

- disease: STA-MCA and encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis. Childs Nerv Syst 13: 24-29, 1997
- 8) Houkin K, Ishikawa T, Yoshimoto T, Abe H: Direct and indirect revascularization for moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications. Clin Neurol Neurosurg 99 Suppl 2: S142-145, 1997
 - 9) Asfora WT, West M, McClarty B: Angiography of encephalomyosynangiosis and superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis in moyamoya disease. AJNR Am J Neuroradiol 14: 29-30, 1993
 - 10) Kinugasa K, Mandai S, Kamata I, Sugiuk, Ohmoto T: Surgical treatment of moyamoya disease: operative technique for encephalo - duro - arterio - myo - synangiosis, its follow-up, clinical results, and angiograms. Neurosurgery 32: 527-531, 1993
 - 11) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S: Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? Stroke 27: 1342-1346, 1996
 - 12) Eller TW, Pasternak JF: Revascularization for moyamoya disease: five-year follow-up. Surg Neurol 28: 463-467, 1987
 - 13) Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 20: 288-299, 1969
 - 14) Suzuki J, Kodama N: Moyamoya disease--a review. Stroke 14: 104-109, 1983
- of Annual Changes. Neurologia Medico-chirurgica 33(7):434-438, 1993
- 2) Takahashi A, Sawamura Y, Houkin K, Kamiyama H, Abe H: The cerebrospinal fluid in patients with moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of willis) contains high level of basic fibroblast growth factor. Neuroscience Letters 160:214-216, 1993
 - 3) 青樹 毅、宝金清博、上山博康、岩崎喜信、阿部 弘、小岩光行、川口 進、柏葉 武：MR angiographyによる頭蓋内閉塞性血管病変の検討およびEC/ICバイパス術後の評価。脳と神経 45:57-62, 1993
 - 4) 阿部 弘、宝金清博、青樹 毅、高橋明弘：高解像磁気共鳴血管造影法（MRI）によるウィリス動脈輪閉塞症の診断。ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成4年度研究報告書 36-42, 1993
 - 5) 阿部 弘、高橋明弘、宝金清博、上山博康：ウィリス動脈輪閉塞症の外科治療（第2報）—術式による血行改善度の比較。ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成4年度研究報告書 83-89, 1993
 - 6) 黒田 敏、上山博康、阿部 弘、磯部正則、宝金清博、三森研自：小児ウィリス動脈輪閉塞症における脳波上のre-build up現象と脳循環動態との関連について—術前後の変化の検討—。北海道脳SPECT研究会 1:59-61, 1993
 - 7) 青樹 毅、宝金清博、阿部 弘、宮坂和男、柏葉 武：Time-of flight MR angiographyを用いたEC/ICバイパス術後の脳血流の評価—Pre-saturation pulseによる血流方向性の解析—。日本磁気共鳴医学会雑誌 13(2):117-122, 1993
 - 8) 青樹 毅、宝金清博、上山博康、岩崎喜信、阿部 弘、小岩光行、川口 進、柏葉 武：Time-of-flight MR angiographyによる頭蓋内閉塞性血管病変の診断およびEC/ICバイパス術後の評価。C I研究 15(1):21-26, 1993
 - 9) 青樹 毅、宝金清博、上山博康、岩崎喜信、阿部 弘、小岩光行、川口 進、柏葉 武：MR血管造影法（MRA）を用いたEC/ICバイパス術後の脳血流動態の評価—Presaturation Pulse

研究発表

- 1) Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, Yamauchi T, Kohama Y, Houkin K, Mitsumori K: Cerebral Blood flow in Children with Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease): Comparison with Healthy Children and Evaluation

- による血流方向性の解析—。脳神経外科21(9) : 793-798, 1993
- 10) Houkin K, Aoki T, Takahashi A, Abe H: Diagnosis of Moyamoya Disease with Magnetic Resonance Anigiography. *Stroke* 25(11):2159-2164, November 1994
- 11) Houkin K, Tanaka N, Takahashi A, Kamiyama H, Abe H, Kajii N: Familial occurrence of moyamoya disease Magnetic resonance test fot high-risk subjects. *Child's Nerve Syst* 10:421-425, 1994
- 12) 数又 研、黒田 敏、宝金清博、阿部 弘、三森研自: Willis動脈輪閉塞症の過呼吸負荷^{99m}Tc-HMPAO SPECT-Re-build up現象の出現メカニズムについて。C I 研究 16(4):335-342, 1994
- 13) Houkin K, Aoki T, Takahashi A, Abe H: Diagnosis of Moyamoya Disease With Magnetic Resonance Angiography. *Year Book of Neuroradiology 1995*:305-309, Anne G.Osborn, M.D., Joseph M.Eskridge M.D., Robert I.Grossman M.D., Jeffrey S.Ross, M.D.(eds) Mosby
- 14) Takahashi A, Kamiyama H, Houkin K, Abe H: Surgical Treatment of Childhood Moyamoya Disease - Comparison of econstrutive Surgery Centered on the Frontal Region and the Partietal Region-. *Neurologia medico-chirurgica* 35(4):231-237, 1995
- 15) Kuroda S, Kamiyama H, Isobe M, Houkin K, Abe H, Mitumori K: Cerebral hemodynamics and "re-build-up" phenome non on electroencephalogram in children with moyamoya disease. *Child's Nervous System* 11:214-219, 1995
- 16) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Mitsumori K: Regional cerebral hemondynamics in childhood moyamoya disease. *Child's Nervous System* 11(10): 584-590, 1995
- 17) 黒田 敏、宝金清博、上山博康、阿部 弘、森研自: 小児モヤモヤ病における局所脳循環動態— 血行再建術前後の局所脳血流量、脳血管反応性 の変化について—。小児の脳神経20:67-72, 1995
- 18) 阿部 弘、吉本哲之、宝金清博、高橋明弘: もやもや病患者の髄液中各種サイトカインの検討。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究 班 平成6年度研究報告書 43-7, 1995
- 19) 阿部 弘、宝金清博、上山博康、高橋明弘、黒田 敏: 成人出血型モヤモヤ病に対する外科的治療成績。血行再建術は再出血を予防できるか。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究 班 平成6年度研究報告書 82-87, 1995
- 20) 宝金清博、上山博康、黒田 敏、高橋明弘、阿部 弘: 小児モヤモヤ病に対する血行再建術直接—間接血行再建術(北大法)。脳神経外科ビデオジャーナル 3(3), 1995
- 21) Houkin K, Abe H, Yoshimoto T, Takahashi A: Is "unilateral" moyamoya disease different from moyamoya disease? *Journal of Neurosurgery* 85:772-776, 1996
- 22) Houkin K, Yoshimoto T, Kuroda S, Ishikawa T, Takahashi A, Abe H: Angiographic Analysis of Moyamoya Disease---How Does Moyamoya Disease Progress?---. *Neurologia medico-chirurgica* 36(11):783-788, 1996
- 23) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S: Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke* 27, 1342-1346, 1996
- 24) Kazumata K, Kuroda S, Houkin K, Abe H, Mitsumori K: Regional cerebral hemodynamics during re-build-up phenomenon in childhood moyamoya disease An analysis using ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. *Child's Nerv Syst* 12:161-165, 1996
- 25) Kuroda S, Houkin K, Hoshi Y, Tamura M, Kazumata K, Abe H: Cerebral hypoxia after hyperventilation causes "re-build-up" phenomenon and TIA in childhood moyamoya disease A near-infrared spectroscopy study. *Child's Nerve Syst* 12(8):448-453, 1996

