

厚生科学研究研究費補助金
特定疾患対策研究事業

モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)に関する調査研究

The Research Committee on Moyamoya Disease
(Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis)

of

Ministry of Health, Labor and Welfare

平成14年度総括・分担研究報告書

Annual Report 2002

平成15年(2003年)3月

主任研究者 吉本高志

東 北 大 学

Chairman : Takashi YOSHIMOTO

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. MRAによるもやもや病の病期分類	9
北海道大学大学院神経病態学講座脳神経外科 ¹ 、札幌医科大学脳神経外科 ² 中山若樹 ¹ 、宝金清博 ² 、黒田 敏 ¹	
2. 脳血流SPECTの3D-SSP解析法によるモヤモヤ病の病期(重症度)分類 —その基礎的検討としての若年健常者脳表血流データベースの構築—	15
中村記念病院脳神経外科 中川原譲二	
3. モヤモヤ病特定疾患受給率の都道府県格差に関する臨床疫学的検討	19
東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野 辻 一郎、栗山進一	
4. モヤモヤ病(ウィリス動脈輪閉塞症)調査研究班 調査カード改訂について —片側例および類モヤモヤ病の重要性—	25
足利赤十字病院 ¹ 、慶応義塾大学神経内科 ² 福内靖男 ¹ 、野川 茂 ² 、傳法倫久 ² 、佐藤秀樹 ²	
5. 当施設における出血性もやもや病の調査	31
北里大学医学部脳神経外科 山田 勝、藤井清孝	
6. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究 —平成14年度報告—	33
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、橋本信夫	
7. モヤモヤ病の民族的偏在に関する分子生物学的検討(続報)	37
東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野 池田秀敏、吉本高志	
8. 染色体8qにおけるモヤモヤ病の病因遺伝子に関する研究	41
東北大学医学部脳神経外科 ¹ 、筑波大学基礎医学系 ² 池田秀敏 ¹ 、有波忠雄 ² 、櫻井 薫 ² 、吉本高志 ¹	
9. 家族性モヤモヤ病遺伝子CAGリピート伸長のローカス同定： 3番染色体短腕における検討	43
東北大学医学部脳神経外科 ¹ 、東北大学医学部肢体不自由学 ² 池田秀敏 ¹ 、近藤健男 ² 、吉本高志 ¹	

10. 家族性モヤモヤ病における <i>N</i> -グリカナーゼ遺伝子(<i>Ngly1</i>)の関与についての検討	47
東北大学医学部脳神経外科 ¹ 、東京大学大学院理学系研究科生物化学 ²	
池田秀敏 ¹ 、鈴木 匡 ² 、吉本高志 ¹	
11. 家族性もやもや病の原因遺伝子の検索	51
北海道大学大学院神経病態学講座脳神経外科 ¹ 、北海道大学遺伝子制御研究所 ² 、札幌医科大学脳神経外科 ³	
黒田 敏 ¹ 、難波理奈 ¹ 、多田光宏 ² 、寶金清博 ³	
12. もやもや病患者血清中に認められた α -fodrinに対する自己抗体に関する検討	55
徳島大学医学部脳神経外科 ¹ 、徳島大学歯学部病理学教室 ²	
小川浩一 ¹ 、永廣信治 ¹ 、林 良夫 ²	
13. もやもや病患者髄液中サイトカインの測定	59
札幌医科大学脳神経外科	
寶金清博、本望 修、備前明子	
14. 3歳以下発症乳幼児モヤモヤ病の病態	63
東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野	
中川敦寛、日下康子、白根礼造、吉本高志	
15. 成人モヤモヤ病の画像所見	69
－出血型と虚血型の比較－	
名古屋市立大学大学院医学研究科神経機能回復学(脳神経外科)	
片野広之、加藤康二郎、相原徳孝、竹内洋太郎、	
丹羽裕史、間瀬光人、金井秀樹、山田和雄	
最新の診断、治療の手引き	75
ウィリス動脈輪閉塞症 調査カード記載事項及び調査カード	89
ウィリス動脈輪閉塞症 重症度基準	97
Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial プロトコール	99
Modified Rankin Disability 3を対象とした JAM Trial 追加研究	139
平成14年度活動状況	176
研究成果の刊行に関する一覧表	180
構成員名簿	184

