

- 41(4):399-402, 1999
- 20) Tokunaga Y, Ohga S, Suita S, Matsushima T, Hara T: Moyamoya syndrome with spherocytosis: effect of splenectomy on strokes. *Pediatr Neurol*. 25(1):75-7, 2001
- 21) Schmugge M, Frischknecht H, Yonekawa Y, Baumgartner RW, Boltshauser E, Humbert J: Stroke in hemoglobin (SD) sickle cell disease with moyamoya: successful hydroxyurea treatment after cerebrovascular bypass surgery. *Blood* 97(7):2165-7, 2001
- 22) Kato K, Tomura N, Takahashi S, Hirano H, Watarai J, Sawaishi Y, Takada G: A case of moyamoya-like vessels combined with brain anomaly. *Radiat Med* 17(5):373-7, 1999
- 23) 楠原智彦、綾部光芳、日野英忠、他、両側中大脳動脈閉塞にモヤモヤ現象を伴ったPrader-Willi症候群の1例。 *臨床神経学*36(6):770-773, 1996
- 24) 岩松雅子、田上昭人、辻本豪三、大澤真木子: Hirschsprung病患者由来培養リンパ球において検出された新規エンドリンB受容体スプライス変異の解析。 *東女医大雑誌*; 69(2・3): 95-105, 1999
- 25) Sunahara M, Muto A, Osawa M, Matsuoka R, Kusakabe K, Tachikawa E, Fukuyo N, Ono Y: A study on cerebrovascular system in cases with Williams syndrome: special reference of a case complicated by moyamoya syndrome. *Pediatr Neurol* (投稿中)
- 26) Sunahara M, Osawa M, Muto A, Matsuoka R, Kusakabe K, Ono Y: Cerebrovascular abnormalities in patients with 22q11 deletion syndrome. *Pediatr Neurol* (投稿中)
- 27) Nishimura G, et al. Micropcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II with cafe au-lait spots and moyamoya disease. *Am J Med Genet* (in press)

## ABSTRACT

### **A study on congenital malformation syndrome associated with Moyamoya syndrome.**

Makiko Osawa<sup>1</sup>, Mariko Sunahara<sup>1</sup>, Mari Matsuo<sup>1</sup>, Cizuko Imaizumi<sup>1</sup>,  
Tomoichi Imaizumi<sup>1</sup>, Yuko Ono<sup>2</sup>, Seiji Satou<sup>3</sup>, Yasunobu Hasegawa<sup>3</sup>, Genn Nishimura<sup>1</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, and Department of Neuroradiology<sup>2</sup>, Tokyo Women's Medical University  
Department of Pediatrics, Keio University<sup>3</sup>, Department of Radiology, Nasu Central Hospital<sup>1</sup>

To elucidate the pathogenesis of Moyamoya disease, the relationship between congenital malformation syndromes and Moyamoya syndrome was reviewed. Congenital malformation syndromes related with Moyamoya phenomenon have been grossly divided into three groups with common features of 1) congenital heart defect or abnormality of connective tissue, 2) anemia or coagulation abnormalities and 3) nervous system involvement. It is necessary to propagate the information of association of these congenital syndromes and moyamoya phenomenon.

# 類もやもや病の臨床像と遺伝子異常（病態解析）

池崎清信、伊野波論、天野敏之

## 研究要旨

類もやもや病は、脳血管狭窄性病変を有し、側副血行路形成という点ではもやもや病と類似であるが、基礎疾患を有し、より若年で発症し、狭窄性病変は頭蓋外血管にも認められ、より末梢高位の側副血行路 (vault moyamoya) が目立つ点で、もやもや病とは異なる疾患群として区別されている。

今までに家族性もやもや病に関する遺伝子異常の解析は成果をみているが、孤発性もやもや病の遺伝子異常については対象が膨大であるためなかなか進んでいない。もやもや病の発病に關与していると思われる遺伝子が、類もやもや病基礎疾患の原因遺伝子近傍に存在しており、遺伝学的に狭窄性脳血管病変の形成に何らかの關連があることが示唆される。類もやもや病基礎疾患において、もやもや病類似の脳血管病変を呈している群と、そうでない群の遺伝子を比較することは、もやもや病の責任遺伝子の解明を進める上で一助になると考えられた。

## I. 研究目的

様々な基礎疾患を有し、もやもや病と類似の脳血管病変を呈する疾患群は類もやもや病と呼ばれている。背景にある基礎疾患によって先天性と後天性に分類される<sup>(1)</sup>。両者の臨床像における相違点を検討することは、病態の違いを認識する上で重要であると思われる。また、現在までに明らかになっている両者の遺伝子異常について検討し、類もやもや病基礎疾患と家族性もやもや病の責任遺伝子の關連を調べ、もやもや病の責任遺伝子解明に利用できないかについて考察した。

## II. 研究方法

類もやもや病として、脳血管撮影所見の確認可能な自研例と報告例を元に、臨床像・画

像上の特徴をもやもや病と比較した。

また、遺伝性疾患を基礎とする類もやもや病の責任遺伝子を検索し、家族性もやもや病の責任遺伝子座近傍の血管病変關連遺伝子の存在を、染色体上で検討した。

## III. 研究結果

類もやもや病の報告

本邦と海外で報告されている類もやもや病の基礎疾患を表1に示した。報告症例では、遺伝疾患として Neurofibromatosis type 1、Down

表 1

Quasi-moyamoya disease	
<b>Congenital disorders</b>	<b>Unclassified disorders</b>
<b>Hematological prothrombotic disorders</b>	<b>Vascular abnormality</b>
Aplastic anemia	Cerebral aneurysm
Fanconi's anemia	Arteriovenous malformation
Sickle cell anemia	<b>Acquired Disorders</b>
Thalassemia	<b>Neoplasms</b>
Protein C deficiency	Parasellar tumors
Protein S deficiency	<b>Infectious disease</b>
Plasminogen deficiency	Leptospirosis
Thrombotic thrombocytopenic purpura	Tuberculosis
Lupus anticoagulants	<b>Vascular disorders</b>
Other autoimmune disease	Atherosclerotic disease
<b>Congenital anomalies</b>	Renovascular hypertension
Apert's syndrome	<b>Others</b>
Marfan syndrome	Cranial trauma
Coarctation of aorta	Cranial irradiation
Fibromuscular dysplasia	
<b>Metabolic disease</b>	
Hyperlipoproteinemia (type2A)	
Glycogen storage disease	
Lipohyalinosis	
Hyperthyroidism	
NADH-CoQ reductase activity	
Homocystinuria	
<b>Others</b>	
Down syndrome	
Neurofibromatosis type 1	
Turner's syndrome	
Hirschsprung disease	
Wilms' tumor	
Coarctation of aorta	
Fibromuscular dysplasia	
Polycystic kidney	

syndrome、sickle cell anemia等、後天性疾患として脳腫瘍に対する放射線照射が多く認められた。以下、頻度の高い3疾患について類もやもや病ともやもや病の相違について検討した。

