

厚生科学研究研究費補助金  
特定疾患対策研究事業

ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究

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

平成13年度総括・分担研究報告書

Annual Report 2001

平成14年（2002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 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野 吉本高志	
分担研究報告	
1. 2001年度ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計	7
慶應義塾大学医学部神経内科 福内靖男、野川 茂、山口啓三、傳法倫久、佐藤秀樹	
2. 岡山県におけるウィリス動脈輪閉塞症の実態調査と長期予後調査	11
岡山大学医学部脳神経外科 大本堯史、西田あゆみ、勝間田篤、田下 昇、杉生憲志、中嶋裕之	
3. モデル県精密調査と全国調査結果との比較	17
東北大学脳神経外科 <sup>1)</sup> 、岡山大学医学部脳神経外科 <sup>2)</sup> 、熊本大学医学部脳神経外科 <sup>3)</sup> 吉本高志 <sup>1)</sup> 、大本堯史 <sup>2)</sup> 、生塩之敬 <sup>3)</sup> 、吉田康子 <sup>1)</sup> 、西田あゆみ <sup>2)</sup> 、森岡基浩 <sup>3)</sup>	
4. ウィリス動脈輪閉塞症 調査カード 改定案	23
東北大学脳神経外科 吉本高志、吉田康子	
5. 特定疾患受給者の臨床像に関する研究	27
東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野 辻 一郎、西野善一、寶澤 篤、大森 芳	
6. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究	31
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 宮本 享、山田圭介、菊田健一郎、橋本信夫	
7. 出血発症型モヤモヤ病患者の臨床的、放射線学的特徴	33
熊本大学医学部脳神経外科 森岡基浩、濱田潤一郎、甲斐 豊、生塩之敬	
8. MRAによるもやもや病の病期分類	39
北海道大学大学院医学研究科 脳科学専攻 神経病態学講座 神経外科学 中山若樹、宝金清博、黒田 敏	
9. SPECTによるモヤモヤ病の病期（重症度）分類	45
中村記念病院脳神経外科 中川原譲二	
10. ウィリス動脈輪閉塞症の病因遺伝子に関する研究	49
筑波大学基礎医学系 有波忠雄	

11. 家族性モヤモヤ病の地誌的偏在の解明－分子生物学的アプローチを用いて－	51
東北大学大学院医学系研究科 神経科学講座・神経外科学分野 池田秀敏、吉本高志	
12. 癱攣発症小児もやもや病について	55
財団法人 大阪脳神経外科病院 唐澤 淳	
13. モヤモヤ現象を来す先天性疾患の展望	59
東京女子医科大学小児科 <sup>1)</sup> 、同神経放射線科 <sup>2)</sup> 、慶應大学小児科 <sup>3)</sup> 、那須中央病院放射線科 <sup>4)</sup> 大澤真木子 <sup>1)</sup> 、砂原真理子 <sup>1)</sup> 、松尾真理 <sup>1)</sup> 、今泉千津子 <sup>2)</sup> 、今泉友一 <sup>2)</sup> 、小野山子 <sup>2)</sup> 、 佐藤清二 <sup>3)</sup> 、長谷川奉延 <sup>4)</sup> 、西村 玄 <sup>4)</sup>	
14. 類もやもや病の臨床像と遺伝子異常（病態解析）	65
九州大学大学院医学研究院 脳神経外科 池崎清信、伊野波諭、天野敏之	
15. モヤモヤ病患者遺伝子におけるCAGリピート伸長の検討	69
東北大学大学院神経外科学分野 近藤健男、池田秀敏、吉本高志	
16. ラット慢性脳低灌流モデルにおける血管内皮成長因子（VEGF）遺伝子の血管新生効果について	71
岡山大学医学部 脳神経外科、札幌医科大学 分子医学研究部門 <sup>1)</sup> 日下 昇、西田あゆみ、勝間田篤、杉生憲志、中嶋裕之、大木堯史、濱田洋文 <sup>1)</sup>	
最新の診断、治療の手引き	73
調査カード記載事項および調査カード	87
重症度基準	95
Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial プロトコール	96
平成13年度活動状況	130
研究成果の刊行に関する一覧表	134
構成員名簿	139

# 総括研究報告

主任研究者 吉本高志

## 平成 13 年度における研究目標

平成 13 年度は、11・12 年度の重点目標 4 点を継続・推進し、病態研究を追加した。

1. 疫学調査：熊本県、岡山県、宮城県 の 3 県での精密調査を継続し、計過去 3 年間分の新規発症症例に関して、疾患の発生率、重症度、治療状況、予後について調査を行う。過去 3 年間分の調査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を行う。また、これらの資料は、今後長期にわたり経過観察していく計画である。

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 MRI・MRA を取り入れた。MRI・MRA のさらなる有効利用手段として、外科治療後の MRI・MRA による治療効果（側副血行路形成）判定能を検討し、撮影時期、撮影方法について検討する。これによる脳血管撮影頻度減少が患者負担軽減、医療費削減につながることをさらなる目的とする。

従来の脳血管撮影による形態学的な病期分類と異なる、脳循環動態・病態に基づいた臨床的重症度に相関する脳血流検査（SPECT）による新たな病期分類の検討を継続し、分類方法を策定する。

3. 脳出血発症患者の治療方法の研究：本疾患で最も重篤な病態である脳出血発症患者の詳細な予後調査・治療方針の確立は必須である。11、12 年度に引き続き、長期予後調査および治療方針確立研究を行う。虚血型に対し有効である血行再建術の、出血型患者に対する再出血予防効果について、全国規模での前方視的研究計画（JAM trial）を本年度も継続し、さらに研究参加施設を増やす方針である。

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 に関して研究を継続発展させる。さらに、孤発例および類似臨床像・病態を示すことのある責任遺伝子座が解明されている疾患の詳細について引き続き検討を加える。

## 研究概要及び成果

### 1. 疫学調査

全国調査として、福内靖男らは 2000 年 10 月 1 日から 2001 年 9 月 30 日までの新規症例の登録および前年度までの登録症例についての追跡調査を行った。本年度は新規登録患者 86 例（確診例 75 例、疑診例 8 例、不明 3 例）を加え、本症登録患者総数は合計 1,313 例となった。このうち確診例は 1,202 例、疑診例が 108 例であった。確診例の初回発作型は TIA50.1%、脳出血 19.5%、脳梗塞 14.6%、てんかん型 6.7% だった。男女比は虚血型 1:1.66、出血型 1:2.39 と、出血型の女性の比率が有意に高いことを示した。また、虚血型の好発年齢は 10 歳以下の小児と 30 代前半との二峰性を示すが、出血型では 40 代前半の一峰性で、成人発症が 87.2% と高率であることを示した。さらに、出血発症患者の累積生存率が血行再建術施行群では保存的治療群に比し有意に高く、再出血死累積発生率も有意に低いことを示した。

生塩之敬、大本堯史、吉本高志らは熊本県・岡山県・宮城県の 3 県をモデル県として、地域内の全患者を掌握した綿密な現状調査・長期予後調査を本年度も行なった。患者の精密現状調査には平成 10、11 年度に加えて新たに 12 年度新規発症者も加え、3 年間分とし、発症後 10 年以上経過し、長期追跡し得た症例を対象とした長期予後病態調査の 2 点について、精力的に調査した。また、これらの疫学調査に必要な調査項目を整理し、診断機器の進歩に適應した調査項目の改訂を検討し、次年度からの実施に向けて調査カード改定案を策定した。

現状調査結果では総計 77 人/3 年間の患者数が集計され、各県とも年間発生率は 0.52、0.39、0.35 人、平均 0.42/10 万人と 1995 年の全国調査時の発生率 0.35 人/10 万人よりも高く、1995 年度調査時の年間受療者数 3,900 人よりも実際の患者数が多い可能性を示した<sup>1)</sup>。

辻一郎らは、特定疾患受給者数と本研究班把握患者数との解離を示し、全国規模での正確な発生率は捉えられていないことを明らかにした。これにより精密調査の意義が示された。また、これらの統計資料は信頼度が高く、今後の長期予後調査資料として有用なものとなった。

