

表1. 脳血流SPECTによる病期分類 (案)

1期: 大脳半球脳血流増加率が30%以上
2期: 大脳半球脳血流増加率が20-30%
3期: 大脳半球脳血流増加率が10-20%
4期: 大脳半球脳血流増加率が10%未満、または局所で安静時血流が15%以上低下し、同部の増加率が5%以下
5期: 安静時血流が局所皮質で欠損
6期: 安静時血流が2つ以上の皮質領域で欠損

(左右大脳半球毎に設定)

表2. Comparison of brain SPECT stage with angiographic stage

1		•	••••	•		
2		•	••••	••••		
3	•		••••	•	•	
4		••	••••	•	••	
5		•	••••			
6			••••	••••	•	•
	1	2	3	4	5	6

Angiographic stage

#### IV. 考察

鈴木らの分類は血管撮影所見をもとにしたものであり、簡便で優れた分類である。しかしながら、脳循環代謝の状態を血管撮影のみから推測することは困難であり、TIAなどの臨床所見との対比や外科治療の適応を考慮する上でも脳循環代謝に基づく分類が必要である。われわれは以前、PET 所見からモヤモヤ病の病期分類を試みたが<sup>3)</sup>、今回は、より一般的な脳血流 SPECTによる病期分類を試みた。

最近、脳血流 SPECTでは脳血管拡張剤である acetazolamid を投与し、安静時血流のみならず、脳循環予備能を評価することが広く行われている。今回、脳血流 SPECTによる分類の予備調査として検討した PET データでは安静時脳血流量はいずれの群でも明らかな低下はなく、安静時血流量をもとにした病期分類は困難と考えられた。これに対して、

acetazolamide 反応性は多くの症例で低下し、その程度も症例毎で異なっていたため、acetazolamid に対する反応性から1期から4期までを分類した(表1)。また、4期には misery perfusion の存在が推測される、安静時血流が低下し、steal現象のみられるものを含めた。さらに、脳循環の重症度と梗塞巣の拡大という観点から、多発梗塞例を最も病期の進行した6期とした。この結果、表2に示すように鈴木分類とは異なる症例分布を示す分類となった。なお、われわれが以前行った PET による分類は acetazolamide や CO<sub>2</sub> 反応性は考慮していない。

今回の分類は平均的な acetazolamide 反応性をもとにしており、部位毎での分類とはなっていないが、治療法との関係を見るためにはさらに詳細な分類が必要かもしれない。また、臨床所見や治療前後での比較などから、この分類の妥当性と有用性についてさらに検討する予定である。

1) Suzuki J, Takaku A: Cerebro-vascular "Moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 1969; 20:288-299

2) 桑原康雄 他: 99mTc- ECD 同日2回投与法を用いた Diamox に対する脳血流増加率の算出 -H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET との比較- 核医学 32:754, 1995 (抄録)

3) 桑原康雄: ポジトロン CT を用いたモヤモヤ病の局所脳循環代謝に関する研究. 核医学, 23: 1381-1402, 1986

## Abstract

### Staging of Moyamoya disease by perfusion SPECT

Masashi Fukui, Yasuo Kuwabara\*, Toshio Matsushima

Departments of Neurosurgery and Radiology\*, Faculty of Medicine, Kyushu-University

We attempted to make a staging of Moyamoya disease by perfusion SPECT. The subjects consisted of 25 patients (age: 4 to 47 years) with Moyamoya disease. The semi quantitative CBF images was obtained by Tc-99m ECD SPECT at the resting state and after the administration of acetazolamide, and then acetazolamide response was calculated. Staging of Moyamoya disease was performed based on the rest CBF image and acetazolamide response as follows: stage 1; CBF increases by over 30 % after ACZ i.v., stage 2; CBF increases by 20 -30 % after ACZ i.v., stage 3; CBF increases by 10-20 % after ACZ i.v., stage 4; CBF increases by less than 10 % after ACZ i.v., or regional CBF (rCBF) at rest decreases by over 15 % and rCBF increases by less than 5 % after ACZ i.v., stage 5; perfusion defect is observed in one region, stage 6; perfusion defects are observed in more than two regions. Among 50 cerebral hemispheres (25 patients), 6 cerebral hemispheres were classified into stage 1, 9 were stage 2, 8 were stage 3, 11 were stage 4, 5 were stage 5, 10 were stage 6. There was no correlation between these stages based on perfusion SPECT and angiographic stages by Suzuki.

# 出血型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

辻 一郎

## I. はじめに

出血型モヤモヤ病患者の予後を長期追跡した観察によると、再出血が死亡や心身機能低下の最大の原因とされている。そこで、再出血の予防策を確立することが重要な課題となっている。

出血型モヤモヤ病のうち一部の患者に対して、血行再建術が行われてきた。その再出血予防効果を判定するために、血行再建術を受けた症例と受けなかった症例との間で再出血の頻度を比較する試みが、本邦を中心に行われてきた。しかし、統計学的に有意な結果が報告されたことはなかった。

その理由の1つに、個々の研究では症例数が少ないために統計学的なパワーが不足していることが考えられる。例えば、東北大学大学院・脳神経外科の吉田らのグループによると、出血型モヤモヤ病患者を10年以上にわたり追跡し、再出血の頻度は血行再建術を受けた患者のうち12.5%、受けなかった患者のうち38.5%と、大きな差があったが、それは統計学的に有意ではなかった。その原因の1つに症例数の不足（前者で8例、後方で13例）があったことは否めない。実際のところ、上記の比率の差が有意と検出されるには、3倍程度の症例数が必要となる。

これまでの本邦での報告では、1施設（関連施設も含む）で経験した症例を追跡する研究が多かった。それによる症例数不足及び統計学的なパワー不足のために、血行再建術の再出血予防効果に関する評価が定まらなかったことが示唆される。

上記の問題を克服するため、血行再建術と再出血との関連についてメタ・アナリシスを行うことが本研究の目的である。すなわち、本邦で公表されているデータをプールして再解析を行い、血行再建術を受けた群と受けなかった群との間で再出血の頻度を比較するものである。これにより出血型モヤモヤ病に対する血行再建術の効果を検討し、あわせて今後の研究の方向性について検討する。

## II. 研究方法

米国国立医学図書館の医学文献データベースであるMedlineにより、“Moyamoya disease”、“Cerebral hemorrhage/surgery”、“Recurrence”、“Follow-up studies”、“Japan”をキーワードとして検索を行った。それ以外でも、Medlineに収載された文献で引用されている日本語の論文、さらに厚生省特定疾患の研究班報告書についても、検索を行った。その結果、表1に示した論文12編、厚生省研究班の報告書2編、英文単行書1編について、解析の対象とした。

これらの論文をもとに、血行再建術を受けた症例群と受けなかった症例群のそれぞれについて、症例数と再出血の頻度を集計し、オッズ比と95%信頼区間を求めた。その際、2群（血行再建術を受けた群と受けなかった群）とも追跡を行っている論文と1群だけ追跡している論文とについて、別々に扱った。（倫理面への配慮）

本研究は既に公表された論文に記載されたデータをもとにメタ・アナリシスを行っており、倫理的な問題は全く存在しない。

## III. 研究結果

血行再建術と再出血との関係について、2群を比較した研究の個々の結果、2群を追跡した研究をまとめた結果、1群のみを追跡した研究をまとめた結果、これらすべての総計として、表1に示した。

2群を比較した7つの研究によると、血行再建術を受けた群での再出血の割合は、全体で18.3%であった。最大値は66.7%であったが、これは3例での成績であったため、統計学的な精度に欠けると言わざるを得ない。それを除けば、各研究を通じて、10%前後から20%前後の範囲にあり、比較的一様の傾向を示した。血行再建術を受けなかった群では、1つ（Ikezakiら）を除けば30%前後から40%前後の範囲に分布していた。

血行再建術を受けた群と受けなかった群との間で再出血の頻度に有意な差があったという報告は、ただ1つしかなかった（米川ら）。一方、これら7報告をプールすると、血行再建術を受けなかった群に比