- 26) Yoshimoto T, Houkin K, Takahashi A, Abe H: Angiogenic Factors in Moyamoya Disease. *Stroke* 27(12):2160-2165, 1996
- 27) 阿部 弘、宝金清博、吉本哲之：モヤモヤ病の血管撮影所見の検討。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 71-74, 1996
- 28) 阿部 弘、吉本哲之、宝金清博、高橋明弘：モヤモヤ病患者における脳脊髄液中サイトカインの検討—典型例、非典型例での比較—。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 平成7年度研究報告書 111-115, 1996
- 29) Houkin K, Kamiyama H, Takahashi A, Kuroda S, Abe H: Combined revascularization surgery for childhood moyamoya disease: STA-MCA and encephalo-duroarterio-myo-synangiosis. *Child's Nerve Syst* 13: 24-29, 1997
- 30) Houkin K, Ishikawa T, Yoshimoto T, Abe H: Direct and indirect revascularization for Moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 99:S142-S145, 1997
- 31) Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, Abe H: Effects of Surgical Revascularization on Outcome of Patients With Pediatric Moyamoya Disease. *Stroke* 28(6):1170-1173, 1997
- 32) Yamauchi T, Houkin K, Tada M, Abe H: Familial occurrence of Moyamoya disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 99(Suppl.2):S162-S167, 1997
- 33) Yoshimoto T, Houkin K, Takahashi A, Abe H: Evaluation of cytokines in cerebrospinal fluid from patients with Moyamoya disease. *Moyamoya Disease: Progress in Basic and Clinical Study Proceedings of the Clinical Neurology and Neurosurgery* 99:S218-S220, 1997
- 34) 石川達哉、宝金清博、阿部 弘、岡田きょう子、川畑いづみ：小児モヤモヤ病患者と患者家族のQuality of Life (患者家族に対するアンケートの分析結果から)。厚生省特定疾患 ウィリス動脈輪閉塞症調査研究分科会平成8年度研究報告書：3-6、1997
- 35) 吉本哲之、宝金清博、阿部 弘、長嶋和郎、竹田 誠、井須豊彦：モヤモヤ病患者の剖検例の検討。厚生省特定疾患 ウィリス動脈輪閉塞症調査研究分科会 平成8年度研究報告書：7-9、1997
- 36) 山内 亨、多田光宏、宝金清博、阿部 弘：モヤモヤ病家系におけるMicrosatellite連鎖解析。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究分科会 平成8年度研究報告書：1997
- 37) 宝金清博、阿部 弘：モヤモヤ病の病態と外科治療。脈管学 37：781-787, 1997
- 38) 宝金清博、石川達哉、高橋明弘、黒田 敏：小児もやもや病外科治療上の問題点—残された問題は何か？—。脳卒中の外科 26 (2)：38-44、1998
- 39) 宝金清博、石川達哉：直接、間接 (EDAMS) 血行再建後の血管造影所見の検討。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究分科会 平成9年度研究報告書：7-9, 1998
- 40) 黒田 敏、宝金清博：小児もやもや病の術後成績。厚生省特定疾患 ウィリス動脈輪閉塞症調査研究分科会 平成10年度研究報告書：15-17, 1998
- 41) 山内 亨、多田光宏、宝金清博、黒田 敏、福井仁士：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。厚生省特定疾患 ウィリス動脈輪閉塞症調査研究分科会 平成10年度報告書：40-42, 1998
- 42) Houkin K, Yoshimoto T, Abe H, Nagashima K, Takeda M, Isu T: Role of basic fibroblast growth factor in the pathogenesis of moyamoya disease. *Neurosurg Focus* Vol.5(5):Article 2, 1998
- 43) Ishikawa T, Tanaka N, Houkin K, Kuroda S, Abe H, Mitsumori K: Regional cerebral blood flow in pediatric moyamoya disease: age-dependent decline in specific regions. *Child's Nerve Syst* Vol.14:366-371, 1998
- 44) Houkin K, Ishikawa T, Kuroda S, Abe H: Vascular reconstruction using

- interposed small vessels. *Neurosurgery* 43:501-505, 1998
- 45) Houkin K, Kurodas S, Abe H: Cerebral Revascularization for Moyamoya Disease. *Operative Techniques in Neurosurgery* 2:116-122, 1999
- 46) Nemoto M, Nomura Y, Sato C, Tamura M, Houkin K, Koyanagi I, Abe H: Analysis of optical signals evoked by peripheral nerve stimulation in rat somatosensory cortex: dynamic changes in hemoglobin concentration and oxygenation. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:246-259, 1999
- 47) Houkin K: Cerebral revascularization surgery for Moyamoya disease. *No Shinkei Geka* 27:211-222, 1999
- 48) Houkin K, Kamiyama H, Kuroda S, Ishikawa S, Takahashi A, Abe H: Long-term patency of radial artery graft bypass for reconstruction of the internal carotid artery. Technical note. *J Neurosurg* 90:786-790, 1999
- 49) 宝金清博、中川 翼、上山博康、黒田 敏、石川達哉、高橋明弘、阿部 弘：もやもや病に対する血行再建術。 *脳神経外科* 27:211-222, 1999
- 50) Kuroda S, Houkin K, Nunomura M, Abe H: Frontal lobe infarction due to hemodynamic change after surgical revascularization in moyamoya disease. *Neuro Med Chir* 40:315-320, 2000
- 51) Yamauhi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, Abe H, Inoue T, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui: Linkage of Familial Moyamoya Disease (Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis) to Chromosome 17q25. *Stroke* 31:930-935, 2000
- 52) Houkin K, Kuroda S, Ishikawa T, Abe H: Neovascularization (Angiogenesis) after revascularization in moyamoya disease. Which technique is most useful for moyamoya disease? *Acta Neurochirurgica* 142:269-276, 2000
- 53) Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Takahashi A, Kamiyama H, Abe H: Longterm follow-up of moyamoya disease ---20 years experience. *Cerebrovascular Surgery* 28:421-426, 2000
- 54) Houkin K, Kuroda S, Abe H: Cerebral revascularization for moyamoya disease based on surgical anatomy. *Cerebrovascular Surgery* 28:114-119, 2000
- 55) Kuroda S, Houkin K: Clinical application of near-infrared spectroscopy (NIRS) to cerebrovascular disorders. *Neuroscience and Music Elsevier Science*:249-266, 2000
- 56) 中山若樹、宝金清博、黒田 敏：MRAによる術後治療効果の判定。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症の病院・病態に関する研究班 平成11年度研究報告書 29-36、2000
- 57) 宝金清博：Chapter 5 もやもや病に対する血行再建術。宝金清博著、上山博康監修、脳血行再建術：87-101pp、中外医学社、2000

ABSTRACT

Postoperative dynamic changes of vascularization in Moyamoya disease : A prospective study with MR angiography

