

厚生省特定疾患

ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班

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

平成 11 年度研究報告書

Annual Report 1999

平成 12 年 (2000 年) 3 月

主任研究者 吉本高志

東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

厚生省特定疾患

ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班

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

平成 11 年度研究報告書

Annual Report 1999

平成 12 年 (2000 年) 3 月

主任研究者 吉本高志

東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

Chairman : Takashi YOSHIMOTO

Department of Neurosurgery, School of Medicine,

Tohoku University, Sendai, Japan

# 目 次

主任研究者総括研究報告 .....	1
主任研究者 吉本高志	
分担研究報告	
1. 1999年度ウィリス動脈輪閉塞調査研究班調査票全国集計 .....	9
慶應義塾大学神経内科 福内靖男、野川 茂、山口啓二、傳法倫久	
2. 熊本県下におけるモヤモヤ病患者の長期追跡調査 .....	13
熊本大学医学部脳神経外科 生塩之敬、森岡基浩、濱田潤一郎、甲斐 豊	
3. ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の岡山県実態調査長期追跡調査の中間報告 .....	16
岡山大学医学部脳神経外科 大本堯史、勝間田篤、日下 昇、難波克成、杉生憲志、中嶋裕之	
4. 宮城県における出血発症モヤモヤ病患者の長期追跡報告 .....	20
東北大学医学部脳神経外科 吉本高志、吉田康子、白根礼造	
5. 東北地方におけるもやもや病・東北脳血管障害懇話会もやもや病共同調査報告 .....	26
東北大学医学部脳神経外科 <sup>1)</sup> 、国立仙台病院脳神経外科 <sup>2)</sup> 吉本高志 <sup>1)</sup> 、荒井啓晶 <sup>2)</sup> 、桜井芳明 <sup>2)</sup>	
6. MRA による術後治療効果の判定 .....	29
北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻 宝金清博、中山若樹、黒田 敏	
7. 脳 SPECT による病期分類の試み .....	37
九州大学医学部脳神経外科 <sup>1)</sup> 、放射線部 <sup>2)</sup> 福井仁士 <sup>1)</sup> 、桑原康雄 <sup>2)</sup> 、松島俊夫 <sup>1)</sup>	
8. 出血発症モヤモヤ病に対する血行再建術の再出血予防効果に関する研究 .....	40
東北大学公衆衛生学分野 辻 一郎	
9. 出血発症患者の治療方針 .....	43
京都大学脳神経外科 宮本 享	

10. 脳血管再建における大脳基底部もやもや血管の対応 .....	45
大阪脳神経外科病院	
唐澤 淳	
11. モヤモヤ病遺伝子の解明	
—新たな家系・マーカーを用いての遺伝子座の絞り込み— .....	49
東北大学医学部脳神経外科 <sup>1)</sup> 、筑波大学基礎医学系遺伝医学 <sup>2)</sup>	
池田秀敏 <sup>1)</sup> 、有波忠雄 <sup>2)</sup> 、吉本高志 <sup>1)</sup>	
12. ウィリス動脈輪閉塞症血液データバンクの現状と成果 .....	54
九州大学大学院医学系研究科脳神経外科	
池崎清信、井上琢哉、名取良弘、松島俊夫、福井仁士	
13. Williams 症候群におけるもやもや症候群に関する研究 .....	57
東京女子医科大学小児科 <sup>1)</sup> 、循環器小児科 <sup>2)</sup> 、神経放射線科 <sup>3)</sup> 、脳神経外科 <sup>4)</sup>	
大澤真木子、砂原真理子、立川恵美子、日野なおみ <sup>1)</sup> 、木村美佐、松岡瑠美子 <sup>2)</sup> 、 小野由子 <sup>3)</sup> 、竹下幹彦 <sup>4)</sup>	
最新の診断、治療の手引き .....	63
調査カード記載要項および調査カード .....	71
重症度基準 .....	79
平成11年度活動状況 .....	80
研究成果の刊行に関する一覧表 .....	83
構成員名簿 .....	87

# 総括研究報告

主任研究者 吉本高志

## 平成 11 年度における研究目標

平成 11 年度は、以下の 4 点に重点をおいて研究を進めた。

1. 疫学調査：疾患の重症度、罹患率、予後について指定モデル地域において全症例を遺漏無く把握し、綿密な追跡予後調査を行う。結果を全国平均と比較検討し、その分析結果を基にこれまでの全国疫学的調査様式の見直しと、全国規模での病態・治療予後の長期的予測を可能とするデータベースの基盤作成を行う。
2. 診断基準の見直し：1994 年以降、脳血管撮影に加えて診断基準に取り入れられた MRI・MRA のさらなる有効利用を検討すると共に MRI・MRA による治療効果判定基準案を製作し、脳血管撮影の施行頻度の減少をはかり患者負担減少・医療費給付削減を目的とする。
3. 脳出血発症患者の治療方法の研究：脳出血発症の本症患者の詳細な予後調査は行われておらず、未だに治療方針が確立されていない。出血発症型は本疾患で最も重篤であり、その病態解明、治療方針の確立を目的とする。
4. 遺伝子解析による病因解明研究：本疾患の病因解明では、遺伝子研究において、1998 年度に家族例での特定遺伝子上で連鎖が確認された。この positional cloning にむけてさらに locus を絞り込んだ研究を継続発展させるとともに、家族例数の増加と、孤発例での遺伝子解析着手に向けて、血液データ (DNA) バンクを継続していく。

## 研究概要及び成果

### (1) 疫学調査

全国調査として、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。1999 年度は新規登録患者 77 例（確診例 66 例、疑診例 11 例）を加え、本症登録患者総数は合計 1,161 例となった。このうち確診例は 1,074 例（男性 388 例、女性 686 例）、疑診例が 87 例であった。1994 年全国調査での全国推定患者数は約 4,000 人、1996 年の特定疾患医療費受給者総数が約 6,000 人であることより、当研究班における患者登録総数は全国の 4～6 分の 1 程度に相当すると考えられる。

福内靖男らはこれまでの登録症例の後方視的調査を行うにあたり、1999 年度に作成した重症度分類 (Grade1-5)<sup>1)</sup> を用いて、従来の ADL 分類、脳血管写像 6 期相分類による病期・病態評価と比較検討した。その結果、重症度分類の方がより鋭敏に予後評価しうることを示し、症例登録様式の見直しに新たな指針を加えた。

当研究班の登録患者数が前述の如く全国の約 4～6 分の 1 に相当し、国内全患者数を把握してはいないことより、熊本・岡山・宮城の 3 県をモデル県として、地域内の全患者を掌握し綿密な発症・長期予後調査を行った。CT 出現以降の過去 20 年間において、脳血管撮影にて確定診断がなされ、発症後 10 年以上長期追跡し得た症例に的を絞り、各地域内の脳疾患入院施設全てを対象に精力的に調査した。

生塩之敬らは 26 例（男性 13 例、女性 13 例、発症平均年齢 26.1 歳）について、平均 16.39 年の経過観察期間において検討し、中年以降に出血発症例が多く、経過観察期間中の症状悪化例は 8 例全例出血型であり、女性が 6 例と多い傾向にあることを示した。また、若年虚血発症型（全例血行再建術を施行されていた）の予後は比較的良好であったことより、血行再建術の虚血発作に対する予防効果を示すとともに、本疾患の長期予後悪化因子が頭蓋内出血であることの問題点を明らかにした。