塩之敬らは長期予後調査結果で、昨年度までに収集したデータをもとに脳出血発症患者の再出血のリスクに関して検討を加えた。再出血時年齢が45-50歳に集中しており、女性の再出血率が高く、出産がtriggerとなっていることを示した。また、脳血管造影像において、前脈絡叢動脈および後交通動脈への血行力学的負荷が有意に関与していることを示した。

## 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>。宝金清博らは、magnetic resonance angiography (MRA)による術後治療効果の病態評価能について、術後の血行動態変化の傾向を捉えた結果に基づき、術後follow upのプロトコルを策定し、血行再建術後の半年以内に血行動態変化が集約することを示した。間接血行再建術後には、もやもや血管の消退、浅側頭動脈の発達、深側頭動脈・中硬膜動脈の発達、脳主幹動脈の閉塞性変化の進行がMRAにより捉えられた。直接吻合術後では術後2週間目より変化を捉えることが出来、理想的な術後変化は、術後2週目にはモヤモヤ血管が消退し、ついでSTAの発達が認められ、3ヶ月目までには深側頭動脈や中硬膜動脈の発達が認められる状態であることを示した。

中川原譲二らは、脳血管造影による鈴木の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、小児例における重症度分類を策定した。脳血流SPECT半定量法により、MCA領域に関しては定量評価分類法にて手術適応に相当する領域を高率に検出することができ、半定量方法でも重症度分類が可能と示唆された。

## 3. 脳出血発症患者の治療方法の研究

宮本 享らは昨年度より開始された「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—」による全国規模の前向き無作為振り分け試験研究をすすめた。研究参加施設は10施設で開始されたが研究促進のため、参加施設は順次増やしていく計画で、本年度末までに開始時の11施設から17施設に増加している。平成13年度年度末の時点で、登録症例数は16例で、手術群、非手術群に各々8例づつが振り分けられた。また、研究内容を厚生省難病情報センターホームページ医学講座に載せるなど、公表に努めている。

## 4. 遺伝子解析による病因解明研究

有波忠雄、池田秀敏らは、これまでの当研究班の病因遺伝子解明研究の実績により、3番、6番、17番に連鎖領域が発見され、モヤモヤ遺伝子がある可能性が高いことが明らかにされた可能性に基づいて、罹患同胞家系を対象に全ゲノムにわたる連鎖解析を行った。これまでの報告の他に、8q, 12pに連鎖を示唆する領域が検出され、発症関連遺伝子座が複数ある可能性を示した。

池田秀敏らは、家族性モヤモヤ病のルーツについて、民族進化の歴史と家族性モヤモヤ病の地誌的分布（モンゴロイドに多い）とに共通項があるか否かを遺伝子解析により検証した。モヤモヤ病の家族性家系の相互関係は正常日本人群とは異なって極めて緊密で、ルーツがあることを示し、罹患者の地誌的分布差の要因解明に近づいた。また、3塩基の繰返し配列が異常に伸長することが病因となる遺伝病：trinucleotide repeat diseaseに着目し、近年様々な病態での関与が指摘されているCAGリピート伸長の有無について検討し、伸長者を家族性患者27名中5例に認め、本症の遺伝的背景に関与している可能性を示した。

大澤真木子らは、モヤモヤ現象をきたす先天奇形症候群のリストを作成し、遺伝子座の啓蒙ガイドラインを示した。そのうちWilliams症候群、22q11.2欠失症候群のMRA、遺伝子座および各疾患の共通点の検討に加え、microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism II型でのモヤモヤ現象合併例を報告した。

## 5. 病態研究

池崎清信らは、類モヤモヤ病の臨床像と遺伝子異常について検討した。確診例と異なる点として、1. 発症年齢が低い、2. 血管狭窄病変領域が広い、3. 椎骨脳底動脈系の病変合併率が高い、ことをあげ、類モヤモヤ病を呈する基礎疾患の病態差異より、遺伝子異常研究の必要性を示した。

唐澤 淳は、痙攣発症小児例の病態、治療予後について検討し、予後を左右するのは痙攣ではなく、合併する脳卒中の程度で、早期治療が必要であると述べた。

大本堯史らは、ラット慢性脳低灌流モデルにおける血管内皮成長因子(VEGF)遺伝子の血管新生効果について検討し、血行再建術時にVEGF遺伝子投与を併用することで、側副血行路新生増加が期待できる可能性を示した。

## 6. 研究方法における倫理面への配慮

全国患者個人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原則的に用いている。

出血発症患者に対する Japan Adult Moyamoya trial 施行に関しては、各参加施設の倫理委員会において承諾されることを前提とし、全 17 施設が承諾済みである。

対象患者へのインフォームドコンセント、同意の取得は必須事項とし、その方法・形式に関しては各施設に一任しているが、研究の必要性、同意の意志の自由、個人情報の秘密厳守、研究成果の公開性、を明記してあり、取得した同意書は患者、実施施設両者が保管することとした。

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、診断機器・病態評価方法の進歩に伴い、全国調査様式の見直しを昨年度より検討してきた。データ収集後の解析操作のためにも、コンピュータソフトによるデータ管理の完成が必要である。モデル地域指定県内における全患者の追跡調査により得られた、信頼度の高いデータを今後も活用し、病態悪化・脳卒中発作再発のリスク分析が必要と考えられる。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、全国登録の状況と実際の患者の発生状況および特定疾患受給者数との差異が明らかとなり、患者発生率の実像把握のための疫学研究が今後必要である。また、長期予後調査結果は本疾患の病態・治療効果を明確にしうる貴重な研究成果であり、治療効果の解析には、手術方法のバイアスを除去した前向き研究が必要と考える。

診断に関しては、MRI・MRA の病態・治療効果判定能の信頼性が確認されたことから、具体的な撮像方法、撮像時期、評価能力に関して、患者の早期発見、負担軽減に寄与するため、医療関係者、患者に対して公表する必要性がある。また治療に直結する病態評価の手段として、脳血流

検査 (SPECT) を用いた脳循環動態による病期分類の策定案を実際に多施設で臨床応用し、病態評価・治療方針決定における有用度を検討する必要がある。

本疾患の予後悪化因子である出血に対し、出血予防効果が期待されている頭蓋外内血行再建術については、全国規模での Japan Adult Moyamoya trial の症例登録が進んでいる。目標患者数に目標年度内に達成するため、研究参加施設の増加、研究計画の見直しを行い、さらに研究を公表し、医療給付者と患者両面への理解と協力をさらに得ていく必要がある。学会、医学雑誌における公表、患者への広報活動を増やす計画である。

遺伝子解析による病因解明研究に関しては、連鎖領域が発見された 3, 6, 17 番染色体に加えて、8q, 12p にも連鎖を示唆する領域が検出された。今後、さらなるマイクロサテライトマーカーの追加、連鎖不平衡の検出により、ゲノム位置からの遺伝子同定研究を継続する必要あがる。また、家族性モヤモヤ病家系に CAG リピート伸長者を認めた研究成果より、本症の遺伝的背景との検討が重要である。一方、類モヤモヤ病の発病に関与すると考えられる遺伝子が、家族性モヤモヤ病関連遺伝子近傍に存在することより、類モヤモヤ病を含めた遺伝子・病態解明をすすめる必要がある。

### 文献

- 1) 若井建志、玉腰暁子、大野良之、川村 孝、池崎清信、福井仁志. ウィリス動脈輪閉塞症の記述疫学像：全国疫学調査. 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, pp33-38, 1996.
- 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; 202:288-299, 1969.

## ABSTRACT

### 2001 Annual Report by the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) —Summary of the Report by the Chairman—

Takashi Yoshimoto

Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

The main objective purpose of our research group in 2001 were as follows:

- 1) **Epidemiology:** To clarify the pathophysiology and the result of treatment of moyamoya disease, we surveyed the epidemiology of moyamoya disease in 28 hospitals. Furthermore, we investigated the clinical data of this disease in three prefectures (Kumamoto pref., Okayama pref. and Miyagi pref.). Details of long-term follow-up over 10 years and newly diagnosed patients during 1998-2000 were researched.
- 2) **Diagnosis:** For decreasing the physiological burden on patients and the payment of government medical expenses, we investigated whether magnetic resonance angiography (MRA) can reveals the postoperative changes of vascularization instead of cerebral angiography. We tried to make a new staging of moyamoya disease by perfusion SPECT, which is closer to the degree of clinical severity than morphological angiographic staging, and useful for determination of surgical indication.
- 3) **Treatment of hemorrhagic type:** We started “Japan Adult Moyamoya trial (JAM trial)” since January in 2001. This trial is randomized prospective study of moyamoya disease with hemorrhagic onset to evaluate the effect of bypass surgery against recurrent bleedings.
- 4) To identify moyamoya disease genes, we continued searching for mutations in genes of families with familial moyamoya disease.
- 5) We also investigated the clinical and genetic characteristics of quasi-moyamoya disease and congenital malformation syndrome related with moyamoya phenomenon.