東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野

Key Wods: ウィリス動脈輪閉塞症、血行再建術、再出血、メタ・アナリシス

表1 血行再建術と再出血との関連

報告者	出典 (年)	血行再建術あり		血行再建術なし		オッズ比 (95% 信頼区間)	
		症例	再出血(%)	症例	再出血(%)		
2群を比較した報告							
西本	研究班報告書 (1982)	14	3 (21.4)	175	57 (32.6)	0.565	(0.152-2.103)
米川	同上 (1988)	26	2 (7.7)	29	9 (31.0)	0.185	(0.036-0.958)*
Aoki	Surg Neurol (1993)	7	1 (14.3)	5	2 (40.0)	0.250	(0.016-3.997)
Saeki	Clin N Surg (1997)	3	2 (66.7)	17	7 (41.2)	2.857	(0.215-37.99)
Ikezaki	Clin N Surg (1997)	80	15 (18.8)	117	19 (16.2)	1.190	(0.564-2.510)
Fujii	Clin N Surg (1997)	152	29 (19.1)	138	39 (28.3)	0.598	(0.346-1.036)
Yoshida	Stroke (1999)	8	1 (12.5)	13	5 (38.5)	0.229	(0.021-2.456)
合計		290	53 (18.3)	494	138 (27.9)	0.577	(0.404-0.824)*
1群のみの報告例**		62	13 (21.0)	76	15 (19.7)	1.079	(0.469-2.480)
総計		352	66 (18.8)	570	153 (26.8)	0.629	(0.454-0.871)*

\* p<0.05

\*\* どちらか一方の群のみを追跡した研究 (報告者と出典は以下の通り)

工藤 (神経研究の進歩, 1976)、Nakagawa (Microsurgical Anastomosis for Cerebral Ischemia, 1984)、石井 (脳神経外科, 1986)、下地 (小児の脳神経, 1990)、佐伯 (脳神経外科, 1991)、小林 (神経研究, 1991)、Houkin (Stroke, 1996)、Okada (Stroke, 1998)

べて、受けた群における再出血のオッズ比は0.577であり、統計学的にも有意な差が見られた。すなわち、血行再建術の実施により、再出血のリスクをほぼ半減できることが示唆された。

1群のみを比較した8つの研究を要約すると、血行再建術を受けた群における再出血の頻度は21.0%であり、2群を比較した研究での合計値(18.3%)よりわずかに高かったが、その差は有意ではなかった( $\chi^2=0.098$ )。再建術を受けなかった群での再出血は19.7%に見られ、2群を比較した研究での合計値(27.9%)より低かったが、その差は有意ではなかった( $\chi^2=1.856$ )。

これらの研究において、血行再建術を受けた群と受けなかった群との間で再出血の頻度には有意な差がなく、オッズ比も1.079であった。

2群を比較した報告、1群のみに関する報告の双方を要約すると、再出血率は、血行再建術を受けた群で18.8%、受けなかった群で26.8%であり、オッズ比も0.629と有意に1を下回っていた。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た。

#### IV. 考 察

出血型モヤモヤ病に対する血行再建術の再出血予防効果を検討するため、本邦でこれまでに報告された論文をもとに、メタ・アナリシスを試みた。その結

果、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た。

しかし、本研究から何らかの断定的な結論を導くには早計と思われた。その理由として、いくつかの報告の間で分析対象の症例が重複している可能性があること、再建術を受けた患者と受けなかった患者との間で術前の臨床像などが異なっている可能性があることが考えられた。これらに関する詳細な検討が不可欠と思われた。

さらに再出血の有無に関する追跡の期間が各研究で異なっていたことも、本メタ・アナリシスの限界の1つである。そのため、個々の症例の観察期間を把握し、人年当りの再出血率を計算する必要がある。

このような限界に対して、2つの検討が考えられる。第1には、都道府県を単位として、(過去10年以上さかのぼって)発症した出血型モヤモヤ病全例を追跡することである。その一環として、本研究班では宮城・岡山・熊本の各県における追跡調査が行われている。このような悉皆性が保証された状況下で追跡を行うことが重要と思われる。第2には、本研究班で行っている患者登録をもとに、追跡を行うことも可能と思われる。本研究班の患者登録には20年近くの歴史があり、発症時の臨床像や治療方法等に関する詳細な記述が残されている。これらの情報も分析に加えながら、血行再建術による再出血予防効果について、生存分析の手法による精緻な評価を行うこと

も可能と思われる。

この2つの研究手法は、お互いの限界を補うものと思われる。3県の調査データは、悉皆性が保証されバイアスが少ないという点で、良質な情報の提供が期待される。しかしながら、症例数が少ないために統計上のパワー不足が危惧される。一方、研究班登録データは、一部の医療施設におけるデータであり、悉皆性の点で劣る。しかしながら、症例数は多く、観察期間も長いので、統計上のパワーには不足ないものと思われる。これら2つの研究を同時進行することを通じて、出血型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評価研究が進展するものと思われる。

## V. 結 論

出血型モヤモヤ病に対する血行再建術の再出血予防効果を検討するため、これまで本邦で報告された論文をもとにメタ・アナリシスを行った。その結果、再出血率は、血行再建術を受けた群で18.8%、受けなかった群で26.8%であった。血行再建術実施の再出血に対するオッズ比(95%信頼区間)は0.629(0.454-0.871)と、有意に1を下回っており、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た。しかし今回のメタ・アナリシスには方法上の限界点がいくつか考えられるので、今後さらに詳細な検討を加える必要があると思われる。

## Abstract

### A meta-analysis on effect of revascularization to prevent rebleeding among the cases with hemorrhagic Moyamoya disease

Ichiro Tsuji

Department of Public Health, Tohoku University Graduate School of Medicine

In order to clarify the effect of revascularization to prevent rebleeding among the cases with hemorrhagic Moyamoya disease, a meta-analysis based upon the literature search of long-term prognosis on the patients in Japan. The results indicated that re-bleeding rate was 18.8% among the cases who had experienced revascularization surgery while it was 26.8% among those who had not. The odds ratio (95% confidence interval) of revascularization to re-bleeding was 0.629 (0.454-0.871), suggesting that revascularization surgery may significantly reduce the risk of re-bleeding among the cases with hemorrhagic Moyamoya disease. Because there seems to be some methodological limitation in the present meta-analysis, further investigation is urgently requires.

Key Words: hemorrhagic Moyamoya disease, revascularization, re-bleeding, meta-analysis

# 出血発症患者の治療方針の検討

宮本 享、橋本 信夫

## A. 研究目的

ウイリス動脈輪閉塞症（以下もやもや病では脳虚血・脳出血双方の発症形式が存在する。閉塞性病変の存在故に代償的に発達した脳底部異常血管網（以下もやもや血管）が血行力学的負荷により破綻するのが本症における出血発症の機序と考えられてきた。このため、バイパス手術によりもやもや血管に対する血行力学的負荷が軽減されると再出血を予防することができる可能性がある。しかしながら、バイパス手術のもつ再出血予防効果はこれまで統計学的に立証されていない。本研究の目的はこれを明らかにすることにより、本症の出血発症例に対する治療指針を検討することにある。

## B. 研究方法

バイパス手術の再出血予防効果についてのprospective studyを開始するにあたって解決しなければならない問題点を検討した。

## C. 研究結果

1) 出血例の年間発生率についての試算  
本症の新規症例の年間発生率は0.35人/10万人と報告されており、その大半が小児脳虚血発症例であることを考慮すれば、出血例の年間発生率は0.05人/10万人、日本全体で年間60人程度の発生と試算された。

京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座  
脳神経外科

## 2) 年間再出血率について

本症の再出血率が未だに不明である。過去の文献では、バイパス手術を受けた症例では10~20%、非手術例では30~40%の再出血率を報告しているものが多いが、追跡期間や症状などは不明なことが少なくない。

## 3) サンプルサイズについての試算

前記の文献データよりバイパス群、非手術群で予想される再出血の割合をそれぞれ20%、40%とすると、 $\alpha$  error=0.05  $\beta$  error =0.2 (power=0.8)の条件でprospective randomized trialに必要なサンプルサイズは各群79症例となる。