総括研究報告

主任研究者 吉本高志

平成 14 年度における研究目標

本研究はモヤモヤ病に関する世界唯一の大規模研究であり、その結果により患者負担軽減、医療給付削減、予後向上に対して世界的視野で社会貢献することが目的である。これらの研究を患者数の少ない疾患において有効に推進するために、全ての研究項目において研究者の所属施設の枠を超えた共同研究を進めており、年々確実に効果を上げてきた。平成 11 年度から 3 年計画で行った研究成果をもとに、平成 14 年度より新規 3 年計画で引き続き本研究を行う運びとなった。本年度は下記の 4 点の重点目標研究と自由課題研究により病因、病態解明研究を行った。

- 1 疫学調査：臨床個人調査票に基づく既存統計・研究研究を行うこととなり、班の患者登録データの活用、カルテ調査を通じて、患者実態を把握するとともに、有病率に関する地域格差とその要因を検討し、予後に関わる要因を解明することを目標とした。これらの臨床疫学研究に基づき、効果的で効率的なモヤモヤ病対策の確立が期待される。
- 2 診断基準の見直し：① 1994 年以降、脳血管撮影に加えて診断基準に MRI・MRA を取り入れた導入後の見直し、検査能力の確証およびその発展が必要と考えられ、MRI・MRA による病期分類が臨床分類として妥当か否かを検証すると共に、脳循環評価能力の可能性について脳血流測定検査(SPECT)と比較することを目的とした。② 脳血行再建術の適応決定に必須の検査である SPECT で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。SPECT による新たな病態分類の作成を目標とした。より低侵襲な評価法である半定量評価による重症度分類の確率は、血行力学的脳虚血の重症度客観的評価が特に小児で期待される。
- 3 脳出血発症型の治療方法の研究：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。多施設間共同臨床試験 Japana Adult Moyamoya (JAM) Trial を平成 13 年から開始している。これまで出血例の約 40%が再発作により予後不良となることが判明している。JAM Trial によりバイパス手術による再出血予防効果が立証されれば、予後不良例を救うことが

できる。いずれの結果であっても、出血型に対する治療指針の確立、国際的紹介が期待できる。

- 4 病因遺伝子解明研究：病因不明の本疾患に対して、病因遺伝子の解明研究を進め、遺伝子レベルでの診断、治療の可能性を求める。罹患者のうち約 10%が家族性モヤモヤ病、残りは孤発例である。遺伝子解明研究では家族性と孤発例、および一側性モヤモヤ病、類モヤモヤ病に関して、別々にアプローチしていく必要がある。家族性モヤモヤの遺伝形式は端序アメンデルの遺伝形式ではないため、一つずつ候補遺伝子を特定していく研究の継続は必須である。原因遺伝子が特定されれば、発症リスクの高い集団での早期発見、発症予防が期待される。

研究概要及び成果

1 疫学調査

A 全国集計結果：全国調査として、福内靖男らは 2001 年 10 月 1 日から 2002 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 26 例（確診例 24 例、うち出血型 2 例、疑診例 2 例）を加え、本症登録患者総数は合計 1,339 例となった。このうち確診例は 1,226 例、疑診例が 113 例である。