Results of each research in this year were as follows:

- 1) From October 1, 2000 to September 30, 2001, eighty-six cases added and the total number of registered cases with spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease) reached 1,313. 1,202 (435 males and 767 females, male and female ratio is 1: 1.76) are definite cases and the disease types at onset were 520 transient ischemic attacks (TIAs) (43.3%), 82 frequent TIAs (6.8%), 176 cerebral infarction (14.6%), 234 hemorrhagic type (19.5%), 80 convulsions (6.7%), 15 asymptomatic (1.2%), 56 others (4.7%) and 39 unknowns (3.2%).

As the result of detailed survey in three prefectures, the incidence of moyamoya disease of these three years is 0.42 per one hundred thousand, which is higher than 0.35 of annual report of the Japanese research committee in 1995. It suggests the existence of larger number of moyamoya patients in Japan, which reported near 4,000 patients in 1995.

On the survey of long-term follow-up of 257 patients over 10 years, it is revealed that re-bleeding or second attack with bleeding make patients condition worsened and almost re-

bleeding attacks occurred in the middle age. The time of re-bleeding and angiographical features of sixty-eight hemorrhagic type patients without bypass surgery were analyzed. The status of dilatation and abnormal branch extension of anterior choroidal artery and posterior communication artery obtained high specificity (85.4%) and sensitivity (84.4%) for re-bleeding in adult patients.

- 2) We found the following tendencies in postoperative MRA findings. Two weeks after direct bypass surgery, disappearance of moyamoya vessels and thickening of the superficial temporal artery are revealed on MRA. Next, branches of external carotid artery, that is, superficial temporal artery and deep temporal artery and middle meningeal artery, thicken in three months. We suggest that we can evaluate the effect of the bypass surgery by MRA without cerebral angiography.

In order to make sure the stratification of cerebral hemodynamics of childhood moyamoya disease, we evaluated  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT before and after bypass surgery. We established the semiquantitative parameters calculated at resting and Diamox-activated conditions. Using these semiquantitative parameters, we could evaluate the hemodynamic compromised area, which indicated bypass surgery.

- 3) The prospective randomized study (JAM trial) has been initiated since January in 2001. Eleven Japanese centers have combined to evaluate the benefit of direct anastomosis bypass surgery in randomized patients who have experienced hemorrhagic episodes related to moyamoya disease. For this one year, more six centers joined and sixteen patients have been enrolled. We consider that we should continue this trial and reveal the effect of bypass surgery against the re-bleeding of moyamoya disease.
- 4) Genome-wide scan for linkage to the disease was conducted in eleven families with affected sib-pairs. Significant evidence for linkage to chromosome 8q22.2 and suggestive evidence at 12p13.1 were revealed. Previous studies, linkage to chromosome 3p, 6p, and 17q, and these findings suggest that susceptibility loci for moyamoya disease are pleural and recent origins of genes conferring susceptibility to moyamoya disease are not likely.
- 5) Genetic relationship among patients with familial moyamoya disease revealed by mitochondria DNA and Y-chromosomal DNA analysis was investigated. The same mtDNA polymorphism is revealed in familial moyamoya disease, which is rare in European populations. The inherited nature of familial type was verified by the paternal and maternal relationship in the populations of moyamoya patients. Furthermore, existence of CAG repeat expansion only in familial type suggested its influence to the background of hereditary factor.
- 6) In the study of clinical and genetic characteristics of Quasi-moyamoya disease, following differences between moyamoya disease were observed, 1) cerebrovascular symptoms appeared in younger age, 2) stenotic changes extended to periphery in cerebral arteries and also to extracranial arteries, 3) the involvement of vertebrobasilar system was much higher. The abnormal genetic loci regarding several Quasi-moyamoya disease were also identified on the same chromosome. It appeared to be important to establish the blood bank of Quasi-moyamoya.

Congenital malformation related moyamoya phenomenon is divided into three groups as below 1) congenital heart defect or abnormality of connective tissue, 2) anemia or coagulation abnormalities and 3) nervous system involvement.



# 2001年度ウイ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、佐藤秀樹

## A. はじめに

班員・研究協力者およびその関連施設を対象としたウイリス動脈輪閉塞症全国調査は、昨年に引き続き本年度も当施設が担当した。本年度の報告では、毎年の全国集計に加え、これまでの登録症例の追跡調査の結果から、出血発症例に対する血行再建術の効果をretrospectiveに検討し報告した。

本症の治療法に関しては、虚血発症例については既に血行再建術の有用性が概ね確立しているのに対し、出血発症例については血行再建術の有効性は未だ確立されていない<sup>1)2)</sup>。近年、直接血行再建術の有効性が相次いで報告されているが<sup>3)4)</sup>、そのほとんどが単一施設での小規模な検討であることから結果の解釈には注意が必要である。結論を得るためにはprospective randomized trialが必要であり、このために計画されたJapan Adult Moyomoya (JAM) Trialが遂に開始された。

その結果は大いに期待される場所であるが、本症の発症頻度、特に出血発症例は全体の5分の1程度であることや、観察期間を考えると結論が出るのは当分先になりそうである。

一方、1983年以降、毎年本研究班で行ってきた全国調査により登録された出血発症例は、昨年の時点で既に200例を越えており、十分な観察期間を有する症例も少なくない。これほど大規模でかつ信頼性の高いデータベースは他にはない。後ろ向き調査ためlimitationはあるものの、このデータベースにもとづく解析は、retrospective studyとしては最も信頼性の高い結果を導きうると考えられる。

そこで本年度は、毎年実施している全国調査とは別に、これまでに登録された出血発症例を対象としたアンケート調査を行い、従来の全国集計結果を補完したデータベースを作成し、これを解析することで血行再建術を施行したものとしなかったものと

予後に相違があるかどうかを検討し、血行再建術の効果を検証した。

## B. 全国集計結果

本年度は2000年10月1日から2001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の追跡調査を行った。その結果、本年度は新たに86例(確診例75例、疑診例8例、不明3例)の新規登録があった。昨年度までの登録<sup>1)</sup>とあわせ本症登録総数は1,313例、確診例は1,202例、疑診例は108例となった。確診例1,202例の初回発作病型、発症年齢、性別は以下の通りであった。

### 1) 初回発作病型 (Fig.1)

初回発作病型は虚血型の比率が高く、TIA型520例(43.3%)、梗塞型176例(14.6%)、TIA頻発型82例(6.8%)の計778例(64.7%)を占めた。ついで出血型234例(19.5%)が多く、てんかん型80例(6.7%)、無症状型15例(1.2%)、その他56例(4.7%)、不明39例(3.2%)の順であった。

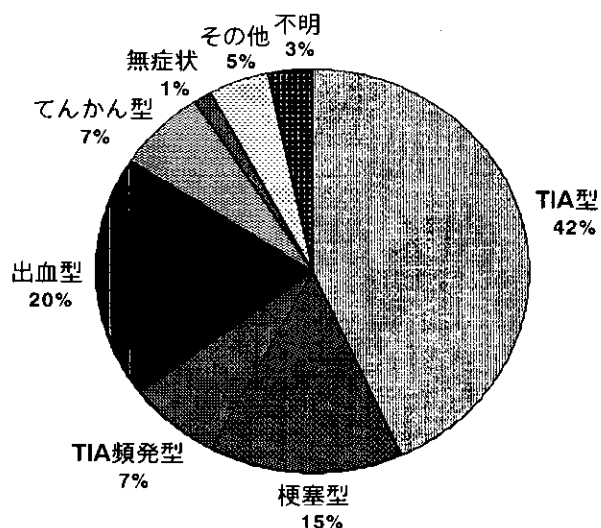


Fig. 1 初回発作病型

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、もやもや病、出血発症、予後

### 2) 発症年齢 (Fig.2)

発症年齢は全体では18.7±18.0歳(0~78歳)であった。病型別にみると、出血型は40~45歳に

ピークを有する一峰性の分布であるのに対し、虚血型は10歳以下の大きなピークと30~35歳を中心とした緩やかなピークとからなる二峰性の分布を示した。成人発症の比率は、出血型87.2%に対して、虚血型は23.2%と低く、両群間に有意差を認めた (odds ratio [OR]: 22.5、95% confidence interval [CI]: 15.9 to 31.8,  $p < 0.001$ )。