### 類もやもや病ともやもや病の相違

#### 1) ダウン症候群

ダウン症児の脳血管障害は、心血管系異常からの2次的脳塞栓や細菌感染に起因する血管炎が殆どであり、これらの原因が明らかなもやもや現象は後天性と考えられる。しかし、明らかな原因なしに併発するもやもや現象は、遺伝学的により関連が深いと考えられる。脳主幹動脈の狭窄性病変ともやもや血管が認められた30の報告例について臨床症状、画像所見についての検討では、10歳以下発症率を比較すると、もやもや病の48%に対し、ダウン症では87%で発症が早く、さらに5歳以下の小児におけるもやもや病発症率と比較すると、ダウン症におけるもやもや現象発症率は、約30倍高いことが判った。性差、臨床症状には明らかな相違は認められなかった。脳血管所見では、ダウン症における椎骨脳底動脈の狭窄病変合併が25%、片側病変が30%と、もやもや病の3%、20%と比較して高頻度に認められた。また、中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈遠位部、頭蓋外内頸動脈・椎骨動脈にも狭窄性病変が認められた。

#### 2) Neurofibromatosis type 1 (NF-1)

NF-1の血管障害は、比較的大きな動脈の狭窄性、出血性病変が多い。脳腫瘍の合併により放射線照射を受けた症例を除外した31の報告例について検討した。臨床像は、もやもや病と大きな差は認められないが、画像所見ではダウン症候群と同様に片側病変が35%と多く、中大脳動脈近位部の狭窄だけでなく末梢部の狭窄を含む症例があった。

#### 3) 放射線照射後

放射線照射が様々な血管障害を呈することが知られているが、多くは閉塞性病変である。もやもや病類似の血管異常を呈した

症例のほとんどがトルコ鞍近傍の脳腫瘍に対し放射線照射が行われていた。照射線量は10Gyから105Gyの幅で報告があり、平均52Gy照射されている。また、85%が治療後8年以内に発症していた。症状は18歳以下77%、4歳以下49%、1歳以下18%と低年齢で発症する傾向が見られた。脳血管写上の特徴は、側副血行として硬膜側からの血流供給が目立ち、全体で50%、若年者で62%にtransdural anastomosisが見られた。臨床上も、病理所見からも、もやもや病と放射線誘発もやもや現象を区別するのは、困難な場合が多く認められた。

### 家族性もやもや病関連遺伝子と類もやもや病基礎疾患

類もやもや病の基礎疾患の中で責任遺伝子が明らかな疾患を表2に示した。家族性もやもや病との連鎖が見られる領域は、3p24.2-p26<sup>(1)</sup>、6<sup>(2,3)</sup>、17q25<sup>(4)</sup>であることが報告されているが、その近傍に類もやもや病の基礎疾患の責任遺伝子が存在しているものがある。主なものを挙げると、3番染色体上にFanconi's anemia、von Hippel-Lindau syndrome、Marfan syndrome 2、6番染色体上にFanconi's anemia、17番染色体上にNeurofibromatosis type 1、Ehlers-Danlos type VIIA1、Glycogen storage disease 1a、Wilms' tumorが存在する。もやもや病と類もやもや病では臨床像、画像所見に違いが認められるが、発病に関与していると思われる遺伝子が近傍に存在しており、遺伝学的に何らかの関連がある

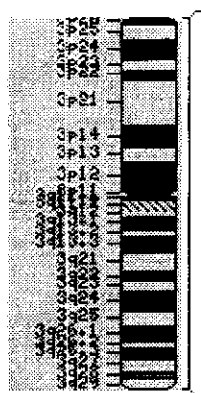
表2

Congenital disorders with angiographic similarity to moyamoya disease

Congenital disorders	Responsible gene
Down syndrome	21q22.3
Neurofibromatosis type 1	17q11.2
Ehlers-Danlos type VIIA1	17q21.31
Fanconi's anemia	3p26-p22, 9q22.3, 16q24.3, 3pter-p24.29
Tuberous sclerosis	9
Hirschsprung disease	10q11.2, 13q22, 22q12-q23
Glycogen storage disease 1a	17q21
Wilms' tumor	11p13, 11p15.5, 16q, 17q14-q21
Spherocytosis	1q21, 8p11.2, 14q22-q23.2, 15q15
Turner's syndrome	Xq13.1
Marfan syndrome 2	3p25-p24.2
Hippel-Lindau syndrome	3p26-p25
Sickle cell anemia	11p15.5

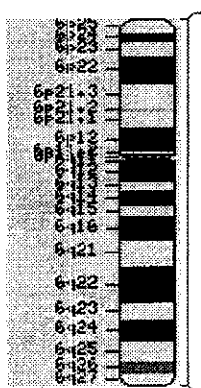
From Ikezaki and Loftus<sup>(1)</sup>

### Chromosome 3



- 3p26-25; von Hippel-Lindau disease
- 3p26-22; Fanconi' s anemia
- 3p24.2-26; moyamoya disease**
- 3p25-24.2; Marfan syndrome
- 3p21.1; collagen type VII alpha1

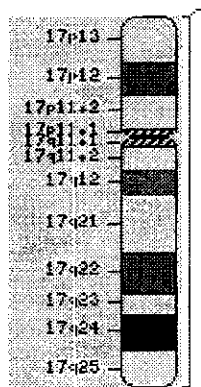
### Chromosome 6



- 6p25.3-p24.3; Factor XIII A deficiency
- 6pter-p22.3; mitogen-activated protein kinase13
- 6p21.3; SLE, Takayasu' s arteritis
- 6p21-22; Fanconi' s anemia

**6q25.2; moyamoya disease (D6S441)**

### Chromosome 17



- 17q11.2; Neurofibromatosis type 1
- 17q12-21; Wilms' tumor
- 17q21.31; Glycogen storage disease 1a
- 17q22; Ehlers-Danlos type VIIA1
- 17q23-q24; mitogen-activated protein kinase
- 17q25; moyamoya disease**
- 17q25; NMDA receptor (glutamate receptor)

図1 Localization of responsible genes for familial moyamoya disease and quasi-moyamoya diseases on chromosome 3, 6, and 17

ことが示唆される。孤発性もやもや病の遺伝子解明には検索範囲が膨大であるため困難だが、図1に示した類もやもや病の基礎疾患で明らかになっている責任遺伝子を利用して検索範囲を絞り込み、もやもや病について調べることにより効率的に関連する遺伝子を同定することができる可能性がある。

例えば、ダウン症の患者で脳血管狭窄病変を併

発している類もやもや病の患者と併発していないダウン症の患者について遺伝子異常を調べ、脳血管狭窄病変を併発しているダウン症に高く発現している遺伝子異常を選択し、この遺伝子異常をもやもや病で調べることにより、もやもや病遺伝子異常の検索範囲の絞り込みが可能である。また、別の検索範囲の限定方法として、ダウン症、NF-1などの類もやもや病基礎疾患について、家族性もやもや病の責任遺伝子である3p24.2-p26、6、17q25の発現を調べ、これら遺伝子異常の有無により脳血管狭窄病変を合併しているかどうかについて検討するのも一助であろう。

### IV. 結 論

ダウン症候群、NF-1、放射線照射後脳血管狭窄について症例報告と自験例を検討した結果、もやもや病確信例と比較して、1) 発症年齢が低く、2) 脳血管撮影上、遠位部や頭蓋外まで狭窄性病変が広がる傾向にあり、3) 椎骨脳底動脈系の病変合併率が高い特徴が認められた。

類もやもや病の基礎疾患のなかでも脳血管狭窄を発症する症例、発症しない症例があることより、その病態の違いを利用した遺伝子検索方法で効率よくもやもや病の遺伝子異常を究明できる可能性が示され、もやもや病の遺伝子・病態解明に類もやもや病を含めた血液データバンクの設立が必要であると考えられる。