Naoki Nakayama, Kiyohiro Houkin, Satoshi Kuroda

Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Postoperative dynamic changes of vascularization in Moyamoya disease is not elucidated enough yet, although many reports described about angiographical findings after revascularization surgery. On the other hand, spatial resolution and image contrast of magnetic resonance angiography (MRA) had been highly elevated by the advancement of the magnetic resonance machine and imaging sequence. MRA can be conducted frequently because of its non-invasivity. Then, we investigated whether MRA can reveals the postoperative changes of vascularization, observing MRA that was taken frequently in cases of Moyamoya disease. In addition, we investigated also usefulness of MR cisternoangiography, which is modified T2-reversed imaging, to Moyamoya disease. Clinical subjects are 18 pediatric cases and 11 adult cases who underwent pre- and post-operative MRA, which was taken by "time of flight" method on 1.5 tesla magnet, repeatedly in recent 10 years. Almost cases underwent both direct bypass surgery of the superficial temporal artery to the middle cerebral artery anastomosis and indirect revascularization of encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis (STA-MCA anastomosis + EDAMS). We observed the change of findings in each MRA comparing to previous one. We found the following tendencies in MRA findings. At first, Moyamoya vessels disappear early after surgery. Next, branches of external carotid artery, that is, superficial temporal artery and deep temporal artery and middle meningeal artery, thicken in several months to 1 year after the surgery. Perhaps almost simultaneously, the steno-occlusive change of internal carotid artery progresses. MR cisternoangiography demonstrated Moyamoya vessel and occlusive change of carotid fork excellently better than MRA. Fine vascular network appear around anastomosis points late afterwards, and the distal part of horizontal portion of middle cerebral artery comes visible. However, the timing of these vascularity changes is different according to the case. It is necessary to decide follow-up protocol to elucidate the vascularization changes more in detail. Two weeks, 3 months, 6 months, 1 year after surgery, and once a year after that, may be proper timing as follow-up MRA examination.

Key Words : Moyamoya disease, MRA, postoperative revascularization, follow-up protocol

MRA 導入が入院期間・医療費に及ぼした影響に関する研究

辻 一郎*1、吉田康子*2、白根礼造*2

1. はじめに

新しい医療技術の開発は、診断精度や治療効果を改善するだけでなく、診断と治療の過程における安全性を高めるといった側面も持つ。侵襲度の低い技術が開発されると、患者の生活の質が高まるだけでなく、入院適応の縮小や入院期間の短縮などのために医療費も減少する可能性がある。近年、医療における生活の質に対する関心は高まっており、さらに医療費の高騰という問題にも直面している。その意味で、侵襲度の低い安全な技術を開発することの社会的意義は大きい。

モヤモヤ病の診断と経過観察に脳血管造影が行われてきたが、その検査はある程度の侵襲性を伴っていた。一方、magnetic resonance angiography (MRA) は、非侵襲的な検査法であることに加えて、画質も著しく改善してきたため、近年では頻繁に使われている。MRAは外来でも実施できるため、モヤモヤ病患者の入院期間の短縮や入院回数の減少、さらには医療費の低減といった現象も起こり得る。しかしながら、MRAの導入がモヤモヤ病患者の入院期間や医療費に及ぼした影響を定量的に分析した研究は、これまで行われていない。

本研究の目的は、モヤモヤ病で手術を受けた患者の診療記録と診療報酬請求記録を調査することによって、MRAが導入される前後で入院回数・入院期間および医療費を比較し、MRA導入の影響を定量的に明らかにすることである。

2. 対象と方法

1989年より1997年までの間に、モヤモヤ病により東北大学医学部脳神経外科において手術を施行された全例30症例を対象に、カルテおよび診療報酬請求明細記録を検索し、性・年齢、病型、重症度（発症時のADL）、入院回数と入院期間、さらに医療費に関

する情報を得た。なお入院中の給食費については、全ての期間を通じて入院医療費に含めて算定した。

MRAが導入される以前の89年から94年までに発症した16症例（前期群）とMRA導入後の95年から97年までに発症した14症例（後期群）との間で、上記の要因を比較した。

性別の構成と病型、重症度については χ^2 検定により、入院回数と入院期間、医療費についてはt検定により群間差の有無を検定した。

3. 結果

対象症例の臨床的特徴を表1に示す。追跡期間（モヤモヤ病発症から最終退院日までの期間）は、前期群で約6ヶ月長かったが、その差は有意でなかった。男女の比率に差はなかった。平均年齢は後期群で約3歳高かったが、有意な差は認められなかった。病型では、両群ともほとんどの症例がTIA型であった。そして発症時のADLは、前期群では16例中13例で、後期群では14例全例で自立レベルであり、その比率に有意な差を認めなかった。以上のように、前期群と後期群との間で、臨床的特徴には差がなかった。

入院回数と入院日数に関する結果を表2に示す。入院回数には東北大学病院以外の医療施設に入院したのも含まれている。入院回数の平均値は、前期群で3.9回に対して後期群で2.9回であり、後期群で有意に少なかった。入院日数は、追跡期間における累積日数である。前期群の平均日数96.1日に対して、後期群では75.3日であり、ほぼ有意（ $p=0.056$ ）な差が見られた。

診療報酬請求明細記録は一定期間を経過すると廃棄されるため、入院医療費を完全に把握できた症例は前期群では2症例だけであった。1人あたり累積入院医療費は、前期群で316.4万円に対して後期群で298.5万円と、後期群で約6%（20万円）少なかった（表3）。しかし、症例数が少なく、その差は有意ではなかった。さらに、入院医療費を完全に把握できた前期群の2症例の平均入院日数は82.5日であり、前期群全体の平均96.1日と比べると、短い群に偏って

*1 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野

*2 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

Key Words: モヤモヤ病、MRA、医療費

表1 各群の特徴に関する比較

	前期群	後期群	p-値
N	16	14	
追跡月数 (SD)	24.2 (21.9)	18.6 (12.9)	0.414
M:F	2:14	5:9	0.204
年齢 (SD)	9.8 (12.0)	13.1 (12.5)	0.473
病型			
T I A	12	11	1.000
脳梗塞	3	3	
その他	1	0	
出血型	0	0	
発症時ADL自立	13	14	0.228
要介護	3	0	

表2 入院日数・入院回数の比較

	前期群	後期群	p-値
N	16	14	
入院回数	3.9 (1.6)	2.9 (0.8)	0.035
入院日数	96.1 (32.9)	75.3 (22.6)	0.056

表3 入院期間・医療費の比較

	前期群	後期群	p-値
N	2	11	
入院日数	82.5 (54.4)	70.4 (23.1)	0.577
医療費 (万円)	316.4 (161.3)	298.5 (68.8)	0.781

いた。その点で、この比較は両群の入院医療費の格差を過小評価している可能性がある。

入院医療費を完全に把握できた13症例について、入院日数と入院医療費との関連を図1に示した。両者の間に明らかな直線関係が見られ、入院が1日延びるごとに入院医療費が2.5万円増えることが示唆された。これを両群の入院期間の差(表2)である20.8日(前期群96.1日、後期群75.3日)にあてはめると、52万円の差に相当する。