## D. 考察

出血発症もやもや病に対する治療指針を考えるためには、バイパス手術のもつ再出血予防効果の統計学的検討は避けられない命題である。しかし、「バイパス手術は出血例に対して再出血の予防効果がある」というものが研究の目的仮説があっては、患者にとっての利益という観点からみれば非現実的である。手術により出血がたとえ減っても梗塞が増えれば意味がなく、例え再出血が起こってもそれが予後に有意な影響を与えないのなら手術に再出血予防効果があっても手術をする意味がない。つまり治療指針を検討するためには「バイパス手術が出血例に

対して良い転帰をもたらす」という仮説を証明すべきである。

実際のprospective randomization studyを行うにあたっては、年間発生症例数が限られていること、および年間再出血率が不明であることが重要な問題点となる。これをカバーするためには精度の高いretrospective case control studyを行う必要がある。また、本症に対しては直接脳血管との間に血管吻合手術を行う直接バイパス手術と、脳表を血流豊富な組織で覆う間接バイパス手術が報告されている。前者の欠点としては技術的習熟度の必要性が、後者には手術効果の不確実性が指摘されている。特に成人例に対しては間接バイパス手術の効果は小児例に比して芳しくない。出血発症例の大多数が成人症例であることを考えると、多様な手術術式は外科治療の不均一性という問題を生じる。直接バイパス手術の症例のみに限定するか、あるいは少なくとも間接バイパスのみの症例を別扱いしないことが均一性が保てない。

追跡期間の長さもrandomization studyを行う上での大きな問題点である。5年以内に再出血がおこるのは再出血例の60%とされている。追跡期間を5年としても症例集積期間を含めると10年以上のstudyになり、担当医師の移動・脱落症例・protocol違反・data蓄積などの問題を考えると困難は大きいと云わざるを得

ない。

しかしながら、前述のサンプルサイズの試算では各群79例でバイパス手術の再出血予防効果の判定は行える可能性がある。もやもや病が本邦で発見され、これまでその病態や治療が本研究事業で解明されてきた歴史を振り返れば、出血もやもや病に対して、精度の高いprospective studyを行い、何らかの治療指針を打ち出すことは本研究班の責務であると考え

## E. 結論

出血発症もやもや病に対するバイパス手術の効果についてprospective studyを行うにあたっての問題点と今後の展望が明らかになった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Miyamoto S, Kataoka H., et al: Moyamoya disease showing atypical angiographic findings- two case reports-. Neurologia medico-chirurgica 39:294-298,1999

### 2. 学会発表

宮本 享：もやもや病に対する直接バイパス術の長期予後。第28回日本放卒中の外科学会（横浜），1999

## ABSTRACT

### Study on the management of moyamoya disease with hemorrhagic onset Susumu Miyamoto

Department of neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

Whether bypass surgery can prevent another hemorrhagic episode should be evaluated in order to establish the treatment guidelines for moyamoya disease with hemorrhagic onset. The problems for the prospective randomization study for this purpose are limited number of patients, unverified rate of hemorrhagic episodes in this disease, and the variety of surgical procedures.

# 脳血管再建における大脳基底部もやもや血管の対応

唐澤 淳\*

## I はじめに

浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術、術前後の脳底部もやもや血管に与える影響について検討した。これは、もやもや病出血例の病態解明に役立つものと思われる。

## II 対象

500例のもやもや病症例の中より本検討に対応する5例について術前後の脳底部もやもや血管について調べた。

## III 症例

症例1 T.O. 12才 虚血症状で発症。術前の両側内頸動脈造影で、両側内頸動脈が閉塞し、脳底部もやもや血管を認める。右椎骨動脈造影で大きな脳底部もやもや血管を認める（図1、上段）。両側の浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術後の外頸動脈造影では、中大脳動脈領域が広く造影されている（図2）。術後3ヵ月の両側内頸動脈、右椎骨動脈造影では脳底部もやもや血管が減少している（図1、下段）。

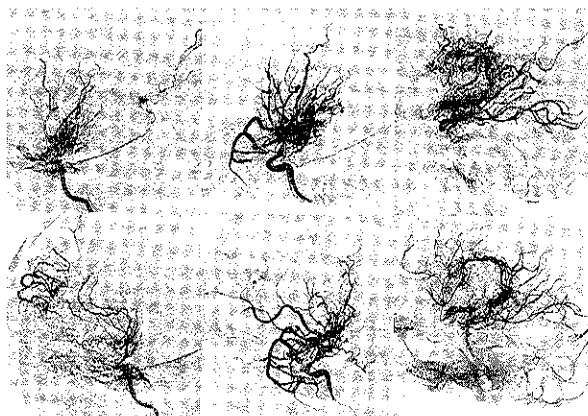


図1

症例2 M.H. 14才 虚血症状で発症。術前の右内頸動脈造影で、もやもや血管の末梢に動脈瘤様陰影が認められる（図3, a b）。浅側頭動脈

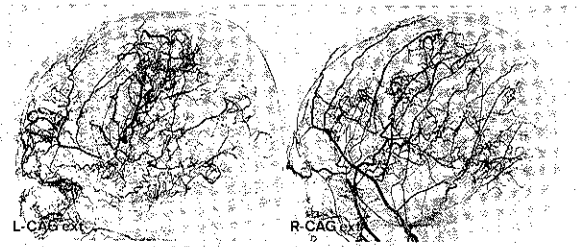


図2



図3 a



図3 b

\* 大阪脳神経外科病院



・中大脳動脈吻合術後の外頸動脈造影で、中大脳動脈が広く造影されている（図4）。術後4ヵ月の右内頸動脈造影で、M<sub>1</sub>よりのもやもや血管が減少しており、動脈瘤様陰影は消失した（図5、

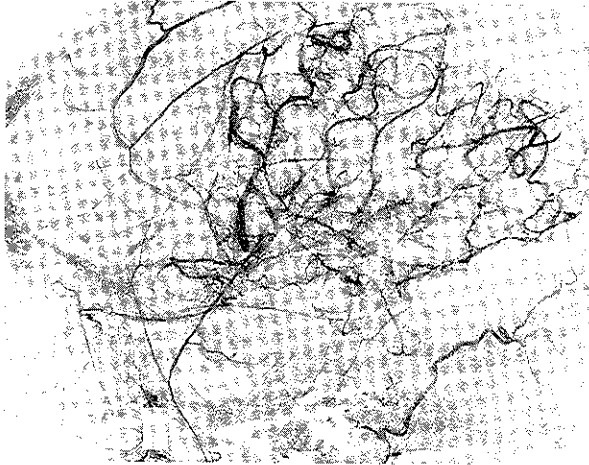


図4

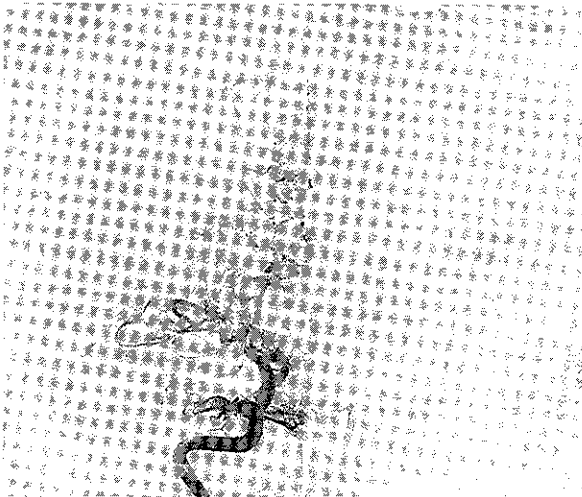


図5a



図5b

a b)。

症例3 T.O. 11才 虚血症状で発症。術前、右内頸動脈造影（図6, 7）で、中大脳動脈像の血流はM<sub>1</sub>から造影されない。脳底部もやもや血管より側脳室外側部で medullary artery と吻合し、medullary artery を逆行して中大脳動脈の血流が保たれている。

症例4 M.B. 53才 平成9年12月 左視床出血で発症。4ヵ月後、左側浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術を施行。その後リハビリテーションを行っていたが、平成11年12月28日右視床出血で再入院（図8、左）。12月30日同部の再出血を来した（図8、右）。12月29日の右椎骨動脈造影で、右脳底部もやもや血管内に2つの小動脈瘤様陰影が認められた（図9）。

症例5 T.O. 15才 虚血症状で発症。術前の左内頸動脈造影でM<sub>1</sub>部に三角帽子様の動脈瘤が見られ、その先端から太い穿通枝動脈が出ている（図10）。左側浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術