### 文 献

- 1) Ikezaki K, Loftus CM: Quasi-moyamoya disease: Definition, classification, and therapy. Moyamoya Disease (Ikezaki K, Loftus CM, eds), Chapter 4 (2001), AANS, Rolling Meadows, Illinois, pp232-41
- 2) Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T: Mapping of a familial

- moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet* 64:533-537, 1999
- 3) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Ono T, Kamikawaji K, Matsushima T, Fukui M: DNA typing of HLA in the patients with moyamoya disease. *Jpn J Human Genet* 42:507-515, 1997
- 4) Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M: Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* 15:179-182, 2000
- 5) 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* 31:930-935, 2000

## ABSTRACT

### **Clinical and Genetic Characteristics of Quasi-moyamoya Disease**

Kiyonobu Ikezaki, Satoshi Inoha, Toshiyuki Amano

Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Quasi-moyamoya disease accompanies known background disease that may cause similar angiographic features as moyamoya disease. First, we compared clinical features based on reported cases including ours between moyamoya disease and Quasi-moyamoya, i. e., Down syndrome, neurofibromatosis type 1, and irradiation. Following differences were observed in Quasi-moyamoya, 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 responsible genetic loci in familial moyamoya disease had been found on chromosome 3, 6, and 17. The abnormal genetic loci regarding several Quasi-moyamoya diseases were also identified on the same chromosome. Gene subtraction study in Quasi-moyamoya disease might be important between cases with or without moyamoya phenomenon. Comparing these loci with nearby genes responsible for vasculopathy, it might be possible to find out responsible gene for moyamoya phenomenon. It appeared to be important to establish the blood bank of Quasi-moyamoya.

# モヤモヤ病患者遺伝子におけるCAGリピート伸長の検討

近藤健男、池田秀敏、吉本高志

## 1. はじめに

Trinucleotide repeat diseaseは特殊な3塩基の繰り返し配列が異常に伸長することが病因となる遺伝病の総称で、近年様々な病態にその関与が指摘されている。特にCAGリピートの伸長はハンチントン病や遺伝性の脊髄小脳変性症の原因として、この5~8年の間、様々な検討が行われている。CAGリピートの特徴は、この塩基配列はタンパク質の最終産物としてグルタミンをコードしているため、CAGリピートの伸長は、タンパクの最終産物にpolyglutamineを形成することになる。このpolyglutamineが神経細胞核内封入体の形成に関与して、神経細胞に特異的な変性を起こすが、それ以外にも例えば、SCDの12型ではCAGのリピート伸長はイントロン領域に存在し、polyglutamineの形成なしに遺伝的異常が起こるとされており、その病態、病因については未だ不明な点が多い。

これらCAGリピート病の臨床上的特徴として、リピートの伸長に関して不安定性が認められること、特に世代を経るごとにCAGリピートが伸長し、それに伴い、症状の重症化や低年齢化が起こるclinical anticipationがあげられる。モヤモヤ病においてもこのclinical anticipationはしばしば認められる現象で、今回、このCAGリピートが家族性モヤモヤ病の遺伝に影響しているかを検討した。

## 2. 対象と方法

家族性モヤモヤ病4家系27名(モヤモヤ病発症者12名、非発症者15名)と、孤発性モヤモヤ病患者24名の血液から採取したgenomic DNAを用いCAGリピート伸長の有無を検討した。CAGリピート伸長の検討は1993年に報告されたrepeat expansion detection method (RED法)にて行った。本方法の概略であるが、CAGの相補的配列であるCTG配列が12回繰り返された36塩基のoligonucleotideを

プライマーとして使用し、これをPCRと同様の手法でgenomic DNAとanilingさせ、その後DNA ligaseを作用させるとCAGリピートの伸長したサンプルでは、それに応じた長さのプライマー重合体が得られる。このプライマー重合体を電気泳動し、radioisotopeもしくはGeneScan analyserの蛍光による泳動度の測定からCAGリピートの伸長を検出する。本方法でCAGリピートの伸長の検討を行うに先立って、健常人でもCAGリピートの伸長が報告されているERDA1およびCAG18におけるCAGリピートの伸長がないことをPCRにて確認した検体のみを今回の検討に使用した。今回の検討では36リピート以上のCAGリピートを有意なCAGリピートの伸長とした。

## 3. 結果

家族性モヤモヤ病においては、4家系中2家系の5名にCAGリピートの伸長を認めたのに対し、孤発性モヤモヤ病患者ではCAGリピート伸長者は認められなかった(表1)。統計学的にはカイ二乗検定でP value 0.0789と有意ではなかったが、CAGリピートの伸長は家族性モヤモヤ病に多く認められ

表1

CAG repeat expansion	(+)	(-)
familial cases	5	22
idiopathic cases	0	24

$\chi^2$  test, p = 0.0789

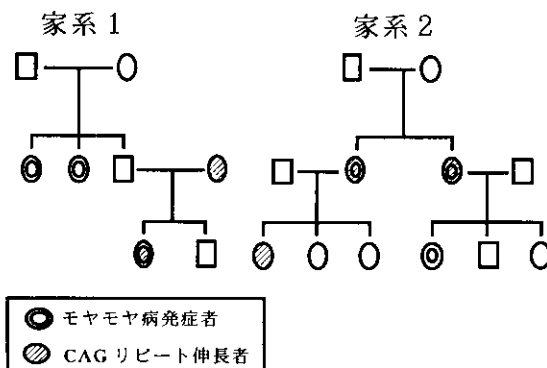


図1

東北大学大学院神経外科学分野

key words : モヤモヤ病、遺伝、CAGリピート

る傾向にあった（表1）。家族性モヤモヤ病におけるCAGリピート伸長者を認めた2家系の家系図を図1に示す。CAGリピート伸長者は5例全例とも女性であったが、モヤモヤ病の発症との因果関係は認められなかった（図1）。

#### 4. 考 察

今回の検討で家族性モヤモヤ病家系に5例のCAGリピート伸長者を認めた。孤発性モヤモヤ病患者との統計学的検討では有意差を認めなかったものの、CAGリピートの伸長はモヤモヤ病の遺伝的

背景になんらかの関与をしている可能性が示唆された。さらに、CAGリピート伸長者の検討ではモヤモヤ病の発症と因果関係が認められなかったことから、モヤモヤ病発症の直接的な因子となっている可能性は低いと考えられるが、CAGリピート伸長者が全例女性であったということから、やはりモヤモヤ病の遺伝的背景としてなんらかの要因を持っているものと示唆された。今後、CAGリピート伸長の部位の特定などを行い、モヤモヤ病遺伝的背景との検討が重要であると考えられる。

## ABSTRACT

### CAG repeat expansion in familial moyamoya disease

Takeo Kondo, Hidetoshi Ikeda, Takashi Yoshimoto

Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

To evaluate CAG repeat expansion in the hereditary factor for moyamoya disease, we examine CAG repeat expansion in familial and idiopathic moyamoya diseases. CAG repeat expansion in genomic DNA from 27 cases of familial cases (12 cases with moyamoya disease, 15 cases without moyamoya disease), and 24 cases of idiopathic cases were screened by repeat expansion detecting method. CAG repeat expansion was found in 5 cases in the familial cases, and none in idiopathic cases. The persons with CAG repeat expansion in familial cases were all females, but no correlation with or without moyamoya disease. These results suggest that CAG repeat expansion may influence the background of hereditary factor for moyamoya disease, but be not the direct factor for the development of moyamoya disease.