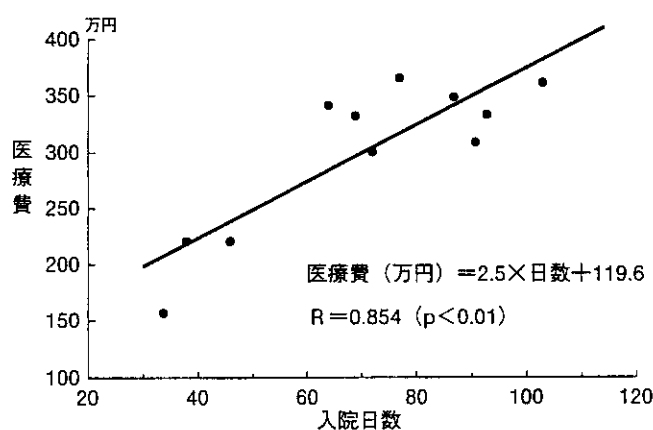
4. 考察

MRAが導入された1995年以降とそれ以前との間で、東北大学医学部脳神経外科で手術を受けたモヤモヤ病患者の臨床的特徴に差はなかった。しかし、入院回数は1995年以降に発症した群で有意に少なく、入院日数も短縮していた。そして95年以前の発症例に比べて、95年以降の発症例の入院医療費は約6%(20万円)少なかった。すなわち、MRA導入により、モヤモヤ病の治療方針(入院の要否、入院期間など)に大きな変化が生じ、それは入院医療費にも影響を及ぼすほどのものであったことが示唆された。

しかしながら、本研究には以下のような方法論上の問題もあるので、今回の結果から定量的な結論を導き出すには慎重でなければならない。第1に、既に述べたように、前期群のうちで入院医療費を完全に把握できた2症例は、群全体の中でも入院期間の短い症例であった。したがって、今回示された入院医療費の差は、真の差よりも過小評価している可能性があるという問題である。

第2に、約10年間にわたって入院医療費を追跡比

図1 入院日数と医療費との関係(後期群11症例)



較しているが、この間、診療報酬の引き上げなどに伴って医療費は増加し続けている。今回の分析ではその影響を補正していない。したがって前期群と後期群の医療費の差について、真の差よりも過小評価している可能性がある。この2つの要因を考慮すれば、MRA導入が入院医療費に及ぼした影響は、相応な規模にのぼることが示唆される。

現時点における本研究のもう1つの限界は、入院医療費のみを分析対象としたという点である。MRAを外来で実施したことにより、入院医療費は減っても外来医療費が増加しているはずである。したがって、MRA導入が医療費に及ぼす影響を検討する際には、外来医療費と入院医療費の双方を検索しなければならないことは自明である。今後、これらの問題について検討を深め、MRA導入が医療費に及ぼす影響について定量的な結論を示すものである。

5. 結 論

MRAが入院期間と医療費に及ぼす影響を分析するため、1989年より1997年までの間にモヤモヤ病により東北大学医学部脳神経外科において手術を施行された全例30症例を対象に、カルテおよび診療報酬請求明細記録を検索した。MRAが導入された1995年以降とそれ以前との間で、患者の臨床的特徴に差は

なかった。しかし、入院回数は1995年以降に発症した群で有意に少なく、入院日数も少ない傾向があった。そして95年以前の発症例に比べて、95年以降の発症例の入院医療費は約6% (20万円) 少なかった。今後、外来医療費の検索や関連要因の補正などを行って、MRA導入が医療費に及ぼす影響について定量的な結論を示すものである。

Abstract

Study on the impact of magnetic resonance angiography MRA upon the length of inpatient care and cost for Moyamoya disease

Ichiro Tsuji¹, Yasuko Yoshida², Reizo Shirane²

¹ Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine

² Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine

In order to examine the impact of MRA upon the length of inpatient care and cost for Moyamoya disease, we reviewed medical charts and claims history files for all 30 cases with Moyamoya disease who were initially diagnosed and operated at the Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine between 1989 and 1997. In this Department, MRA was introduced in 1995. There was no difference in clinical characteristics between those who developed Moyamoya disease before 1995 and those who developed in 1995 or later. However, both the number of hospitalization and the accumulated days at hospital was significantly smaller in the latter group. The accumulated medical cost was smaller in the latter group by 6% (200,000 yen). Further analysis, such as counting the cost for outpatient care, are required to accurately indicate the impact of MRA upon treatment cost of Moyamoya disease.

Key Words: Moyamoya disease, magnetic resonance angiography (MRA), medical cost

MR angiographyによるモヤモヤ病外頸動脈バイパス術後の評価

福井仁士、田中厚生、三原 太、松島俊夫

要 旨

当院にてモヤモヤ病のバイパス手術を施行した19症例27半球を検討し、モヤモヤ病に対する外頸動脈バイパス術後の評価が、MR angiography (以下MRA) によって可能かどうかを評価した。MRA像はDSA像をgold standardとして比較検討し、2名の放射線科医により吻合枝の描出の程度を5段階評価した。約8割の症例でMRAにて吻合枝の描出が認められ、MRAはこの評価に有効と思われるが、artifactも少なくなくその画像解釈には注意を要する。

背景・目的

モヤモヤ病を評価するにあたって頭部血管の評価は必要不可欠であるが¹⁾、通常の血管造影検査は小児において全身麻酔が必要で手技も困難であり、種々の合併症も起こり得る。そこでMR angiography (MRA) によって評価を行う動きが強まり、その有用性は一般に認知されている^{2) 3)}。一方、本疾患に対する外頸動脈バイパス術は有効な治療法として評価を得ている^{4) 5)}。そこで今回は、モヤモヤ病の外頸動脈バイパス術後のMRAによる評価を、並行して行ったDSAと比較して有用性を検討した。

対象と方法

九州大学医学部附属病院にて、1995年1月から2000年3月までに当院にてモヤモヤ病のバイパス手術を施行した症例のうち、術後3ヶ月以降にDSAおよびMRAの両者を撮像できた20名27半球を検討した。手術時年齢4-49歳(平均13.96歳)、男性14半球女性13半球、直接吻合術(浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術)5半球、間接吻合術(九大式複合間接バイパス術³⁾)22半球の内訳である。MRスキャナにはMagnetom Vision 1.5T (Siemens AG)を使用した。Magnetization transfer contrastを併用した3D-TOF法を用いたが、今回はIntra-FOV

presaturation pulseを併用し内頸および椎骨動脈系からの血流信号を抑制して撮像を行った。得られたMRA像はDSA像をgold standardとして比較検討した。

評価は表1の如く5段階を設定し、2名の放射線科医により合議評価した。

表1

- 5 : 吻合枝がハッキリ見え、その末梢に分布している皮質枝も見える。
- 4 : 吻合枝群が概ね見える。
- 3 : 約半分の吻合枝が見える。
- 2 : 吻合枝がかるうじて見える
- 1 : Suboptimal study / 評価不能

結果は表2の通りであり、77.8%の症例で吻合枝が観察できた。また直接吻合術症例の方が間接吻合術症例より概して描出が良好であった。

表2

点数	5	4	3	2	1	計
直接	0	4	0	1	0	5
間接	4	4	9	4	1	22
計	4	8	9	5	1	27

考 察

描出不良例(評価=2および1)を検討し、その原因を考察した。

考えられ得る原因としては、(1)血管内の血流そのものが遅い(側副血行路の不良等が原因)1例、(2)撮影に際しての撮像範囲(FOV)の取り方が不適切で、関心領域がきちんと含まれていないと考えられるのが2例、(3)Intra-FOV presaturation pulseのかけ方に問題があると思われるものが3例、そして(4)患者の体動による画質低下と思われるものが2例と考えられた。うち(2)は手術情報を基に位置合わ

せを行えば良いと思われた。また(1)および(4)はMRAの原理上致し方ないと思われる。(3)は撮像機のソフトおよびハードの改良により改善の余地があると思われた。

まとめ

MRAにてもバイパス術後の側副路を描出することは可能であり、撮影の諸条件により程度問題はあるがMRAにて良好な描出を認めた場合は実際上もvascularityが良好であると考えられる。特に直接吻合術後の場合は有効と考えられる。