大本堯史らは 81 名の対象患者（男性 25 名、女性 56 名、発症平均年齢 15.8 歳）について検討した。虚血型 52 名、出血型 13 名、痙攣発作その他 10 名で、血行再建術は虚血型 34 名、出血型 7 名、その他 5 名に施行されていた。本疾患の県内年間受療者数は 10 万人あたり 8.5 人と 1995 年の全国疫学調査の 3.16 人よりも高く、岡山県における昭和 40 年代以降の本疾患に対する医療給付側の積極的な治療姿勢が影響していると報告した。虚血型に外科治療群が多い理由も、医療給付側の治療姿勢を反映していると報告し、統計調査においてこれらの医療給付側のバイアスがかかる危険性を提示した。

吉本高志らは 111 例の対象患者（男性 41 例、女性 70 名、発症平均年齢 26.3 歳）について検討し、特に病態・治療方法が未だ明確でない出血型の症例についての長期予後について報告した。対象は発症時死亡を除く 21 名であり、再出血は平均 7.3 年後に 6 例 (28.6%) に認められ、

致死率は 66.7%と初回出血時の 25%よりも明らかに増加しており、再出血が長期予後悪化因子であることを示した。血行再建術施行の有無での再出血率は、施行群 11.1%、非施行群 38.5%と有意差は認められなかったものの、後方視的な調査では手術を受ける患者の選択、手術方法などに施設・術者によるバイアスがかかってしまい、適切な検討が困難であることより、前方視的研究の必要性を報告した。

吉本高志らは、さらに詳細な調査を広域に行い、東北 6 県における脳神経外科 78、神経内科及び内科 50、放射線科 6 の計 134 診療科（小児科はどれかの科に転科しているものが大部分とし、これらは神経疾患入院患者のほぼ全症例を網羅している）に対して調査を施行した。発症状況を詳細に調べる目的より発症期間を 1994～1998 年に限っている。対象患者は 134 例（男性 47 例、女性 87 例）で、虚血発症型 46.2%、出血発症型 44%で、20 歳以上の出血発症型は全体の 43.9%をも占めていたと報告した。これは 1995 年の全国調査結果の 21.6%よりも多く、脳出血患者に対する積極的な脳血管撮影や MRA 検査により、出血発症型のモヤモヤ病の実情把握が可能となることと示唆した。家族例は 13 例 12 家系 9.7%で、家族例においても女性優位（男女比 4：25）であると報告した。

## (2) 診断基準の見直し

1994 年以降診断基準に MRI・MRA が取り入れられてから、撮像機器や撮像法の進歩により、モヤモヤ血管の描出能力が高まってきている<sup>2)</sup>。術後の病態評価の目的でも脳血管撮影はたびたび施行されているが、脳血管撮影の侵襲度を考えると、特に小児においてはその頻度を出来る限り少なくしたい。

患者の侵襲を減らすと共に検査回数の減少から結果的に医療費給付削減に結びつく。また術前術後の病態評価手段としての脳血管撮影に替わりうる非侵襲的な検査方法について検討した。

宝金清博らは、magnetic resonance angiography (MRA) による術後治療効果の判定能について小児 18 例 32 側、成人 11 例 18 側を対象に検討し、モヤモヤ血管の消退や内頸動脈閉塞、外頸動脈分枝の発達、新生血管増生などの術後の経時的変化を十分評価でき、脳血管撮影に替わりうることを報告した。さらに、術後の血行動態変化の追跡に適切な撮像時期は、術後 2 週間後、3 ヶ月後、6 ヶ月

後、1 年後、以降 1 年おきであると示した。

福井仁士らは、脳血管撮影による鈴木<sup>3)</sup>の 6 期相分類<sup>3)</sup>による病期分類にかわり、より臨床所見に即し、外科治療の適応を考慮する上でも必要となる脳循環代謝を分類基準とした分類方法について検討した。Positron emission tomography (PET)により定量測定した脳血流を基に分類基準を設定し、これを半定量的な脳血流 SPECT 所見に当てはめて分類を試みた。安静時および acetazolamide 負荷時の検査を行い脳循環予備能を測定し、PET 検査の対象 16 例での脳血流量の測定、SPECT 検査の対象 25 例での脳血流量の変化率の測定を施行し、鈴木の 6 期相分類との関係を検討した。安静時血流量はいずれも低下を示さなかったことより、acetazolamide 反応性と臨床像とを対比させた 6 期相分類を 49 例において試みた。

## (3) 脳出血発症患者の治療方法の研究

辻 一郎は出血発症の本疾患に対する血行再建術の再出血予防効果に関する研究を後方視的に行った。これまで本邦で報告された全ての論文をもとにメタ・アナリシスを行い、再出血率を血行再建術施行群：非施行群で比較検討し、血行再建術により再出血のリスクが低下することが示唆されると報告した<sup>4-18)</sup>。また、統計調査上の問題点として、術前の臨床像の差異、患者追跡期間の差異を指摘した。これらを補うために、都道府県単位での出血発症症例全例の追跡調査の必要性、これまでの約 20 年間で本研究班に蓄積されている患者登録情報の、分析の有用性と検討に関する方向性を提言した。

宮本 享は血行再建術の再出血予防効果に関して、前方視的研究に着手し、その問題点と今後の展望を明らかにした。出血発症の機序が、閉塞性病変に代償的に発達した脳底部異常血管網（もやもや血管）への血行力学的負荷による、もやもや血管の破綻と考えられることより、頭蓋外内バイパス手術によりもやもや血管に対する血行力学的な負荷が軽減され、再出血予防効果が得られるとする考えである。これまで全くなされていなかった prospective study を開始すべく、その study design に取り組んだ。本疾患の年間発症率より、必要なサンプルサイズを手術施行群、非施行群各々 79 例と算出し、出血発症患者の 60%が 5 年以内に再出血を起こしていることより、術後追跡期間を 5 年と仮定すると、結果を出すまでに 10 年以上の期間を要すると示した。吉本研究班の研究期間では不可能であるが、本疾患研究班の歴史からは、研究

を継続し、治療指針を打ち出す義務があると報告した。

唐澤 淳は頭蓋外内バイパス術が脳底部もやもや血管に与える影響について、術前後の脳血管撮影像の変化を追跡した。本疾患の出血部位として多い側脳室近傍部すなわち脳底部もやもや血管と medullary arteries の吻合部では、medullary arteries の血流が逆流しており、吻合部に最も負担がかかるが、バイパス術後にはM1 の血流が低下し、もやもや血管、吻合部の動脈瘤様陰影が消失することから、バイパス手術により出血予防効果があると考えられると報告した。

#### (4) 遺伝子解析による病因解明研究

池田秀敏、有波忠雄らは1998年に、全染色体のスクリーニングにより、本疾患の遺伝子座が第3番染色体のp24.2-p26に存在することを報告しており<sup>19)</sup>、今年度は責任遺伝子座をさらに狭い領域に絞り込むことを目的に、新たに3家系を追加し、3p上の新たな4つのマーカーを用いてLinkage analysisを行った。遺伝形式が不明という解析困難な状況下で、遺伝形式が常染色体劣性と仮定すると、遺伝子頻度0.1%、浸透率50%の時に non-parametric LOD値が最も高くなることを報告した。

大澤真木子らは、本疾患と臨床像・病態が類似しており、原因遺伝子座が明らかであるWilliams症候群に着目し、12例について、もやもや血管の合併の有無と病態の差異について検討した。Williams症候群はエラスチン遺伝子を含む7q11.23領域の半接合体隣接遺伝子症候群であり、剖検例での血管の病理組織の検討より、血管中膜のエラスチン欠乏と肥厚が主な病態であると報告し、エラスチン遺伝子の異常により血管狭窄病変が進行する可能性を報告した。