**Key Words**: moyamoya disease, hereditary, CAG repeat

# 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

日下 昇、西田あゆみ、勝間田 篤、杉生憲志、中嶋裕之、大本堯史、濱田洋文<sup>1</sup>

## 1. 目 的

血管内皮成長因子（VEGF）は血管新生に関与する蛋白として近年注目されており、下肢の虚血性疾患や心筋梗塞患者に対するVEGF遺伝子導入の治療効果はこれまでに多数報告されている。今回我々はラット慢性脳低灌流モデルに対して間接的血管再建術をおこない、VEGF遺伝子の効果を検証した。

行再建術にVEGF遺伝子投与を併用することにより脳内への側副血行路を増加させ、治療効果が期待できるものと思われた。

## 2. 方 法

雄性ラット（Wistar系）の両側総頸動脈結紮により慢性脳低灌流ラットを作成し、1週間後に間接的血管再建術（Encephalo-myo-synansiosis：EMS）を行った。EMSの際にラットの側頭筋に対しヒトVEGF<sub>165</sub>プラスミド（phVEGF<sub>165</sub>）または生理食塩水の筋肉内投与を行った。2週間後に墨汁染色（動脈内墨汁投与による血管染色）を行い、毛細血管数および血管内腔面積の測定によりVEGF遺伝子の血管新生効果を調べた。

## 3. 結 果

VEGF投与群（n=8）では側頭筋の毛細血管数はコントロール群（n=5）に比べ2.2倍に増加しており（ $451.0 \pm 22.3$  vs.  $208.0 \pm 64.6$  per a field,  $P < .01$ ）、血管面積も VEGF投与群でコントロール群に比べ明らかな増加がみられた（VEGF =  $25835.0 \pm 11239.4$ , control =  $10045.3 \pm 3976.8$ ;  $P < 0.01$ ）。脳内の毛細血管においても血管数は1.5倍に増加しており（VEGF投与群:  $256.0 \pm 78.9$ , control群:  $164.0 \pm 46.7$ ;  $P < 0.05$ ）、血管面積も2倍近くに増加していた（VEGF投与群:  $9887.6 \pm 2309.0$ , control群:  $5518.4 \pm 2173.8$ ;  $P < 0.05$ ）。

## 4. 結 論

今回の実験結果から、慢性脳虚血に対する間接血

---

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>



## ABSTRACT

### **Angiogenic effects of administration of phVEGF<sub>165</sub> combined with indirect vasoreconstructive surgery in a rat chronic cerebral hypoperfusion model**

Noboru Kusaka, Ayumi Nishida, Atsushi Katsumata, Kenji Sugiu,  
Hiroyuki Nakashima, Takashi Ohmoto, Hirofumi Hamada<sup>1</sup>

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School,  
Department of Molecular Medicine, Sapporo Medical University<sup>1</sup>

*Objectives.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a secreted mitogen associated with angiogenesis. In a patient with lower limb ischemia and myocardial infarction, the conceptual basis for therapeutic angiogenesis after plasmid human VEGF (phVEGF) gene transfer has been established previously. In this study, we investigated whether administration of phVEGF combined with indirect vasoreconstructive surgery enhances brain angiogenesis in a rat chronic hypoperfusion model.

*Methods and Results.* Chronic cerebral hypoperfusion was induced by permanent ligation of both common carotid arteries in Male Wister rats. Seven days after the induction of cerebral hypoperfusion, phVEGF<sub>165</sub> (n=19) or saline (n=13) was administered intramuscularly into the temporal muscle after encephalo-myo-synangiosis (EMS). Fourteen days after the administration of phVEGF<sub>165</sub>, capillary density was measured by a quantitative study utilizing computerized image analysis after microvascular perfusion with India ink. The number of the capillaries in temporal muscles in the VEGF-treated group (n=8) was 2.2 times greater than that in the control group (n=5) ( $451.0 \pm 22.3$  versus  $208.0 \pm 64.6$  per a field,  $P < 0.01$ ). Capillaries area in temporal muscles also increased in VEGF-treated group compared with that in control group (VEGF= $25835.0 \pm 11239.4$ , control= $10045.3 \pm 3976.8$ ;  $P < 0.01$ ). Analysis of the capillary density in the brain yielded similar results (the number of the capillaries; VEGF= $256.0 \pm 78.9$ , control= $164.0 \pm 46.7$ ;  $P < 0.05$ , capillaries area; VEGF= $9887.6 \pm 2309.0$ , control= $5518.4 \pm 2173.8$ ;  $P < 0.05$ ).

*Conclusions.* Our results indicate that intramuscular administration of phVEGF<sub>165</sub> after indirect bypass surgery (EMS) may induce therapeutic angiogenesis in a chronic cerebral hypoperfusion model.

# 最新の診断、治療の手引き (2001年)

厚生労働省疾病対策課より難病の診断、治療の手引きを改訂するよう指導があり、2000年度本研究班において、1995年度の診断基準の改訂を基本に書式を変更した。

- I. 概要
- II. 診断
- III. 治療指針
- IV. 臨床調査個人票

## I. 概 要

### 1 概念

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脳血管モヤモヤ病ともいわれる。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。ウィリス動脈輪の狭窄や閉塞による脳虚血が病態の主体であり、若年型では一過性脳虚血発作が、成人型では発達した側副血行路の破綻による頭蓋内出血の割合が増加してくる。

### 2 疫学

本邦及びアジア系民族に多い。全国年間受療患者数(1996年)は約6,000人、人口10万人当たり4.74人である。男女比は1:1.8で女性に多い。患者の約10%にウィリス動脈輪閉塞症の家族歴を認める(1995年全国調査推定)。

### 3 病因

未だに不明であるが、家族発症例では、遺伝的要因の関与が明らかとなってきている。これまで疾患の発症とリンクする染色体は、第3染色体(3P24.2-p26)、第6染色体、第17染色体(17q25)等の報告がなされている。このように複数の染色体の遺伝子産物が相互作用をし、病気の発症と結びついていると考えられるが、その鍵となっている主たる遺伝子座が3pに存在するものと考えられ、現在責任遺伝子を解明すべく研究が進められている。

### 4 症状

症状及び経過については、無症状(偶然発見)のものから、一過性脳虚血発作を呈するもの、脳梗塞・脳出血で発症し固定神経症状を呈するものなど、軽重・多岐にわたっている。

(1) 若年型は一過性脳虚血発作により発症するものが多く、脱力発作(単麻痺、片麻痺、四肢麻痺)、意識障害、感覚異常、不随意運動、痙攣、頭痛などが突発し、短時間で消失する。この



正面像



正面像



側面像

a) 右総頸動脈



側面像

b) 左総頸動脈

図1 脳血管撮影

脳内腫瘍血管の閉塞・狭窄(↑)と、モヤモヤ血管が描出されている

ような虚血発作は、過呼吸時（激しい啼泣など）あるいは何ら誘因なく反復発作的に出現し、ときに病側が左右交代して現れることがある。発作はその後継続して生じる場合と、停止する場合がある。悪化する症例では精神機能障害、知能低下、失語、全盲等に至る場合がある。成人例のように頭蓋内出血をきたすことは稀である。幼児期早期発症例の中には重症で知能予後不良な症例が多いといわれている。

