|------------------------|
| D17S794 | 2.86597 | 0.006 |
| D17S942 | 0.19133 | 0.384 |
| D17S795 | 1.51829 | 0.071 |
| D17S840 | 4.49280 | $< 1.0 \times 10^{-5}$ |
| D17S801 | 6.24554 | $< 1.0 \times 10^{-5}$ |
| D17S785 | 4.73188 | $< 1.0 \times 10^{-5}$ |
| D17S939 | 4.80283 | $< 1.0 \times 10^{-5}$ |
| D17S836 | 5.17656 | $< 1.0 \times 10^{-5}$ |
| D17S784 | 3.05723 | 0.003 |

weighting function : $f(p) = 1/\sqrt{p}$

考 察

家族内発症を認めたモヤモヤ病家系を対象に、第17番染色体についてモヤモヤ病発症との連鎖解析を行った。今回の結果から、NF1遺伝子に近接する marker では、モヤモヤ病発症との連鎖は否定的であったが、17q25 に存在する D17S939 で連鎖を示す LOD score が得られた。APM method でも D17S939 を含む前後の marker で有意に低い P-value が得られ、連鎖を裏付ける結果となった。NF1 遺伝子は GTPase activating protein (GAP) の構造遺伝子であり、Ras 遺伝子の抑制により細胞増殖の制御に関与している。モヤモヤ病の発症機序にもこの遺伝子異常が関係し、細胞増殖の制御が効かなくなることにより、血管平滑筋、コラーゲン、弾性線維等の異常増殖を引き起こすのではないかと考えられたが、今回の結果では NF1 遺伝子の直接的関与は否定的であった。しかし、今回モヤモヤ病発症との連鎖が認められた17q25 には Growth factor receptor - bound protein 2 (GRB2) の遺伝子座が存在しており、これも Ras 蛋白と共に DNA 合成に関与するため、この遺伝子異常がモヤモヤ病の発症機序に関わる可能性も考えられた。また、17q21-22 には calcium channel, voltage-dependent beta 1 subunit (CACNLB1) が、17q24 には calcium channel, voltage-dependent gamma subunit (CACNLG) が存在しており、Familial hemiplegic migraine や Episodic ataxia type 2 が calcium channel alpha 1 subunit (CACNL1A4) 遺伝子の異常が原因であると判明しているように、これらの遺伝子の異常による Ca²⁺ channel の機能異常がモヤモヤ病発症に関与している可能性も考えられる。

今後もこの領域でのより詳細な解析を進め、モヤモヤ病発症との連鎖を認める領域をさらに絞り込み、候補遺伝子の同定を行うとともに遺伝子異常の解明に向かう予定である。

文 献

- 1) Barrall JL. et al. : *Surv Ophthalmol* 40: 500-504,1996
- 2) Fukui M. et al. : *Annual reports 1995. The Research Committee on spontaneous occlusion of the circle of Willis (Moyamoya disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan.* : 162-163,1995
- 3) Gyapay G. et al. : *Nat Genet* 7: 246-339,1994
- 4) Lathrop GM. et al. : *Am J Hum Genet* 37: 482-498,1985
- 5) Martin GA. et al. : *Cell* 63: 843-849,1990
- 6) Ophoff R.A. et al. : *Cell* 87: 543-552,1996
- 7) Osawa M. et al. : *Annual reports 1992. The Research Committee on spontaneous occlusion of the circle of Willis (Moyamoya disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan.* : 147-152,1992
- 8) Park VM. et al. : *J Med Genet* 35: 813-820,1998
- 9) Weeks D.E. et al. : *Am J Hum Genet* 42: 315-326,1988
- 10) Xu GF. et al. : *Cell* 62: 599-608,1990
- 11) Yamauchi T. et al. : *Clin Neurol Neurosurg* 99: S162-167,1997

Microsatellite linkage analysis in familial moyamoya disease on chromosome 17

by

Tohru YAMAUCHI¹, Mitsuhiro TADA¹, Kiyohiro HOUKIN¹, Satoshi KURODA¹, Masashi FUKUI²

from

Department of Neurosurgery, Hokkaido University School of Medicine¹

Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Kyusyu University²

Moyamoya disease is characterized by a steno-occlusive lesion in the terminal portion of the bilateral intracranial internal carotid arteries and the proximal portion of their major branches, and a reactive formation of "moyamoya" (hazy like a puff of cigarette smoke) intracerebral collateral channels after which the disease was named. The characteristic lesions are known to be occasionally seen in neurofibromatosis type 1, whose causative gene (NF1) is assigned to chromosome 17q11.2. To see whether a gene related to Moyamoya disease is located on chromosome 17, we have conducted microsatellite linkage analyses on 23 families of Moyamoya disease. Two point linkage analysis gave a maximum LOD score of 3.11 at recombination fraction of 0.00 for the marker at locus D17S939. The affected pedigree member method also showed a significantly low P-value for the five adjacent markers, indicating that familial moyamoya disease is linked to chromosome 17q25.