

従って、鈴木分類の各病期における MRA 所見は以下のような状態にあることになる。

- I 期：内頸動脈終末部 (C1) ~M1 起始部に壁不整 (ごく軽度の狭窄) が見られる場合があるが、基本的には内頸動脈から M3 まで正常な信号強度を保っている。
- II 期：内頸動脈はサイフォン部まで正常 (終末部は問わない)。M1 起始部に明らかな狭窄もしくは欠損があるが、M1 遠位部~M3 の信号は軽度減弱しているのみ。かすかにもやや血管が確認できる場合がある。
- III 期：(a) M1 起始部は欠損。M1 遠位部~M3 の信号は明らかに減弱している。もやもや血管は狭い範囲ながらも確認できる。
(b) 中大脳動脈は完全に消失してしまっているが、著明なもやもや血管の増生が認められる。
- IV 期：中大脳動脈は完全に消失しており、もやもや血管も全く見えない。(内頸動脈がサイフォン部まで信号低下なく見えている状態は不変)
- V 期：内頸動脈は C4 もしくは C5 までかろうじて見えるのみで、信号強度も著明に減弱、もしくは完全に狭小化している。中大脳動脈が見えない代わりに、中硬膜動脈の発達が目立ってくる。
- V 期：遂に内頸動脈の信号が完全に消失する。

IV. 考察

もやもや病の新たな病期分類が待望されている理由は二つあると考えられる。一つは非侵襲的な modality によって分類を行いたいという点、もう一つは、臨床症状の重症度の指標となる分類を行いたいという点である。

非侵襲性という点では、MRA はその筆頭であり、近年の画質の向上により十分にバリエーションに富んだ血行動態の変化を捉えることができるようになった。今回行った中大脳動脈の描出状態に主な観点を置いた分類でも、ある程度血管造影の状態すなわち鈴木分類を推測できることが分かった。もやもや病における、ウィリス動脈輪の閉塞性変化の進行に伴う、内頸動脈からの順行性血流の変化が、中大脳動脈分枝の信号強度に反映されて、それが流速に依存した MRA ではむしろ識別しやすく、十分な分類が行えるわけである。

しかし、これでは臨床症状の重症度の指標という、もう一つの目標は解決されていない。そもそも血管造影による鈴木分類は、もやもや病の自然経過としての vascularization の変化である。同じ病期でも、梗塞を発症したり一過性脳虚血発作を頻発する例もあれば、全く無症状の例もある。虚血症状の重症度は脳血流量と循環予備能に依存するであろうから、その点では SPECT に期待される分が多いが、MRA は流速に依存していることを考えれば、MRA でも脳血流量すなわち虚血症状重症度を反映した分類を行える可能性がある。ただし、M3 以降の細くて遅い血流は描出できないので、病期がかなり進行しつづも脳血流量が保たれている状態は判断が難しい。本幹からの順行性の血流がかなり障害されている状況下で、MRA ではそもそも描出できない末梢レベルでどの程度の neovascularization が形成されているかは判断できないのである。

一方で、中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈の各分枝のうち、いずれかのみで強く閉塞性変化が進行している症例にしばしば遭遇する。それぞれの分枝が独自に進行していくことが予想されるわけである。従って、血管情報を分類するにあたっては、今回のような中大脳動脈のみならず、前大脳動脈、後大脳動脈をも包括して判断しなければならない。それぞれの閉塞性変化を点数化して scale を作るのも一つの方法であろう。結果としてそれが脳血流量状態つまり虚血症状重症度をどの程度反映するかは、今後の検討が待たれる。

もやもや血管は、MRA の画質に最も左右されやすい部分であるから、MRA による分類でどのように用いるかは細心の注意が必要である。また、鈴木分類での病期進行に伴っていったんは増勢するがやがて消退していく。このもやもや血管が全体としての血流量にどういった形で役割を果たしているかは症例によりまちまちであろうから、これを点数化に含めるかどうかは検討の余地がある。

V. 結論

MRA の中大脳動脈の描出状態に主な観点を置き、これにおおまかな内頸動脈の描出状態ともやもや血管の描出程度を加味して分類を行った。鈴木分類での病期を血管造影を行わずとも推定するということを目的とするならば、この分類法で充分である。しかし、治療方針に直結させられる病期分類を目指すならば、臨床症状の重症度をある程度反映しなけ

ればならず, そのためには脳主幹動脈各分枝を統括 検討課題である.
的に判定する全く独自の分類が必要であり, 今後の

ABSTRACT

MRA staging for Moyamoya disease

Naoki Nakayama, Kiyohiro Houkin, Satoshi Kuroda

Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

There is strong needs to have new vascularization staging for Moyamoya disease with noninvasive modality. MRA classification was defined paying chief attention to the middle cerebral artery, for the purpose of presuming Suzuki's angiographical stage. The visibility of internal carotid artery and the moyamoya vessels was added to the classification as an auxiliary element. MRA findings in 21 cases 40 sides were compared with conventional angiography. Good correlation was obtained between this MRA classification and the Suzuki's angiographical staging. MRA signal is derived from natural flow. If the MRA classification includes the information of not only the middle cerebral artery but also the anterior cerebral artery and the posterior cerebral artery, it will have possibility to respect the severity of clinical symptoms.

SPECTによるモヤモヤ病の病期（重症度）分類

中川原讓二

1. はじめに

モヤモヤ病の病期分類としては、これまで鈴木らが提唱した脳血管造影検査に基づく病期分類が用いられてきたが、脳血管造影所見の進行は必ずしも脳虚血の重症度を表すものではない。一方、モヤモヤ病に対する脳血行再建術の適応を決定する場合には、脳虚血の重症度評価が必要となることから、その簡便な評価基準を設けることは臨床的に極めて重要性が高いと言える。そこで、脳虚血発作が主要な臨床症候である小児モヤモヤ病を対象として、脳血流SPECTによる簡便な病期（重症度）分類を確立すべく、IMP-SPECT検査を用いた脳血流の定量評価および半定量評価について検討した。

2. 対象と方法

対象は13例（平均年齢：6.45歳、男女比5対8）で、10例に両側、2例に一侧の浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術+側頭筋被覆術（STA-MCA Bypass+EMS）を施行した。術前：7例、術後：10例（Follow-up；4.4年）に対して N-isopropyl- ρ - ^{123}I -iodoamphetamine (IMP) をトレーサーとする脳血流SPECT（安静時およびDiamox（15-17mg/Kg）負荷時）を行い、脳循環動態を評価した。定量法としてIMP-ARG法を用いて、局所における安静時及び

Diamox 負荷時脳血流量（rCBF; ml/100g/min）と脳循環予備能 [(Diamox 負荷時脳血流/安静時脳血流-1)×100=rVR(%)] を算出した。これらを指標として、血行再建術が適応となる血行力学的脳虚血 Stage2 [安静時脳血流の低下+脳循環予備能の喪失（10%以下）] についての基準を求めた。半定量法では安静時とDiamox負荷時の脳血流量SPECTから関心領域（ROI）countsの対小脳比ROI/Ce ratioを算出し、これらの指標を用いた場合に定量法による血行力学的脳虚血 Stage2（血行再建術の適応）をどの程度検出できるかについて検討した。ROIはSPECTの軸状断層像から基底核レベルと側脳室レベルを選択し、前大脳動脈（ACA）領域（基底核レベル；A1、側脳室レベル；A2）と中大脳動脈（MCA領域）（基底核レベル；M1、側脳室レベル；M2）に設定し、それぞれについて平均値±S.D.を求めた。

3. 結果

定量評価：術前安静時rCBF（ml/100g/min）の平均値はA1=38.2±6.94, A2=35.7±6.54, M1=36.4±8.61, M2=35.7±8.52、rVR（%）はA1=3.12, A2=-0.43, M1=5.17, M2=4.79であった。術後安静時rCBFはA1を除く領域で40ml/100g/min以上に増加し、rVRは全領域で有意に改善した（図1、図2）。