(2) 成人例は脳虚血病態に加えて頭蓋内出血による脳卒中発作（多くは脳室内出血、その他、脳出血、くも膜下出血）での突然発症例の割合が増加し、約半数にみられる。脳卒中の程度、脳障害部位に応じて意識障害、運動麻痺、言語障害、精神症状などを呈する。これらの機能予後は脳卒中の程度に規定され、生命予後はよい。しかし、重症例では発症時急性期に病因死するものもあり、死亡例の大多数は頭蓋内出血例である。頭蓋内出血は本疾患の長期予後悪化因子でもあり、最も重篤な病態である。

## 5 治療

脳梗塞・頭蓋内出血発症時の急性期には、気道確保による動脈血中酸素飽和度の維持、脳圧亢進対策、痙攣抑制、呼吸器及び尿路感染防止などの対症療法を行う。一過性脳虚血発作に対しては、発症時、適度の酸素投与を行い安静を保ち、過呼吸・啼泣を避ける。脳虚血病態に対しては、脳循環代謝を評価した上で、必要に応じた頭蓋外内血行再建術が脳循環代謝の改善、脳虚血発作の予防に有効である。出血発症型に対しての血行再建術の再出血予防効果については研究中である。脳卒中による後遺症に対してはリハビリテーションを行う。

## II. 診 断

表1 ウィリス動脈輪閉塞症の診断基準

- 
- (1) 診断上、脳血管撮影は必須であり、少なくとも次の所見がある。
- ① 頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。
  - ② その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。
  - ③ これらの所見が両側性にある。
- (2) ただし、磁気共鳴画像（MRI）と磁気共鳴血管撮影（MRA）により脳血管撮影における診断基準に照らして、下記のすべての項目を満たしうる場合は通常の脳血管撮影は省いてもよい。「MRI・MRAによる画像診断のための指針」を参照のこと。
- ① MRAで頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。
  - ② MRAで大脳基底核部に異常血管網がみられる。
- (注) MRI上、大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかなflow voidを認める場合、異常血管網と判定してよい。
- ③ ①と②の所見が両側性にある。
- (3) ウィリス動脈輪閉塞症は原因不明の疾患であり、下記の特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外する。
- ① 動脈硬化      ② 自己免疫疾患      ③ 髄膜炎
  - ④ 脳腫瘍      ⑤ ダウン症候群      ⑥ レックリングハウゼン病
  - ⑦ 頭部外傷      ⑧ 頭部放射線照射      ⑨ その他
- (4) 診断の参考となる病理学的所見
- ① 内頸動脈終末部を中心とする動脈の内膜肥厚と、それによる内腔狭窄ないし閉塞が通常両側性に認められる。ときに肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともある。
  - ② 前・中大脳動脈、後大脳動脈などウィリス動脈輪を構成する諸動脈に、しばしば内膜の線維性肥厚、内弾性板の屈曲、中膜の菲薄化を伴う種々の程度の狭窄ないし閉塞が認められる。
  - ③ ウィリス動脈輪を中心として多数の小血管（穿通枝及び吻合枝）がみられる。
  - ④ しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。
- [診断の判定]
- (1)～(4)に述べられている事項を参考として、下記のごとく分類する。なお脳血管撮影を行わず剖検を行ったものについては、(4)を参考として別途に検討する。
- 確実例
- (1)あるいは(2)のすべての条件を及び(3)を満たすもの。ただし、小児では一側に(1)あるいは(2)の①、②を満たし、他側の内頸動脈終末部付近にも狭窄の所見が明らかにあるものを含む。
- 疑い例
- (1)あるいは(2)及び(3)のうち、(1)あるいは(2)の③の条件のみを満たさないもの。

表2 MRI・MRA (magnetic resonance imaging・angiography) による画像診断のための指針 (1995年)

- (1) 磁気共鳴画像 (MRI) と磁気共鳴血管撮影 (MRA) により、通常の脳血管撮影における診断基準に照らして、下記のすべての項目を満たしうる場合は通常の脳血管撮影は省いてもよい。
- ① 頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。
  - ② 大脳基底核部に異常血管網がみられる。
  - ③ ①と②の所見が両側性にある。
- (2) 撮像法及び判定
- ① 磁場強度は1.0tesla以上の機種を用いることが望ましい。
  - ② MRA撮像法は特に規定しない。
  - ③ 磁場強度・撮像法・造影剤の使用の有無などの情報をウィリス動脈輪閉塞症臨床調査個人票に記入すること。
  - ④ MRI上、両側大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかなflow voidを認める場合、異常血管網と判定してよい。
  - ⑤ 撮像条件により病変の過大・過少評価が起こり疑陽性病変がえられる可能性があるので、確診例のみを提出すること。
- (3) 成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、MRI・MRAのみでの診断は小児例を対象とすることが望ましい。
- (4) MRI・MRAのみで診断した場合は、キーフィルムを審査のため提出すること。

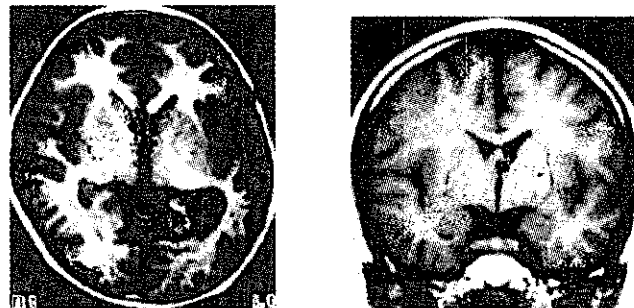


図2 MRI画像 GE Signa 1.5T

所見：T<sub>1</sub>強調画像水平断（左）、冠状断（右）を示す。両側大脳基底核部に点状あるいは線状のflow voidを多数認め、拡張したモヤモヤ血管と考えられる

機種	GE Signa
Tesla	1.5
Pulse Sequence	SPGR
TR	32.3
TE	4.8
FOV	15
Matrix	256×128
Flip Angle	20
撮像法	3D-TOF
造影剤	—

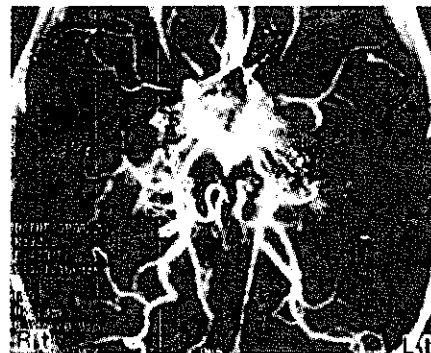


図3 MRA画像

所見：両側内頸動脈終末部の狭窄と、両側基底核部のモヤモヤ血管を認める。  
下の症例は3D-TOF水平断の3次元画像であるが、両側の内頸動脈終末部の狭窄は認められるが、モヤモヤ血管は左側のみに認められ、確定診断できない。

### Ⅲ. 治療指針

#### 1 一次医療機関における治療及びその限界点

ウィリス動脈輪閉塞症の原因は未だ不明であるため、根治的な治療法はない。急性期対症療法と再発防止治療、後遺症に対する対症療法が主体である。

特に小児の脳卒中発作では本症を疑い、虚血・出血発作の急性期には、輸液、脳圧亢進対策、痙攣抑制、気道確保と血圧維持などの脳循環機能の改善を目指した対症療法を行う。激しい啼泣や必要以上の酸素吸入は症状を悪化させることがあるので注意が必要である。確定診断のためには、脳血管撮影や高解像度MRIが必要であるので、症状が落ち着き次第、二次・三次医療機関への転送が望まれる。