B 片側性モヤモヤ病の臨床的、血液学的、脳血行力学的特徴：さらに福内らは、片側例や類モヤモヤ病などの周辺疾患を含めて登録し、重要な血液検査データや長期予後判定のためのハラメーターを長期に渡り追跡できるデータベース作成が望ましいと考え、片側モヤモヤ病の臨床像、血液学的、脳血行力学的特徴について検討した。その結果、片側例では初発時年齢が高く、梗塞型が多い傾向にあり、脳血管写像では基底核モヤモヤ血管の増生が少ないことを示した。また、安静時局所脳血流量(LCBF)が基底核部、特に尾状核頭部で健常人、モヤモヤ病症例に比して有意に低下していることを示した($p < 0.05$)。交感神経刺激に対する感受性亢進作用により内頸動脈終末部の狭窄を増強する可能性が指摘されている甲状腺ホルモンに関しては、両側例で軽度の甲状腺機能亢進の特徴を有していることを示した。また病態の定義にこだわらずに、抗リン脂質症候群 (APS)を含む血栓前駆状態との関連も示唆されていること

より、血液学的ハラメーターと本疾患との関連調査の必要性を提示した。さらに、原因不明の本疾患は、他疾患に合併する同様の症候群が多数報告されており、除外診断は不明確である。連鎖遺伝子解明研究にも合併疾患研究、データベースへの登録が重要であることを提示した。

これらの研究をもとに、吉本、福内らを中心として、調査研究班臨床個人調査カードの調査項目改訂、コンピュータ入力形式に向けてのデータベース改変研究が行われている。辻一郎らは、13年度に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が、本年度は特に平成10年度の厚生労働省の特定疾患医療受給者の臨床調査個人表を集計し、受給率の都道府県格差を引き起こしている要因を検討した。受給率は最大で新潟県8.97(対10万人)、最小で石川県0.51と10倍以上の差があった。疑診例を受給対象にしている、都道府県別のモヤモヤ病罹患率の差など、種々の要因で検討したが、いずれも、受給率・罹患率比に10倍以上の差があることを説明できなかったことより、医師や患者および家族の特定疾患受給申請に対する姿勢の違いによる可能性を示した。

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⁴⁾。宝金清博らはMRAによる病態評価能について、TOF-MRAにおける内頸動脈、中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈の変化を点数化し、総計点をスコア化して分類する方法を試み、鈴木⁵⁾の分類と相関する、非侵襲的で有用な手法であることを示した。さらにこの手法は主幹動脈分枝の相対的な信号低下によるスコア化であることから、撮像機器間の差異を極力排除しうる特徴を有するものである。

中川原謙二らは、脳血管撮影による鈴木⁶⁾の6期相分類⁷⁾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脳血流SPECT半定量法により示した。本年度は半定量法における関心領域(ROI)の設定に関わる恣意性や全脳表における脳虚血域の定量的評価が十分できないという問題点を克服する方法として注目されている3-dimensional stereotactic surface projection(3D-SSP)解析法を用いた血行力学的脳虚血の重症度スクリーニング判定に

着目し、モヤモヤ病の脳血流SPECTに対する3D-SSP解析と重症度評価基準の作成を進めるために、健常若年成人の脳血流SPECTから正常脳表血流データベースを構築、その妥当性を検証し、従来の平均年齢60歳でのデータベースとは異なり、前方循環における脳血流の相対的増加領域と後方循環における脳血流の相対的低下領域が見られることを示し、脳血流SPECTの3D-SSP解析法によるモヤモヤ病の病期(重症度)分類では、健常若年成人脳表血流データベースを用いること、規定値として全脳を用いるべきであることを提示した。

3. 脳出血発症患者の治療方法の研究

宮本 享らは出血発症モヤモヤ病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすべく、多施設共同臨床試験として登録5年、追跡5年のprospective randomized trial「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平成13年1月から開始してきた。約2年間による登録状況の分析結果より、全国に分散している少ない症例を集積しうるシステムの構築が必要と考えられ、若干のprotocol変更と症例登録施設の追加を行い、全国の日本脳神経外科学会指定訓練施設A項C項施設への協力を依頼した。また、JAM trialからexclusionされた成人発症出血例の重症例をfollow upすべく、JAM (supplement)およびnon-randomized data baseの登録を開始した。登録参加施設は開始時期の11施設から21施設へと増加している。JAM trial登録症例数は平成15年2月1日現在29例となっており、順調に進行していることを示した。