中村記念病院 脳神経外科

Key Words: モヤモヤ病、病期分類、SPECT

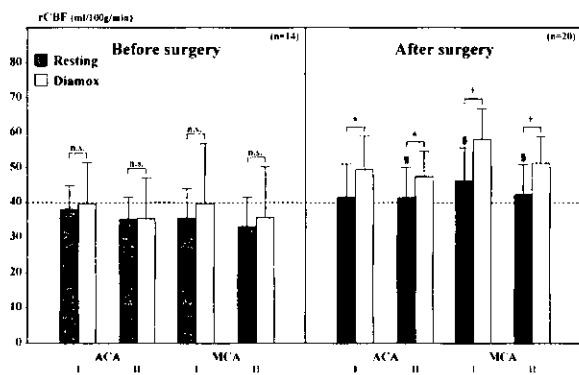


図1 術前・術後の安静時及び Diamox 負荷時脳血流

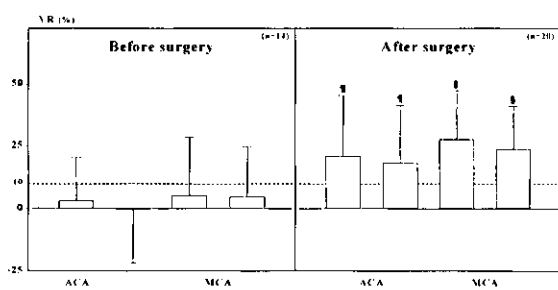


図2 術前・術後の脳循環予備能 (rVR)

半定量評価：術前安静時 ROI/Ce ratio は A1=0.90, A2=0.85, M1=0.87, M2=0.81 で 0.90 以下、Diamox 負荷時 ROI/Ce ratio は A1=0.79, A2=0.75, M1=0.79, M2=0.73 で 0.80 以下であった。術後安静時 ROI/Ce ratio は M1=0.99, M2=0.94、Diamox 負荷時 ROI/Ce ratio は M1=0.9, M2=0.84 と有意に改善した (図3)。

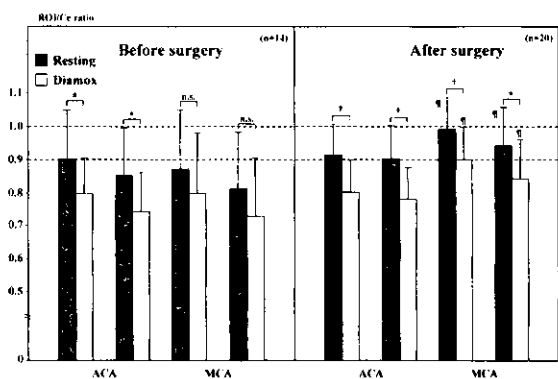


図3 術前・術後の安静時及び Diamox 負荷時 ROI/Ce ratio

対象とされた症例の MCA 領域の評価に関して、定量評価にて Stage2 と分類され、同時に半定量法で安静時 ROI/Ce ratio <0.9, Diamox 負荷時 ROI/Ce ratio <0.85 に分類された症例について検討したところ、この半定量法の閾値により、定量評価にて Stage2 と分類される領域を高率に検出することができた (Fisher exact test $p < 0.0001$, sensitivity; 83.3%, specificity; 90.9%) (図4)。

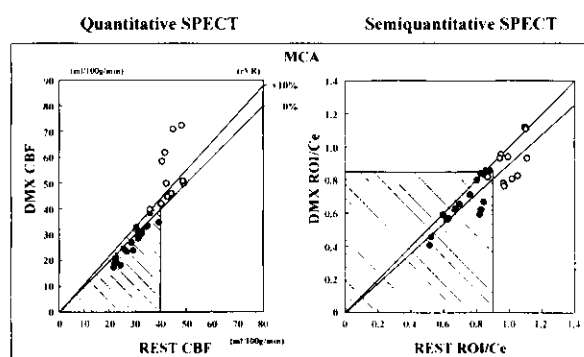


図4 定量評価における stage2 が検出される半定量評価の閾値 (●は定量評価と半定量評価を同時に満たす症例)

4. 考察

小児モヤモヤ病における脳虚血発作は、過呼吸などにより誘発されるが、その機序は基本的に脳灌流圧の低下によって生じる血行力学的脳虚血と考えられている。PET を用いたこれまでの研究では、血行力学的脳虚血に特徴的とされる misery perfusion の存在が証明されている。繰り返す脳虚血発作例に対しては STA-MCA Bypass + EMS などの頭蓋内-頭蓋外バイパス手術が積極的に施行されるが、術後脳虚血発作は見事に消失する。これは、バイパス手術によって脳灌流圧が改善し、血行力学的脳虚血の寛解がもたらされることを示している。

成人のアテローム血栓症に見られる血行力学的脳虚血については、脳血流 SPECT の定量的評価を用いた重症度評価の基準がすでに提唱され、血行力学的脳虚血 Stage2 (安静時 rCBF が健常人の平均値の 80% 以下、かつ rVR が 10% 以下となる領域) が misery perfusion に相当するとされている。しかし、モヤモヤ病に見られる血行力学的脳虚血については、これまでのところ、その重症度評価の基準は明確にはなっていない。今回の検討から、小児モヤモヤ病では、脳血流の定量法として IMP-ARG 法を用いた場合には、安静時 rCBF が 40ml/100g/min 以下かつ rVR が 10% 以下となる領域が血行力学的脳虚血 Stage2 に相当すると考えられた。

一方、関心領域 (ROI) counts を用いる半定量法では、血行力学的脳虚血の重症度評価の基準は見出されておらず、その測定精度は定量法にはとても及ばず、検査としての妥当性にも問題があると考えられている。しかし、簡便な脳血流定量法である IMP-ARG 法にしても動脈血の 1 点採血を必要とする侵襲的検査法であることから、小児を対象とする検査としては不向きである。しかも、号泣による過呼吸は、脳虚血発作の誘発にも結びつくことから是非とも避けなければならない。そこで、動脈採血の必要のない半定量法を用いた血行力学的脳虚血 Stage2 の検出率の向上が課題となる。今回の研究で用いた指標は、関心領域 (ROI) counts の対小脳比 ROI/Ce ratio としたが、MCA 領域に関しては、安静時 ROI/Ce ratio < 0.9, Diamox 負荷時 ROI/Ce ratio < 0.85 とすることにより Stage2 と分類される領域を高率に検出することが可能

であった。したがって、半定量法では、安静時と Diamox 負荷時における MCA 領域の counts の対小脳比 ROI/Ce ratio を用いることにより、定量法と同等に小児モヤモヤ病の病期 (重症度) 分類が可能と考えられた (表 1)。

	rest ROI/Ce ratio	dmx ROI/Ce ratio
Normal	≥ 1.0	≥ 1.0
Mild	1.0 >, > 0.9	1.0 >, > 0.85
Severe	≤ 0.9	≤ 0.85

表 1 半定量 IMP-SPECT によるモヤモヤ病の重症度評価

5. 結論

脳血流 SPECT の半定量評価法という簡便な脳循環動態の重症度分類に基づき、定量法と同等に小児モヤモヤ病の手術適応症例を選択できるという点に本研究の臨床的意義がある。今後は、ROI 設定に関わる恣意性をきりぎり排除するために、全脳表における脳血流の変動幅を正常脳血流データベースとの間で統計学的に処理した画像 (3D-SSP) による重症度分類などを付加的に用いる必要がある。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表 5 件

原著論文による発表 0 件

学会発表

小児モヤモヤ病患者の血行再建術前後の脳血流定量 SPECT による脳循環動態評価 (第 30 回日本脳卒中の外科学会, 2001)

小児モヤモヤ病患者の定量および半定量

脳血流 SPECT による脳循環動態の重症度
評価 (第 60 回日本脳神経外科学会総会,
2001)

小児モヤモヤ病の脳血流 SPECT による
病期分類 (第 27 回日本脳卒中学会総会,
2002)
2) 海外

口頭発表 1 件
原著論文による発表 0 件

Evaluation of hemodynamics in child
moyamoya disease using CBF-SPECT
(The first American-Japanese Meeting for
Surgical and Endovascular treatment of
Cerebrovascular Disorders, 2001,Hawaii)

Abstract

Stratification of cerebral hemodynamics of child moyamoya disease using CBF SPECT

Jyoji Nakagawara

Department of Neurosurgery, Nakamura memorial Hospital

In order to make sure the stratification of cerebral hemodynamics of child moyamoya disease, we evaluated ^{123}I -IMP SPECT before and after surgical revascularization. The aim of this paper is to establish the semiquantitative parameters that can be applied wherever with ease instead of quantitative parameters. Quantitative studies using IMP-ARG method were performed on thirteen patients to measure resting regional rCBF, and vascular reserve (rVR): $(\text{Diamox-activated rCBF} / \text{resting rCBF} - 1) \times 100\%$. Semiquantitative parameters were calculated from the ratio of ROI counts in the ACA and MCA territory to the dominant cerebellum counts (ROI/Ce ratio) at resting and Diamox-activated conditions. From the quantitative study, both mean resting rCBF less than 40ml/100g/min and rVR less than 10% indicated stage2 hemodynamic cerebral ischemia. The diagnosis of stage2 ischemia using semiquantitative parameters (resting ROI/Ce ratio less than 0.9 and Diamox-activated ROI/Ce ratio less than 0.85) was not statistically different comparison to the diagnosis using quantitative parameters (using Fisher exact test <0.0001 , Sensitivity and specificity were 87.5% and 90.9%, respectively). The ROI/Ce ratio can be utilized as easier parameter instead of quantitative parameters.