#### 2 二次・三次医療機関等における治療

まず診断の確定に先立って、急性期には輸液、脳圧亢進対策、痙攣抑制、気道確保と血圧維持などの脳循環機能改善を目指した対症療法を行う必要がある。成人出血例では、重症例では確定診断目的の検査より、状態に応じて、脳室ドレナージや血腫除去術などの緊急手術が優先する場合がある。小児の場合、MRI・MRAの所見が診断基準を満たしていれば、診断目的での脳血管撮影は必要ない。脳血管撮影検査時や手術での全身麻酔時には、脳循環血液量の確保、血圧の維持、動脈血二酸化炭素分圧の保持、貧血時にはその補正など、細心の注意を払い、脳虚血に対する予防対策が必要である。

ウィリス動脈輪閉塞症の治療法の選択は、①経過観察、②内科的治療（血管拡張剤、抗血小板凝固剤、線維素溶解剤、抗線維素溶解剤、抗痙攣剤など）、③外科治療（頭蓋外内血行再建術、脳卒中に対する対症療法）、④内科・外科治療の組み合わせである。成人では、虚血発症であっても、頭蓋内出血を発生する可能性があるため、抗血小板凝固剤の使用方法には留意すべきである。

一般的に、脳虚血発症例に対しては、内科的治療をすすめながらウィリス動脈輪閉塞症の確定診断を下し、①明らかな脳虚血発作を繰り返す、②脳循環代謝検査において、脳血管反応性の低下、脳循環予備能の障害が認められた場合には血行再建術の適応となる。手術方法には、浅側頭動脈－中大脳動脈吻合術、種々の間接血行再建術があり、小児では、本症小児特有の血管新生能の豊富さより、間接血行再建術あるいは両者の組み合わせが最も多く施行されており、成人では主に浅側頭動脈－中大脳動脈吻合術が施行されている。

出血発症例では、出血量・部位に応じて、保存的に治療する場合と、救命や臨床症状の早期改善目的で脳室ドレナージや血腫除去術などの緊急手術を施行する場合がある。出血例に対する血行再建術の再出血予防効果に関しては明確な結論は出ていないが、血行再建により、モヤモヤ血管に対する血行力学的な負荷の軽減が再出血を予防すると考えられており、研究されている。

IV. ウィリス動脈輪閉塞症（モヤモヤ病）臨床調査個人票（1. 新規 2. 更新）

ふりがな 氏名			性別	1.男 2.女	生年月日	1.明 2.大 3.昭 4.平	年 月 日
住所	〒 Tel ( )			出生都道府県		発病時の職業	
発病年月	1.昭和 2.平成	年 月	初診年月日	1.昭和 2.平成	年 月 日	保険種別	1.政 2.組 3.共 4.国 5.介 6.その他 ( )
診 断		病 型 分 類					
1.確 実 2.疑 い (「診断基準」参照)		1.出血型 2.てんかん型 3.梗塞型 4.TIA型 5.TIA頻発型 6.無症状型 7.その他 ( )					
経過 (最近1年間)		受療状況 (最近1年間)					
1.軽 快 2.徐々に悪化 3.不 変 4.急速に悪化 5.その他 ( )		1.主に入院 2.主に通院 3.入院と通院 4.不明 5.その他 ( )					
家系内発症		1.あり(続柄 ) 2.なし 3.不明					
既 往 歴							
1.あり (1.動脈硬化症 2.自己免疫疾患 3.髄膜炎 4.脳腫瘍 5.ダウン症候群 6.レックリングハウゼン病 7.頭部外傷 8.頭部放射線照射 9.その他 ( )) 2.なし							
臨 床 症 状							
	現 在 (平成 年 月)			発症時 (1.昭和 2.平成 年 月)			
運 動 障 害	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
意 識 障 害	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
頭 痛	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
痙 攣	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
精 神 症 状	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
言 語 障 害	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
感 覚 障 害	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
不随意運動	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
知 能 低 下	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
視 力 障 害	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
視 野 障 害	1.なし	2.軽度	3.重度	1.なし	2.軽度	3.重度	
日 常 生 活 活 動 (ADL) の 状 態							
1. 後遺症がなく健康 2. 軽度の障害があっても仕事可能 [軽度の知能障害, 麻痺のみ] 3. 自力で日常生活可能 [中等度の知能障害~麻痺, 歩行可] 4. 一部要介助 5. 全面介助 6. 植物状態 7. その他 ( ) 小児の場合は [ ] 中を参考にしてチェックして下さい							

脳血管撮影	平成 年 月																																
1. 頭蓋内内頸動脈終末部，前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞が見られる 2. その付近に異常血管網が動脈相において見られる 3. 1.と2.の所見が両側性にある																																	
脳波	平成 年 月																																
1. 正常 Build up Re-build up	2. 異常 ( ) 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし																																
脳CT・MRI																																	
1. 正常 2. 異常 (1. 梗塞 2. 出血 3. 脳萎縮 4. その他 ( ))																																	
脳MRI	平成 年 月																																
脳MRA	平成 年 月																																
検査の有無 1. あり (確定診断用コピーフィルムをご提出下さい) 2. なし 磁場強度 ( ) tesla 造影剤使用 1. あり 2. なし 撮像法 ( ) 1. MRAで頭蓋内内頸動脈終末部，前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞が見られる 2. MRAで大脳基底核部に異常血管網が見られる 3. MRIで大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow voidを認める 4. 1.と2.の所見が両側性にある																																	
内科的治療																																	
血管拡張剤 脳圧降下剤 抗線溶剤 線溶剤 抗血小板剤 抗凝薬 ステロイド剤	1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし 1. あり 2. なし																																
外科的治療																																	
血行再建術 血腫除去術 その他	<table style="width:100%; border: none;"> <tr> <td style="width:5%; text-align: center;">右</td> <td style="width:15%;">1. あり (術式:</td> <td style="width:40%;">平成 年 月)</td> <td style="width:40%;"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2. なし</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">左</td> <td>1. あり (術式:</td> <td>平成 年 月)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2. なし</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">右</td> <td>1. あり (平成 年 月)</td> <td>2. なし</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">左</td> <td>1. あり (平成 年 月)</td> <td>2. なし</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>1. あり (術式:</td> <td>平成 年 月)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>2. なし</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	右	1. あり (術式:	平成 年 月)			2. なし			左	1. あり (術式:	平成 年 月)			2. なし			右	1. あり (平成 年 月)	2. なし		左	1. あり (平成 年 月)	2. なし			1. あり (術式:	平成 年 月)			2. なし		
右	1. あり (術式:	平成 年 月)																															
	2. なし																																
左	1. あり (術式:	平成 年 月)																															
	2. なし																																
右	1. あり (平成 年 月)	2. なし																															
左	1. あり (平成 年 月)	2. なし																															
	1. あり (術式:	平成 年 月)																															
	2. なし																																
所属施設名 _____ (TEL ( ) ) 所在地 _____ 主治医氏名 _____ ㊞																																	
記載年月日：平成 年 月 日																																	