池崎清信らは1996年に設立した本疾患確診患者の血液バンクの現状と成果、今後の方針について報告した。バンクの目的は、遺伝子解析を行うにあたり、1施設では症例数が少ないため、出来るだけ多くの確診患者の血液サンプルを収集し、当研究班の遺伝子解析グループに血液サンプルを提供し、責任遺伝子座の同定に寄与することであり、現在までに26施設より孤発例78例、家族例32家系の血液供給を受けている。これらの血液サンプルを用いた遺伝子解析研究により、第3番染色体<sup>19,20)</sup>において有意に高いNPL, lod score値を示し、第6番染色体<sup>21-25)</sup>、第17番染色体<sup>26,27)</sup>においてはその近傍に本疾患との連鎖

を連鎖を示唆する所見が得られていることを報告した。

#### (5) 研究方法における倫理面への配慮

全国調査における新規患者登録、follow-upの調査における患者へのインフォームドコンセントに関しては、登録調査の目的、方法、患者個人情報の秘密を厳守する旨を明記した調査方法説明用紙及び同意していただいたことを示す承諾書を新たに作成した。この用紙を平成12年度より実施することが決定された。

出血発症患者の新規登録およびprospective study施行時の患者へのインフォームドコンセント、同意の取得は当然必要と考えており、その方法・形式に関しては、prospective studyの思考方法の計画とともに検討中である。

遺伝子バンクの血液採取にあたっては、遺伝子研究の必要性、同意の意志の自由、個人情報じょうほうの秘密厳守、研究成果の公開性、を明記した説明書を使用しており、その上で同意書をとっている。今後、バンクを拡大して行くにあたり、各施設への説明書配布・同意書取得の徹底が必要と考えている。

#### 残された課題と目標

疫学研究においては、モデル地域内における全患者の追跡調査と、本研究班で継続して行われてきた全国患者登録の分析から、本研究班で企画した前向き研究を支持する結果が導き出された。これらの研究結果を解析することによって全国登録の状況と実際の患者の発生状況の差異が明らかとなり、より精密な患者発生状況が把握される。以上より本疾患の病態・治療効果を明確にする時期にあると考えられる。

一方、画像診断法の進歩や病態評価法の変革に伴って、これまでの患者調査様式と現状の矛盾点が指摘されている。この点に関しては班内の疫学研究小委員会において、これまでの登録実績を活用でき、なおかつ今後の実効ある解析を可能にする患者調査様式の改訂を計画し、来年度の実施に向け検討中である。また、患者側にたった調査として、本症患者の心身機能や医療福祉ニーズに関する調査を新たに開始することも計画している。

診断に関しては、MRI・MRAの病態評価能における信頼性が確認されたことから、これらの手法による治療

効果判定のプロトコールを策定する計画である。その結果、脳血管撮影の実施頻度の減少が期待され、入院期間短縮などによる医療費削減率についての調査が必要と考え、計画中である。また治療に直結する診断基準の作製を目的とし、SPECTを用いた脳循環による病期分類の試みを具体化することをさらなる目標としている。

本疾患の予後悪化因子である出血に対する頭蓋外内血行再建術については、これまでの後方視的調査の分析により、バイパス手術に治療効果が認められると期待されるが、有意な確証は得られていない。全国患者登録調査・モデル県での追跡調査からの後方視的研究の継続に加え、更に前方視的な共同外科治療研究を開始することが来年度の目標である。この問題に関しては、班研究の継続により将来出てくる確実な結果を目標に慎重に進めたい。

遺伝子解析による病因解明研究に関しては、血液データバンクの充実とともに、地域・研究施設を越えた共同研究が進んでおり、その成果が現れ解明の糸口に近づいている。症例数の少なさ、遺伝形式の不明など、困難な要素が多く立ちはだかっているものの、モヤモヤ病類似疾患で既に遺伝子座のわかっている疾患での遺伝子異常との関連性や、孤発例についての遺伝子解析も進めていく必要がある。血液データバンクでは、モヤモヤ病患者数が本邦に比べて少ないのに比し類縁疾患は多い諸外国からの血液提供受け入れ体制の準備を進めている。

## 文献

- 1) ウィリス動脈輪閉塞症 重症度基準 (1998) .ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成 10 年度研究報告書.77, 1999
- 2) ウィリス動脈輪閉塞症診断, 治療の手引き (1993) . ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成 5 年度研究報告書.123, 1994
- 3) Suzuki J, Takaku A: Cerebro-vascular "Moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 1969; 202:288-299
- 4) 西本 詮, 植田清隆, 本間 温. ウィリス動脈輪閉塞症の予後再調査について. 厚生省特定疾患「ウィリス動脈輪閉塞症の成因・治療及び予後に関する研究」班昭和 57 年度報告書, pp. 66-74, 1982.
- 5) 米川泰弘, 山下耕助, 滝 和郎. ウィリス動脈輪閉塞症の出血例の検討: 特に再出血例について. 厚生省特定疾患「ウィリス動脈輪閉塞症の成因・治療及び予後に関する研究」班昭和 62 年度報告書, pp. 81-84, 1988.
- 6) Aoki N. Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of Moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the patients presenting with intracranial hemorrhage. Surg Neurol 1993; 40: 372-377.
- 7) Saeki N, Nakazaki S, Kubota M, et al. Hemorrhagic type Moyamoya disease. Clin Neurol Neurosurg 1997; 99 (Suppl 2): S196-S201.
- 8) Ikezaki K, Fukui M, Inamura T, et al. The current status of the treatment for hemorrhagic type Moyamoya disease based on a 1995 nationwide survey in Japan. Clin Neurol Neurosurg 1997; 99 (Suppl 2): S183-S186.
- 9) Fujii K, Ikezaki K, Iikura K, et al. The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic Moyamoya disease. Clin Neurol Neurosurg 1997; 99 (Suppl 2): S194-S195.
- 10) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, Sakurai Y. Clinical course, surgical management, and long-term outcome of Moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage. An extensive follow-up study. Stroke 1999; 30: 2272-2276.
- 11) 工藤達之, 福田 栄. ウィリス輪閉塞症: 一疾患単位としての病態と病像. 神経研究の進歩, 1976; 20: 750-757.
- 12) Nakagawa Y, Tsuru M, Gotoh S, et al. Reconstructive surgery in Moyamoya disease with hemorrhagic attack: Does surgical intervention reduce the risk for repeated bleeding. In: Handa H, Kikuchi H, Yonekawa Y, (eds) Microsurgical Anastomosis for Cerebral Ischemia. New York, Tokyo: Igaku-Shoin, pp. 233-239, 1984.
- 13) 石井鎌二. モヤモヤ病に対する外科治療. 脳神経外科, 1986; 14: 1059-1068.
- 14) 下地・他. モヤモヤ病に対する血行再建術. 小児の脳神経, 1990; 15: 161-168.
- 15) 佐伯直勝, 山浦 晶, 星 誠一郎, 他. モヤモヤ病出血例の検討. 脳神経外科, 1991; 19: 705-712.
- 16) Kobayashi H, Hayashi M, Handa Y, et al. EC-IC bypass for adult patients with Moyamoya disease. Neurol Res 1991; 13: 113-116.