Key words: moyamoya disease, stratification of cerebral hemodynamics, SPECT

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

モヤモヤ病の病因遺伝子同定のためにモヤモヤ病の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。その結果、これまで報告のあった、3p、6p、17qの他に、8q、12pに連鎖を示唆する領域が検出された。これによりモヤモヤ病の発症にかかわっている遺伝子座は単独ではなく、複数あることが支持された。モヤモヤ病は日本人に多いことから創始者効果が予想されているが、連鎖領域の連鎖不平衡解析では特定のハプロタイプがかかわっていることは示唆されず、創始者効果を裏付ける結果は得られなかった。

A. 研究目的

ゲノム情報に基づいてモヤモヤ病の発症に関わる遺伝子を同定するためには全ゲノムにわたる連鎖情報を得る必要がある。すでにこれまでの研究により3p、6p、17qに連鎖が検出されている。しかし、その結果は一部の大家系でスクリーニングしたもののか、候補遺伝子のある染色体の連鎖を検討したものであり、他の染色体に連鎖領域が存在する可能性が残っていた。また、モヤモヤ病の遺伝様式は不明なので、遺伝的パラメーターを仮定しないノンパラメトリック連鎖解析法によるスクリーニングが必要であった。そこで、ノンパラメトリック法に適した罹患同胞対家系を用いて全ゲノムにわたって連鎖領域をスクリーニングした。

B. 研究方法

同胞発症の11家系を対象とした。遺伝マーカーはApplied Biosystemのlinkage mapping set ver 2を用いた。遺伝子型を決定した後、GeneHunter ver 2で、連鎖を検討した。連鎖が示唆された領域については、平均1cM以下の間隔でマイクロサテライトマーカーを追加して検討した。連鎖不平衡解析はGeneHunter、Sib-Pairプログラムを用いた。

C. 研究結果

8q、12pに比較的高いロッド値が得られたので、各々19マーカー、42マーカーを追加して連鎖解析を行った。その結果、8q22.2にロッド値3.6、12p13.1にロッド値2.3が得られた。

D. 考察

本研究では家系数が少ないにもかかわらず、モヤモヤ病と8qとの間に有意な連鎖を示す所見が得られた。さらに、12pにも連鎖を示唆する領域が検出された。これまで、モヤモヤ病では3p、17qとの連鎖が示唆されており、今回新たに検出された連鎖の程度はこれらと匹敵するものであった。本研究およびこれまでの研究の結果からモヤモヤ病の発症に関わる遺伝子座は複数あると考えられた。

本研究結果からは連鎖に寄与している遺伝子の遺伝様式は正確には推定できないが、連鎖領域の平均IBD共有頻度は約0.75なので、ほとんどの家系に同じ遺伝子座が関与していると仮定すると優性と考えerるほうが妥当である。

モヤモヤ病は日本人に多い疾患であるので、創始者効果があると期待される。そのため連鎖不平衡が比較的広く広がっている可能性があり、その場合は、モヤモヤ病にかかわっている遺伝子を同定するのに連鎖不平衡解析が有効である。本研究においても連鎖不平衡解析を行ったが、特定の遺伝子型あるいはハプロタイプがモヤモヤ病と連鎖不平衡にあるとの証拠は得られなかった。その理由のひとつとして主にマイクロサテライトマーカーを使用したため、その高い突然変異率により連鎖不平衡が消失していた可能性がある。これと関係していることとして、モヤモヤ病に関連している遺伝子の起源は新しいものではない可能性が高いと考えられた。

今後さらにマイクロサテライトマーカーを追加するとともにSNPを用いて連鎖不平衡を検出することにより、ゲノム位置から遺伝子を同定する試みを継続する必要がある。

E. 結 論

に同定された。

新たにモヤモヤ病と連鎖する遺伝子座が8q、12p

ABSTRACT

A genome-wide scan for linkage to moyamoya disease

Tadao Arinami

Department of Medical Genetics, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba

Previous studies identified linkage of moyamoya disease to chromosome 3p, 6p, and 17q. Genome-wide scan for linkage to the disease was conducted in 11 families with affected sib-pairs. Nonparametric linkage analysis revealed significant evidence for linkage to chromosome 8q22.2 (MLS=3.6). In addition, suggestive evidence for linkage was observed at 12p13.1 (MLS=2.3). Linkage disequilibrium analysis revealed no specific haplotype associated with moyamoya disease was identified. These findings suggest that susceptibility loci for moyamoya disease are pleural and recent origins of genes conferring susceptibility to moyamoya disease are not likely.

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—

池田秀敏、吉本高志

1. はじめに

家族性モヤモヤ病が、遺伝性であるとした根拠が提出され、その部位として、染色体の3、6、17番が想定された^(1,2)。しかし、本疾患が、なぜモンゴロイドに多いのか、という本質的な疑問に対しては、仮に、疾患遺伝子が同定されたとしても、解決されるべくもなさそうな問題であると思われる。また、従来モヤモヤ病全体の1割程度と見積もられていた家族性モヤモヤ病が、最近の非侵襲的な診断法によるスクリーニングにより、モヤモヤ病全体の3-4割程度に存在するのではないか？という印象さえ出てきたのも事実である。とすれば、家族性モヤモヤ病の家系相互間には如何なる関係があるのか？言い換えれば、家族性モヤモヤ病にルーツはあるのか、という事柄の検証は必要かつ重要であると考え

る。民族の進化の跡を追跡する手段として、10年前前から、ミトコンドリアDNAの塩基変化を比較検討することが行われてきた⁽³⁾。これは、ミトコンドリアDNAが、主に母系遺伝をするがために、母系のルーツを探ることができるためである。また、3年前頃からは、Y染色体の染色体多型を用いて、父系系譜よりルーツを探る研究⁽⁴⁾が盛んとなってきた。

mtDNAとY chromosomeのマーカーの比較検討は、人口の男女構成比の成因の評価を可能とし、また、平均塩基置換率を検討することにより、ある民族が先住居住地から、いつ移住したかを推定することが可能である。そして、民族の発展移動の研究は、complex diseasesの疫学や流行に関し新たな知見を提供し、breakthroughとなることが期待されている。

本研究は⁽⁵⁾、民族進化の歴史と家族性モヤモヤ病の地誌的分布とに共通項があるか否か、また、家族性モヤモヤ病と弧発性モヤモヤ病の集団間の相違を明らかにすることを目的とした。

2. 対象と方法

家族性モヤモヤ病患者58名(男性16名、女性42名)、弧発性モヤモヤ病患者51名、及びスクリーニングにてモヤモヤ病がないと判断された健康人60名を対象として行った。モヤモヤ病の罹患の有無は、厚生労働省の判定基準「ウィリス動脈輪閉塞症の診断基準」に従った⁽⁶⁾。採血した末梢血よりフェノールクロロホルム法で、型の如くDNAを抽出した。

Y染色体の解析；

DYS287 (YAP) locusと、DYS19 locusとを検討した。それぞれの部位につき用いたプライマーは、YAP-1:5'-CAGGGGAAGATAAAGAAATA-3' and YAP-2:5'-ACTGCTAAAAGGGGATGGAT-3'、及び、DYS19-F:5'-CTACTGAGTTTCTGTTATAGT-3'と、DYS19-R:5'-Fam-ATGGCATGTAGTGAGGACA-3'であった。PCR反応は、50 μ lの混合溶液(1 μ lの100pmolゲノムDNA溶液、200 μ M dNTPs (dTTP、dGTP、dATP、dCTP)、1.0mM MgCl₂、20pmolの各プライマー、20mM Tris (pH8.6)、50mM KCl、そして、2.5単位のTaq DNAポリメラーゼ)にて行った。