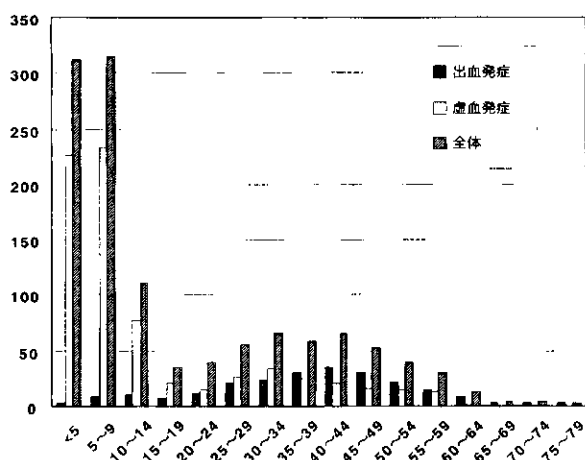


Fig.2 発症年齢

### 3) 性別

全体では男性435例、女性767例であり、男女比は1 : 1.76であった。病型別にみると、虚血型では1 : 1.66であるのに対し、出血型では1 : 2.39と、出血型における女性の比率は虚血型に比して有意に高かった (OR: 1.4, 95% CI: 1.1 to 2.0,  $p = 0.02$ )。

## C. 出血発症型に対する血行再建術の有効性

本年度は血行再建術の有無と予後との関係を明らかにするため、昨年度までに登録された出血発症型症例に対してアンケート用紙を送付し、発症日時、血行再建術の有無・術式、転帰(再出血、梗塞、死亡)を調査した。アンケートの結果と本年度まで本研究班で行ってきた調査カードによる全国調査の集計結果とから、治療法による予後の相違をretrospectiveに検討した。

### 1) 術式 (Table1)

血行再建術を施行してないもの(保存群)は124例、血行再建術を施行したもの(血行再建群)は105例であった。術式は直接血行再建術のみ(直接群)が49例、間接血行再建術のみ(間接群)が40例、直接と間接血行再建術の両方を行ったもの

(併用群)が14例であった。

Table.1 患者背景

術式	例数	発症年齢	追跡期間
保存群	124	41.7±15.7 歳	6.1±5.5 年
手術群	105	37.1±14.4 歳	6.1±5.0 年
直接群	49	36.5±14.9 歳	5.3±5.2 年
間接群	40	39.6±13.3 歳	7.0±4.8 年
併用群	14	35.8±13.6 歳	7.1±5.5 年

### 2) 累積生存率 (Fig.3)

生命保険数理法を用いて保存群と手術群の生命予後をLogrank検定により比較検討した。Fig.3は保存群と手術群の累積生存率を示すが、手術群の累積生存率は保存群と比較して有意に高かった ( $P = 0.0007$ )。

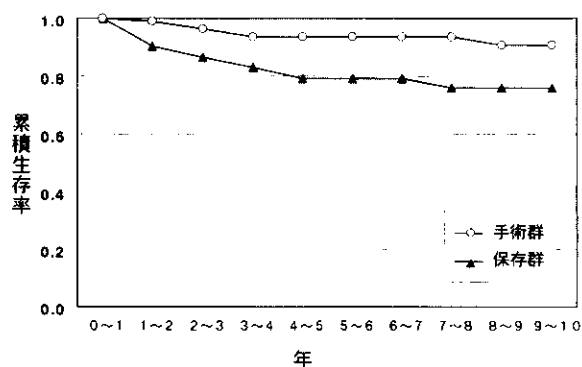


Fig.3 累積生存率

### 3) 再出血による死亡 (Fig.4)

Fig.4は再出血による死亡(再出血死)の発生率を示すが、手術群では保存群と比較して再出血死の累積発生率が有意に低かった ( $P = 0.02$ )。

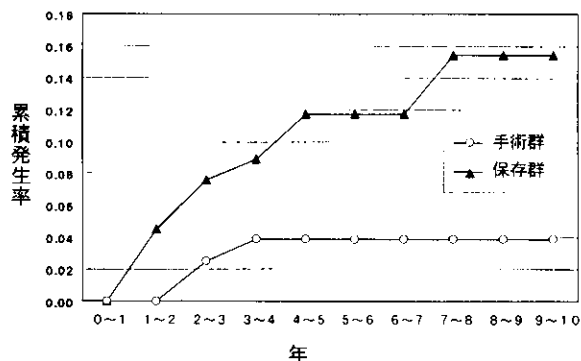


Fig.4 再出血死の累積発生

## D. まとめ

1) 2001年度は新たに86例(確診例75例、疑診例8例、不明3例)の新規登録があり、本症登録総数は1313例、確診例は1,202例、疑診例は108例となった。

2) 確診例1,202例の初回発作病型は、虚血型778例(64.7%)を占め、内訳は梗塞型176例(14.6%)、TIA型520例(43.3%)、TIA類発型82例(6.8%)であった。次いで出血型が234例(19.5%)、てんかん型が80例(6.7%)であった。

3) 発症年齢は、出血型は40~45歳にピークを有する一峰性の分布であるのに対し、虚血発症例は10歳以下の大きなピークと30~35歳を中心とした緩やかなピークとからなる二峰性の分布を示した。成人発症の比率は、出血型では87.2%と高率であり、虚血型の23.2%と比較して有意に高かった。

4) 男女比は虚血型の1:1.66と比較して、出血型では1:2.39であり、出血型の女性の比率は虚血型と比較して有意に高かった。

5) 出血型について治療法と予後との関係を検討したところ、保存的治療のみの群と比較して、血行再建術を施行した群では累積生存率が有意に高く、また再出血による死亡の累積発生率が有意に低かった。

ご協力いただいた下記24施設の皆様に深謝いたします。

釧路労災病院脳神経外科、岩手労災病院脳神経外科、東北大学脳神経外科、広南病院脳神経外科、取手協同病院脳神経外科、千葉労災病院脳神経外科、東京医科歯科病院脳神経外科、慶應義塾大学脳神経外科、聖マリアンナ医科大学脳神経外科、燕労災病院脳神経外科、静岡市立静岡病院脳神経外科、岐阜大学脳神経外科、県立岐阜病院脳神経外科、岐阜市民病院脳神経外科、犬山中央病院脳神経外科、中部労災病院脳神経外科、京都大学脳神経外科、大阪労災病院脳神経外科、大阪脳神経病院脳神経外科、大阪厚生年金病院脳神経外科、和歌山労災病院脳神経外科、岡山大学脳神経外科、山口労災病院脳神経外科、九州大学脳神経外科

## E. 文 献

- 1) 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, 1996
- 2) 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, 1999
- 3) Kawaguchi S, Okuno S, Sasaki T: Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. J Neurosurg 93: 397, 2000
- 4) 福内靖男、野川 茂、山口啓二、傳法倫久：2000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12年度研究報告書。9-12, 2001

## F. 研究発表

### 1. 論文発表：

- 1) 山口啓二、野川 茂、福内靖男：Willis動脈輪閉塞症（もやもや病）の全国調査。神経内科 54:319-327, 2001.
- 2) 野川 茂、福内靖男、山口啓二、傳法倫久、佐藤秀樹：片側性モヤモヤ病の臨床的検討—モヤモヤ病との脳循環動態の比較を中心に—。脳循環代謝、13:372-373, 2001.
- 3) 野川 茂、福内靖男：もやもや病。日内会誌 100周年記念誌「日本人の貢献」(in press)。