一方、実際vascularityが確保されていてもMRAではそれが描出不良である場合がある。血流が他の部位に比べ遅い場合、Intra-FOV presaturation pulseのかけ方に問題がある場合が考えられる。またFOVの設定不良や患者の体動にも注意が必要である。

今後の展望としては、上記欠点の克服を目的として、造影剤を併用したMRAやIntra-FOV presaturation pulseの最適化を考えている。

文 献

- 1) Fukui M. Current state of study on moyamoya disease in Japan. Surg Neurol 47(2):138-143, 1997
- 2) Saeki N et al. Comparative performance of magnetic resonance angiography and conventional angiography in moyamoya disease. J Clin Neurosci 7(2):112-5, 2000
- 3) Makiyama Y et al. Magnetic resonance angiography in the management of childhood moyamoya disease: first choice for neurovascular scrutiny. Surg Neurol 42(1):32-40, 1994
- 4) Fujita K, Tamaki N, Matsumoto S. Surgical treatment of moyamoya disease: which is more effective procedure, EDAS or EMS? Childs Nerv Syst 2:134-138, 1986
- 5) 松島俊夫：モヤモヤ病：その病態と外科的治療法。福岡医誌 85(10):277-281, 1994

ABSTRACT

The evaluation of the bypass operation on the moyamoya disease through MR angiography

Fukui M, Tanaka A, Mihara F, Matsushima T.

19 persons / 27 cerebral hemispheres which have undertaken bypass operation was evaluated whether MR-angiography(MRA) can evaluate their collateral vasculature. MRA images were compared with conventional digital subtraction angiography(DSA) and classified to five stages by 2 radiologists. About 80% of them can represent the anastomotic vasculature of the DSA study. It is concluded that MRA is useful to evaluate the vasculature of bypass operation of moyamoya disease, but it should be kept in mind that there are some artifacts in these images.

脳SPECTによる病期分類の試み

福井仁士*¹、桑原康雄*²、松島俊夫*³

I. はじめに

昨年に引き続き脳血流SPECTによる病期分類を試みた。前回の分類では、全般的な脳血管反応性をもとに分類したが、今回は局所の所見を採り入れ、より治療と直結した分類を試みた。また、分類の妥当性を評価するため、同時期にPET検査を行ったものではPETによる病期分類と比較した。さらに、臨床症状との関係も検討した。

II. 対象と方法

SPECT検査の対象はモヤモヤ病患者25例(3-47歳)でTIA型19例、出血その他が6例である。このうち8例において同時期にPET検査が施行されていた。SPECT装置はGCA9300を用い、Tc-99m ECD同日2回投与方法により、安静時およびacetazolamide負荷時の画像を得た。さらに、投与量補正と直線化補正を行い、脳血流を定量化することなしにacetazolamide負荷による脳血流変化率を算出した。PET装置はHEADTOME-III(FWHM 10.5mm)を用い、H₂¹⁵O ボーラス静注法により安静時およびacetazolamide 20mg/kg 静注後に脳血流を測定した。

関心領域は、SPECTおよびPET画像上で小脳、前頭葉(前部、後部)、側頭葉(前部、後部)、頭頂葉および後頭葉に設定した。

九州大学大学院医学研究院 脳神経外科
*放射線部、Key words: ウィリス動脈輪閉塞 SPECT

III. 結果

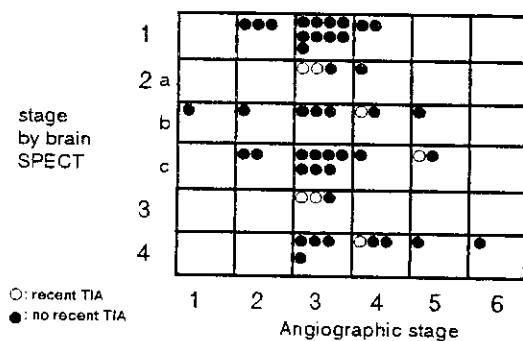
表1に今回提案する脳血流SPECTによる分類を示す。表2に本分類と鈴木分類との関係を示す。両者には一定の関係はみられないが、モヤモヤ病の極期である鈴木分類3期は多彩な脳循環代謝を示している。○は1か月以内にTIAの発作がみられたものである。misery perfusionを想定した3期では3例中2例がrecent TIAの症例であり、前頭葉で反応性低下

表1 脳血流SPECTによる病期分類(改案)

- 1期: 安静時、acetazolamide負荷時ともに異常を認めない。
- 2期: 安静時に異常を認めないが、acetazolamide反応性低下を認める。
 - a: 反応性低下が前頭葉に限局している
 - b: 反応性低下が前頭葉以外に見られる
 - c: 反応性低下が大脳全般に見られる
- 3期: 安静時に局所の血流低下を認め、同部に高度のacetazolamide反応性低下を認める。CT,MRIでは異常を認めないか、軽度の白質病変のみ。
- 4期: 安静時に多発性血流低下を認め、同部にCT, MRIで梗塞巣や強い萎縮を認める。

- 1) 反応性低下: 脳血流増加率が15%未満
- 2) 反応性高度低下: 脳血流増加率が5%未満
- 3) 血流低下: 周囲組織に対して15%以上血流が低下。
- 4) 単発性の梗塞巣は除外する
- 5) 上記は一側毎に判定する

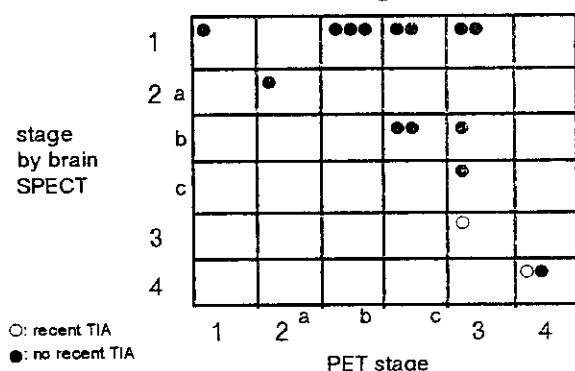
表2 Comparison of Brain SPECT stage with angiographic stage



がみられた3例中2例も recent TIA の症例であったが、前頭葉以外にも反応性低下がみられたものや、多発梗塞例でも recent TIA のものがあつた。

さらに分類の妥当性を検討するため、PET による病期分類と比較した。この分類は以前われわれが行つたもの¹⁾を改変したものである。SPECT 同様、安静時、acetazolamide 負荷時ともに異常を認めないものを1期、安静時に異常を認めないが、acetazolamide 反応性低下を認め、OEFの増加していないものを2期とした。2期はSPECT同様、acetazolamide 反応性で細分した。3期はOEFの増加した misery perfusion である。また、多発性酸素代謝低下を認め、同部にCT、MRIで梗塞巣や強い萎縮を認めるものを4期とした。判定の基準は脳血流増加率が15%未満を反応性低下、OEFは52%以上を増加とした。また、酸素代謝は1.5 ml/min/100ml以下を低下とした。表3にSPECT分類とPET分類との比較を示す。両者には正の相関がみられるが、SPECTの方がstageを過小評価する傾向にあつた。PETで3期のOEF増加例はSPECTの分類では幅広く分布していた。また、PETで3期、SPECTでは1または2期のものはいずれも recent TIA のないものであつた。