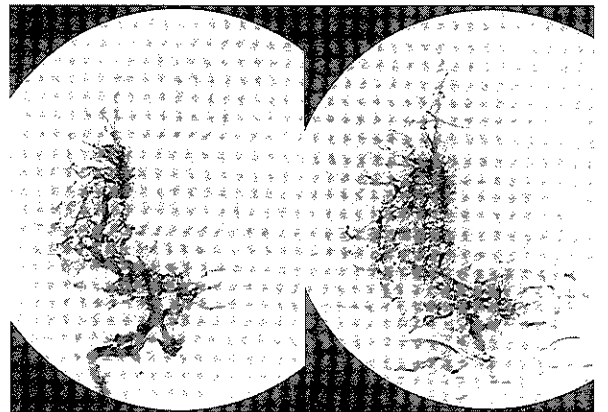


図6

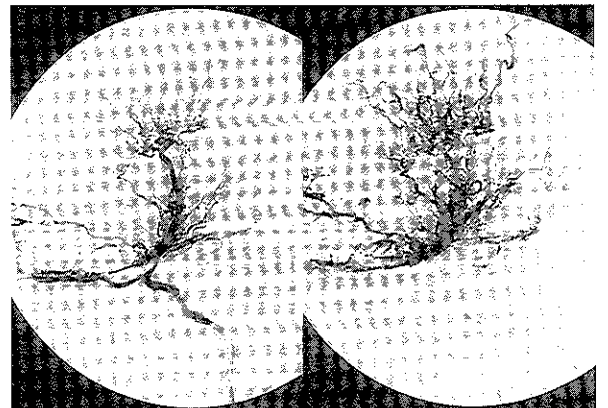


図7



図8

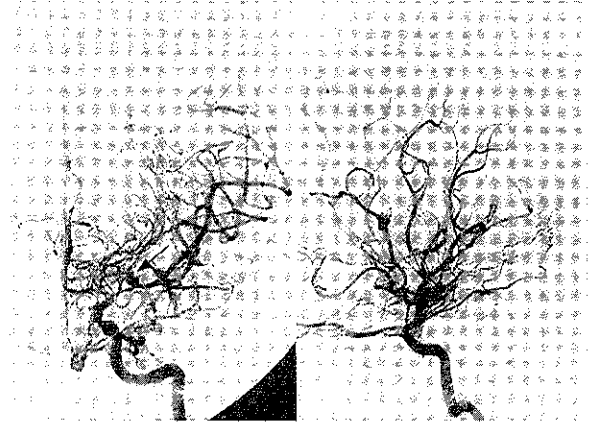


図10

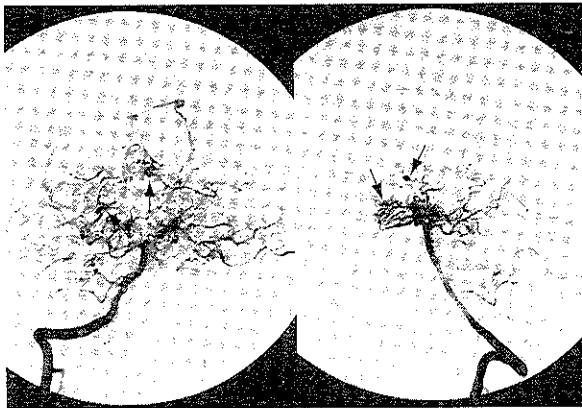


図9

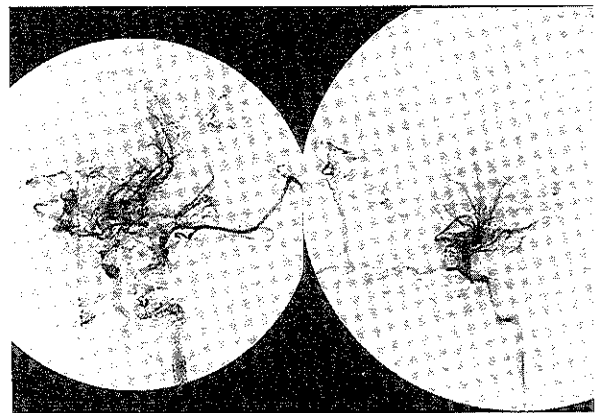


図11

5ヵ月後の左内頸動脈造影では、動脈瘤を含めてM<sub>1</sub>の造影がみられない(図11)。

#### IV 考 察

もやもや病の浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術後脳底部もやもや血管が小さくなることより、脳内出血発作の予防に吻合術がなるのではないかと予想されていた<sup>1,2)</sup>。もやもや病では脳動脈基始部の血管が進行性に閉塞する。それに伴って脳底部もやもや血管が大きくなり、脳表の中大脳動脈の血流を保つ。この形態は、症例3の血管造影がよく説明している。正常脳のbarium angiographyで脳深部の血流を観察するとA<sub>1</sub>, M<sub>1</sub>より穿通枝動脈が基底核の血液供給を、脳表中大脳動脈よりmedullary arteryが白質の血液供給を行なっている<sup>3)</sup>。穿通枝動脈とmedullary arteryの先端はそれぞれ側脳室外側部で終了する。症例3に見られる様にもやもや病では、M<sub>1</sub>より脳表中大脳動脈の血流低下が進行すると穿通枝動脈より側脳室外側部でmedullary arteryと吻合し、

medullary arteryを逆行して中大脳動脈が造影される。一般にもやもや病の血管閉塞は、anterior circulationが先に進みposterior circulationは後発する<sup>4)</sup>。anterior circulationの閉塞の進行とともに、posterior circulationの脳底部もやもや血管が発達し、medullary arteryの血流はposterior circulationにより保たれる。

この場合、脳底部もやもや血管とmedullary arteryの吻合部はそれぞれの血管の最も遠い部分となり、血流、血圧の最も低い場所である(water-shed)。また、もやもや病ではmedullary arteryの血流が逆流しており、この吻合部に最も負担がかかるものと考えられる。もやもや病の出血部位が、尾状核頭、レンズ核、視床、脳室壁とそれらのほとんどが脳室の近傍にあるのも上記理屈によるものと推定される。

症例2や4のような動脈瘤様陰影はpseudoaneurysmとほぼ判明しており自然消失例の報告もある<sup>5,6)</sup>。

いずれにしろ、もやもや血管の hemodynamic stress によるものと考えられる。

症例 5 の M<sub>1</sub>、穿通枝動脈分岐部の動脈瘤も大量の血液が流れるための stress がかかっていると思われる。吻合手術後、この動脈が消失したことは、手術により中大脳動脈様の血流が浅側頭動脈より保たれたため、M<sub>1</sub> の血圧の低下が動脈瘤の膨隆をとめたと思われる。

しかしこれで、もやもや病の出血を完全に説明はできない。それは、出血部の解明がまだ不十分な事、小さなもやもや血管例にも出血は見られる事等がある。

## V 結 語

もやもや病では、中大脳動脈領域の血流は脳底部もやもや血管と medullary arteries が側脳室外側部で吻合し保たれる。もやもや病の出血場所は、多くは側脳室の近傍である。この場所は、脳底部もやもや血管と medullary arteries の吻合部に当たる。もやもや病では medullary arteries の

血流が逆流しており、この吻合部に最も負担がかかる。STA-MCA anastomoses は、この負担を軽くして出血を止める効果があると思われる。

## 文 献

- 1) 唐澤 淳：“もやもや”病の外科的治療に関する研究 奈医誌 29: 375-397, 1978.
- 2) Karasawa J, Touho H, Kawaguchi M: Moyamoya disease: Diagnosis and Treatment. Neurosurg Quart 6: 137-150, 1996.
- 3) Reuck J: The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. Europ Neurol 5: 321-334, 1971.
- 4) Miyamoto S, Kikuchi H, Karasawa J, Nagata I, Ikota T, Takeuchi S: Study of the posterior circulation in moyamoya disease. J Neurosurg 61: 1032-1037, 1984.
- 5) Kodama K, Suzuki T: Moyamoya disease associated wide aneurysm. J Neurosurg 48: 565-569, 1978.
- 6) Miyake H, Kajimoto Y, Ogawa R, Deguchi J: Intraventricular aneurysm. Meurlo. Med. Chir (Tokyo) 40: 55-60, 2000.