藤井清孝らは自施設および関連施設における経過中に出血を来した20例を対象としてretrospectiveに臨床像の検討を行い、再出血までの期間:1~18年、平均7年、再出血時死亡率63%(初回時0)、手術治療群の再出血率が低い傾向にあることを示した。

4. 遺伝子解析による病因解明研究

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ている。また、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結果、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が示されている。

池田秀敏らは、第8染色体のモヤモヤ病連鎖領域について

連鎖不平衡を手がかりに病因遺伝子の位置をより狭める研究を行った。家族性のモヤモヤ病の発端者 23 人を対象に 8q22 の 7.7 Mb の間に存在する 31 遺伝子について各遺伝子につき 1~5 個の SNP、計 11 の SNP を JSNP および dbSNP より選び、遺伝子型を決定した。その結果、MATN2 遺伝子、PABPC1 遺伝子、YWHAZ 遺伝子に存在する遺伝子において関連が示唆された。さらにこの領域において広範囲の連鎖不平衡が検出され、家族性のモヤモヤ病の祖先遺伝子の存在が示唆された。また、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てきたが、今年度はさらに 4 家計 8 症例を加えて拡大統合検討を行い、Y 染色体の集積性、ミトコンドリア DNA の average sequence divergence (ASD) のコントロールに比して有意に小さい点は、症例を追加しても揺らぐことがない事実であることを再確認し、家族性モヤモヤ病集団は日本人祖先集団より約 1,200 年新しい集団と推定されることを示した。一方、遺伝子変異が神経過分化を引き起こすことが知られている、N-グリカナーゼ遺伝子 (*Ngly1*) は、先に報告された家族性モヤモヤ病の病因遺伝子のうち、3 番染色体短腕 (3p24-26) にマップされている部位に含まれることが分かっている。動脈の分岐ハターンは感覚神経の誘導によって起こることも報告されてきており、本症との関連について、家族性患者において *Ngly1* における変異の有無を検討し、新規アリルを捕らえることに成功し、さらなる研究の必要性を示した。また、これまでに CAG リヒート伸長が、家族性のみにおいて認められ、孤発例では認められないことを示したが、今回、家族性モヤモヤ病家系内の CAG リヒート伸長を認めた 5 例の 3 番染色体短腕上の遺伝子について検討したが、伸長部位は認められず、CAG リヒートの伸長は発症の直接的因子とは考えにくいことを示した。

5 病態研究

永廣信治らは、患者血清中に認められた α -fodrin に対する自己抗体に関する検討を行い、もやもや病患者血清は無刺激のヒト臍帯静脈内皮細胞：HUVEC に対しては高い抗体価を示さなかったが、apoptotic HUVEC に対しては健常者と比較して有意に高い抗体価を示したことを報告し、もやもや病患者血清中には apoptosis を起こした血管内皮細胞に対する自己抗体が存在し、その対応抗原は、apoptosis に伴って分断化された α -fodrin である可能性を示した。

宝金清博らは、患者髄液中サイトカインの測定を行い、過去の報告と比較し、basic Fibroblast Growth Factor (b-FGF) が高い値で存在していることが、確実な事実として、再現性を再確認した。また、Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)、Hepatic Growth Factor (HGF) の上昇は認められなかった。以上より、本症では血管新生に関与しているサイトカインが全て高いわけではないこと、しかし、b-FGF は高値であることを明らかにした。

吉本高志らは一般に予後不良と捉えられている 3 歳以下発症患者の臨床像について、調査班データ中の 176 例で検討し、発症型は TIA が多く、9 割近くが血行再建術を受けており、術後発作は有意に減少していることを示した。MRI/MRA による早期発見効果、手術および術後管理の向上を原因として示した。長期予後では、予後不良群は 18% と従来の報告よりも少なく、予後不良因子として脳梗塞の有無、痙攣発作の有無を示した。