表3 Comparison of Brain SPECT stage with PET stage



IV. 考察

前回のSPECT分類を改訂し、新しいSPECT分類を提案した。前回の分類同様、鈴木分類²⁾とは明らかに異なる新しい分類となつた。今回は本分類の妥当性を評価するため臨床所見を基に1か月以内に虚血症状がみられたものを recent TIA 群、それ以外を no recent TIA として検討した。その結果、misery perfusionを想定した3期では3例中2例が recent TIA の症例であり、前頭葉で反応性低下がみられた3例中2例(2-a期)も recent TIA の症例であつた。これは本病期分類の妥当性を裏付けるものであると考えられた。

また、PET分類との比較ではPETで3期のOEF増加例はSPECTの分類では幅広く分布しており、acetazolamide SPECTから misery perfusionを推測することは容易でないと考えられた。ただし、これはSPECTの問題というよりは脳血管反応によりOEFを推測することの難しさを示すものと考えられた。臨床症状との関連ではPETでOEFの増加があつたにもかかわらずSPECTで1または2期のものはいずれも虚血症状がなく、臨床的には軽症であり、むしろSPECTの方が一致した。この理由としてはOEF増加例の中には全般的に高いものがあり、血流測定時の hypocapnia などの循環不全以外の原因が含まれている可能性があり、さらに検討が必要である。

1) 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

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

ABSTRACT

Staging of Moyamoya disease by perfusion SPECT

Masashi Fukui, Yasuo Kuwabara*, Toshio Matsushima

Departments of Neurosurgery and Radiology*, Graduate School of Medicine, Kyushu-University

We attempted to establish a staging system of Moyamoya disease using the acetazolamide Tc-99m ECD SPECT. The subjects consisted of 25 patients (age: 4 to 47 years) with Moyamoya disease. The semiquantitative CBF images were obtained using Tc-99m ECD SPECT at a resting state and after the administration of acetazolamide, and then the acetazolamide response was calculated using the double injection method, where the radioactivities were corrected for the injected doses, and then a linearization correction was performed. The staging of Moyamoya disease was performed based on the resting CBF image and the acetazolamide response as follows: stage 1: No perfusion defect observed in a resting state, and the CBF increases by over 20 % after acetazolamide (ACZ) i.v., stage 2: No perfusion defect observed in a resting state, but the ACZ response is impaired (< 20%), stage 3: The regional CBF decreases by over 15 %, and the ACZ response is also severely impaired (< 5%, this may indicate "misery perfusion"), stage 4: Multiple perfusion defects are observed in a resting state. With this staging system, any infarcted areas are excluded except for stage 4. Among the 50 cerebral hemispheres examined in 25 patients, 14 cerebral hemispheres were classified as stage 1, while 24 were stage 2, 3 were stage 3 and 9 were stage 4. The stages based on acetazolamide Tc-99m ECD SPECT thus did not correlated with Suzuki's angiographic stages. Especially, there were wide variations in the patients classified as stage 3 based on Suzuki's system who showed abundant collateral vessels around the Willis's ring. In addition, a recent TIA was observed in 2 out of 3 patients, whose cerebral hemisphere were classified as stage 3 based on the acetazolamide Tc-99m ECD SPECT. This new staging system may therefore be more useful for the management of patients with Moyamoya disease.

成人出血性もやもや病における血行再建術

唐澤 淳*、細井和貴*、森迫敏貴*

I. はじめに

現在、出血性もやもや病のnatural historyは判明していないので、出血性もやもや病に血管再建術を行ってもその効果に明確な説明はできない。当院で経過観察をしている成人出血性もやもや病について、その効果を推測し報告する。

II. 対象と方法

成人もやもや病216例中、脳内出血で発症した70例である。脳動脈瘤によるクモ膜下出血は対象としていない。

70例の出血点をCT上にプロットした。出血源の判定は、出血時のCT像、血腫消失後のCT、MRI像、又、一部ではMRIの前額断、矢状断、臨床症状を考慮に入れて決定した。

出血例70例中52例に血行再建術が行われ、追跡期間は平均 10.6 ± 7.4 年である。18例は血管再建術を行わず、その後の再出血を調査した。

術後の中大脳動脈の造影範囲は、excellent, good, poor, noneに分類した。excellentは中大脳動脈領域の2/3以上が造影されるもの。goodは、中大脳動脈領域の1/3以上が、具体的には中大脳動脈枝が3本以上ははっきりと造影されるもの。poorは、1-2本の中大脳動脈枝、又は毛細血管層で1-2の脳回の造影されるものとした。

CT上での術前の血腫の大きさは、smallはCTで2スライス（直径2cm）まで、middleは3スライスまでとした。

III. 結 果

70出血例の出血源は79ヶ所である（図1）。図に含まれない右小脳半球の出血例が1例ある。

52例の血管再建術が行われ、その内5例9.6%に再出血を見た（表1）。これらの患者をADLの悪いものから説明すると、not patentのケース2を除くと外頸動脈より中大脳動脈の領域の造影poor

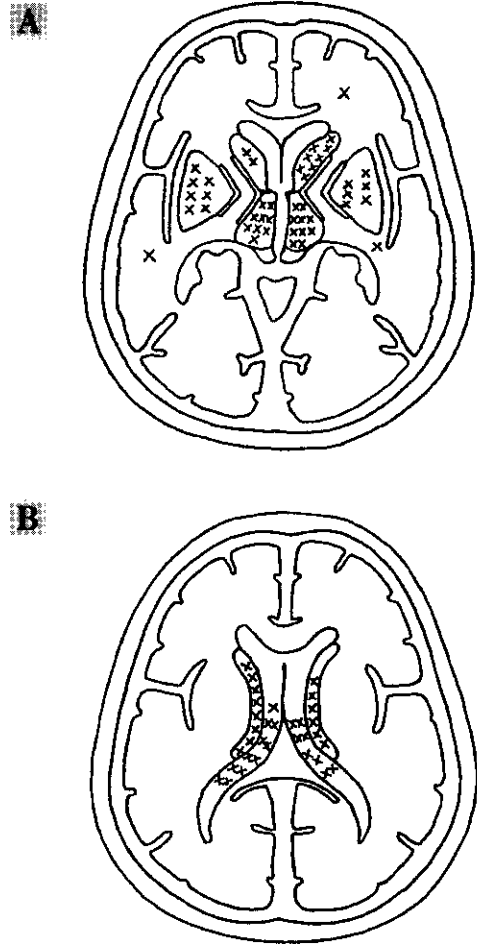


図1 A,B: Schema illustrating 79 bleeding sites (paraventricular and intraventricular, thalamus, lenticular nucleus and caudate head).