PCR (35 cycles) は、Thermal cycler (ASTEC、PC-800) を用い、次の条件で行った。変性を94 $^{\circ}$ Cで1分15秒、アニーリングを53 $^{\circ}$ Cで、1 min30秒、polymerizationを71 $^{\circ}$ Cで2分間。最初にサンプルは、94 $^{\circ}$ Cで5分間変性処理を行い、最終過程で、polymerizationを、71 $^{\circ}$ C、5分間行った。DYS287 locusのPCR産物は、2%アガロースゲル電気泳動にて、DYS19 locusのPCR産物は、ABI PRISM 310 Gene ScanにてPOP-4ランを行って多型の解析を行った。

mtDNAの解析；

ミトコンドリアD-ループ領域のhypervariable region IIの(MT3)の検討を行った。ヌクレオチドは、Cambridge Reference Sequence (CRS) の93-110番及び、326-307番に相応している⁽⁸⁾。即ち、用いたプライマーは、MT3-F:5'-GCGAGACGCTGGAGCCGGAG-3' と

MT3-R:5'-TGGCCAGAAGCGGGGAGGG-3'である。PCR反応は、50 μ lの混合溶液（1 μ lの100pmolゲノムDNA溶液、200 μ M dNTPs (dTTP、dGTP、dATP、dCTP)、1.0mM MgCl₂、20pmolの各プライマー、20mM Tris (pH8.6)、50mM KCl、そして、2.5単位のTaq DNAポリメラーゼ)にて行った。YAPについては、45°Cのアニーリング温度を用いPCRを行った。PCR反応の終了したDNAサンプルは、スピнкаラム (DNA clean & concentrator-5, Zymo Res., CA, USA) を用い濃縮精製し、シーケンス反応の鋳型とした。310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) を用いて、精製したPCR産物からのシーケンシングを行った。

PCRにて、シーケンシングキットのプロトコールに従い、BigDye Terminator cycle sequencingを行った。産生されたフラグメントは、両方向から、シーケンシングプライマーを用い、シーケンシングを行った。PCRフラグメントは、dNTPsとprimersを除くためCentriSep spin column (Applied Biosystems) を用い、ultrafiltrationし精製した。

系統発生的解析

169名のmtDNAの204塩基分の配列をAndersonのCRS⁽⁸⁾、MITOMAP (<http://infinity.gen.emory.edu/cgi-bin/MITOMAP/bin/tbl6gen.pl>)、及び、Andrewの報告⁽⁹⁾と比較した。そして、このMT3部の204塩基配列から、遺伝的近縁図を作成した。

3. 結果

1) DYS287 (YAP) alleles 及び、DYS19 alleles
 家族性モヤモヤ病患者16名、弧発性モヤモヤ病患者14名、及び、コントロール19名の計49名の男性例のみの解析を行った。結果は表1に示す如くであった。

DYS19の多型は、Z [182 bp]、A [186 bp]、B [190 bp]、C [194 bp]、D [198 bp]、E [202 bp]、F [206 bp]の7つが知られている。しかるに、弧発性モヤモヤ患者、及び、日本人コントロールでは、Eアレルの頻度が極めて低いのに対し、家族性モヤモヤ病では、このEアレルの頻度が著しく高くなっており、集積性が認められた。また、家族性モヤモヤ病患者で、YAP(-)

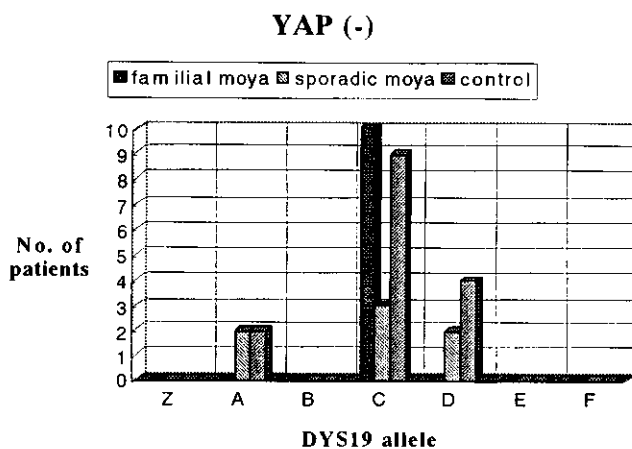


図1-a

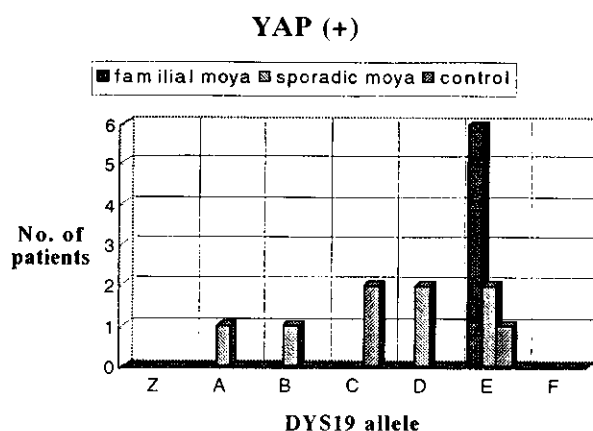
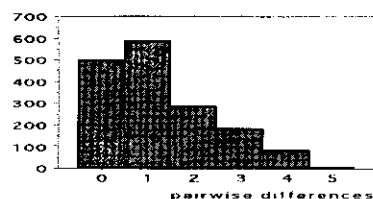


図1-b

familial moyamoya population



sporadic moyamoya populations



control subjects

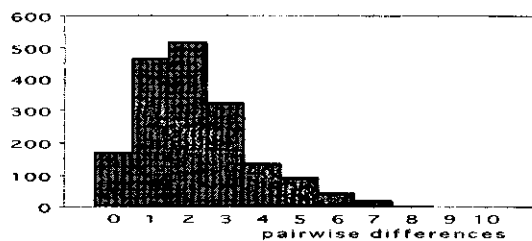


図2

の者は、DYS19がCアレルのみであり、YAP (+)の者は、DYS19がEアレルのみであった。従って、Y染色体の解析結果から、父系には、大きく2つのルーツからの流れがあることが判明した。

2) mtDNA

家族性モヤモヤ病患者群では、塩基配列の違いから見た10個のハプロタイプが存在した。一方、弧発性モヤモヤ患者群では、25個のハプロタイプが見られ、また、コントロール群では、30個のハプロタイプが見られた。平均塩基置換数は、家族性モヤモヤ病群と弧発性モヤモヤ病群、及び、家族性モヤモヤ病群とコントロール群で有意差が見られた ($P < 0.0001$) (図2)。家族性モヤモヤ病患者群の塩基配列の解析結果を基に作成した遺伝的近縁図は、図3の様であった。また、mtDNAのCRS263において、A->G置換が家族性モヤモヤ病患者群、弧発性モヤモヤ患者群、及び、コントロール群を問わず全例で認められた。

4. 考 察

家族性モヤモヤ家系の相互関係、及び、家族性モヤモヤ家系と弧発性モヤモヤ病患者群との相互関係を探るべく、父系マーカー (Y染色体) と母系マーカー (ミトコンドリアDNA) とを用いて解析を行った。その結果、両方のマーカーにおいて家族性モヤモヤ家系では、集積性が認められた。即ち、父系マーカーから言えば、2つの大きな潮流が在ることが判明した、また、母系マーカーから見れば、家族性モヤモヤ病のハプロタイプは、コントロール群に比し極めて少なく、さらに、ヨーロッパ人にはほとんど見られないとされるCRS263の塩基配列の変化が、

モヤモヤ病の有無に拘わらず本研究の検討対象例では確認された。従って、家族性モヤモヤ病のルーツは、15万年前頃出現したホモサピエンスが、出アフリカを果たした後、ヨーロッパ人の系統が分かれた後の、モンゴロイド以降に源を発するものと考えられる。また、父系マーカー型と、母系の両マーカーを同時に満たすように進化の時間軸を設定すると、Y染色体のYAP (+)もYAP (-)も、ミトコンドリアDNAのハプロタイプから見ると同一のグループに属していた事実から、父系マーカーの2つの潮流は、実は、1つの源から2つに分かれて進化したものとするのが妥当に思われる。以上のことから、家族性モヤモヤ家系間の相互関係は、極めて緊密なものであり、ホモサピエンスがモンゴロイドに分化進化を遂げてまもなく地球上に発現した疾患であると想像することが可能である。