山田和雄らは成人モヤモヤ病 21 例の脳血管造影所見を出血型と虚血型とで比較し、basal moyamoya の増生と出血発症は相関せず、前脈絡叢動脈、後交通動脈の発達出血例に良く見られる傾向にあることを示した。

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、後方視的調査に関しては、すでに得られた情報をもとに調査研究を実施するものであり、患者に直接コンタクトを取るものではない。したがって倫理上の問題はない。電子ファイルに入力されたデータは、入力後個人の情報が外部に漏れないように慎重に管理を行うものとしている。また、厚生労働省・文部科学省による「疫学的手法を用いた研究等に関する倫理指針」に準じた研究計画を立て、随時必要に応じて対応していく方針である。

MRI 撮影は一般的に広く普及している磁気共鳴画像装置を用いる、従って検査にあたっての倫理面的問題はない。造影剤の使用も必要としないため、この点でも問題はない。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 21 施設が承諾済みである。新たに追加された JAM supplement および non-randomized data base の登録開始においても同様である。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。また、安全監視委員会を研究事務局内に設置しており、研究遂行上倫理面での問題がないかを監視している。

遺伝子研究の実施においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則って、研究施設の医の倫理委員会から承認を得ている。

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とともに、前方視的な調査項目の再検討は必須である。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継続とその発展は今後も必要である。医学の進歩に応じた新たなデータベース作成、コンピュータ化が次年度に実現する見込みである。

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がある。さらに、MRI・MRAによる医療費削減効果に関して、具体的に検討する必要がある。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

を積極的に継続する計画である。Supplement study および non-randomized data base 作成は、将来的に重要な意義を示すデータと考えられる。いずれの結果も、治療指針の確立、国際的紹介が望まれるものである。

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がある。罹患患者のうち約10%が家族性モヤモヤ病、残りは孤発例である。遺伝子解明研究では家族性と、孤発例、および一側性モヤモヤ病、類モヤモヤ病に関して、別々にアプローチしていく必要がある。家族性モヤモヤ病の遺伝形式は単純なメンデルの遺伝形式ではないため、一つずつ候補遺伝子を特定していく研究の継続は必須である。原因遺伝子が特定されれば、発症リスクの高い集団での早期発見、発症予防が期待される。

文献

- 1) 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

2002 Annual Report by the Research Committee on Moyamoya Disease (Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis) —Summary of the Report by the Chairman—

Takashi Yoshimoto

Department of Neurosurgery, Tohoku University, Graduate School of Medicine

The main objective purpose and results of our research group in 2002 were as follows

[Epidemiology] We added 26 new cases of Moyamoya disease in 2002, the total number of registered cases with Moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) reached 1,339, including 1,226 definite cases. Among the definite cases, 236 (19.5%) were hemorrhagic cases. We are planning to remake the database suitable for computer-based registry. We also tried to determine clinical features and cerebral hemodynamics of the "unilateral" quasi-moyamoya cases compared with those of the "bilateral" definite cases. We examined retrospectively followings, 1) symptomatic neurological events, 2) development of the basal Moyamoya vessels, 3) hematological features, and 4) values in local cerebral blood flow (LCBF) measured by xenon/CT in the "unilateral" group (n=7, 32.3 ± 9.2 years) with those in the "bilateral" group (n=8, 22.0 ± 8.4 years). Significant change was recognized in the LCBF value in the head of the caudate nucleus. It was significantly lower ($p < 0.05$) in the "unilateral" group (37.5 ± 6.3 ml/100 g/min) than in the "bilateral" (53.6 ± 12.7). The LCBF value in the basal ganglia in the "unilateral" cases is less than that in the "bilateral", presumably because basal Moyamoya is poorly developed in the "unilateral". These data suggested that some patients with Moyamoya, especially "bilateral", may be related with hyperthyroidism. In order to elucidate pathogenesis of Moyamoya disease, it is important to register data on thyroid function in the new database.