症例では、dead (D)、vegetative state (VS)、severe disability (SD)となっていた。good症例ではgood recovery (GR)となっていた。

ケース2は、左脳室内出血後、左、右のSTA-MCA anastomosis (以下ST-MC)が行われたが、いずれもnot patentで、最初の出血から8カ月後に、大きな左レンズ核出血で死亡した。

ケース3は、左視床出血の10年後、右脳室内出血を発生し、右ST-MCを行ったが、血管造影で吻合はpoorで、術後8カ月、右傍脳室内出血、大きさは小。その後は食事をつくる程度のことのできた

表1 血行再建術後群の再出血

case No.	Location (pre)	operation	MCA filling	age (yrs)	Dura -tion	Location (post)	size	Follow -up	ADL
1	lt. intravent.	lt. ST-MC rt. EMS	good good	48	11y	rt. thalamus	small	7y	GR
2	lt. intravent.	lt. ST-MC rt. ST-MC	none none	36	8m	lt. lent. nucl.	large	0y	D
3	lt. thalamus rt. intravent.	rt. ST-MC	poor	44	8m	rt. paravent.	small	14y	D
4	rt. intravent.	rt. ST-MC	poor	57	9y	rt. thalamus lt. thalamus	middle middle	5y	VS
5	rt. thalamus	rt. ST-MC	poor	58	1y	rt. lent. nucl.	middle	2y	SD

表2 非手術群での再出血

case No.	sex	age (1st)	Location (1st)	size (1st)	age (2nd)	Location (2nd)	size (2nd)	follow -up	ADL
1	F	34	rt	?	49	lt. thalamus	large	27y	VS
2	F	42	rt. thalamus	small	42	rt. thalamus	large	26d	D
3	F	47	lt. lent. nucl.	large	47	rt. thalamus	large	9.5y	VS
4	M	60	lt	middle	66	rt	large	3y	VS
5	F	59	rt. thalamus	large	59	rt. Frontal	large	1.5y	VS
6	F	54	lt. intravent.	middle	55	rt. lent. nucl.	large	1y	VS

が、3度目の出血後6年して包丁が持てなくなり、9年後、障害者センターで流動食を詰まらせ死亡した。

ケース4は、第1回出血時、両中硬膜動脈より中大脳動脈枝が自然によく造影されていたので、右側のみ吻合を行った。9年後に右視床に再出血。その時の血管造影で吻合はpoorとなっていた。さらに、術前外頸動脈より広く造影された中大脳動脈枝は消失していた。その1年後、左視床出血を発生し植物状態となった。

ケース5は、右ST-MC後、中大脳動脈枝の造影はpoorで、その後、右レンズ核出血が2回発生し、SDとなった。

血行再建術を行っていない出血性もやもや病18例、追跡期間平均8.9年。この間に6例(33.3%)が再出血をしていた(表2)。2回目の出血はいずれも大きく1例が死亡し、5例が植物状態となっている。

IV. 考 察

高血圧性脳内出血に比べて脳室内出血が多いことはこれまでの報告¹⁾と同様であるが、頻度については一致しなかった。本研究では脳室内出血または傍脳室内出血が最も多く、視床、レンズ核、尾状核頭の順となっており、もやもや病の出血源は側脳室の近傍に多く、この場所は脳底部もやもや血管とmedullary arteriesの吻合部に相当するとした昨年の研究²⁾と一致した結果となった。Reuck³⁾は脳室近傍の血管支配を穿通枝とmedullary arteryと脈絡動脈の関係から3つに分類しており、それらの吻合部はいずれも脳室壁より3-10mmであるとしている。解剖学的見解からはこれらの血管に吻合はないとしている報告⁴⁾もあるが、もやもや病においてはこれらの血管の吻合が側副血行路として重要な役割を果たしていると思われる⁵⁾。もやもや病などの出血素因を持たない原発性脳室内出血の原因としては脈絡叢の微小血管腫⁶⁾や脳室上衣の出血性梗塞⁷⁾が報告されてい

るが、三宅ら⁸⁾は脳室内出血をきたしたもやもや病でMRIにより脈絡動脈動脈瘤を見出した症例を報告しており、もやもや病の出血がhemodynamic stressに起因することを支持するものと思われる。治療については動脈瘤が消失しない場合には開頭手術による動脈瘤切除を勧めている。

本年の研究では平均10.6年の追跡期間で手術群での再出血率は9.6%、非手術群では平均8.9年の追跡期間で再出血率は33.3%であり、両群間の再出血率には統計学的に有意差が認められた($p=0.0447 < 0.05$, Yates Chi square test)。中大脳動脈の造影範囲と出血の大きさ、患者の転帰については統計学的な証明には至らなかったが、造影範囲が小さい程出血は大きく、悪い転帰となる傾向であった。また、中大脳動脈の造影範囲について非手術群をpoorまたはnoneとみなすと、その傾向は更に顕著となる。

V. 結 論

1. もやもや病の出血部位は、A1、M1、P1の穿通枝の末梢、およびそれらとmedullary arteryの吻合部から発生する。
2. 血行再建術、術後の血管造影で中大脳動脈領域の血行が1/3以上改善されると、その後の再出血は比較的小さくなる。
3. 非手術群での再出血は大きく、重篤な症状を示した。

文 献

- 1) 佐伯直勝：もやもや病出血例の検討 脳外 19：705-712, 1991
- 2) 唐澤 淳：脳血管再建における大脳基底核部もやもや血管の対応 厚生省特定疾患ウイルス動脈輪閉塞症調査研究班平成11年度研究報告書。2000, pp45-48
- 3) Reuk J: The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions. Europ Neurol 5:321-334, 1971
- 4) Bergh RVD, Eecken HV : Anatomy and embryology of the cerebral infarction. Progr Brain Res 30: 1-25, 1968
- 5) 児玉南海雄：脳底部穿通枝動脈の側副としての可能性および加齢的变化－脳血管“moyamoya”病に関連して。脳神経 23：1389-1402, 1971
- 6) McConnell TH, Leonard JS: Microangiomatic malformations with intraventricular hemorrhage: Report of two unusual cases. Neurology 17: 618-620, 1967
- 7) Gates PC, Barnett HJM, Vinters HV, Simonsen RL, Siu K: Primary intraventricular hemorrhage in adults. Stroke 17 872-877, 1986
- 8) Miyake H, Kajimoto Y, Ogawa R, Deguchi J: Intraventricular aneurysm. Neuro Med Chir(Tokyo) 40: 55-60, 2000

ABSTRACT

Revascularization for hemorrhagic moyamoya disease

Jun Karasawa, Kazuki Hosoi, Toshitaka Morisako

Osaka Neurological Institute

The effects of revascularization for hemorrhagic moyamoya disease were examined in 70 patients who manifested symptoms of intracerebral hemorrhage among 216 adult patients with moyamoya disease. Revascularization was performed on 52 of the 70 patients and recurrence of hemorrhage was observed in 5 patients (9.6%) during the follow-up period (average 10.6 years). Of the remaining 18 patients who did not undergo revascularization surgery, the hemorrhagic recurrence was identified in 6 patients (3.3%) during their follow-up period (average 8.9 years). A significant difference in the rate of hemorrhagic recurrence was found between the surgical and non-surgical groups ($p=0.0447<0.05$, Yates chi square test).

There were 79 bleeding sites. Paraventricular hemorrhage from the anastomosed junction of the perforating branches and the medullary arteries as well as intraventricular hemorrhage occurred most frequently, followed by hemorrhages centering in the thalamus, lenticular nucleus and caudate head located in the terminal regions supplied by the perforating branches of PCA, MCA, and ACA in that order of occurrence.

The severity of recurrent bleeding was relatively less and the symptoms were mild among those who underwent surgery and showed circulatory improvement by 33.3% or more in the regions supplied by the middle cerebral artery based on their post-operative cerebral angiography. The severity of recurrent hemorrhages within the non-surgical group was high and they showed grave symptoms.