- 17) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, et al. Surgical therapy for adult Moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke* 1996; 27: 1342-1346.
- 18) Okada Y, Shima T, Nishida M, et al. Effectiveness of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult Moyamoya disease. *Stroke* 1998; 29: 625-630.
- 19) 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* 1999, 64:533-537
- 20) 吉本高志, 池田秀敏: 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, 厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班平成 10 年度研究報告書, 福内康男(編), 1999, pp43-45
- 21) 福井仁士, 井上琢哉, 池崎清信, 他: モヤモヤ病の遺伝子解析—Linkage study—, 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, 福内康男(編), 1998, pp47-49
- 22) 笹月建彦: モヤモヤ病の HLA クラス II 遺伝子群の解析, 厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班平成 7 年度研究報告書, 福井仁士(編), 1996, pp141-142
- 23) 池崎清信, 井上琢哉, 福井仁士: モヤモヤ病の遺伝子解析: HLA について, 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, 福内康男(編), 1997, pp48-50
- 24) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Ono T, Kammikawaji K, Matsushima T, Fukui M: DNA typing of HLA in the patients with moyamoya disease. *Jpn J Human Genet* 42:507-515, 1997
- 25) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M: Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* 15: 2000 (in press)
- 26) 山内 亨, 多田光宏, 宝金清博, 他: 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, ウィリス動脈輪閉塞症に関する遺伝学的アプローチ, 厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班平成 10 年度研究報告書, 福内康男(編), 1999, pp40-42
- 27) Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, Abe H, Inoue T, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M: Linkage of familial Moyamoya Disease (Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis) to Chromosome 17q25. *Stropke*, 2000(in press)

## ABSTRACT

### **1999 Annual Report by the Research Committee on pontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) -Summary of the Report by the Chairman-**

Takashi Yoshimoto

Department of Neurosurgery, Tohoku University, School of Medicine

The main objective purpose of the research group in 1999 were as follows:

- 1) We survey the epidemiology of Moyamoya disease from three model of prefectures for detailed clinical data, and in registered cases from all Japan to clarify the pathophysiology and treatment result of this disease.
- 2) We make new diagnosis criteria for the effective use of MR angiography to consider the ability for predicting the progressive changes in Moyamoya disease. A reduction in performing cerebral angiographies will decrease the physiological burden on patients and the payment of government medical expenses.
- 3) We study the clinical course of patients with hemorrhagic Moyamoya disease and assess the effect of revascularization methods to prevent rebleeding. Although hemorrhagic type of Moyamoya disease has a high mortality rate, there is still no detailed research concerning the long-term prognosis and treatment policy.
- 4) We determine the locating of genes for familial moyamoya disease using linkage analysis, and we will continue the previous study (1998) on chromosome 3, which at present shows a significant linkage (NPL score 3.46, lod score 4.705) between each type of Moyamoya disease and markers located at 3p24.2-p26.3. Furthermore, collaborative study using Blood-Bank is necessary to clarify the difference in the occurrence of Moyamoya disease among races and relationship with other causative diseases.

Results of each research were as follows:

- 1-a) With 77 new cases added in 1999, the total number of registered cases with spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease) reached 1,161. Of the 1,161 cases, 1,074 were definite (388 males and 686 females). The mean age was  $18.3 \pm 17.9$ , and male and female ratio was 1:1.77.
- b) A severity grading scale made in 1998 by this research committee can evaluate the prognosis in Moyamoya disease shaper than ADL grouping. It suggests that a method change case registration is important.
- c) Extensive follow-up studies from data of model prefectures and all Japan reveal that rebleeding of hemorrhagic type is one of the cause of prognostic aggravation. Bypass surgery is effective and reveals good long-term prognosis for ischemic type of Moyamoya disease prognosis.
- 2-a) Postoperative changes of vascularization on MR angiography show disappearance of Moyamoya vessels, occlusive changes of carotid fork, thicken of branches of external carotid artery, synsthesis of vascular network and visible chnages of distal portion of middle cerebral artery.
- b) Making a staging of Moyamoya disease by perfusion SPECT was attempted. The staging is performed based on the rest CBF image and acetazolamide response, and we divided the status into 6 stages. This staging is not correlated with angiographic stages by Suzuki, but close to the degrees of clinical severity.
- 3-a) A meta-analysis based upon the literature and long-term prognosis for patients in Japan suggests that revascularization surgery may significantly reduce the risk of rebleeding among patients with hemorrhagic Moyamoya disease.

- b) These retrospective survey suggests the necessity of a long-term prospective study using a large number of patients with hemorrhagic Moyamoya disease to determine whether or not bypass surgery prevents rebleeding for hemorrhagic Moyamoya disease. The prospective randomization study planning for this purpose is under the consideration, and the new program will start next year.
- 4-a) From 20 members from three Moyamoya disease families, DNAs were extracted and used for PCR amplification and 6 % polyacrylamide gel electrophoresis. The new microsatellite markers obtained from Genome Database are as follows: D3S3525 (3.1 cM from p terminal), D3S3630 (4.9 cM), D3S1620 (8.7 cM), D3S3706 (12.8 cM).
- b) Linkage analysis was performed using Genehunter program, and non-parametric both NPL and LOD scores were calculated. Non-parametric LOD score has two high peaks around the marker of D3S3525 (maximum LOD score=4.190) and D3S3706 (maximum LOD score=4.428). These scores fulfill the criteria of significant linkage of complex disease.
- c) We started to collect blood of either solitary or familial moyamoya cases since 1996. Currently, 78 solitary and 32 familial cases are available for genetic analysis. Three committee members have been involved in genetic analysis of Moyamoya disease. A linkage analysis reveals that there is a statistical linkage between familial occurrence of this disease and certain alleles on chromosomes 3, 6, and 17. Some of these loci are closely located near the responsible genes of quasi-Moyamoya disease such as neurofibromatosis type 1 and Fanconi anemia. For further gene analysis including other systemic disease which affect on cerebrovascular system is necessary.

# 1999 年度ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計

福内靖男、野川 茂、山口啓二、傳法倫久

## I. はじめに

これまでウィリス動脈輪閉塞症調査研究班事務局では、班員・研究協力者およびその関連病院を対象として全国調査を行ってきたが、本年度は昨年度本調査を施行した関係で当施設にて全国調査を行った。

昨年度は本研究班で新たに5段階の重症度基準を作成した<sup>1)</sup>。本基準の満たす要件としては、医学的に合理的であること、客観的指標で区分されていること、治療効果の評価に結びつくこと、療養支援についての資料となりうることなどが挙げられている。ところで、従来より本疾患では、鈴木らの脳血管写像6期相分類<sup>2)</sup>が病期に準ずるものとして広く用いられてきた。そこで昨年度は、新たな重症度基準による重症度と脳血管写像6期相分類との関係を検討したが、明らかな相関関係は認められなかった(Fig. 1)。また、手術例と非手術例の重症度の長期予後を比較したところ、手術例の方が改善例の割合が大きかった。本年度もこの重症度基準を用い、本疾患患者の各病型毎の分布、長期予後などを検討した。

また、近年 magnetic resonance angiography (MRA) が本疾患の診断に用いられるようになった<sup>3)</sup>。しかし、MRA が血管病変のフォローアップに有用かどうかに関しては、未だ結論が得られていない。本年度は脳血管造影およびMRAによる6期相分類の推移についても検討した。

ADL分類	重症度基準	脳血管写像6期相分類
1. 後遺症なし	—— Grade 1.	第1期相
2. 軽度の知能障害, 麻痺	—— Grade 2.	第2期相
3. 中等度の知能障害, 麻痺	—— Grade 3.	第3期相
4. 一部要介助	—— Grade 4.	第4期相
5. 全面介助	—— Grade 5.	第5期相
6. 植物状態	—— Grade 5.	第6期相
7. 死亡		