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特になし

## ABSTRACT

### **Follow-up Study of Registered Cases of Moyamoya Disease in 2001**

Yasuo Fukuuchi, Shigeru Nogawa, Keiji Yamaguchi, Tomohisa Dembo, Hideki Satoh

Keio University, School of Medicine, Department of Neurology

With 86 new cases added in 2001, the total number of registered cases with spontaneous occlusion of the circle of Willis (moyamoya disease) reached 1,313, including 1,202 definite cases. Among the definite cases, 234 (19.5%) were hemorrhagic cases. The distribution of onset age in hemorrhagic cases had a peak between 40 and 45. The proportion of adult onset cases in hemorrhagic cases accounted for 87.2%, which was significantly higher than 23.2% in ischemic cases (OR : 22.5, 95% CI : 15.9 to 31.8,  $p < 0.001$ ). The male: female ratio of hemorrhagic cases was 1:2.39, which was significantly higher than 1:1.66 of ischemic type (OR : 1.4, 95% CI : 1.1 to 2.0,  $p = 0.02$ ). Utilizing life table method, we compared the prognosis between non-operated group (124 cases) and operated group (105 cases). The result showed that cumulative survival rate in operated group was significantly higher than that of non-operated group (Logrank test;  $P = 0.0007$ ), and the incidence of the death due to re-bleeding in operated group was significantly lower than that of non-operated group (Logrank test ;  $P = 0.02$ ).

**Key Words** ; spontaneous occlusion of the circle of Willis, moyamoya disease, hemorrhagic subtype, survival rate, re-bleeding

# 岡山県におけるウィリス動脈輪閉塞症の実態調査と長期予後調査

大本堯史、西田あゆみ、勝間田篤、日下 昇、杉生憲志、中嶋裕之

## I. はじめに

我々はこれまで3年間に発症後長期観察症例および新規発症症例について、臨床像に関する詳細な情報を県内主要施設へのアンケートおよび当科での診療記録より収集し、その解析を行ってきた。昨年度の我々の報告では1998-1999年の岡山県におけるウィリス動脈輪閉塞症（モヤモヤ病）の年間発生率が0.5/10万人と、従来の報告より高い数値を示した。岡山県と同様にモデル地域に指定された宮城・熊本における年間発生率も同様の値であったことより、全症例を遺漏無く把握するという目的はかなり達成できたのではないかと考えられた。今回われわれは昨年度までと同様の調査方法を用いて2000年に新たに岡山県下で診断された症例と、これまでの調査で得られた症例の情報収集をおこない、3年間の新規発症症例の臨床像を新たにまとめるとともに、これまで得られた症例の追跡を行った。

## II. 方 法

調査は当科で診療を行った患者の診療記録、県内の脳神経外科施設および主要な神経内科・小児神経科・小児科施設で診断・加療された患者について郵送での問い合わせ、岡山県庁に提出されている「ウィリ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。発症時岡山県に在住しており、2000年に新たに診断された症例に加え、昨年までの調査で得られた1998-1999年に診断された症例、発症後10年以上経過した症例について、県内主要施設へのアンケート調査および当科での診療記録調査を行った。

調査内容は研究班で作成されたものをもとに、発症年齢、発症型、血管撮影6期相分類、手術治療の有無と術式、発症時と調査時それぞれのADL・重症度・脳血流検査・IQ、再発の有無などについて可能な限りの収集を試みた。

## III. 結 果

### 1. 新規発症例についての分析

1998-2000年の3年間に新規発症した症例数は29例で、当科で判明したものが11例、他施設のもものが18例であった。今回の調査で新たに加わった症例は9例であり、昨年までの調査で得られた20症例については全症例の追跡調査を行うことができた。男性13例、女性16例で、男女比はほぼ1:1.2であった。年齢は1歳から56歳で平均発症年齢は22.1歳であり、家系内発症が2例みられた。岡山県の人口で計算すると、平均年間発生率は0.48/10万人となっていた。

発症年齢分布はほぼ二峰性を示していたが10才以下に次いで20代の発症が多くなっていた。全体に虚血発症が多く、出血発症は成人例が多かった (Fig.1)。

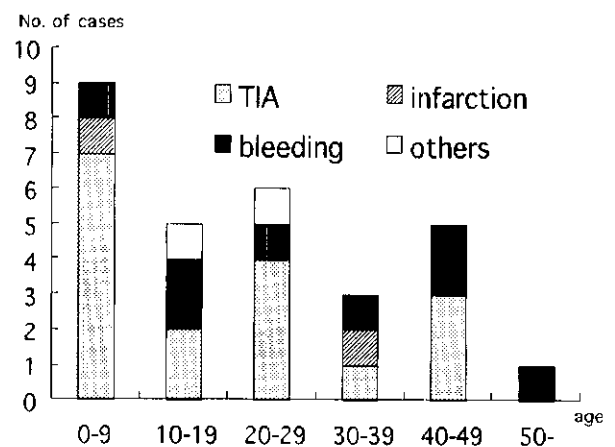


Fig.1 Patient's age and type at onset in 1998-2000 newly diagnosed patients. The ages at onset make two peaks in the first and third decades.

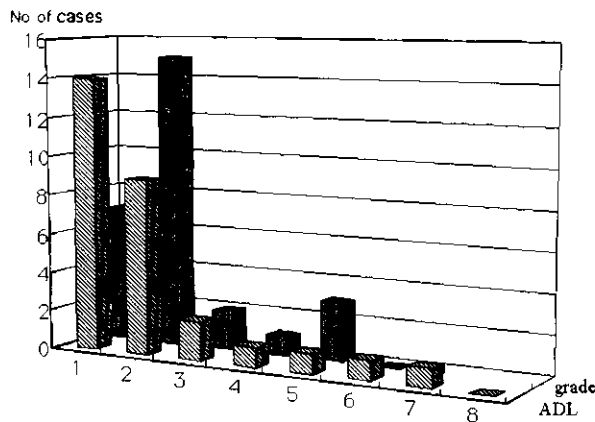
発症型の内訳は、T I A発症が17例 (58.6%)、脳梗塞発症が2例 (6.9%)、出血発症が8例 (27.6%)、頭痛と無症候性が2例 (6.9%)であった。血行再建術はT I A発症例では17例中10例 (58.8%)に、脳梗塞発症例で2例中2例 (100%)に行われていた。出血発症例では8例中3 (37.5%)が血行再建術を受けていた (Table 1)。

**Table.1** Disease type at onset and surgical treatment in 1998-2000 newly diagnosed patients.  
Direct:STA-MCA anastomosis, Indirect:indirect bypass surgery such as EDAS, EMS, and EDAMS

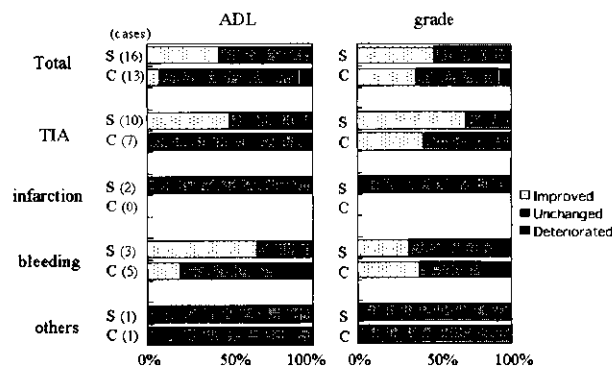
Disease type at onset	No. of cases	Direct (sides/cases)	Indirect (sides/cases)	Direct + indirect (sides/cases)	No bypass surgery (cases)
Ischemia	19	5/4	13/8		7
TIA	17	4/3	11/7		7
infarction	2	1/1	2/1		
Hemorrhage	8			1/1	5
Others	2		1/1	1/1	1

発症時の脳血管撮影 6 期相分類は29症例58例のうち第1期が4例、第2期が16例、第3期を示したものが18例と、第2期と第3期が多かった。第4期は8例、第5期は5例であり、第6期は2例であった。5例は不明であった。

発症時のADLとウィリス動脈輪重症度基準による重症度はFig.2のようになっており、ADL 1、重症度2が多かった。治療法によるADL、重症度の改善をFig.3に示した。全症例での改善率をみると、ADLの改善率は血行再建術が行われた症例で保存的治療群に対し高くなっていたが、重症度分類では差がみられな