## ABSTRACT

### Change of basal moyamoya vessels after STA-MCA anastomoses

Jun Karasawa\*

\*Department of Neurosurgery, Osaka Neurological Institute

In moyamoya disease, blood flow in the middle cerebral artery region does not come from M<sub>1</sub>. Blood flow in the middle cerebral artery region is maintained by anastomosis of basal moyamoya vessels and medullary arteries in the outer side of the lateral ventricle. Hemorrhagic sites in moyamoya disease are the caudate head, lenticular nucleus, thalamus and subependymal layer, and all of them are in the neighborhood of the lateral ventricle. This place is the anastomosis site of basal moyamoya vessels and medullary arteries. The anastomosis sites of basal moyamoya vessels and medullary arteries are the remotest region of each blood vessel (water-shed), and blood flow and blood pressure there are lowest. In moyamoya disease, reflux of blood occurs in medullary arteries, and the heaviest burden is placed on the anastomosis sites. STA-MCA anastomoses seem to stop bleeding by reducing this burden.

# 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—

池田秀敏\*1、有波忠雄\*2、吉本高志\*1

### I. はじめに

我々は、先に、全染色体のスクリーニングにより、もやもや病の原因遺伝子座が第3番染色体のp24.2-p26に存在する事を報告<sup>1)</sup>した。

もやもや病の責任遺伝子座をさらに狭い領域に絞るべく、新たな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。

### II. 対象と方法

今回追加した3家系は、図1~3に示す(家系の1、3は秋田県由利組合病院脳外科からinformed consentを得て提供されたものである)。何れも採血された者は、画像診断によりもやもや病の有無を確認している。採血した10ccの血液は、Na<sub>2</sub>-EDTA入りの試験管に入れ、4°Cで保存した。

### 1. DNAの抽出

DNAの抽出は、採取した末梢血10mlより、白血球成分を分離し、proteinase KとSDSにてdigestionを行い、これより、Phenol/chloroformを用いて、DNAの抽出を型の如く行った。

### 2. PCRの至適条件設定

新たなマーカーの設定は、前回までの検討でNPL scoreが最大値を示した、D3S3050 (7.7 cM) 付近をはさむようにして、それぞれ2つずつのマーカーをデータベース (Genome Database, <http://www.gdb.org/>) より選んだ。即ち、D3S3525 (3.1 cM), D3S3630 (4.9 cM), D3S1620 (8.7 cM), D3S3706 (12.8 cM) である。[[ ]内は、genetic distanceを示す。]

これらのマーカーのprimer pairを作成し、コントロールのgenomic DNAを用いて、PCR (polymerase chain reaction) 反応を行うための、buffer (MgCl<sub>2</sub>, pH), annealing temperatureの至適条件を確定した。

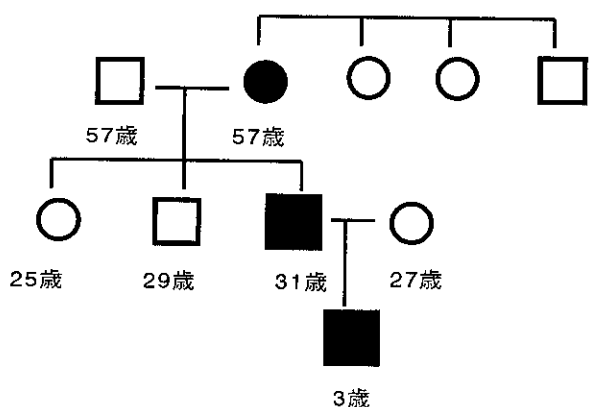


図1 pedigree 100. closed circle and closed square show affected member.

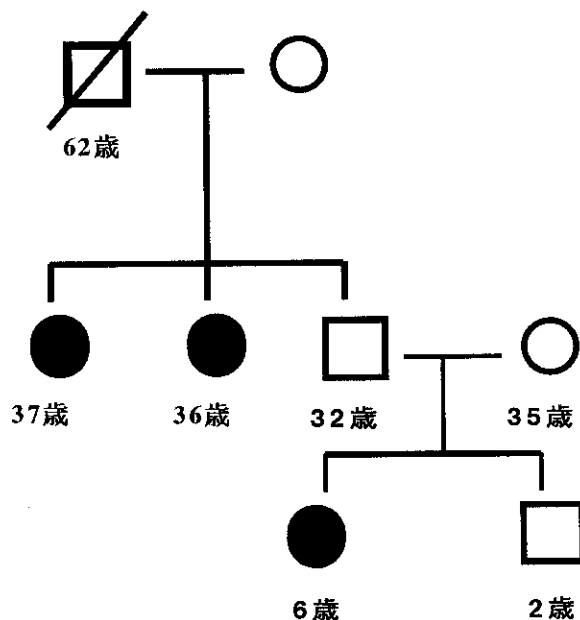


図2 pedigree 200. closed circle and closed square show affected member.

\*1 東北大学医学部脳神経外科

\*2 筑波大学基礎医学系遺伝医学

Key Words: 連鎖解析、ロッドスコア、モヤモヤ病、第3染色体、ノンパラメトリック解析

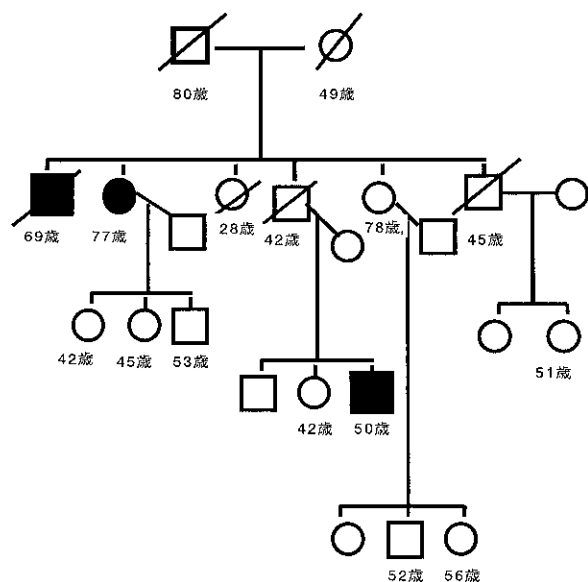


図3 pedigree 300. closed circle and closed square show affected member.

### 3. PCR 反応

4 対のプライマーと PCR の反応は、それぞれの遺伝子座につき primer pair を 6 pmol ずつ、 $10\times$  の amplification buffer (1.0–2.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 mM Tris [pH 8.4 or 8.6], 50 mM KCl) を 1.5  $\mu$ l, 200  $\mu$ M の dNTPs を 1.5  $\mu$ l, Taq polymerase を 1 unit, template DNA を 100 ng、そして、distilled water を加えて、総量で 15  $\mu$ l となるように混合した。これを、PCR (ASTEC, PC-800) を用いて遺伝子の増幅を行った。PCR の条件は、long denaturation を 94°C、を 5 分間行った後、annealing ; 52–62°C, 1 分 30 秒、polymerization ; 71°C, 2 分間、denaturation ; 94°C, 1 分 15 秒のステップを 35 回繰り返すというプログラムで行った。

### 4. ポリアクリルアミドゲル電気泳動

抽出した血液 DNA を用い、<sup>32</sup>P-dCTP を用い、先に決定した至適 PCR の条件下で PCR を行った。この PCR 産物を用いて、6% ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (80 W, 2–3 時間) を行った。この際、10 base 毎に Ladder の現れる DNA size marker (SequaMark, Research Genetics, Inc.) を使用した。これをオートラジオグラフィにより Film に感光 (2 時間–4 日) させ、多型のパターンを判断した。

### 5. 多型の解析、連鎖の検定

家系ごとに、個々の DNA 多型のパターンをフィルム上で解析し、家系毎に pedfile を作成した。

Linkage analysis は、Genehunter プログラム<sup>2)</sup>、Genehunter-plus プログラム<sup>3)</sup> 用い、non-parametric NPL score 及び、non-parametric LOD score を算出した。