成人出血発症例の治療方針に関する研究

宮本 享

研究要旨

バイパス手術が出血発症例の予後に与える再出血予防効果を統計学的に検討するための prospective randomized trial について、本年度はその study design、protocol を企画検討し本研究班の会議において決定した。これをもとに平成13年1月より11研究参加施設でこの prospective randomized trial が開始された。

A. 研究目的

ウィリス動脈輪閉塞症（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し、代償的に発達した脳底部異常血管網にかかる血行力学的負荷が出血発症の機序と考えられてきた。バイパス手術を行いこの血行力学的負荷を軽減すると、再出血を予防できる可能性があるが、これまで統計学的に立証されていない。

本研究の目的は prospective randomized trial を行い、バイパス手術のもつ再出血予防効果を明らかにして、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

平成11年度はこの 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。本年度はそれをもとに protocol 作成、研究・登録体制の整備、参加施設における過去の実績調査を行った。

なお、本研究の実施にあたっては参加各施設の医の倫理委員会の審議を経て必ず登録前に十分な informed consent を得ることを必須とした。

C. 研究結果

1) protocol の概要

1年以内に出血発症し、付随する水頭症などの

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

続発的病態に対する治療が終了し、ADL がほぼ自立している (modified Rankin disability scale 0~2) 年齢18歳~60歳の厚生省診断基準の確実例を対象とする。なお、対象の均一性を増すために、Willis輪の動脈瘤を合併する症例や類もやもや病は除外する。外科治療の均一性を増すために、術式として STA-MCA anastomosis 必須とし間接バイパスを付加することは可能であるが、間接バイパスのみの術式や high flow graft、omental graft は除外する。

症例登録は11研究参加施設で行われ、登録期間は平成13年1月より5年間・追跡期間は5年間である。

再発予防に関する end point は再出血発作あるいはその他の原因による死亡あるいは severe disability 等である。

なお、protocol および研究体制については別冊に記載した。

2) 研究参加11施設における治療実績調査過去2年間に当該研究参加施設およびその関連施設において治療された出血発症成人もやもや病症例数は合計103例であった。

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を evidence に基づいて統計学的に検討することが必要である。prospective randomization study を行うことが望ましく、前年度はその問題点を検討した。年間発生症例数が少ない・年間再出血率が不明・多様な手術術式・出血部位および様式による出血発症例の不均一性という問題を指摘した。

本年度はこれらの問題点を解決し、実際に prospective randomization study を実施できる体制を作った。

メタアナリシスより手術群、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、 α error=0.05 β error=0.2 (power=0.8) で本研究

に必要なサンプルサイズは各群79症例と試算された。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人程度の発生と当初試算されたが、研究参加施設及びその関連施設にアンケート調査を行ったところ、2年間で103例の対象症例を治療していることが判明したため、5年間の症例集積期間で各群79例というのは登録可能なサンプルサイズであると考えられた。

外科治療については直接バイパスを必須とする術式限定によりその均一性を確保した。また、脳主幹動脈における破裂脳動脈瘤の合併を除外し、出血部位によるstratified randomizationを行うことにより、対象症例の多様化を妨げた。

E. 結 論

上記の体制整備を行い、平成13年1月より本研究

が開始され、すでに症例登録が行われている。なお、本症の呼称としてJapan Adult Moyamoya (JAM) trialを採択した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 宮本享、高木康志：もやもや病. 脳神経外科 周術期管理のすべて (松谷雅生 田村晃編集) メジカルビュー、東京、2000、pp55-67
- 2) 宮本享、永田泉、唐澤淳、菊池晴彦、秋山義典、野崎和彦、橋本信夫：もやもや病に対する直接バイパスの長期予後. 脳卒中の外科28：111-114、2000

2. 学会発表

宮本享他：出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究～Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial～第30回日本放卒中の外科学会、2001

ABSTRACT

Study on the management of moyamoya disease with hemorrhagic onset

Susumu Miyamoto

Department of neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

The preventive effect of bypass surgery against recurrent bleedings should be statistically evaluated to establish the treatment guidelines for moyamoya disease with hemorrhagic onset. Eleven Japanese centers have combined to evaluate the benefit of direct anastomotic bypass surgery in randomized patients who have experienced hemorrhagic episodes related to moyamoya disease and who have received either best medical treatment alone or best medical treatment plus extracranial-intracranial bypass surgery. This prospective study (Japan Adult Moyamoya<JAM>Trial) have been initiated since January in 2001.

ウィリス動脈輪閉塞症の病因遺伝子に関する研究

有波忠雄

研究要旨

モヤモヤ病の連鎖領域である3p26に存在している病因遺伝子を同定することを目的に、3p26領域に存在している5遺伝子の変異検索を行った。その結果、CHL1遺伝子のミスセンス変異がモヤモヤ病と関連することが示唆された。解析は完了していないので、モヤモヤ病との関連の評価は3p26領域に存在している遺伝子すべての検索を行い、総合的に評価する必要があると判断された。

A. 研究目的

これまでの研究班での遺伝子解析の研究成果により、3番、6番、17番に連鎖領域が発見されモヤモヤ病遺伝子がある可能性が高いことが明らかにされた^{1) 3)}。その結果に基づいて、これらの連鎖領域にある全遺伝子について、変異検索を行い、モヤモヤ病遺伝子を同定することを目的とした。

B. 研究方法

本年度の途中で公開されたドラフトシーケンス情報 (version 3) をもとに遺伝マーカーの物理的位置決定、コンテック作成、この領域に存在する遺伝子とその構造の決定を行い、遺伝子変異の検索を行った。東北大学、九州大学で収集された家族性モヤモヤ病患者と家族を対象とした。

C. 研究結果

3番染色体の連鎖領域は短腕末端部から10メガ塩基対の3p26にあると推定された。この領域にある遺伝子 cell adhesion molecule with homology to L1CAM (CHL1), interleukin 5 receptor, alpha (IL5RA)⁴⁾, LOC51185, LOC51095, inositol 1,4,5- triphosphate receptor, type 1 (ITPR1)⁵⁾ について変異検索を行った。その結果CHL1遺伝子のミスセンス変異が検出され、transmission disequilibrium test (TDT) により、

p<0.05で関連が示唆された。他の遺伝子に関しては現時点では意味のある変異は検出されていない。

D. 考 察

3p26領域のゲノムシーケンスはまだ完全ではなく、データベースによりまったく異なった順序となっている。また、遺伝子についても現在8遺伝子(うち4遺伝子は機能不明)がこの領域にあるとされるが、その他に3p26にある可能性があるものが7遺伝子あり、その位置は決定されていない。そのため、この領域の遺伝子スクリーニングを完成するにはより完全なシーケンスデータが必要である。CHL1遺伝子でモヤモヤ病との関連が示唆された変異は関連の程度が弱くこれまでの研究での3p領域との連鎖を説明するまでには至っていない。そのため、この変異とモヤモヤ病との関連は保留とし、さらに3p26領域に存在している遺伝子をすべて検索してから再評価することが必要である。

E. 結 論

モヤモヤ病と連鎖している3p26領域に存在している遺伝子の変異検索を行い、途中経過であるが、関連が示唆された変異が検出された。

F. 文 献

- 1) Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M and Arinami T (1999) Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet* **64**, 533-537.
- 2) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T and Fukui M (2000) Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* **15**, 179-182.
- 3) Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, Abe H, Inoue T, Ikezaki K, Matsushima T and Fukui M (2000) Linkage of Familial Moyamoya