  
 相関せず

Fig. 1 ウィリス動脈輪閉塞症における ADL 分類、重症度基準、脳血管写像 6 期相分類の関係

慶應義塾大学医学部神経内科

Key Words: ウィリス動脈輪閉塞症、追跡調査、重症度基準病型、MR angiography

## II. 集計

1998 年 10 月 1 日から 1999 年 9 月 30 日までの新規症例の登録と前年度までの登録症例について追跡調査を行った。1999 年度は新たに 77 例(確診例 66 例、疑診例 11 例)の新規登録があり、本症登録総数は 1161 例になった。このうち確診例が 1074 例(男性 388 例、女性 686 例)、疑診例が 87 例であった。1994 年全国調査での全国推定患者数は約 4000 人、1996 年の特定疾患医療費受給者数は約 6000 人であることを考慮すると、この患者登録総数は 1/4 から 1/6 程度に当たるものと考えられる。平均初発年齢は 18.2±17.9 歳、男女比は 1:1.77 であり、前年度と同様の結果であった<sup>4)</sup>。

## III. 解析

本年度は、特に以下の点に関して検討した。

### (1) 各病型における ADL 分類、重症度、脳血管写像 6 期相分類の分布

確診例のうち新規登録時に病型評価が可能であった 969 例について検討した。このうち ADL および重症度の追跡調査が可能であったものは 784 例であった(平均追跡期間 7.1±5.3 年)。これらの症例に関し、各病型、すなわち出血型、てんかん型、梗塞型、TIA 型、頻回 TIA 型(1ヶ月に2回以上)における ADL 分類、重症度、脳血管写像 6 期相分類の各々の分布を調べた。

### (2) 各病型における ADL 分類、重症度、脳血管写像 6 期相分類の経時的変化

さらに、各病型における ADL 分類、重症度、脳血管写像 6 期相分類が、経時的にどのように変化するかを検討した。

### (3) 脳血管造影および MRA による脳血管写像 6 期相分類の経時的変化

アンギオあるいは MRA で脳血管所見が追跡できた症例は 236 例であった。さらに、アンギオのみ、あるいは MRA のみで脳血管所見が追跡できたものはそれぞれ 150 例、68 例であった。解析には左右半球でより高度な方の分類を用い、アンギオおよび MRA により判定された鈴木らの脳血管写像 6 期相分類の経時的変化を比較した。

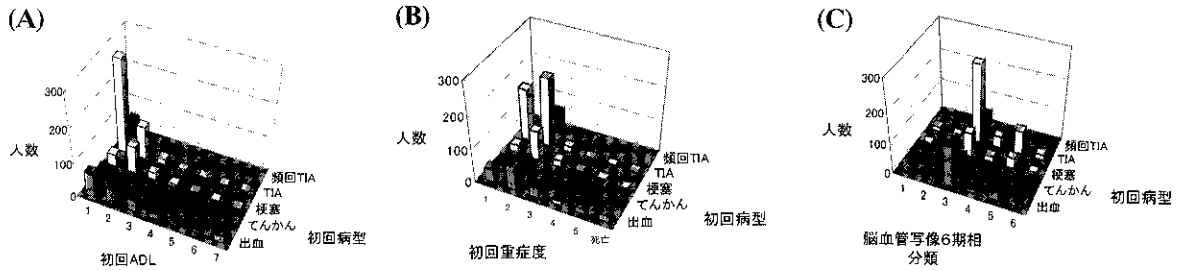


Fig. 2 ウィリス動脈輪閉塞症各病型における ADL分類(A)、重症度(B)、脳血管写像6期相分類(C)の分布

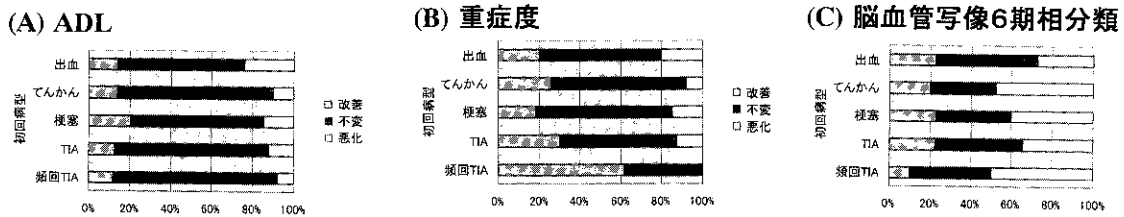


Fig. 3 ウィリス動脈輪閉塞症各病型における ADL分類(A)、重症度(B)、脳血管写像6期相分類(C)の経時的変化

#### IV. 結果

##### (1) 各病型における ADL 分類、重症度、脳血管写像 6 期相分類の分布

各病型における ADL の分布を Fig. 2 (A) に示す。梗塞型を除く全病型で、多くの症例が初回 ADL は 1 (後遺症なし) と判定された。特に TIA 型、頻回 TIA 型では、ADL 1 である症例が多かった。一方、出血型では 30% 程度は後遺症を残さないが、一部に死亡例 (ADL7) も存在し虚血型に比し重症例が多い傾向があった。このように ADL 分類では、TIA 型、TIA 頻発型、てんかん型では、通院が必要で日常生活に制限があるにも関わらず、肢体不自由がないために ADL 1 として判定されてしまう。このため、ADL 分類は治療効果の評価あるいは療養支援の資料としては必ずしも十分とはいえないと考えられる。

一方、新しい重症度基準を用いた各病型における重症度の分布を Fig. 2 (B) に示す。抗痙攣薬服用中あるいは頻回 TIA を認める症例は Grade 2 に分類されるため、Grade 2 の症例が ADL 分類の ADL2 (軽度の知能障害、麻痺) に比し全病型で増加した。なお、小児例においては現段階では調査カードに就学学級に関する情報がなく、知能低下の程度を判定できなかった。この点に関しては、今後調査カード改訂時に考慮すべき課題と考えられる。

また、各病型における脳血管写像 6 期相分類の分布を Fig. 2 (C) に示す。多くの症例が第 3 期相から第 5 期相に分布し、

第 2 期相以下の症例は少なかった。特に頻回 TIA 型ではほとんどの症例が第 3 期相であり、病初期の虚血進行期に TIA を頻発する例が多いことを示唆すると思われる。この血管造影分類は比較的客観的指標となりうるが、このように多くの症例がその重症度によらず第 3 期に分布しており、重症度の指標とはなりにくいと考えられた。

##### (2) 各病型における ADL 分類、重症度、脳血管写像 6 期相分類の経時的変化

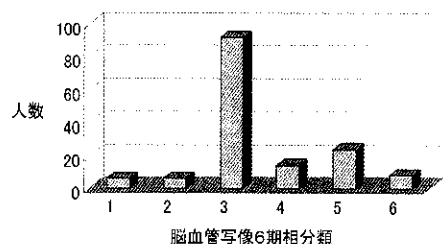
Fig. 3 に各病型における ADL 分類 (A) および重症度 (B) のフォローアップ期間中の変化を調べた。平均追跡期間は  $7.1 \pm 5.3$  年であった。ADL 分類では、いずれの病型でも 10-20% の改善または悪化例がみられたが、約 70-80% の症例は不変であった。病型別では、出血例においてやや悪化例が多かった。

一方、重症度基準でこれを評価してみると、てんかん型、TIA 型、頻回 TIA 型で明らかに改善例が増加した。この統計では手術例、非手術例の両方を含んでおり、その原因が手術などの治療効果によるものか自然経過によるものかは明らかではない。しかし、いずれにせよ新重症度基準は ADL 分類に比し鋭敏に重症度改善症例を検出でき、治療効果の判定、療養支援に対する評価資料として有用であると考えられた。

また、脳血管造影または MRA により血管分類が追跡できた

症例における、脳血管造影6期相分類の経時的変化を Fig. 3(C)に示す。平均追跡期間は5.6±4.2年であった。約80%の症例が、不変または悪化を示したが、約20%に血管分類の改善が認められた。その理由は不明であるが、読影者の相違、あるいはMRAを用いることによる判定の違いなどが影響している可能性も考えられた。また、頻回TIA型では、悪化している症例が多く、改善例は少なかった。