## III. 結 果

3 家系を追加した linkage 解析では、家系を追加するたびに、NPL score, LOD score 共に上昇した。このことから、追加の 3 家系は、いずれもモヤモヤ病の罹患に関して 3p24.2–p26 と連鎖しているとして矛盾しなかった。

新たな 3 家系、新たな 4 マーカーを追加した linkage 解析の結果を表 1 に示す。

罹患家族間での同祖遺伝子 (IBD) 共有頻度で連鎖の程度をみるノンパラメトリック法の解析では NPL 値で表してみると 2 ヶ所に最も連鎖の可能性の高い領域が見られた。即ち、モヤモヤ病の罹患と有意に連鎖するのは、D3S3525 の近傍 3 cM、及び D3S3706 の近傍 1.8 cM に絞られた。

そして、この 2 領域のいずれに病因遺伝子が存在しているかを推測するために maximal lod score (MOD) 解析を行った。MOD 解析で検討したパラメーターは、疾患遺伝子頻度は 0.00001 から 0.01 まで、浸透率は 1 から 0.01 まで、遺伝様式は常染色体優性、常染色体不完全優性 (semi-dominant)、常染色体劣性である。表現模写は 0.0002 とした。その結果、(1) 常染色体不完全優性モデルでは遺伝子頻度 0.05%、浸透率 5% のときに D3S3706 付近で最もロッド値が高くなった (図 4)。ロッド値は 4.1 であった。なお、常染色体優性モデルでもほとんど同じロッド値を示し、また、遺伝子頻度は 1% まで高めても、ロッド値は 3.7 を示し、MOD 解析からは常染色体優性モデルでは推定疾患遺伝子頻度は狭めることはできなかった。(2) 常染色体劣性モデルでは遺伝子頻度 0.1%、浸透率 50% のときに D3S3525 付近で最もロッド値が高くなった (図 5)。ロッド値は 4.87 であった。常染色体劣性モデルではこの遺伝的パラメーター以外ではロッド値はかなり低くなり、もし、常染色体劣性モデルが正しければ、ここで示した性質の遺伝子であると推測される。MOD 解析は、ノンパラメトリック連鎖解析が示した連鎖の可能性のある 2 領域のうち、常染色体劣性の遺伝子であるならばより単腕末端側に、

表1 NPL and non-parametric LOD scores estimated by non-parametric linkage analysis

marker	position	NPL	p-value	Inform	LOD
D3S2387	0.00	3.301	0.00050	0.873	2.705
	0.64	3.395	0.00035	0.785	3.375
	1.28	3.491	0.00025	0.756	3.855
	1.92	3.589	0.00017	0.759	4.118
	2.56	3.690	0.00011	0.793	4.190
D3S3525	3.20	3.793	0.00007	0.891	4.046
	3.57	3.693	0.00011	0.764	4.256
	3.93	3.595	0.00016	0.729	4.153
	4.30	3.500	0.00024	0.743	3.802
	4.67	3.407	0.00034	0.805	3.195
D3S3630	5.03	3.317	0.00048	0.959	2.414
	5.61	3.361	0.00040	0.842	3.026
	6.19	3.408	0.00034	0.793	3.389
	6.76	3.458	0.00028	0.780	3.521
	7.34	3.511	0.00023	0.800	3.453
D3S3050	7.91	3.567	0.00018	0.873	3.181
	8.12	3.382	0.00037	0.781	3.298
	8.32	3.199	0.00073	0.749	3.093
	8.52	3.015	0.00137	0.750	2.688
	8.72	2.833	0.00245	0.785	2.150
D3S1620	8.93	2.651	0.00425	0.883	1.586
	9.78	2.921	0.00185	0.741	2.429
	10.64	3.193	0.00074	0.691	3.346
	11.49	3.470	0.00027	0.695	4.020
	12.35	3.751	0.00009	0.753	4.390
D3S3706	13.20	4.036	0.00003	0.913	4.428
	13.22	3.940	0.00004	0.855	4.347
	13.24	3.845	0.00006	0.837	4.177
	13.26	3.749	0.00009	0.840	3.909
	13.28	3.653	0.00013	0.865	3.511
D3S1560	13.30	3.558	0.00019	0.929	2.950
	14.05	3.286	0.00053	0.788	2.934
	14.80	3.028	0.00131	0.718	2.810
	15.54	2.781	0.00287	0.688	2.559
	16.29	2.547	0.00574	0.696	2.158
D3S1304	17.04	2.324	0.01063	0.773	1.636
	20.61	1.992	0.02420	0.557	1.594
	24.17	1.696	0.04638	0.454	1.413
	27.74	1.430	0.07776	0.409	1.081
	31.31	1.190	0.11849	0.415	0.678
D3S2403	34.87	0.972	0.16652	0.493	0.361
	37.62	0.920	0.17965	0.424	0.363
	40.36	0.880	0.19011	0.389	0.361
	43.11	0.854	0.19722	0.375	0.353
	45.85	0.840	0.20088	0.382	0.338

marker	position	NPL	p-value	Inform	LOD
D3S3038	48.59	0.838	0.20135	0.423	0.318
	51.34	0.657	0.25551	0.341	0.256
	54.08	0.482	0.31371	0.317	0.162
	56.83	0.312	0.37533	0.329	0.067
	59.57	0.146	0.43896	0.376	0.012
D3S2432	62.32	-0.017	0.50363	0.492	0.000
	65.88	0.010	0.49301	0.332	0.000
	69.45	0.045	0.47953	0.268	0.002
	73.02	0.089	0.46199	0.254	0.008
	76.58	0.144	0.44040	0.291	0.020
D3S2409	80.15	0.210	0.41505	0.421	0.032
	81.66	0.109	0.45403	0.374	0.009
	83.17	0.011	0.49249	0.354	0.000
	84.68	-0.085	0.53100	0.350	0.005
	86.18	-0.179	0.56710	0.360	0.023
D3S1766	87.69	-0.270	0.60322	0.391	0.049
	90.70	-0.161	0.56051	0.318	0.019
	93.71	-0.047	0.51586	0.293	0.002
	96.72	0.071	0.46868	0.296	0.004
	99.74	0.197	0.41974	0.329	0.025
D3S1285	102.75	0.330	0.36889	0.417	0.058
	105.49	0.418	0.33690	0.315	0.120
	108.24	0.520	0.30062	0.288	0.210
	110.98	0.637	0.26158	0.302	0.296
	113.72	0.769	0.22093	0.359	0.352
D3S2406	116.47	0.918	0.18037	0.495	0.372
	120.93	0.770	0.22075	0.370	0.314
	125.39	0.649	0.25750	0.322	0.248
	129.86	0.552	0.29018	0.316	0.182
	134.32	0.474	0.31683	0.352	0.126
D3S2459	138.78	0.413	0.33901	0.460	0.084
	140.29	0.247	0.40094	0.374	0.039
	141.80	0.082	0.46465	0.337	0.005
	143.31	-0.082	0.52978	0.324	0.006
	144.82	-0.245	0.59357	0.336	0.048
D3S3045	146.32	-0.409	0.65556	0.387	0.113

常染色体優性の遺伝子であるならばより動原体よりの領域にその遺伝子が存在していることを示している。

#### IV. 考 察

もやもや病の遺伝子解析の最大の困難さは、未だ遺伝形式が不明ということである<sup>1)</sup>。遺伝形式不明という仮定 (Non-parametric analysis) における、今回の検討で、最大の NPL score, LOD score を与える locus は、2 峰性となった。しか