We also studied the difference among Japanese prefectures in the rate of patients who receive governmental subsidiary to the medical treatment for Moyamoya disease. We compared the rate of diagnosis, types of disease, seriousness of disease, and incidence rate among prefectures. There is no significant difference in those investigations although there is a large difference in the rate of patients who receive governmental subsidiary and suspected diagnosis among prefectures. The incidence rate of Moyamoya disease cannot explain by the rate of the patients who receive governmental subsidiary and also the incidence rate of each prefecture.

[Diagnosis] MRA: We strongly need a new classification to evaluate the stage of vascularization for Moyamoya disease with non-invasive modality. MRA classification was defined by keeping score to the steno-occlusive change of the internal carotid artery, the middle cerebral artery, the anterior cerebral artery, and the posterior cerebral artery. MRA scores were counted in 22 cases (42 sides), and there was a good correlation with Suzuki's angiographical stage. This classification using MRA, which is non-invasive modality, is very useful to follow up vascularization changes.

CBF: Recent analysis of CBF SPECT using 3-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) could be a non-invasive method for the stratification of cerebral hemodynamics in child Moyamoya disease. However, there was not any normal CBF database from young persons. For this reason, normal CBF database from young adults volunteer was constructed under the code of ethics of Nakamura Memorial Hospital. I-123 IMP-CBF SPECT was performed in 15 young adults volunteer (average age

20+ -2) after the conformation of informed consent and compared with those of eleven normal adults (average age 59+ -9) In analysis, normal CBF database from young adults volunteer showed increase of CBF in anterior circulation, especially in perisylvian and frontal lobe cortex, and decrease of CBF in posterior circulation, especially in both occipital-parietal lobe cortex and cerebellum In 3D-SSP analysis using cerebellum reference, normal CBF database from young adults volunteer showed wider increase of CBF in anterior circulation, and focal decrease of CBF in posterior circulation 3D-SSP analysis using normal CBF database from young adults volunteer and fall brain reference could be improved accuracy of a non-invasive stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease.

[Hemorrhagic Type Moyamoya disease] Although hemorrhagic type of Moyamoya disease has a high mortality rate especially at re-bleeding, there is still no detailed research concerning the long-term prognosis and treatment policy for 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. Twenty-one centers have joined and twenty -nine patients have been enrolled. We consider that we should continue this trial and reveal the effect of bypass surgery against the re-bleeding.

To clarify the clinical features and to evaluate the benefit of surgery in the patients who suffer severer deficits (Modified Rankin's scale III) due to hemorrhage, another randomized controlled trial (JAM supplement) was initiated in July,2002. Two patients have been enrolled in this study.

To investigate the clinical characteristics of hemorrhagic moyamoya disease, we retrospectively analyzed the record of patients experienced in 22 years in one institution They were nine men and eleven women The follow-up period was 4 month-20 years (8.6 years in average). The age at the first hemorrhage was 10-78 years (38 years in average). Recurrent hemorrhage was observed in 8 patients The interval of bleeding episodes was 1-18 years (7 years in average). The mortality of recurrent hemorrhage was 63% Rebleeding rate according to the previous treatment methods was as follows: direct bypass 40%, indirect bypass 38%, and conservative treatment 50%

[Genom Scan] To identify Moyamoya disease genes, we have searched for mutations in genes and revealed significant evidence for linkage to chromosome 3p, 6p, and 17q, 8q22.2 and suggestive evidence at 12p13.1 Chromosome 8q22 is one of the regions genetically linked to Moyamoya disease. To narrow down the 8q region linked to Moyamoya region, we genotyped 41 SNPs in 31 genes within 7.7 Mb on 8q22 in 23 probands of families with multiplex patients. Significant association was suggested in SNPs in MATN2, PABPC1, and YWHAZ, by comparisons with the allele frequencies in Japanese control samples In addition, wider linkage disequilibrium was observed in this region compared with average range of linkage disequilibrium in Japanese, indicating founder chromosome(s) involving in the etiology of familial Moyamoya disease

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 (DYS19) and a locus of the D-loop noncoding region (MT3) of mtDNA in 65 patients (8 patients were newly added) 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-

(A->G), which is rare in European populations. The inherited nature of familial Moyamoya disease was again verified by the paternal and maternal relationship in the populations of moyamoya patients.