また、弧発性モヤモヤ家系では、父系マーカーと母系マーカーの双方において集積性が認められなかった。そして、家族性モヤモヤ患者群と弧発性モヤモヤ病患者群には、集団間で平均塩基置換率に有意差があり、家族性モヤモヤ患者群の方が民族史的には新しい集団であると考えられた。また、弧発性モヤモヤ病患者群とコントロール群では、集団間で平均塩基置換率に有意差がなく、弧発性モヤモヤ病患者群は日本人一般の集団と同等であると見なすことが出来た。

このように、家族性モヤモヤ病には、ルーツがあり、モンゴロイドの移動進化とともに地球上に分布したと考えれば、モヤモヤ病の世界的な分布状況¹⁰⁾、発生頻度などが、うまく理論的に説明可能となったのではなかろうか。

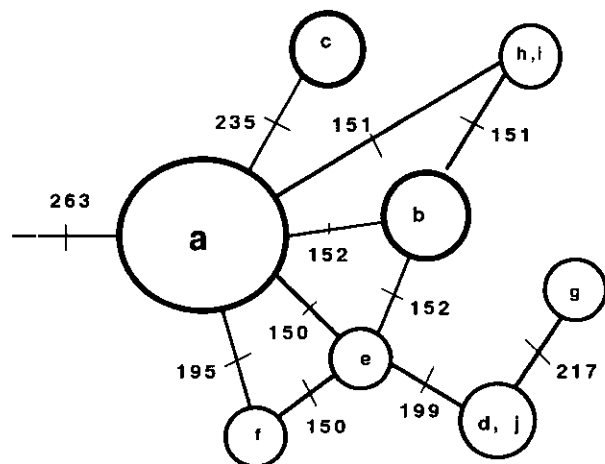


図3

5. 文 献

1. Ikeda, H., Sasaki, T., et al. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am. J. Hum. Genet.*, 64:533-537, 1999
2. Inoue TK, Ikezaki K, et al. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* 15:2000
3. Yamauchi T, Tada M, et al. Linkage of familial moyamoya disease to chromosome 17q25. *Stroke* 2000

4. Saccone, C. The evolution of mitochondrial DNA. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 4:875-881, 1994
5. Hammer, M.F., Karafet, T., et al. Out of Africa and back again : nested cladistic analysis of human Y chromosome variation. *Mol Biol Evol*, 15:427-441, 1998
6. Ikeda H, Yoshimoto T. Evolutional gene flow in patients with familial moyamoya disease. (Submitted)
7. 吉本高志：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, P73-76, 2001
8. Anderson, S., Bankier, A.T., et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, 290:457-465, 1981
9. Andrews RM, Kubacka I, et al. Reanalysis and revision of the Cambridge reference sequence for human mitochondrial DNA. *Nature Genetics* 23:147, 1999
10. Goto, Y., and Yonekawa, Y., Worldwide distribution of moyamoya disease. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 32:883-886, 1992

ABSTRACT

Genetic relationship among patients with familial moyamoya disease revealed by mitochondria DNA and Y-chromosomal DNA analysis.

Hidetoshi Ikeda, Takashi Yoshimoto.

Division of Neurosurgery, Tohoku Graduate School of Medicine,

To clarify the link between the spread of familial moyamoya disease over Asia and the human migration route in ancient, average sequence divergence among patients with moyamoya disease were determined and the roots of this disease were traced by genotyping two loci of the Y chromosome (DYS287 [YAP], DYS19) and a locus of the D-loop noncoding region (MT3) of mtDNA in 58 patients with familial moyamoya disease, 51 patients with sporadic moyamoya disease, and 60 control subjects. Y chromosome analysis revealed two major paternal founder haplotypes (YAP+ and E allele, YAP- and C allele) in the familial moyamoya population, but no clustering in either the sporadic moyamoya or control populations. mtDNA sequencing revealed the average sequence divergence was 0.62%, 1.09%, and 1.08% in the familial moyamoya, sporadic moyamoya, and control populations, respectively. Analysis of the frequency distributions of pairwise sequence differences disclosed significant differences ($P < 0.0001$) between the familial moyamoya and sporadic moyamoya populations, and between the familial moyamoya and control populations. All subjects showed the same mtDNA polymorphism in CRS 263 (A->G), which is rare in European populations. The inherited nature of familial moyamoya disease was verified by the paternal and maternal relationship in the populations of moyamoya patients.

key words : mitochondria DNA, D-loop, Y Chromosome, YAP, DYS19

痙攣発症小児もやもや病について

唐澤 淳

I. はじめに

もやもや病と脳波に関する研究は多い^{1, 2)}が、痙攣に関する研究は少ない³⁾。痙攣発作発症のもやもや病を、TIA型、stroke型と同様の病態の一つとして、てんかん型⁴⁾と呼んでいる。痙攣発症のもやもや病の発症年齢、発熱との関係、STA-MCA吻合術との関係、予後等について調査をしたので報告する。

II. 対象と方法

小児もやもや病568例の内、3例が追跡中に脱落し、565例となった。その内、痙攣で発症した症例は40例であった。40例の男女比は15:25で、平均追跡期間は18.5年である。

III. 結 果

痙攣発症小児もやもや病40例は全小児症例の7.1%である。40例の内、26例がfocal seizureで14例がgeneralized seizureであった。generalized seizureの内10例が、高熱とともに発症した。focal seizureでは2例であった。初発痙攣から虚血発作発生までの平均期間は37名で1.8年である。3例は虚血発作発症時が明確でなかったため除外した。

全ての小児もやもや病(16才以下)と痙攣発症もやもや病の人数を年齢別にまとめた(表1)。

表1

Classified by patient age

age onset	total case	convulsion-induced case	
0	12	7 (3)	58.3%
1	48	15 (4)	31.3%
2	56	6 (2)	10.7%
3	77	3 (2)	3.9%
4	74	2	2.7%
5	88	3 (1)	3.4%
6	72	2	2.8%
7	31	1	3.2%
8 ≤ ≤ 16	104	1	
unknown	3		
	565	40	7.1%

(12) = febrile convulsion

表2

Cases of convulsive seizure

cry	16
fever	12
none	5
time of rising	2
eating ramen noodles, sleeping, running, playing a harmonica, unknown	each 1 case 5

表3

Prognoses with patients with febrile convulsion

GR	MD	SD	Total
8	3	1	12

痙攣発症の誘因は、泣く16例、発熱12例、特になし5例、起床時2例、あついラーメン、睡眠中、ハーモニカ、走っていて、不明が各1名である(表2)。熱性痙攣と予後については、12例中8例(77%)がgood recoveryである。(表3)。

moderate recoveryの1例は痙攣を繰り返し2年後にstrokeとなった例、2例目は6カ月後strokeになった例、3例目は痙攣発症後TIAを繰り返し、3年後某病院で手術後strokeとなった例である。

severe disabilityの例は、痙攣発作後30分して、右の片麻痺の虚血症状が発生し、その後も痙攣発作を多発し、除々にtetra paresisになった。1カ月後左の被殻出血を起こした。

40例中39例にSTA-MCA吻合術が施行され、その後spike waveが残ったのは6例(15%)であった(表4)。消失例は34例で、その内1例が術後2年(2才)、もう1例は手術をしていない患児で、発症後5カ月してspike waveが自然消失した。spike waveが残った6例中3例はCTで大きな梗塞を認め、

表 4

Case with residual spike wave after STA-MCA anast

case	age onset	width of CT (LDA)	pre op. condition	post op IQ	ADL
1	2 Y. 7 M.	middle	blind	6 2	MD
2	9 M.	large	tetra paresis	4 4	MD
3	1 Y. 7 M.	large	tetra paresis aphasia	4 0	MD
4	9 M.	large	tetra paresis aphasia	< 4 0	SD
5	7 Y.	small	—	8 2	GR
6	1 0 M.	middle	aphasia	6 2	MD