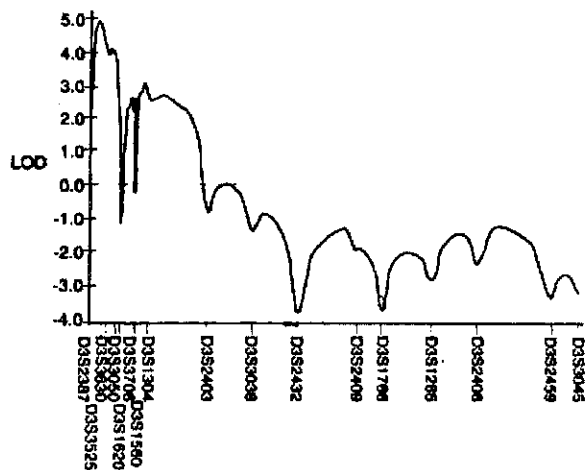


図4 MOD解析の結果。常染色体劣性モデル。遺伝子頻度0.1%、浸透率50%。

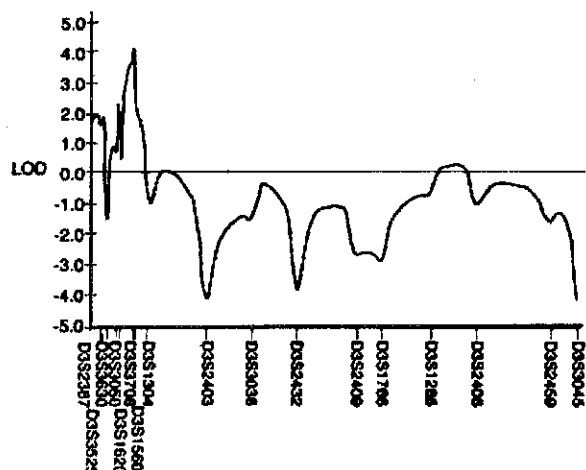


図5 MOD解析の結果。常染色体不完全優性モデル。遺伝子頻度0.05%、浸透率5%。

し、この2峰の最大値は、complex diseaseの有意の判定基準（即ち、false positiveで有る可能性は5%以下である）をいずれも十分に満たしている<sup>4)</sup>という結果であった。

そこで、2峰性となる原因をMOD解析により検討したところ、D3S3525の近傍3 cMは、遺伝形式が常染色体劣性としたときの有意な連鎖領域であり、D3S3706の近傍1.8 cMは、遺伝形式が常染色体優性としたときの有意な連鎖領域であることが考えられた。

この際に、non-parametric LOD値が最も高くなるのは、常染色体劣性モデルでは遺伝子頻度0.1%、浸透率50%のとき、常染色体不完全優性モデルでは遺伝子頻度0.05%、浸透率5%のときであった。もやもや病の家系図、発症率から見て、現実により近いのは、常染色体不完全優性遺

伝形式であろうと考えられる。これからは、ゲノム解析にて、原因遺伝子を解明していくことが急務であるとする。

## 文 献

- 1) Ikeda H, et al Mapping of a familial Moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Human Genet.* 64: 533 (1999).
- 2) Kruglyak L, Daly MJ, Reeve-Daly MP, Lander ES. Parametric and nonparametric linkage analysis: A unified multipoint approach. *Am. J. Hum. Genet.* 58: 1347-1363, 1996.
- 3) Kong A, Cox NJ. Allele-sharing models: LOD scores and accurate linkage tests. *Am J Hum Genet.* 61: 1179-88, 1997.
- 4) Lander E, Kruglyak L Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nat Genet* 11: 241 (1995).

## ABSTRACT

Analysis of gene responsible for familial moyamoya disease.

—With the aid of adding three new moyamoya families  
and four new microsatellite markers—

Hidetoshi Ikeda\*<sup>1</sup>, Tadao Arinami\*<sup>2</sup>, Takashi Yoshimoto\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine

\*<sup>2</sup>Department of Medical Genetics, Institute of Basic Medical Sciences,  
University of Tsukuba

To identify the gene responsible for familial moyamoya disease, we performed linkage analysis at 3p24.2–p26 using three new families and four new markers near D3S3050 locus in addition to the previously published data (*Am J Human Genet.* 64: 533–537 1999). 20 members from three moyamoya disease family were examined by MR angiography to determine the presence of moyamoya vessel. DNAs were extracted from these members and used for PCR amplification and 6% polyacrylamide gel electrophoresis. The new microsatellite markers obtained from Genome Database were as follows; D3S3525 (3.1 cM from p terminal), D3S3630 (4.9 cM), D3S1620 (8.7 cM), D3S3706 (12.8 cM). Linkage analysis was done using Genehunter program, and non-parametric both NPL and LOD scores were calculated. Non-parametric LOD score had two high peaks around the marker of D3S3525 (maximum LOD score=4.190) and D3S3706 (maximum LOD score=4.428). These score fulfilled the criteria of significant linkage of complex diseases. Since significant evidence of linkage were obtained near around D3S3525 and D3S3706 locus, investigation of the molecular character of this disease is now necessary.

Key Words: linkage analysis, LOD score, moyamoya disease, Chromosome 3, Non-parametric analysis



# ウイルス動脈輪閉塞症血液データバンクの現状と成果

池崎清信\*、井上琢哉\*、名取良弘\*、松島俊夫\*、福井仁士\*

## はじめに

1996年（平成9年）度より、ウイルス動脈輪閉塞症の遺伝子解析を開始する目的で、本研究班の班員、研究協力者、もやもや病親の会に呼びかけて本症確診患者の血液バンクの設立を行った。現状と成果、今後の方針につき報告する。

## 目 的

もやもや病の遺伝子解析を行う上で、1施設では症例数に乏しく統計的有意差を持って責任遺伝子座を同定することが困難なため、本研究班関連施設、もやもや病親の会に呼びかけて、できるだけ多くの血液サンプルを収集し、血液バンクを確立する。遺伝子解析グループに血液サンプルを提供し、責任遺伝子の同定に寄与する。

## 方 法

### 1. 説明と同意

厚生省特定疾患ウイルス動脈輪閉塞症調査研究班の班長施設として、

- ①現在までの研究から本疾患の発生に関わる要素として、遺伝子の異常が推測されること
  - ②遺伝子異常が解明され病因が判れば、早期診断や本質的な治療に役立てうること
  - ③ご協力下さるかどうかは本人（または保護者）の自由意志によるものであり、拒否された場合でも、不利益を受けることはないこと
  - ④得られたサンプルや患者個人および家族の情報は、本研究班が責任を持って管理し、個人を特定できる情報は外部に漏れないよう厳しく管理すること
  - ⑤研究結果は、希望があれば個人あるいは、もやもや病親の会に報告すること
- を説明し、同意を得た上で採血を行った。

採血は、研究班班員、協力施設にお願いし、さらに、もやもや親の会会報に上記を主旨とするお願いを掲載し、患者さんや家族の意志で掛かり付けの医師に採血を依頼した。

### 2. 採取、保管方法

採血は血清用として血液10 ml（血清分離後凍結）、全血（ヘパリン採血）10 ml 各最低1本を基準とし、血清と白血球分画より採取したDNAに分けて保管した。DNAは、血液10 mlから得られた濃度0.1~1  $\mu\text{g/ml}$ , 200~400  $\mu\text{l}$ を $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。（1回のPCRで0.5  $\mu\text{l}$ あれば充分）

### 3. 血液、血清、DNAの分与

- ①利用は研究班班員に限ること
  - ②研究結果は班会議で報告すること
  - ③論文などへの掲載は、班研究の成果であること、患者あるいは家族からのインフォームドコンセントを得ていることを明記すること
  - ④論文別刷は、血液提供施設担当医ともやもや親の会にお礼状と共に送付すること
- 以上を条件に、サンプルを提供した。

## 結 果

1. 現在までに、九州大学を含め26施設より、単発78症例、これとは別に32家系の血液提供を受けている（表1）。32家系のうち、連鎖解析が可能なサンプル採取ができている家系は23家系である。また、疑診例、類もやの家系は各1家系で表1には示していない。
2. 血液サンプルを利用して、成果を発表した施設名と発表論文を表2に示す。
3. これらの研究により、以下の領域にもやもや病の家族発症に関する遺伝子座が存在すると考えられる。

### ①第3番染色体

吉本らは<sup>1,2)</sup>、1以上のlod scoreが得られた第3, 10, 12, 13番染色体上の24 locusに対して連鎖解析を行い、3p24.2-p26において、NPLとlod