### (A) 脳血管造影



### (B) MRA

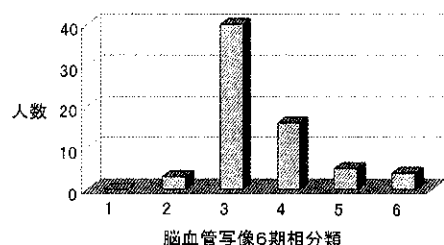


Fig. 4 脳血管造影(A)およびMRA(B)による脳血管造影6期相分類の分布

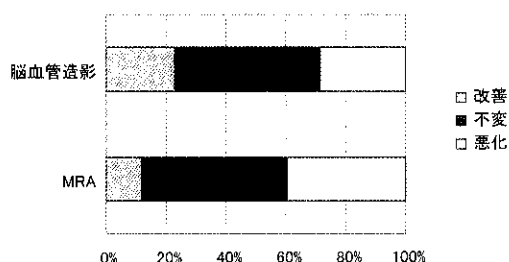


Fig. 5 脳血管造影およびMRAによる脳血管造影6期相分類の経時的変化

### (3) 脳血管造影およびMRAによる脳血管造影6期相分類の経時的変化

Fig. 4に脳血管造影(A)あるいはMRA(B)による脳血管造影6期相分類の分布を示す。第4期相と第5期相の割合に若干の違いがみられるものの、両者による血管分類の分布はよく似かよっていた。

また、両者による経時的な血管分類を調べたとる(Fig. 5)、

ほぼ同じパターンを示した。従って、非侵襲的な検査であるMRAによる脳血管造影の評価は、脳血管造影によるものとほぼ同じ傾向を示し、診断のみならず経過観察においても有用な検査法と考えられた。

## V. まとめ

1. 本年度は77例が新規登録され、合計1161例となった。このうち確定例は1074例(男性388例、女性686例)で、平均初発年齢18.3±17.9歳、男女比は1:1.77であった。
2. ADL分類では多くの症例がADL1(後遺症なし)として判定されるが、重症度基準では全ての病型でGrade2(TIAを認める者、抗凝薬服用中の者を含む)が増加した。
3. 脳血管造影6期相分類の分布は、病型にかかわらず第3-5期相に集中していたが、頻回TIA型ではほとんどが第3期相であった。
4. 出血型の方が虚血型よりADLが悪化する症例が多かった。また、重症度の方がADL分類より改善例が多く、より鋭敏な予後評価の指標と考えられた。
5. MRAによる脳血管造影の評価は、脳血管造影によるものとほぼ同じ傾向を示し、診断のみならず経過観察においても有用な検査法と考えられた。

ご協力いただきました班員以外の下記施設脳神経外科の皆様へ深謝いたします。

釧路労災病院、広南病院、福島医科大学、取手協同病院、君津中央病院、東京医科歯科大学、慶應義塾大学、燕労災病院、岐阜大学、県立岐阜病院、羽島市民病院、高山赤十字病院、犬山中央病院、大阪労災病院、山口労災病院

## 文献

- 1) ウィリス動脈輪閉塞症 重症度基準 (1998). ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成11年度研究報告書. 77, 1999
- 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
- 3) MRI・MRAによる画像診断のための指針 (1994). ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成11年度研究報告書. 68, 1999
- 4) 福内靖男、小原克之、野川 茂、渡邊 茂、山口啓二、傳法倫久:1999年度ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計. ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成10年度研究報告書. 11-14, 1999

## ABSTRACT

# Follow-up Study of Registered Cases of Moyamoya Disease in 1999

Yasuo Fukuuchi, Shigeru Nogawa, Keiji Yamaguchi, Tomohisa Dembo

Keio University, School of Medicine, Department of Neurology

1. With 77 new cases added in 1999, the total number of registered cases with spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease) reached 1,161. Of the 1,161 cases, 1,074 were definite (388 males and 686 females). The mean age was  $18.3 \pm 17.9$ , and male:female ratio was 1:1.77. We analyzed 969 definite cases classified into the five clinical subtypes; hemorrhage, convulsion, infarction, transient ischemic attack (TIA), and frequent TIA.
2. A large number of cases in each subtype were classified as grade 1 (no physical symptom) using the activity of daily living (ADL) scale. However, some of the cases classified as grade 1 on the ADL scale were shifted to grade 2 using the severity grading scale (grade 2 includes the patients with frequent TIA and the patients taking anticonvulsants).
3. The majority of cases in each subtype were classified as stage 3 to 5 using the angiographic staging. Most of the cases were defined as stage 3, especially in the frequent TIA type.
4. During the follow-up period ( $7.1 \pm 5.3$  year), the ADL scale of the hemorrhage type worsened more than that of the ischemic type (infarction, TIA, and frequent TIA types). In addition, when evaluated using the severity grading scale, a higher number of cases showed improvement than when these same cases were evaluated using the ADL scale. Therefore, the severity grading scale may be more sensitive than the ADL scale.
5. Evaluation of the cerebral vessels in the follow-up study with only MR angiography (MRA) was comparable to that with conventional cerebral angiography. Thus, MRA seems to be useful in the follow-up study as well as for diagnostic purpose.

**Key Words;** spontaneous occlusion of the circle of Willis, moyamoya disease, follow-up study, severity grading scale, clinical subtype, MR angiography

# 熊本県下におけるモヤモヤ病患者の長期追跡調査 中間報告

森岡基浩\*、濱田潤一郎\*、甲斐 豊\*、生塩之敬\*

## I. はじめに

モヤモヤ病に対する治療は現在のところ完全な根治法がなく、脳梗塞、頭蓋内出血に対する対症療法および、直接法または間接法による血行再建術が行われている。血行再建術は脳血流低下例にはその有用性が認められているが<sup>1,2)</sup>、モヤモヤ病の自然経過も含め長期的な観点からの有用性は明らかではない。また主に中年以降に頭蓋内出血にて発症するモヤモヤ病の症例に対しても血行再建術が行われつつあるがその再発予防効果については議論のあるところである<sup>3-6)</sup>。またこれらの症例が無症状で経過した小児モヤモヤ病例が成人となって発症したものか、成人となってモヤモヤ病となったものかについても明らかではない。これらのことを明らかにすることはモヤモヤ病患者の長期的な予後を改善し、新たな対策を考える上で重要な問題である。これらの問題点を明らかにする目的で今回私たちは熊本県内の全脳神経外科施設を対象として発症後10年以上経過したモヤモヤ病症例の追跡予後調査を行った。

## II. 対象と方法

熊本県において10年以上経過した、すなわち1989年以前に発症したモヤモヤ病の症例を対象とした。片側モヤモヤ、類モヤモヤは除外した。熊本県下の全脳神経外科の施設に依頼し対象となる症例をリストアップした。これらの症例全例の入院、外来カルテ、X線写真から発症時の状況、治療についての情報を収集した。次にこれらの症例につき外来通院中の例に対しては質問紙にて現在の状況についての調査を行った。調査期間に外来に来られなかった例に対しては電話による質問

を行った。調査に当たっては追跡調査の目的を説明し、同意を得られた症例のみに対し調査を行ったが連絡の取れた例全例から同意を得ることができた。1999年12月の時点では電話による調査のみにとどまっており、連絡先が不明となったもの、途中で他の病院へ通院したり、経過中の疾患について正確な病名が不明なものは今回の調査データからは除外している。