表 5

Outcome of convulsive induced case

age	GR	MD	SD	death
0	2	2	2	1
1	6	7	2	
2	2	4		
3	1			
4	3	1		
5	2	1		
6	2			
7	1			
8 ≤ ≤ 16	1			

術前の症状はtetra paresisであった。術前全盲と失語が各1例、症状なしが1例である。Case 2、3がfocal seizure、Case 1、4、5、6がgeneralized seizureであった。後者の1、4、6例が熱性痙攣である。

痙攣発症40例のOutcomeはgood recoveryが20例、moderate disabilityが15例、severe disability 4例、死亡1例(表5)である。

IV. 考 察

発症例の内、3例の発症年令不明例は兄弟に、もやもや病患儿があり、MRI、MRAで診断された無発症例である。小児もやもや病の発症年令のピークは3才から6才までにある。痙攣発症例のピークは0才から2才当りにある。年代別全症例数に対する痙攣発症例は0才で58%、1才で31%、2才で10%と急激に減少する。7才以後でほぼ初発症状としては見られなくなる。熱性痙攣の発生は3才までにみられ、一般の熱性痙攣の多くがもう少し高齢で発症のピークがあるのに比べ若年化している³⁾。0~3才の若年虚血脳においては発作の域値が低下しているものと思われる。

一般に発症の誘因は泣く、熱いラーメンをフーフーする等、過呼吸によるものが多いが、痙攣若年症例では発熱が誘因の患儿が多く、特に0才児では、7例中3例、48%がそうであった。発熱に伴ってわずかに過換気の状態となり、動脈血炭酸ガス分圧が低下するのであろう。

STA-MCA吻合術⁶⁾と痙攣の関係は、32例が手術後亢痙攣剤なしで痙攣は見られなくなった。1例が2年後に喪失し、6例が手術後も残存した。もやもや病の痙攣は脳乏血の症状として発生すると思われる。残存例の83%に脳梗塞を認め、これらは脳梗塞による原因で痙攣が発生したと考えられる事よりTIA、脳梗塞の予防が痙攣の予防になると思われる。逆に術前症状のないcase5のみが真のてんかんであったと思われる。

痙攣発症例のoutcomeは意外に低年令発症例にgood recoveryが多く見られた。死亡1例は術後9年目に白血病で死亡した。予後を決定するのは、痙攣発症後のstrokeや出血の程度により決定された。

V. 結 語

1. 小児もやもや病565例中40例7.1%が痙攣で発症した。
2. 熱性痙攣発症例は、0~2才に好発した。
3. 熱性痙攣のtypeはgeneralized convulsionが多く見られた。
4. このgeneralized convulsionの予後は良好であった。
5. 痙攣発症の小児もやもや病の予後は、その後に発症するstrokeや出血の程度により決定された。
6. strokeに落ち入る前にSTA-MCA anastomosisが必要である。

文 献

- 1) 青木恭規、児玉南海雄、平賀旗夫、和田徳男：Moyamoya病の脳波 脳と神経 29：551-559、1977
- 2) 唐澤 淳、菊池晴彦、高橋伸明、内海庄三郎、岩山 馨、山本順治：小児もやもや病の脳波—手術方法における脳波の変化とその意義—臨床脳波 22：527-536、1980
- 3) Nakase H, Ohonishi H, Touho H, Miyamoto S, Watanabe Y, Itoh T, Yamada K, Karasawa J, Sakamoto T, Kurihara K,

- Shimizu K, : Long-term follow-up study of "Epileptic Type" moyamoya disease in children. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 33 : 621-624, 1993
- 4) 松島善治、青柳 傑：モヤモヤ病の分類に関する考察—いわゆる“てんかん型”小児モヤモヤ病の検討とともに— *小児の脳神経外科* 15 : 235-241、1990
- 5) 福山幸夫、関 亨、大塚親哉、三浦寿男、原美智子：熱性けいれん指導ガイドライン *小児科臨床* 49 : 207-215、1996
- 6) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Kawamura J, Sakaki T : Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. *J Neurosurg* 49 : 679-68, 1978

ABSTRACT

Convulsion-induced moyamoya disease in pediatric patients

Jun Karasawa

Osaka Neurological Institute

We evaluated the relationship between moyamoya disease and convulsion. Among 565 pediatric patients with moyamoya disease, 40 patients (7.1%) consisting of 15 males and 25 females had an initial episode of febrile seizures (focal seizure in 26 patients and generalized seizure in 14 patients). The courses of these 40 pediatric patients were followed for a mean of 18.5 years. Two of the 26 patients with focal seizure and 10 of the 14 patients with generalized seizure complained of fever. The mean interval between the initial convulsion and ischemic seizure was 1.8 years.

The relationships among the incidence of moyamoya disease classified by patient age and convulsion-induced moyamoya disease, causes of convulsive seizure, prognoses of patients with febrile convulsion, characteristics of patients with residual spike wave after STA-MCA anastomosis, and the outcome of patients with convulsion-induced moyamoya disease were investigated. 1) moyamoya disease was induced by convulsion in 7.1% of pediatric patients; 2) moyamoya disease was frequently induced by febrile convulsion in 0-2-year-old children ; 3) generalized convulsion accounted for the majority of febrile convulsions ; 4) the prognosis of generalized convulsion-induced moyamoya disease was favorable ; 5) the prognosis of convulsion-induced moyamoya disease was determined by the severity of subsequent stroke and intracerebral hematoma ; and 6) STA-MCA anastomosis was required before the occurrence of stroke.

モヤモヤ症候群を来す先天性疾患の展望
—鑑別診断のガイドライン作成をめざして—

大澤真木子¹、砂原真理子¹、松尾真理¹、今泉千津子¹、今泉友一¹
小野由子²、佐藤清二³、長谷川奉延³、西村玄⁴

1. はじめに

特発性ウィリス動脈輪閉塞症は、日本人に多発する原因不明の脳血管疾患であり、脳血管撮影で異常血管網を認めることからモヤモヤ病とも言われる。発症の年齢分布は二峰性を示し、5歳を中心とする高い山と30-40歳を中心とする低い山を認める。前者を若年型、後者を成人型と区別している。若年型はウィリス動脈輪の狭窄や閉塞による病態であり、成人型は主に若年過程に生じた副血行路の破綻による出血である。

同様の病像を示し、基礎疾患を持つものは、モヤモヤ症候群として区別される。

特発性ウィリス動脈輪閉塞症は、家族内発症が7%あることが知られ¹⁾、我々は、本症が多因子遺伝であることを提唱し、また両親と子に於ける発症例では、子の発症年齢の方が早くanticipationが認められることを報告してきた。²⁾³⁾⁴⁾ 一卵性双生児の一致例を含む家族内発症例はヨーロッパからも報告があり⁵⁾、AoyagiらはHLA B51との関連を認め⁶⁾、Ikedaらは16家族例を検討し、3p26-p24.2.にlod score 3.46で連鎖を認めた⁷⁾。罹患していても無症状の例が存在することから、その遺伝子同定は難航しているが、Yamauchiは家族例は17q25に遺伝子座があると推定している⁸⁾。Inoueら⁹⁾は6番のD6S441が、特発性ウィリ

表1 モヤモヤ現象を合併する先天性疾患と推定遺伝子座 (循環器症状合併)

Allagille症候群	・ 20p12	Jagged 遺伝子 (JAG1) の変異
Williams症候群	・ 7q11.23	elastin 遺伝子の半接合体
Noonan症候群	・ 12q24	因子 XI:C, XII:C, XIII:C 部分欠損 血小板減少症
Marfan症候群	・ 15q21.1	FBN1 (fibrillin-1) の変異
先天性心疾患	・ ? 22q11	
骨形成不全症	・ 17q21.31-q22, 7q22.1	collagen I, α -1 gene の変異

表2 モヤモヤ現象を合併する先天性疾患と推定遺伝子座 (神経の異常合併)

先天性疾患	遺伝子座	病態関連物質
神経線維腫症-1	17q11.(偽遺伝子: 2q21, 14q11, 22q11)	neurofibromin の異常
結節性硬化症 2.1	16p13.3, 9q34	tuberin の変異, hamartin の変異
伊藤白斑	? 15q-q13; ? 9q33-qter	染色体モザイクに因る
色素失調症	Xp11.21-cen	
MOPD	1q21-q24?	
Hirschsprung病	10q11.2;13q22;22q12-q23	エンドセリンB受容体の変異?
糖尿病 1a	17q21	
Prader-Willi症候群	15q11	
Wilms腫瘍	11p13;11p15.5;16q;17q12-q21	