**Fig.2** ADL and grade at onset in 1998-2000 newly diagnosed patients.



**Fig.3** Different courses of ADL and Grade according to the type of onset and treatment in 1998-2000 newly diagnosed patients.  
S:surgical treatment (bypass). C:conservative treatment

かった。臨床像の悪化がみられたのは脳室内出血発症でドレナージ手術を行われたが数日後に死亡した1症例のみであった。また脳梗塞で発症した2症例はいずれも血行再建術が行われたが、臨床像は不変であった。

脳血流検査やIQ検査の実施状況に関しては施設によるばらつきがみられた。脳血流検査は、手術例で術前術後に検査を行った症例は12例あり、11例で改善が得られていた。IQ検査は、手術例で8例に術前術後で行われており、4例がほぼ不変、4例に軽度改善がみられた。非手術例でfollow upが行われたのは2例で、IQはいずれも不変であった。

## 2. 発症後10年以上経過した症例の分析

岡山県下で1990年以前に発症し、昨年までの調査で把握し得た症例は88例で、当施設で診断・治療を行った症例は51例、他施設へのアンケートで得られた症例は37例であった。男性が26例、女性が62例で男女比は1:2.3であり、年齢は2歳から61歳で、平均発症年齢は19.2歳であった。家系内発症は6症例5家族に認められた。平均追跡期間は21.2年であった。

発症年齢分布は、従来知られている通り若年発症と中年発症が多い二峰性を示しており、特に今回の調査では10歳未満の若年発症が多かった。

発症型はTIAが42例(47.7%)、脳梗塞が16例(18.2%)、出血発症が22例(25.0%)であり、頭痛や痙攣発作などで発症したのは8例で、手術治療はTIA発症例では42例中34例(80.9%)に、脳梗塞発症例で16例中12例(75.0%)に行われていた。出血発症例でも22例中5例(22.7%)が手術を受けていた。

発症時の脳血管撮影 6 期相分類は60例で記録が残っており、第3期を示したものが34例とも多かった。

発症時のADLと重症度はADL 2、重症度2が多いが、調査時はADL 1、重症度1が多くを占めていた。それぞれの指標の変化を改善、不変、悪化に分けて表すと、特にTIA発症の症例で改善を示すものが、ADLでは38.1%、重症度分類では76.2%と多かった。血行再建術の有無で比べると、手術例で改善の割合が高かった。

昨年の調査の時点でこのうち7例はすでに死亡していたため、残りの81例に対して追跡調査を行った。

81症例のうち昨年度の調査以降1年間に一度でも受診のあったものは38例、受診はないが所在が確認できたものは29例であり、追跡できなかった症例は14例であった。

A D L、重症度は22症例で確認することができ、1年間で改善したものがそれぞれ4例、不変がそれぞれ17例、本疾患以外の原因による死亡が1例であった。

脳血管M R Aが5症例で施行されており、画像上改善がみられた症例はなく、不変が3例、悪化が2例であった。

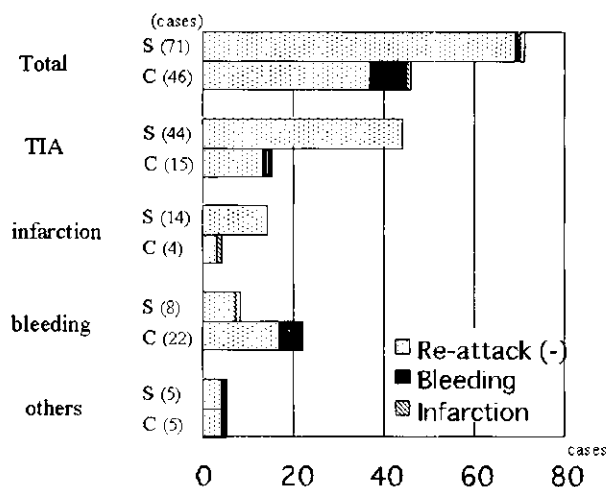
### 3. 再発作についての分析

1998-2000年の新規発症症例および発症後10年以上経過した症例117例のうち再発作がみられたのは11例(9.4%)であった(Table 2)。経過中の再発作にはT I Aは含めず、出血または梗塞の出現とした。再発作のうちわけは出血が9例、梗塞が2例であった。T I A発症59例中出血が2例、脳梗塞発症18例中梗塞が1例、出血発症30例中出血が5例、脳梗塞が1例、その他10例中出血が2例みられた。血行再建術の有無で比べると、虚血発症群(T I A+脳梗塞)では手術例58例で再発作はみられなかったが、非手術例19例中2例で出血、1例で脳梗塞を認め、血行再建術を行った症例で再発作が少なかった( $p < 0.002$ )。出血発症群では手術例8例中1例に脳梗塞を、非手術例22例中5例に再出血を認め、血行再建術を行った症例で再発作が少なかったが、有意差は認められなかった

**Table.2** Re-attack cases.

ICH: intracerebral hemorrhage, IVH: intra ventricular hemorrhage  
C: conservative therapy, I: indirect bypass surgery such as EDAS, EMS, and EDAMS

Case	Age	Disease type at onset	Treatment	Re-attack	Interval between onset and re-attack (yr)
1	27	TIA	C	ICH	24
2	13	TIA	C	ICH	11
3	40	infarction	C	infarction	17
4	49	IVH	C	ICH	17
5	47	ICH	C	ICH	7
				ICH	12
6	56	SAH	C	ICH	10
7	44	ICH	C	IVH	5
8	25	IVH	C	ICH	1
9	10	ICH	I(Left)	Infarction(Right)	22
10	5	involuntary movements	C	ICH	36
11	40	headache	I(Left)	ICH(Left)	18
				ICH(Right)	23
				IVH	27



**Fig.4** Re-attack cases according to type of onset and treatment. S:surgical treatment (bypass), C:conservative treatment

(Fig.4)。経過中死亡は10例認められ、このうち本疾患の再発作による死亡は5例であり、再発作を起こしたものの死亡率は55.5%と高かった。死亡例で血行再建術が行われたのは1例で、残りの4例は保存的治療群であった。

脳血流検査は発症時と調査時共に検査が行われたのは32例で、手術例で25例に改善がみられたが非手術例では改善例はなかった。またI Q検査が発症時、調査時ともに行われたのはわずかに12例で、軽度改善がみられた4例はいずれも血行再建術施行群であったが有意差は認められなかった。

### IV. 考察とまとめ

我々が行った調査の結果は、従来報告されてきた結果<sup>1-3)</sup>とほぼ差がなかった。男女比についてはこれまでの報告では女性が多いとされているが<sup>1-3)</sup>、岡山県における新規発症群では母集団が小さいためか男女比は1:1.2と、やや女性が多いという結果であった。1998-2000年に新規発症した症例群では、年間発生率は0.48/10万で、1995年の全国調査で示された発生率(0.35/10万)より高かった。

治療予後については全体的には血行再建術施行群の方が特に虚血発症症例においては予後良好であったが、出血発症例に限れば、手術治療が予後改善に関連するという有意差は得られなかった。血行再建術による再出血予防効果は認められないという報告がこれまでいくつかみられており<sup>2, 5)</sup>、現在 prospective studyが進行中であるが、今回の結果

では血行再建術施行群の方が有意ではないものの再出血が少ない傾向がみられた。しかしながら出血発症で間接的血行再建術を行った症例で再出血が手術側にもみられ、血管撮影6期相分類や脳血流検査による手術成績の差について、今後検討の必要があると思われた。また当科におけるカルテ記録や他施設からの詳細なアンケート結果をみると、検査の施行の有無やその評価にはまだばらつきが多く、研究班で作成が進められている調査用紙の完成と普及が待たれる。今後により正確なデータを多く集めていくことで、再発作や長期予後について、まとまった知見が得られるものと期待される。