## III. 結 果

追跡調査が可能であった例は1999年12月の時点で26例（男性13例、女性13例）であった。発症年齢の平均は $26.12 \pm 16.48$  (4-54) 歳、男性 $21.15 \pm 15.00$  (6-48) 歳、女性 $31.08 \pm 16.96$  (4-54) 歳であった。追跡期間の平均は $16.39 \pm 6.56$  年 (10-25年)、男性 $13.69 \pm 5.04$  年 (10-24年)、女性 $18.31 \pm 5.90$  年 (10-25年) であった。症例の発症年齢別の分布 (図1) を見ると従来いわれているように20歳代までに一つのピークがあり、30-40歳代にもう一つのピークが見られた。更に若年者には虚血発症型が多く、中年の発症では出血発症型が多いことがわかる。これも従来の報告と同様であった。これらのことより今回の症例群

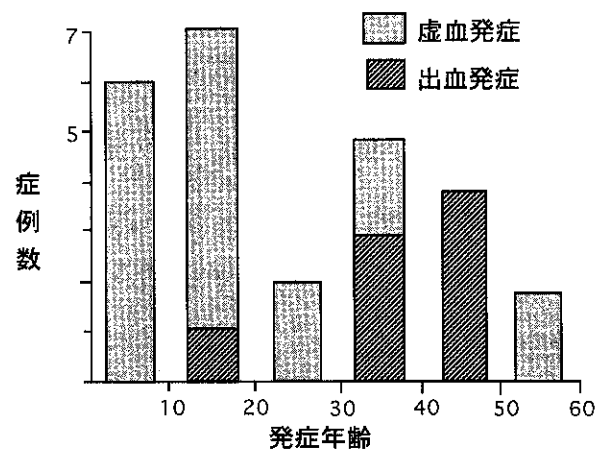


図1

\* 熊本大学医学部脳神経外科

Key Words : ウィリス動脈輪閉塞症、長期予後、血行再建術



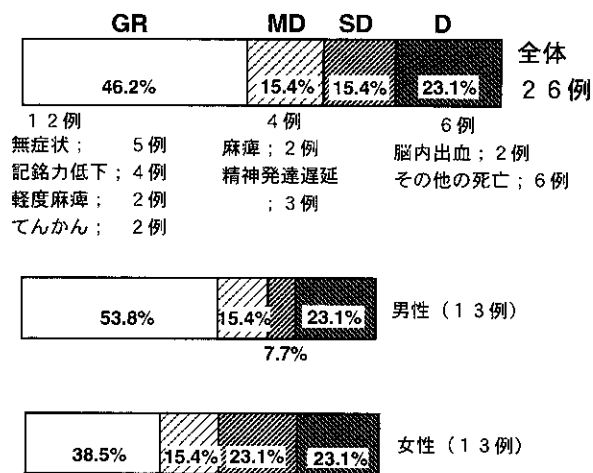


図 2

は一般的なモヤモヤ病と同様の傾向を示した症例群であるといえる。追跡期間中に死亡した例が男性で3例（うち死因がモヤモヤ病と関係しないもの2例；消化管出血、外傷）、女性で3例（うち死因がモヤモヤ病と関係しないもの2例；肺炎、糖尿病性腎症）であった。また追跡期間中にモヤモヤ病による症状悪化例が8例（男性2例、女性6例）見られ、全例頭蓋内出血であった。これらの症例の10年以上経過時の予後を Glasgow Outcome Scale で評価したものが図2である。26例中12例（46.2%）と約半数が Good Recovery (GR) であったが軽度ではあるが記録力低下を訴える例が4例と多い傾向が見られた。男女別に見ると男性の GR が53.8%、女性が38.5%と男性の方が予後がよい傾向が見られた。経過中悪化例（全例出血例）の再発時までの期間を見ると1, 5, 9, 10, 11, 14, 19, 20年後にそれぞれ1例ずつ発症しており10, 20年後頃に集積する傾向があった。これらを年齢別、男女別、発症形式別に見ると図3のようになるが男性に虚血発症例が、女性に出血発症例が多く、経過中の悪化が女性例、出血発症例に多いことがわかった。こういった理由により女性例の予後が男性より悪くなったものと考えられた。次に血行再建術の有無と発症の型、および再発の状況をグラフにしたものが図4である。この結果からは出血発症型で20歳以上の例に経過中出血による悪化が多いことがわかる。今回の結果からは血行再建術の再出血予防効果は認められなかった。

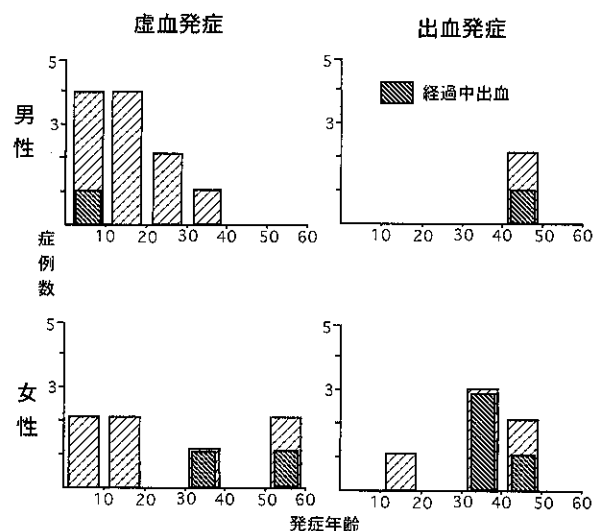


図 3

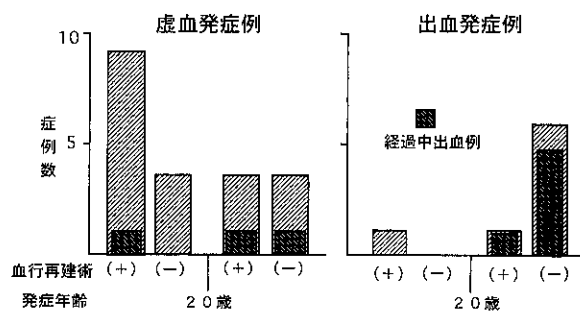


図 4

#### IV. 考 察

今回の調査においては、若年虚血発症型の症例では予後は比較的良好であることが明らかとなった。熊本県下脳神経外科施設においては虚血発症例では全例脳血流シンチを施行し血流低下の見られる部位のみに血行再建術が施行されていた。直接法と間接法では間接法の方が多く見られた（約2:1）がこれは10年以上前の症例であり当時の手術手技の問題なども反映していると思われる。今回の検討では直接法、間接法の有用性の比較はできないが、いずれにせよ血行再建術は長期的に見ても虚血発作の予防効果はあると考えられる。

今回の検討ではモヤモヤ病の長期予後を悪化させる因子は頭蓋内出血であることが明らかとなった。更に頭蓋内出血は初回発症例、再発作（経過中悪化）例ともに女性に多く見られた。今回の我々の中間報告では男女比が同じでありモヤモヤ病は本来女性に多いことからもう少し症例数が必要

であるが、Yoshidaらの報告など<sup>6-8)</sup>からも女性例では頭蓋内出血の発生率が高いものと思われる。

これらの結果からはモヤモヤ病患者の予後を改善させるためには頭蓋内出血を長期的に予防することが必要と考えられるが、今回の調査では血行再建術には明らかな予防効果が認められなかった。しかしながら10年以上前の症例に対しては血行再建術は間接法も多く行われており、間接法が小児例ほどの側副血行を期待できるかどうかの問題があり今後は直接法により経過中の頭蓋内出血が予防できるかどうかの検討が必要と考えられる。