表3 モヤモヤ現象を合併する先天性疾患と推定遺伝子座 (赤血球の異常合併)

先天性疾患	遺伝子座	関連物質
一次性 oxalosis	2q36-q37;9q34-q36	Peroxisomal alanine:glyoxylate aminotransferase 欠損症
鎌状赤血球症	11p15.5	
Fanconi 貧血	3p26-p22;9q22.3;16q24.3	
球状赤血球症	1q21;8p11.2;14q22-q23.2;15q15 (Jap)	溶血発作、貧血性低酸素?
Pyruvate Kinase 欠損症	1q21	溶血性貧血、 正球性正色素性貧血

ス動脈輪閉塞症に連鎖していると推測している。一方、先天性疾患で、モヤモヤ症候群を呈するものは神経線維腫症1型³⁾、Down症候群¹⁰⁾をはじめとして多数あるが^{11) 2)}、その症候については必ずしも知識が普及していない。本研究班において、我々は、特発性ウィリス動脈輪閉塞症の遺伝的背景を探る事、及び特発性ウィリス動脈輪閉塞症の診断ガイドラインに役立てることを目的とし、モヤモヤ症候群を呈

ス動脈輪閉塞症に連鎖していると推測している。一方、先天性疾患で、モヤモヤ症候群を呈するものは神経線維腫症1型³⁾、Down症候群¹⁰⁾をはじめとして多数あるが^{11) 2)}、その症候については必ずしも知識が普及していない。本研究班において、我々は、特発性ウィリス動脈輪閉塞症の遺伝的背景を探る事、及び特発性ウィリス動脈輪閉塞症の診断ガイドラインに役立てることを目的とし、モヤモヤ症候群を呈

¹東京女子医大小児科、²同神経放射線科、³慶應大学小児科、⁴那須中央病院放射線科

Key Words : モヤモヤ症候群、先天奇形症候群、特発性ウィリス動脈輪閉塞症

表4 モヤモヤ現象をきたす先天奇形症候群

	WILLIAMS症候群	Noonan症候	MARFAN 症候群	PK 欠損症
身体発育	子宮内発育不全	低身長(生後) 乳児期発育不良	高身長(長管) 骨過成長)	
頭頸部	内側眉毛の広がり 平らな中顔面 腫れぼったい眼窩部 内眼角贅皮 長い人中 厚い口唇 鞍鼻 星状の虹彩 前向き鼻孔 部分性無歯症 矮小歯 しわがれ声 (声帯麻痺)	三角形の顔 耳介低位 神経性難聴 眼瞼下垂 両眼解離 瞼裂斜下 内眼角贅皮 近視 青緑の虹彩 深く溝の入った人中 高口蓋 小顎 不整咬合 頬袋部低位 翼状頰 水囊胞	長頭 細長い顔 眼球陥没 水晶体転位症 近視 眼球軸長延長 扁平角膜 網膜剥離 虹彩低形成 早期緑内障 早期白内障 瞼裂斜下 高口蓋 狭口蓋 小顎症 下顎後退 白歯低形成 混んだ歯 大動脈根拡張 大動脈弁逆流 僧帽弁逆流 上行大動脈瘤 大動脈解離 肺動脈拡張 Pulmonary blebs 二尖弁逸脱 僧帽弁輪早期石灰化	内頸動脈血栓症
循環器	大動脈弁狭窄 大動脈弁狭窄 心室中隔欠損 心房中隔欠損 肺動脈弁狭窄 冠動脈狭窄 僧帽弁逆流 [Teeth] 僧帽弁逸脱症 2尖弁大動脈弁 木杓性肺動脈狭窄 腎動脈狭窄	先天性心疾患 中隔欠損 肺動脈狭窄 動脈管閉存症		
胸部・呼吸		錠状の胸 鳩胸(上部) 漏斗胸(下部)	気胸 肺気腫	
腹部	憩室症 慢性便秘 鼠径ヘルニア 尿道狭窄 反復性尿路感染 膀胱憩室 膀胱尿管逆流 小腎 骨盤内腎 腎結石 腎不全		ヘルニア	脾腫 胆石症 胆囊炎
泌尿生殖器		性腺発育不全(時に) 停留嚢丸・不妊		
内分泌				
骨格	漏斗胸 外反母指 関節拘縮	椎骨異常 内反肘 彎指 短指症 凹い指先	側彎 後側彎 胸椎前彎 脊椎滑り症 鳩胸・漏斗胸 胸郭左右非対称 蜘蛛指 関節過可動性 早期関節炎 皮膚線条	
皮膚・髪・爪	爪低形成	リンパ浮腫 ウールのような縮れた頭髮		黄疸
神経	知的障害 視覚認知障害 注意欠陥障害 音に敏感 社交性 比較的良好な 言語機能	構音障害 知的障害(25%)		
血液		無巨核球性血小板減少症 Von Willebrand 病 出血傾向		溶血性貧血 正球性貧血 正色素性貧血 持続性血小板増加
新生物		悪性神経鞘腫		
検査値異常	高カルシウム血症	XI:C、XII:C、XIII:C 因子の部分 血小板減少		正常浸透圧脆弱性
その他	elastin 遺伝子 高血圧 高血圧 常優(孤発)		FBN1の変異 Autosomal dominant 新突然変異	常劣

一次性oxalosis	骨形成不全症I型	MOPD II	結節性硬化症 2.1	PWS
視神経ニューロパチー	ほぼ正常の身長 青色強膜 成人期の進行性 伝音・感音性難聴 耳硬化症 正常な歯	小人症、 低出生体重児 小頭 大きな眼 嘴のような鼻 細い顔 下顎後退	両肉線維腫 穴のあるエナメル質 舌下線維腫 網膜星状細胞腫 顔血管線維腫	出生時正常身長 乳児期発育不良 乳児期早期の身長伸びの減速 小児期伸び安定 思春期伸び悩み 中心性肥満 長頭 両側頭頰狭小化 アーモンド様眼 内斜視 近視・遠視 瞼裂斜上 薄い上唇唇 小さな口 口角下垂 粘調な唾液 齲歯
心刺激伝導障害 末梢循環不全 動脈瘤 動脈閉塞 Raynaud 現象 壊疽	僧帽弁逸脱症 大動脈拡張		WPW 横紋筋腫	
腎不全 腎結石			リンパ管筋腫症 腎囊胞 思春期早発症	低換気 低酸素 食行動の問題 嘔吐しにくさ 性腺発育不全 小陰萎
病的骨折	Wormian 骨 両側面扁平椎骨 大腿骨彎曲 軽度関節過可動性 多発骨折 思春期以後減少、 更老年期増加 変形せず治癒	高位狹骨盤 内反股 不均等に短い前腕と下肢 短中指短縮症 短中指節症	甲状腺機能低下 指節骨囊腫	停留嚢丸・不妊 陰囊低形成 小陰唇低形成 陰核低形成 希発月経 高インスリン血症 低ゴナドトロピン 骨粗鬆症 骨減少症 合柱個骨・後c 先細りの細い 手（尺側が真 直ぐ）小さな手 彎指 合指
網状皮斑 先端青色症	薄い皮膚 傷つき易さ		葉状白斑 Shagreen 斑 皮下結節 Cafe-au-lait 斑 けいれん(点頭てんかん) 知的障害 頭蓋内石灰化	白い肌 日光過敏 色素の薄い髪 前頭部毛髪上向 知的障害 学習障害 構語障害 けいれん 運動協調障害 問題行動（過食） 睡眠障害 痛みに鈍感 新生児期低緊張 哺乳・嚥下反射 消失
間歇性跛行		小頭 知的障害		
Peroxisomal aminotransferase欠損症 Glycolicaciduria 小児期、若年成人死亡 常優	collagen Iの変異 常優 常優	大腿骨遠位骨幹端のV状拡大 三角形の大腿骨遠位骨端 1q21-q25? 常劣	心横紋筋腫 多発性腎血管筋脂肪腫 巨大星状細胞腫 腎癌 脳室上衣腫 新突然変異 tuberin の変異 常優	微小欠失15q11 成長ホルモン欠損 孤発