## 文 献

- 1) 若井建志、玉腰暁子、大野良之、川村孝、池崎清信、福井仁士：ウィリス動脈輪閉塞症の記述疫学像：全国疫学調査。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年度報告書1996。pp33-38
- 2) 森岡基浩、濱田潤一郎、甲斐 豊、生塩之敬：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-。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班平成11年度報告書2000。pp13-15
- 3) 吉本高志、吉田康子、白根礼造：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。厚生省特定疾患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 2000。pp20-25
- 4) 若井建志、玉腰暁子、大野良之、川村孝、池崎清信、福井仁士：ウィリス動脈輪閉塞症の記述疫学像：全国疫学調査。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年度報告書1996。pp33-38
- 5) 森岡基浩、濱田潤一郎、甲斐 豊、生塩之敬：熊本県下におけるモヤモヤ病患者の長期追跡調査。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班平成12年度報告書2001。pp11-14
- 6) 吉本高志、吉田康子、白根礼造：宮城県におけるモヤモヤ病患者の長期追跡報告。厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班平成12年度研究報告書 2001。pp23-29
- 7) Mizoi K, Kayama T, Yoshimoto T, Kinukawa N, Wakai K, Ono Y: Indirect revascularization for moyamoya disease: Is there a beneficial effect for adult patients? Surg Neurol. 1996; 45: pp541-549
- 8) Aoki N: Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of Moyamoya disease. unsatisfactory outcome in the patients with intracranial hemorrhage. Surg Neurol. 1993; 40: pp372-377

## 研究発表

### 論文発表

モヤモヤ病に対する Ribbon encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis (Ribbon EDMS) 施行例における術前・術後の脳循環動態の検討  
徳永浩司、日下 昇、河田幸波、中嶋裕之、松本健五、大本堯史脳卒中の外科 2000; 28: pp91-97

### 学会発表

第28回日本脳卒中の外科学会 1999.4 横浜  
モヤモヤ病に対するRibbon-EDAMS施行例における術前・術後の脳循環動態の検討  
徳永浩司、日下 昇、中嶋裕之、松本健五、大本堯史

第28回日本脳卒中の外科学会 1999.4 横浜  
小児モヤモヤ病に対する一期的両側広範囲間接血行再建術例の検討  
中嶋裕之、日下 昇、徳永浩司、松本健五、大本堯史

第58回日本脳神経外科学会総会 1999.10 東京  
片側モヤモヤ病の長期追跡調査  
日下 昇、徳永浩司、中嶋裕之、大本堯史

第59回日本脳神経外科学会総会 2000.10 福岡  
ウィリス動脈輪閉塞症の長期予後調査  
勝間田篤、日下 昇、難波克成、杉生憲志、中嶋裕之、大本堯史

第59回日本脳神経外科学会総会 2000.10 福岡  
小児モヤモヤ病に対する一期的両側広範囲間接血行再建術の検討  
中嶋裕之、勝間田篤、日下 昇、難波克成、杉生憲志、大本堯史



## ABSTRACT

### **Epidemiological survey of Moyamoya disease in Okayama Prefecture**

Takashi Ohmoto, Ayumi Nishida, Atsushi Katsumata, Noboru Kusaka,  
Kenji Sugiu, Hiroyuki Nakashima

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School

To describe the clinico-epidemiological features, we collected and analyzed all of Moyamoya cases followed up longer than 10years and all cases newly diagnosed in 1998-2000 in Okayama prefecture.

We collected 88 cases followed up longer than 10years since the onset in Okayama prefecture. Male/female ratio was 1: 2.3. The ages at onset made two peaks on childhood and middle-aged. The clinical presentations at the onset were as follows: 22 hemorrhagic type, 58 ischemic type, and 8 others including seizures. Fifty-five cases had surgery (5 hemorrhagic type, 46 ischemic type, 4 others) , but there was no consistency in the surgical procedure. Thirty-four cases were treated conservatively. We collected 29 new cases that were diagnosed between 1998-2000. The incidence of Moyamoya disease in our study was 0.48 per 100,000 per year, which was higher than in the nationwide survey in 1995 (0.35/100,000) . The type of onset was as follows: 8 hemorrhagic type, 19 ischemic type, and 2 others. Bypass surgery was undergone in 16 cases (3 hemorrhagic type, 12 ischemic type, 1 others) . In ischemic cases, patients with bypass surgery had better outcome, but no relationship in hemorrhagic cases.

Re-attack occurred in 11 of all 117 cases. Two of these 11 patients had undergone bypass surgery, and other 9 had not. In this study, the clinical outcome seemed to be improved by bypass surgery and re-bleeding seemed to be decreased by the bypass surgery in the hemorrhagic onset group, but they were not significant. CBF study was undergone only in several cases.

In order to elucidate the clinico-epidemiological features of Moyamoya disease, it is necessary to collect more number of cases and evidences with a standardized survey method.

# モデル県精密調査と全国調査結果との比較

吉本高志<sup>1</sup>、大本堯史<sup>2</sup>、生塩敬之<sup>3</sup>、○吉田康子<sup>1</sup>、西田あゆみ<sup>2</sup>、森岡基浩<sup>3</sup>

## I. 研究要旨

モヤモヤ病については診断・治療・予後に関して様々な検討が行われ、本研究班における全国調査登録患者数も増加してきた<sup>1)</sup>。これらの蓄積をもとに、本疾患の病態把握が可能となってきたが、正確な発生数、治療現況、長期予後についての病態解明についてはいまだ不十分な部分も多い<sup>2,10)</sup>。当研究班の登録患者数は全国の約4~6分の1に相当し、国内全患者数を把握してはいることより、患者発生率・病態の実像に近づくには精密調査が必要と考えた。モヤモヤ病患者の発症状況・治療効果・治療予後の判定資料として、疾患の重症度、罹患率、予後について指定モデル県（熊本県、岡山県、宮城県）において全症例を遺漏無く把握すべく、過去3年間のモヤモヤ病患者の現状について検討した。

## II. 対象と方法

熊本県、岡山県、宮城県内の脳卒中患者搬送病院およびその関連施設に協力を依頼し、本研究班で作成したアンケート（表1）を配布し調査した。対象は各県内在住で1998-2000年の3年間に新たに発症し、脳血管撮影にて現在の厚生省診断基準に従いモヤモヤ病と確定診断された症例である。

## III. 結果

### 1. 患者発生率

3年間の新規発症人数は84例、男女比は30:54=1:1.8だった。各県の人口により補正した年間発生率は各々0.52、0.41、0.37人/10万人、平均0.43人/10万人となる。発症時年齢は1~67歳、平均28.6歳で、15歳以下の小児例は34例、40.5%であった。このうち2例、2.4%（5歳女児、27歳男性）に家系内発症（祖母、母）を認めた。

### 2. 発症形式

虚血型は62例73.8%で、TIA39例、脳梗塞18例、頭痛4例、痙攣1例だった。出血型は21例25%で、脳室内出血4例、脳出血11例、脳出血脳室穿破3例、くも膜下出血3例だった。また無症候例が1例

あった（図1）。虚血型の平均年齢は24.7歳、出血型の平均年齢は40.4歳と有意差を持って虚血型よりも高かった（ $P<0.05$ ）。

### 3. 病期

鈴木<sup>1)</sup>の分類による脳血管写像の6期相分類での病期分類では、1~6期に渡っての分布が認められ、各々3期が44.9%と最も多く、次に4期の22.5%だった。成人発症例で病期が4~5期に多い傾向にあったが、出血型と虚血型とでは有意差は認められなかった（図2）。

表1. 熊本・岡山・宮城 患者調査アンケート

調査項目			
1) 性別、生年月日、発症年月日			
2) 発症形式：頭痛、TIA、脳梗塞、不随意運動、痙攣、脳室内出血、脳実質内出血（部位）、その他			
3) 脳血管写像6期相分類：右 左			
4) 全身合併症：あり 病名 [ ], なし			
5) 家系内発症：あり [ ], なし			
6) 外科手術：あり、 なし			
右	術式	左	術式
直接血行再建術 [ ]		直接血行再建術 [ ]	
間接血行再建術 [ ]		間接血行再建術 [ ]	
間接・直接混合 [ ]		間接・直接混合 [ ]	
投薬：あり（使用薬剤名 [ ]）、なし			
7) 脳血流検査			
術前、術後の検査の有無、負荷検査の有無			
術後評価：改善、不変、悪化			
8) 発症時および調査時点でのADL、重症度、職業、IQ、結婚の有無、子どもの有無			