留意事項：原則として6カ月以内の資料に基づき記入して下さい。  
 ただし疾患(スモン，遺伝子検査を要するもの)によってはこの限りではない。

## 最新の診断, 治療の手引き(1995年)

厚生省疾病対策課より難病の診断, 治療の手引きを各疾患間で統一するよう指導があり, 1995年度本研究班において, 1994年度の診断基準の改正を基本に書式を変更した。

- I. 診断の手引き(診断基準)
- II. 概念・疫学(1995年全国調査)・病因・症状・治療
- III. 治療の手引き
- IV. MRI・MRAによる画像診断のための指針(画像)
- V. 臨床調査個人票

### 1. ウィリス動脈輪閉塞症の診断の手引き

#### 1. ウィリス動脈輪閉塞症の診断基準

- (1) 診断上, 脳血管撮影は必須であり, 少なくとも次の所見がある。
  - 1) 頭蓋内内頸動脈終末部, 前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。
  - 2) その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。
  - 3) これらの所見が両側性にある。
- (2) ただし, 磁気共鳴画像(MRI)と磁気共鳴血管撮影(MRA)により脳血管撮影における診断基準に照らして, 下記のすべての項目を満たしうる場合は通常の脳血管撮影は省いてもよい。
  - 1) MRAで頭蓋内内頸動脈終末部, 前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。
  - 2) MRAで大脳基底核部に異常血管網がみられる。  
注) 2') MRI上, 大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上明らかな flow void を認める場合, 異常血管網と判定してよい。
  - 3) 1) と2) の所見が両側性にある。(「MRI・MRAによる画像診断のための指針」を参照のこと)
- (3) 本症は原因不明の疾患であり, 下記の特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外する。
  - 1) 動脈硬化            2) 自己免疫疾患            3) 髄膜炎            4) 脳腫瘍
  - 5) ダウン症候群    6) レックリングハウゼン病    7) 頭部外傷            8) 頭部放射線照射
  - 9) その他
- (4) 診断の参考となる病理学的所見
  - 1) 内頸動脈終末部を中心とする動脈の内膜肥厚と, それによる内腔狭窄ないし閉塞が, 通常両側性に認められる。ときに肥厚内膜内に肥質沈着を伴うこともある。
  - 2) 前・中大脳動脈, 後大脳動脈などウィリス動脈輪を構成する諸動脈に, しばしば内膜の線維性肥厚, 内弾性板の屈曲, 中膜の菲薄化を伴う種々の程度の狭窄ないし閉塞が認められる。
  - 3) ウィリス動脈輪を中心として多数の小血管(穿通枝および吻合枝)がみられる。
  - 4) しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。

#### <診断の判定>

1に述べられている事項を参考として, 下記のごとく分類する。なお脳血管撮影を行わず剖検を行ったものについては, (4)を参考として別途に検討する。

##### [1. 確実例]

(1)あるいは(2)のすべての条件および(3)を満たすもの。ただし, 小児では一側に(1)あるいは(2)の1), 2)を満たし, 他側の内頸動脈終末部付近にも狭窄の所見が明らかにあるものを含む。

##### [2. 疑い例]

(1)あるいは(2)および(3)のうち, (1)あるいは(2)の3)の条件のみを満たさないもの。



## II. ウィリス動脈輪閉塞症

### <概念>

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いわれる。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、成人型は主として若年過程に生じた副血行路の破綻による出血である。

### <疫学>

本邦およびアジア系民族に多い。全国年間受療患者数(1994年)は約3,900人、人口10万人あたり3.16(95%信頼区間3,500～4,000人)である。推計発生率は人口10万人あたり0.35。男女比は1:1.8で女性に多い。患者の約10%に本症の家族歴を認める。(1995年全国調査推定)

### <病因>

症例の一部では宿主要因(多因子遺伝)の関連が示唆されているが、原因不明の脳血管疾患である。

### <症状>

症状および経過については、無症状(偶然発見)のものから、一過性のもの、および固定神経症状を呈するものなど軽量・多岐にわたっている。小児例では脳虚血症状を、成人例では頭蓋内出血症状を主体とするものが多い。

- (1) 小児例は脳の虚血による神経症状をもって始まるものが多く、意識障害、脱力発作(四肢麻痺、片麻痺、単麻痺)、感覚異常、不随意運動、痙攣、頭痛などが突発する。このような虚血発作は、過呼吸時(激しい啼泣など)あるいはなんら誘因なく反復発作的に出現し、ときに病側が左右交代して現れることがある。症状はその後継続して生ずる場合と、停止する場合がある。悪化する症例では精神機能障害、知能低下、失語、全盲などに至る場合がある。成人例のように出血発作をきたすことはまれである。
- (2) 成人例は頭蓋内出血による脳卒中発作の形(多くは脳室内、クモ膜下腔、あるいは脳内出血)で突然発症することが多く、出血部位に応じて意識障害、運動麻痺、言語障害、精神症状などを呈する。残りは小児例と同様、脳虚血発作の形で発病する。これらの多くは軽快し、あるいは固定神経症状を残すが、なかには重症となり、死亡するものもある。死亡例の約半数が出血例である。

### <治療>

虚血・出血発作の急性期には、気道確保と血圧維持、脳圧亢進対策、痙攣抑制、呼吸器および尿路感染防止などの対症療法を行う。虚血発作に対しては、脳循環代謝などを評価し、必要に応じて外科的血行再建術を行うことが多い(特に小児例)。後遺症に対してはリハビリテーションを行う。

### III-1. 一次医療機関における治療およびその限界点

本症の原因は不明であるので根治的な治療法はない。急性期と再発防止・後遺症に対する対症療法が主体である。

特に小児の脳卒中発作は本症を疑い、虚血・出血発作の急性期には、輸液、脳圧亢進対策、痙攣抑制、気道確保と血圧維持など脳循環機能の改善を目指した対症療法を行う。激しい啼泣・必要以上の酸素吸入は症状を悪化させることがあるので注意が必要である。確定診断のためには、脳血管造影や高解像度MRIが必要であるので、症状が落ちつき次第、二次・三次医療機関への転送が望ましい。

### III-2. 二次・三次医療機関などにおける治療

まず診断の確定に先立って急性期には輸液、脳圧亢進対策、痙攣抑制、気道確保と血圧維持など脳循環機能の改善を目指した対症療法を行う必要がある。成人出血例にあつては、確定診断前に脳室ドレナ

ージや血腫除去術などの緊急手術が必要な場合もある。小児の場合、MRI・MRAによる診断が可能であれば、診断確定のため全身麻酔下の脳血管造影は必要ないが、病期により、また手術を前提とした全身麻酔下の脳血管造影は避けられない。全身麻酔や脳血管造影にあたっては、脳循環血液量の確保、血圧の保持、動脈血二酸化炭素分圧の保持など細心の注意を払わないと、虚血発作を誘発する。

本症の治療法の選択は、1) 経過観察、2) 内科的治療(血管拡張剤、抗血小板凝固剤、線維素溶解剤、抗線維素溶解剤、抗凝固剤など)、3) 外科治療のいずれか、あるいは内科的治療と外科治療の組み合わせである。randomized study がなされていないので、統計的にどの治療法が優れているか不明である。