する先天奇形症候群を検討してきた。具体的には、本症とHirschsprung病合併例に於けるエンドセリン受容体遺伝子の検討^{13) 24)}、モヤモヤ症候群を呈する神経線維腫症1型の検討を行い、さらに、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Williams症候群12例²¹⁾、22q11.2欠失症候群10例でMRAを検討し、Williams症候群1例でモヤモヤ現象を、22q11.2欠失症候群3例でウィリス動脈輪の異常と内頸動脈の先天性欠損を認め報告してきた²⁵⁾。今回われわれは、Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism II型でモヤモヤ現象を呈した一例を経験したので報告し、モヤモヤ現象をきたす先天奇形症候群、先天性疾患を文献展望し、それらの遺伝子座及び各症候群、疾患の共通点を明確化した。

2. 対象と方法

モヤモヤ現象をきたす先天奇形症候群、先天性疾患を文献展望し、それらの遺伝子座及び各症候群、疾患の共通点を明確化した。

モヤモヤ現象を認めたmicrocephalic osteodysplastic primordial dwarfism II型の1例では、17q11.2にある神経線維腫症1 (NF-1) の遺伝子の3'、5'側の208kbから成るNF-1遺伝子のdistal側とNF-1遺伝子のexon4と5をcoverするDNA fragment用いて微小欠失の有無を見るためにFISHを実施した。

3. 結果

1) 症例：8歳の男児。家族歴は特記すべきことなし。著明な出生前、出生後の成長障害を認めた。40週1,470gで出生し、身長-6SD以下、体重-4SD以下、頭囲-8SD以下であった。鳥の嘴状の大きな鼻、瞼裂斜下、耳介低位、小顎症を伴う頭蓋顔面異形症を呈した。進行性の内反股、長管骨の骨幹端の杯形成、短小中指節骨など骨のレントゲン所見から、1歳時に、microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism II型と診断された。また多発性のcafe-au-lait斑を指摘されている。4歳時に左半身不全麻痺と半身けいれんを発症している。精査により頭部MRIでは、両側大脳皮質特に右側の中大脳動脈の領域の萎縮、両側基底核にflow voidを認め、MRAで前・中大脳動脈の狭窄とモヤモヤ血管を認めた。17q11.2にある神経線維腫症1 (NF-1) のDNA

fragment用いたFISHでは欠失は認められなかった²⁷⁾。

2) 文献展望

Echenneらは、モヤモヤ現象を伊藤白斑、NF-1、結節性硬化症、色素失調症で報告している。われわれは、Down症候群、NF-1におけるモヤモヤ現象を過去に展望し、臨床的に発病年齢、症候などは特発性ウィリス動脈輪閉塞症と酷似していることを報告してきた。過去に、報告されたモヤモヤ現象をきたす先天奇形症候群、先天性疾患につき、共通点を探ると、Gadothらは、Amishの家系で、モヤモヤ現象を合併したpyruvate kinase欠損症を認めており、その閉ざされた集団の影響も考慮しているが、基礎に貧血・血液凝固関連(表1)、心血管(表2)また結合織の異常(骨系統疾患を含め)、神経系(表3)の異常があげられた。また各群における他の徴候をまとめると表4に示すごとくであった。

4. 考案

医学が専門分化したため、多彩な症状を呈する先天奇形症候群は同定が困難である。また、我々が経験したモヤモヤ現象を呈したWilliam症候群、NF-1の例では、共に脳外科的処置が有用であった。小児科・あるいは小児遺伝の立場からの情報がモヤモヤ病の治療に当たる脳神経外科医にも行き渡ることが重要である。モヤモヤ現象を思わせる症候を認めた際には、先天性心疾患、血液凝固系異常、結合織の異常に関連する関節の過伸展性の有無、発達の遅れ、変質徴候などに留意し、基礎疾患の有無を検討する必要があると思われた。それにより患児の診療が円滑に包括的に行われる。また逆にモヤモヤ現象とはなじみの少ない小児科医、小児遺伝科医が先天奇形症候群の療育に当たり、モヤモヤ現象を念頭に置き適切な処置ができるような啓蒙も重要である。特発性ウィリス動脈輪閉塞症と同様に難病であるモヤモヤ現象をきたす先天奇形症候群の情報を脳外科医に提供するガイドラインを作成し、先天奇形症候群の療育に当たる小児科医にその情報を提供する事は重要である。

5. 結語

多発性のcafe-au-lait斑を呈するmicrocephalic osteodysplastic primordial dwarfism II型でモヤモヤ現象を合併した例を報告した。異常モヤモヤ

現象をきたす先天奇形症候群、先天性疾患について検討し、それらの臨床症状と提唱されている遺伝子座の啓蒙ガイドライン作成を試みた。これら先天性症候群、疾患では基礎に、貧血・血液凝固関連、心血管、神経系の異常という共通点を認めた。

[文 献]

- 1) Kitahara T, Ariga N, Yamaura A, Makino H, Maki Y: Familial occurrence of moyamoya disease: report of three Japanese families. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 42: 208-214, 1979.
- 2) 川井未加子: ウィリス動脈輪閉塞症の臨床遺伝学的研究. *東女医大誌*55(5):427-441, 1985
- 3) 金井信子: ウィリス動脈輪閉塞症 (モヤモヤ病) の臨床遺伝学的研究. *東女医大誌*62(11): 1227-1258, 1992
- 4) 金井信子、大澤真木子、福山幸夫: ウィリス動脈輪閉塞症の臨床遺伝学的研究. *日児誌*96(8): 1876-1883, 1992
- 5) Gadoth N, Hirsch M: Primary and acquired forms of moyamoya syndrome: a review and three case reports. *Israel J Med Sci* 16: 370-377, 1980.
- 6) Aoyagi M, Ogami K, Matsushima Y, Shikata M, Yamamoto M, Yamamoto K: Human leukocyte antigen in patients with moyamoya disease. *Stroke* 26: 415-417, 1995.
- 7) Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T: Mapping of familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet* 64: 533-537, 1999.
- 8) 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* 31(4): 930-5, 2000
- 9) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M: Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* 15(3): 179-82, 2000
- 10) Fukuyama Y, Oswa M, Kanai N: Moyamoya disease (syndrome) and the Down syndrome. *Brain Dev* 14: 254-256, 1992
- 11) 岡村達也、山本光夫、太田桂二、松岡 隆、高橋 勝、魚住 徹: 骨形成不全症に合併した破裂脳動脈瘤および椎骨動脈窓形成の1例。 *脳神経外科*23(5):451-5, 1995
- 12) Echenne, B. P, Leboucq, N, Humbertclaude V: Ito hypomelanosis and moyamoya disease. *Pediatr Neurol* 13: 169-171, 1995.
- 13) 岩松雅子、大澤真木子、石井かやの、今泉千津子、岩松利至、田上昭人、辻本豪三、名取良弘、松島俊夫、池崎清信. Hirschsprung病に合併したウィリス動脈輪閉塞症患者におけるエンドセリンB受容体遺伝子の解析. *東女医大雑誌* 69(2・3): 112-117, 1999
- 14) Woolfenden AR, Albers GW, Steinberg GK, Hahn JS, Johnston DC, Farrell K: Moyamoya syndrome in children with Alagille syndrome: additional evidence of a vasculopathy. *Pediatrics*. 103(2):505-8, 1999
- 15) Terada T, Yokote H, Tsura M, Nakai K, Ohshima A, Itakura T: Marfan syndrome associated with moyamoya phenomenon and aortic dissection. *Acta Neurochir* 141(6): 663-5, 1999.
- 16) Tang KT, Yang W, Wong J, Lee KY: Noonan syndrome associated with moyamoya disease: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*. 40(4):274-6, 1999
- 17) Escamilla F, Espigares A, Hervas R, Fernandez MD, Vela R, Garcia T : Fibromuscular dysplasia with moyamoya phenomenon in a patient with Alport's syndrome. A type IV collagen disorder. *Rev Neurol* 30(8):736-40, 2000
- 18) Tsuruta D, Fukai K, Seto M, Fujitani K, Shindo K, Hamada T, Ishii M : Phakomatosis pigmentovascularis type IIIb associated with moyamoya disease. *Pediatr Dermatol* 16(1): 35-8, 1999
- 19) Tokuc G, Minareci O, Yavuzer D, Kilickap C, Gokyayla N: Moya Moya syndrome in a child with hyperphosphatasia. *Pediatr Int*