\*九州大学大学院医学系研究科脳神経外科

表1 もやもや病血液バンク登録施設と登録症例数

施設名	単発	家系数
班員、研究協力施設		
九州大学	脳神経外科	54 10
大阪脳神経外科		4
北海道大学	脳神経外科	3
東北大学	脳神経外科	2
慶應大学	神経内科	1
国立仙台病院	脳神経外科	1
岡山大学	脳神経外科	4 1
京都大学	脳神経外科	5
岐阜大学	脳神経外科	1
名古屋市立大学	脳神経外科	1
東京医科歯科大学	脳神経外科	0
東京東京女子医科大学	小児科	0
小計		65 22
もやもや病親の会、その他		
京都府立医大	脳神経外科	7
福井県立病院	脳神経外科	1
国立金沢病院	脳神経外科	1
名古屋大学	脳神経外科	1
日本医科大学	脳神経外科	1
産業医科大学	脳神経外科	1 1
聖マリア病院	脳神経外科	1
国立療養所鈴鹿病院	脳神経外科	1
国立習志野病院	脳神経外科	1
中国労災病院	脳神経外科	1
渥美病院	脳神経外科	1
山梨医科大学	脳神経外科	1
北里大学	脳神経外科	1
浜松労災病院	脳神経外科	2
大阪大学	脳神経外科	2
羽島市民病院	脳神経外科	1
小計		13 12
総計		78 32

score がそれぞれ3.46と4.705と有意な結果を示した。

## ②第6番染色体

福井らは<sup>3-7)</sup>、HLAのDNA解析結果から、成人発症と小児発症では異なった遺伝子座が関与している可能性があること、さらに、第6番染色体上の連鎖解析を行いD6S441マーカー近傍に本症発症との連鎖があることを示した。

## ③第17番染色体

宝金らは<sup>8,9)</sup>、本症24家系の白血球DNAを用いて、第17番染色体Centromere近傍(17q11.2)

のmicrosatellite解析を行い、17q24近傍のマーカーでlod score 3.11が得られ、本疾患との連鎖が示唆された。

尚、大沢ら<sup>10)</sup>は第13番染色体上のエンドセリンB受容体遺伝子と本症の関連性は乏しいことを示した。これらの結果は、少なくとも家族発症例に多因子遺伝の関与を裏付けるものである。

## 考 察

現在、家族性もやもや病発症と連鎖が認められる領域近傍には、もやもや病類似疾患で既に遺伝子異常の判っている疾患、例えば、Ehlers-Danlos type VIIA1 (17q21.31), neurofibrosis type 1 (17q11.2), Von Hippel Lindau disease (3p26-p25), Fanconi's anemia (3p26-p22)の遺伝子座が存在する。もやもや病単発例およびこれら類もやもや病症例での遺伝子異常との関連性について、今後さらなる解析が必要である。類もやもや症例が数多く報告されている諸外国より血液サンプルの提供を受けるべく、現在準備を進めている。

## 文 献

- 1) 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，厚生省特定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班平成10年度研究報告書，福内靖男（編），1999，pp43-45.
- 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) 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—，厚生省特定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班平成9年度研究報告書，福内靖男（編），1998，pp47-49.
- 4) 笹月健彦：モヤモヤ病のHLAクラスII遺伝子群の解析，厚生省特定疾患ウイ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.
- 5) 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，厚生省特定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班平成8年度研究報告書，福内靖男（編），1997，pp48-50.
- 6) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Ono T, Kamikawaji K, Matsushima T, Fukui M: DNA typing of HLA in the patients with moyamoya disease. *Jpn J Human Genet* 42: 507-515, 1997.
- 7) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima

表2 研究結果の欧文誌への発表

施設名	論文	遺伝子異常部位など
東北大学医学部脳神経外科	Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26 Am J Hum Genet 64 : 533-537, 1999	Chromosome 3 (3p24.2-p26)
九州大学医学部脳神経外科	DNA typing of HLA in the patients with moyamoya disease. Jpn J Human Genet 42 : 507-515, 1997 Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. J Child Neurol 15 : 2000 (in press)	Chromosome 6 (D6S441)
北海道大学医学部脳神経外科	Linkage of Familial Moyamoya Disease to Chromosome 17q25. Stroke, 2000 (in press)	Chromosome 17 (17q25)

- T, Fukui M: Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. J Child Neurol 15: 2000 (in press)
- 8) 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, 福内靖男(編), 1999, pp40-42.
- 9) 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. Stroke, 2000 (in press)
- 10) 大沢真木子, 岩松雅子, 石井かやの, 他: 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9年度研究報告書, 福内靖男(編), 1998, pp38-39.

ABSTRACT

Current Status and Utilization of Blood-Bank  
in Genetic Analysis of Moyamoya Disease

Kiyonobu Ikezaki\*, Takuya K. Inoue\*, Yoshihiro Natori\*,  
Toshio Matsushima\*, Masashi Fukui\*

\*Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

The establishment of blood bank system is essential for the statistical analysis of the affected genes in moyamoya disease. Since 1996 we started to collect blood of either solitary or familial moyamoya cases. The serum and DNA samples have been stored in deep freezer at  $-80^{\circ}\text{C}$ .

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 revealed that there was a statistically significant linkage between the familial occurrence of moyamoya 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 diseases which affect on cerebrovascular system is necessary. Collaborative study is necessary to clarify the difference in occurrence of moyamoya disease among races and relationship with other causative diseases.

# Williams 症候群におけるもやもや症候群に関する研究

大澤真木子\*1、砂原真理子\*1、立川恵美子\*1、日野なおみ\*1、  
木村美佐\*2、松岡瑠美子\*2、小野由子\*3、竹下幹彦\*4

## 研究要旨

Williams 症候群のもやもや現象について検討した。病理の検討から WS においては、7q11.23 にあるエラスチンの異常による血管中膜の肥厚が脳血管の狭窄をひきおこすことが本現象の原因であることを確認した。また、幼少例では脳虚血症状で発症し、小児期以降では脳出血で発症する傾向を示し、狭窄部位は幼少時は片側であっても、加齢にともない両側の血管の閉塞を呈するという臨床経過は、特発性 Willis 動脈輪閉塞症と類似していた。脳虚血症状がなくても、Williams 症候群において、言語領域に目立つ知能障害を示す症例については、もやもや現象の発生の可能性に注意する必要があると思われる。

## 研究目的

特発性ウイルス動脈輪閉塞症の原因は多因子遺伝が想定されているが、まだその原因は不明である。特発性ウイルス動脈輪閉塞症と類似の所見を呈するものに、表 1 に示した先天性疾患が認められ、これらに伴う同所見をもやもや症候群と総称している。今回我々はその先天奇形症候群の Williams 症候群 (WS) に注目した。

WS は妖精様顔貌、心血管異常、発達障害を特徴とする症候群で、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る<sup>1)</sup>。心血管病変としては大動脈弁上狭窄、末梢性肺動脈狭窄が90%以上を占め、これらの原因はエラスチン線維の異常によるとされる。認知能力は、視覚認知情報の統合および構成課題に重大な障害をもつ一方で、社会的な会話能力がそ

**Table 1** Moyamoya phenomena observed in congenital diseases and its related gene locus

Congenital diseases	gene locus
Neurofibromatosis-1	17q11.2
Hypomelanosis Ito	?15q-q13; ?9q33-qter
Cong. cutis marmorata teleangiectatica	
Aplasia cutis congenita	
Hirschsprungdisease	10q11.2; 13q22; 22q12-q23
Glycogen storage disease Ia	17q21
Primary oxalosis	2q36-q37; 9q34-q36
Schmike immunoosseous dysplasia	
Sickle cell anemia (HbS)	11p15.5
Fanconi anemia	3p26-p22; 9q22.3; 16q24.3
Spherocytosis	1q21; 8p11.2; 14q22-q23.2; 15q15(Jap)
Turner syndrome	Xq13.1
Prader-Willi syndrome	15q11
Down syndrome	21q22.3
Allagille syndrome	20p12
Williams syndrome	7q11.23
CHD	?22q11
Noonan syndrome	12q22
WilmsTumor	11p13; 11p15.5; 16q; 17q12-q21
Others	

CHD: Congenital Heart Defect

の知能障害に比較して高いという特徴があり、LIM-Kinase 1 などの遺伝子が空間認知に関連していると報告されている<sup>2)</sup>。WS を対象にもやもや現象の合併の有無について検討した。

## 研究方法

WS 12例 (6-30歳、表 2) に頭部 MRI, MRA を施行し、また、WS におけるもやもや現象について文献的展望を行った。

\*1 東京女子医科大学小児科

\*2 同循環器小児科

\*3 同神経放射線科

\*4 同脳神経外科