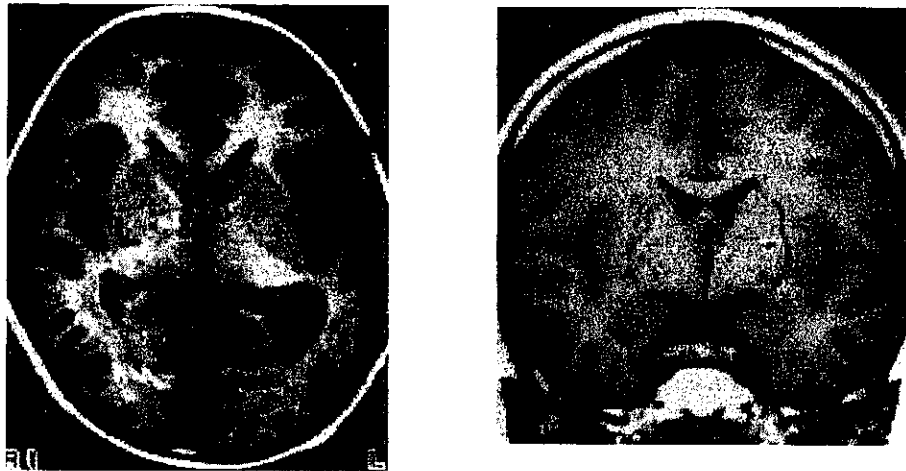
一般的に、虚血発症例に対しては、内科的治療をすすめながら本症の確定診断を下し、1) 明らかな脳虚血に伴う臨床症状が繰り返し出現する、2) 脳循環代謝検査にて、局所脳血流量の低下や血管反応性の低下が認められ、脳循環予備能が障害されている場合はバイパス手術の適応となる。

出血例の場合には、出血量・部位に応じて保存的に治療する場合と、救命や臨床症状の早期改善のため脳室ドレナージや血腫除去術などの緊急手術を行う場合がある。出血例に対するバイパス手術の再発予防効果は明確にされていない。

#### IV. MRI・MRA (Magnetic Resonance Imaging・Angiography)による画像診断のための指針

1. 磁気共鳴画像(MRI)と磁気共鳴血管撮影(MRA)により、通常の脳血管撮影における診断基準に照らして、下記のすべての項目を満たしうる場合は通常の脳血管撮影は省いてもよい。
  - 1) 頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。
  - 2) 大脳基底核部に異常血管網がみられる。
  - 3) 1)と2)の所見が両側性にある。
2. 撮像法および判定
  - 1) 磁場強度は1.0 tesla以上の機種を用いることが望ましい。
  - 2) MRA撮像法は特に規定しない。
  - 3) 磁場強度・撮像法・造影剤の使用の有無などの情報をウィリス動脈輪閉塞症臨床調査個人票に記入すること。
  - 4) MRI上、両側大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow void を認める場合、異常血管網と判定してよい。
  - 5) 撮像条件により病変の過大・過小評価が起り疑陽性病変が得られる可能性があるため、確診例のみを提出すること。
3. 成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、MRI・MRAのみでの診断は小児例を対象とすることが望ましい。
4. MRI・MRAのみで診断した場合は、キーフィルムを審査のため提出すること。

—MRI 画像—GE Signa 1.5T



所見：T1 強調画像水平断(左)，冠状断(右)を示す。両側大脳基底核部に点状あるいは線状の flow void を多数認め、拡張したモヤモヤ血管と考えられる。

—MRA画像—

機種	GE Signa
Tesla	1.5
Pulse Sequence	SPGR
TR	32.3
TE	4.8
FOV	15
Matrix	256×128
Flip Angle	20
撮像法	3D-TOF
造影剤	—



所見：両側内頸動脈終末部の狭窄と、両側基底核部のモヤモヤ血管を認める。

下の症例は 3D-TOF 水平断の三次元画像であるが、両側の内頸動脈終末部の狭窄は認められるが、モヤモヤ血管は左側のみに認められ、確定診断できない。



V. ウィリス動脈輪閉塞症臨床調査個人票

ふりがな		性別		生年月日		大・昭・平 年 月 日	
氏名		男・女		年月日		大・昭・平 年 月 日	
住所		〒		TEL ( )		出生都道府県	
発病年月		昭和 平成 年 月 日		初診年月日		昭和 平成 年 月 日	
診断		病型分類		経過 (最近1年間)		受療状況 (最近1年間)	
確実 疑い (「診断の手引き」参照)		出血型 てんかん型 梗塞型 TIA型 TIA頻発型 無症状型 その他 ( )		軽快 徐々に悪化 不変 急速に悪化 その他 ( )		主に入院 主に通院 入院と通院 不明 その他 ( )	
家系内発症		<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (続柄: )		日常生活活動 (ADL) の状態			
臨床症状		現在		発症時		<input type="checkbox"/> 後遺症がなく健康 <input type="checkbox"/> 軽度の障害があっても仕事可能 (軽度の知能障害、麻痺のみ) <input type="checkbox"/> 自力で日常生活可能 (中等度の知能障害～麻痺、歩行可) <input type="checkbox"/> 一部要介助 <input type="checkbox"/> 全面介助 <input type="checkbox"/> 植物状態 <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>	
運動障害	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	小児の場合は ( ) 中を参考にチェックして下さい
意識障害	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
頭痛	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
痙攣	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
精神症状	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
言語障害	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
感覚障害	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
不随意運動	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
知能低下	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
視力障害	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
視野障害	なし	軽度	重度	なし	軽度	重度	
脳血管撮影		平成 年 月 日		脳MRI		平成 年 月 日	
<input type="checkbox"/> 1) 頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞が見られる <input type="checkbox"/> 2) その付近に異常血管網が動脈相においてみられる <input type="checkbox"/> 3) 1) と 2) の所見が両側性にある		<input type="checkbox"/> 1) 頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞が見られる <input type="checkbox"/> 2) MRAで大脳基底核部に異常血管網がみられる <input type="checkbox"/> 注) 2) MRIで大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow voidを認める <input type="checkbox"/> 3) 1) と 2) の所見が両側性にある		検査の有無 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (確定診断用コピーフィルムをご提出下さい) 磁場強度 <input type="text"/> tesla 造影剤使用 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり 撮像法 <input type="text"/>		1) MRAで頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞が見られる 2) MRAで大脳基底核部に異常血管網がみられる 注) 2) MRIで大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow voidを認める 3) 1) と 2) の所見が両側性にある	
脳波		平成 年 月 日		脳CT・MRI			
<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 異常 <input type="checkbox"/> Borderline Build up - + Re-build up - + その他 <input type="text"/>		<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 梗塞 <input type="checkbox"/> 出血 <input type="checkbox"/> 脳萎縮 その他 <input type="text"/>		<input type="checkbox"/> 1) MRAで頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞が見られる <input type="checkbox"/> 2) MRAで大脳基底核部に異常血管網がみられる <input type="checkbox"/> 注) 2) MRIで大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow voidを認める <input type="checkbox"/> 3) 1) と 2) の所見が両側性にある			
内科的治療	血管拡張剤	-	+	外科的治療	血行再建術	右 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	平成 年 月 日
	脳圧降下剤	-	+		(術式: )		
	抗線溶剤	-	+		左 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	平成 年 月 日	
	線溶剤	-	+		(術式: )		
	抗血小板剤	-	+		右 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	平成 年 月 日	
	抗血栓剤	-	+		左 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり	平成 年 月 日	
ステロイド剤	-	+	その他	<input type="text"/>	平成 年 月 日		
医師意見				所属施設の名前			
診断年月日 平成 年 月 日				所属施設所在地			
				TEL ( )			
				主治医氏名 <span style="float:right">①</span>			