今回の報告は中間報告であり、症例数がまだ不十分であり今後は追跡調査を進めこれらのことを明らかにしていきたいと考えている。

## 文 献

- 1) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Kawamura J, Sasaki T: Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. *J Neurosurg* 49: 679-688, 1978.
- 2) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Sasaki T, Yoshida Y, Ohnishi H, Taki W: A surgical treatment of moyamoya disease encephalo-myo-synangiosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 17 (part I): 29-37, 1977.
- 3) Aoki N: Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of Moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the patients presenting with intracranial hemorrhage. *Surg Neurol* 40: 372-377, 1993.
- 4) Fujii K, Ikezaki K, Irikura K, Miyasaka Y, Fukui M: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 194-195, 1997.
- 5) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S: Surgical therapy for adult Moyamoya disease: can surgical revascularization prevent the recurrence of intracranial hemorrhage? *Stroke* 27: 1342-1346, 1996.
- 6) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, Sakurai Y: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage. An extensive follow-up study. *Stroke* 30: 2272-2276, 1999.
- 7) 米川泰弘, 山下耕助, 滝 和郎: ウィリス動脈輪閉塞症の出血例の検討; 特に再出血例について. 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 pp81-84, 1988.
- 8) 佐伯直勝, 山浦 晶, 星誠一郎, 角南兼朗, 石毛尚起, 細井湧一: モヤモヤ病出血例の検討. *脳神経外科* 19: 705-712, 1991.

## ABSTRACT

### Long-term outcome of Moyamoya disease in Kumamoto prefecture

Motohiro Morioka\*, Jun-ichiro Hamada\*, Yutaka Kai\*, Yukitaka Ushio\*

\*Department of Neurosurgery, Kumamoto University School of Medicine

To clarify the the long-term outcome of patients with Moyamoya disease in Kumamoto prefecture, we examined 26 patients who could be obtained long-term follow-up records more than 10 years after onset. There were 13 males and 13 females and average follow-up period was  $16.4 \pm 6.6$  years (ranges from 10 to 25 years). Eight patients experienced neurological deterioration due to intracranial hemorrhage during follow-up period. The patients whose initial presentation were intracranial hemorrhage and female patients showed a marked tendency to bleed during follow-up period.

# ウイルス動脈輪閉塞症(もやもや病)の岡山県実態調査の中間報告

大本堯史、勝間田篤、日下 昇、難波克成、杉生憲志、中嶋裕之

## I. 緒言

ウイルス動脈輪閉塞症は、小児虚血発症患者での治療法はほぼ確立されたものの、その長期経過については手術例、非手術例を問わず不明の点が多く残されている。1995 年全国調査推定<sup>1)</sup>によると推定発生率は人口 10 万人あたり 0.35 で年間受療患者数は 3,900 人とされている。疫学調査により発生率・長期経過を明らかにすることは患者の生涯にわたる病態の解明、治療法、特に手術による、梗塞や出血予防効果の評価の上できわめて重要と思われる。ウイルス動脈輪閉塞症調査研究班においては、かねてより本班班員・研究協力者およびその関連施設の協力を得て登録患者の追跡調査を行っているが、今回平成 11 年度から 2 年間の重点研究課題として、岡山県内における発症後 10 年以上経過した過去 20 年以内の症例の予後調査および詳細な後追い調査を計画した。現在までの中間調査状況を報告する。

## II. 対象および方法

まず最初に、対象となる可能性のある患者の総数を把握することを目標とし、そのリストが完成した後、詳細な診療記録・アンケートなどの調査を行い不適切な例があればその段階で除外しデータを出すこととした。今回の中間報告における対象は、過去 20 年以内の症例のうち、発症時に岡山県  
.....  
岡山大学医学部脳神経外科

内に在住し、かつ発症から 10 年以上経過した（平成 2 年までに発症した）症例とした。

調査方法は、

- a) 当科で診療を行った患者の診療記録での確認
- b) 県内の脳神経外科施設へ過去に診断・治療した患者の郵送による問い合わせ
- c) 岡山県庁に提出されている「ウイルス動脈輪閉塞症臨床調査個人票」による追跡

の 3 ルートで行った。

c) については脳外科施設以外の情報としてももやもや病類似疾患、片側もやもや病など確診例以外の症例が混在している可能性はあるものの現時点で最も漏れが少ないと考えられ類似疾患の除外は第 2 段階でチェックすることにした。

これらの検索の結果、現在までに当院以外の計 49 施設のリストを作成し、県内脳神経外科施設 35 施設、県外脳神経外科施設 14 施設に郵送法によるアンケートを依頼した。県外施設については、当科より follow-up を依頼している関連施設および調査個人票の記載を行っていた施設を対象とした。過去に診断・治療したことのある、もやもや病患者すべてのリストアップを依頼したが、県外の施設については発症時に岡山県内に在住してい

た患者のみとした。アンケートの調査内容は、今回は対象となる患者数の把握が主目的のため、簡単な項目(氏名・性別・生年月日・発症年齢・発症形態〈虚血型・出血型・その他〉・手術の有無・転帰)に絞って記入を依頼した。臨床調査個人票の岡山県内登録患者は185名であったが、平成元年より11年度までしか保管されておらず、また約半数は患者の同意が得られていないとして非開示とされた。ただし、非開示例についても、生年月日・性別・記載した医療機関についての情報は入手でき、アンケート調査にその情報を付記することは可能であった。

### III. 結果

当科において現在までに診療を行ったもやもや病患者は165名であり、発症時に岡山県内に在住していた症例は85名で、そのうち発症後10年以上経過している症例は51名であった。

アンケートに関しては、県内脳神経外科施設33施設のうち26施設(78.7%)より回答があった。発症時に岡山県内に在住していたもやもや病患者は46名であり、うち10年以上経過した症例は26名であった。県外脳神経外科施設14施設のうち8施設(57.1%)より回答があり、発症時岡山県内在住は21名で、うち10年以上経過した症例は4例であった。

調査個人票の登録者185名のうち、氏名が開示された100名の中では、39名が発症後10年以上経過していた。

以上の3ルートを合わせて重複患者を整理した結果、現時点で確認された対象患者は81名であった。男性25名、女性56名

で、発症年齢は2歳から61歳(平均:15.8歳)であった(Table.1)。発症形態が判明したものは75例で、うち虚血型が52名、出血型が13名、痙攣発作その他が10名であった(Table.2)。手術を施行された症例が46名であり、虚血型に対するものが34名、出血型に対するものが7名、その他のものが5名であった(Table.3)。

### IV. 考察

1995年の全国疫学調査によると、年間受療患者数は10万人あたり3.16人、発生率は0.35とされている<sup>1)</sup>。これを岡山県の人口約200万人に換算すると、県内の年間受療患者数は計算上63人と推計される。しかし、平成11年度に岡山県で臨床調査個人票を登録した患者は約170名におよび、これらの患者のみでも年間受療患者数は推計の2倍以上に相当する。調査の対象や方法が異なるため直接的な比較は難しいものの、推計との大きな差異が生じた理由としては、実際に岡山県での発生率が高い可能性の他に岡山県では昭和40年代よりもやもや病の診療に力を入れてきたため、他科の医師にも比較的関心が高く、診断漏れが少なかった可能性も考えられる。しかし、1995年度の全国疫学調査は脳神経外科・神経内科・小児科を対象とする層化無作為抽出によるアンケート調査であり、本疾患に比較的興味の少ない病院・診療科からのデータを含んでいる可能性もある。また、大都市圏では患者の移動等も多く追跡が困難である。その点今回実態調査が予定されている宮城・岡山・熊本県は規模の上からも漏れの少ない完全に近い調査を行うのに適当な地域と思われる。今回の中間報告で