### 4. 知能検査

84例中22例に施行されており、73~114 (WAIS)、平均93.3±14.0だった。TIA群の知能平均値は98.4、脳梗塞および出血発症例では83.5と有意差をもって（ $P<0.05$ ）TIA群の方が知能が高かった。

1) 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野  
 2) 岡山大学医学部脳神経外科  
 3) 熊本大学医学部脳神経外科

図 1. 発症時年齢と病型

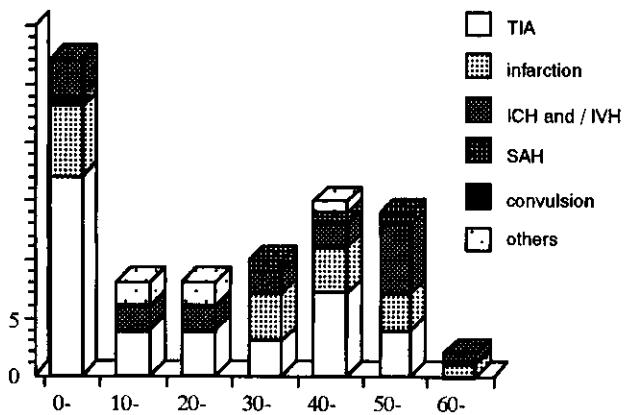
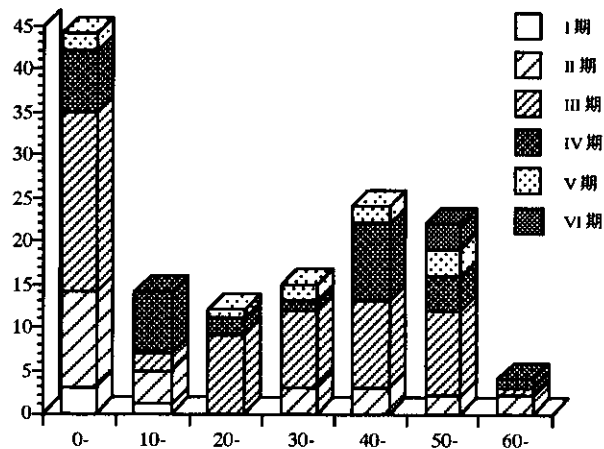


図 2. 発症時年齢別脳血管撮影病期分類



5. 外科治療

頭蓋外内血行再建術は虚血型 52 例中 44 例 84.6% に施行されており、術式は間接血行再建術（施設により種々の術式が施行されている）が最も多く 67.5%、次に直接血行再建術 23.4%、両者の複合術式が 9.1% だった（表 2）。出血型では 18 例中 5 例 27.8% が血行再建術を受けており、間接血行再建術 50%、直接血行再建術 37.5%、複合式 12.5% であった。術後に症状・脳循環の改善が脳血流 SPECT にて認められていた。

表 2. 手術治療

発症形式	総半球数	手術半球数	バイパス手術		
			間接法	直接法	間接+直接
虚血	104	77	52 (67.5)	18 (23.4)	7 (9.1)
出血	36	8	4 (50.0)	3 (37.5)	1 (12.5)
その他	14	10	7 (70.0)	2 (20.0)	1 (10.0)
合計	154	95 (61.7)	63 (66.3)	23 (24.2)	9 (9.5)

表 3. ADL の変化

発症形式	総症例数	ADL 改善		ADL 悪化	
		手術あり (直接手術数)	手術なし	手術あり (直接手術数)	手術なし
虚血	52	10 (3)	0	4 (0)	0
出血	18	3 (2)	1	1 (0)	1
その他	7	0	0	1 (0)	0

6. ADL の変化

3 年間の短期調査期間結果のみからは、表 3 に示した如く、血行再建術施行群の方に ADL 改善例が多く見られた（表 3）。

7. 妊娠・出産

成人女性 30 人中 21 人が結婚、出産しており、1 例が妊娠後期にくも膜下出血で発症し、帝王切開分娩していた。他の 20 例は妊娠出産時に異常なく、その後発症し診断されていた。

IV. 考察

当研究班の患者調査登録数は全国の約 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、熊本県・岡山県・宮城県の 3 県をモデル県として、地域内の全患者を掌握した綿密な現状調査を過去 3 年間分で行った。今回の精密三県調査結果で得られたモヤモヤ病発症頻度は 3 県平均で 0.43 人/10 万人と、1995 年の全国調査結果の 0.35 人/10 万人<sup>1)</sup> に

比べて高かった。これより、全国調査で登録されずにいる症例の存在が示唆された。重症脳卒中発症患者で脳血管撮影や MRI/MRA の検査実施までに至らずに、モヤモヤ病の診断がされずにいる症例の存在を考慮すると、患者年間発生率は全国調査よりも高い可能性がある。発症形式、家族例の発生頻度（2例、2.4%）については、これまでの約 10%との報告<sup>12)</sup>より低く、家族例の病態に関しては、これまでの長期的な症例の蓄積による解析が重要と考えられた。

発症と病期の関連では、発症時の脳血管画像上の病期が発症形式に係わらず 3-4 期に多かったことは、これまで考察されているように、もやもや血管増勢期、すなわち脳が側副血行路からの血流を最も求めている時期に症状が発現するためと解釈でき、脳虚血のみならず、脳出血においても脳血管側副血行路へのストレスが出血の一因であることを示唆していると考えられる。WAIS による知能検査結果は平均 93.3 と良好であったが、脳梗塞や脳出血を合併している症例では有意に低く、脳卒中発作の有無が本症の機能予後を左右していることが示された。これにより家族例における MRA でのスクリーニング、TIA 症例への早期血行再建術による脳循環の改善が患者の予後向上に有用であると考えられた。そのためには、小児科、内科に対するモヤモヤ病の TIA 症状の啓蒙、患者および患者家族への本症の病態に関する情報提供が必要であり、そのためにも本症の精密な疫学病態調査は必須であろう。

外科治療に関しては、血行再建術は虚血型に対して積極的に行われており、間接血行再建術が最も多く、全国調査結果と同様で、手術術式の如何によらず、術後に症状および脳循環動態の改善が得られていることから、術式よりも手術適応、治療効果を重要視すべき事は明らかである。出血型に対しては出血軽症者、すなわち ADL の良好な症例に対して血行再建術が施行されている傾向であるが、手法は間接・直接様々であった。出血発症型に対して治療方針が定まっていない現状が示され、本研究班の JAM trial の研究意義が再確認された。3 年間のみの短期間の経過中では ADL 悪化例は再出血を生じた 1 例に認めただけで、他は手術により TIA が消失するか脳卒中発生からの時間経過により、いずれも ADL は改善して

いた。3 年間での比較では直接バイパス手術の方が予後がよい結果が出たが、この点に関しては患者の年齢、病態、長期期間での検討をする必要があると考えられる。

女性患者における出産の問題に関しては、妊娠後期や自然分娩時の脳卒中発作、出産時の全身管理の重要性が報告されている<sup>13)</sup>。今回の調査では 1 例 34 歳女性が妊娠後期にくも膜下出血で発症し、帝王切開で出産していた。自然分娩で出産し、その後の中年期に発症・診断された症例が 20 例も認められたことは、妊娠時期に発作を起こす症例と、自然分娩を合併症なく経験したあとの中年期に発症する症例とでは病因・発症時期・病態の違いがあると考えられた。

今回の 3 年間の精密調査により、信頼度の高い詳細な患者疫学資料が得られたことより、これらの症例の綿密な経過観察により、初期治療効果、再脳卒中発作のリスクファクター分析など今後の病態解析に有用であると考えられる。

## 文 献

- 1) 福内靖男、野川 茂、山口啓二、傳法倫久：2000 年度ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計。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平成 12 年度研究報告書、吉本高志（編）、2001, pp 7-10.
- 2) Ikezaki K, Fukui M, Inamura T, Kinukawa N, Wakai K, Ono Y. The current status of the treatment for hemorrhagic type moyamoya disease based on a 1995 nationwide survey in Japan. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997; 99: 183-186.
- 3) 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.* 1997; 99: 194-195.
- 4) 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.
- 5) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S. Surgical therapy for adult Moyamoya disease. *Can*