Peptide *N*-glycanase (PNGase) releases *N*-linked glycan chains from glycoproteins. The cytoplasmic PNGase occurs widely in eukaryotic cells, and recent studies show that this ubiquitous enzyme is implicated in quality control system for newly synthesized glycoproteins in the ER, presumably by allowing the defective glycoproteins more susceptible to the proteasome, a central proteolytic enzyme complex responsible for their clearance. Studies using *C. elegans* shows that defect in this gene resulted in abnormal axon branching, letting us to hypothesize that defect in human orthologue might also have a detrimental consequence. The human orthologue of the cytosolic PNGase, *Ngly1*, is located in chromosome 3p24, where the familial Moyamoya disease gene was mapped. This result prompted us to investigate the possible link between familial Moyamoya disease and *Ngly1* gene. When the sequence of the genome around the *Ngly1* exon was analyzed, one heterozygosity as well as a possible homozygotic SNP to human genome draft was found in the exon-intron junction regions of *Ngly1* gene from a patient of familial Moyamoya disease. These allelic polymorphisms were novel ones, and have not been deposited in SNP database. Further extensive examination will clarify the relationship of *Ngly1* gene and the familial Moyamoya disease.

[Other Studies]

1) **Anti- α -fodrin autoantibodies in Moyamoya disease:** The purpose of this study is to seek evidence for autoantibodies in Moyamoya disease (MMD).

MMD (n=32) sera were tested for anti-endothelial antibodies (AECA) by enzyme-linked immunoassays (ELISA), and flow cytometric analysis. Results suggest that MMD patients have autoantibodies to cleavage products of α -fodrin derived from apoptotic HUVEC. Anti- α -fodrin autoantibodies may play an important role on the development of vascular lesion in MMD.

2) **Measurement of cytokines in cerebrospinal fluid in moyamoya patients.** We have revealed that basic fibroblast growth factor (b-FGF) is significantly elevated in Moyamoya disease. In this study, we have re-measured these cytokines including other newly known cytokines which have been closely related to angiogenesis. Three cytokines: b-FGF, vascular endothelial growth factor (VEGF) and hepatic growth factor (HGF) were measured, which are supposed to be closely involved in the angiogenesis of the central nervous system. Only b-FGF was high in cerebrospinal fluid of patient with Moyamoya disease compared to control group and is confirmed as a main cytokine involved in Moyamoya disease. It is conceivable that b-FGF play an important role in the pathogenesis of Moyamoya disease.

3) **Clinical features of Moyamoya patients with onset under 3 year-old:** Clinical outcomes in pediatric Moyamoya patients improved over past three decades with accumulative understandings on clinical manifestations. However, clinical outcome are reported to be still poor in younger patients, especially in those whose onset of illness are under 3 years of their age, and little is known about their clinical features. Therefore, we have retrospectively evaluated clinical course, treatment, and long-term outcome in those 176 (male:57, female 119) patients between 1966 and 2000. The mean follow-up period was 6.7 years. Surgical treatment was performed in 159 (87.9%) patients. Long-term outcome could be observed in 133 patients. At the onset, 95 patients (54%) were presented as transient ischemic attack (TIA) type, whereas infarction types and seizure types were observed in 32 patients (18.2%), and 36 patients (20.5%), respectively. There was no hemorrhage type patient in this study. After the surgical treatment, numbers of patients in all disease types reduced significantly. Although 82% of the patients showed good prognosis, rate of poor prognosis were significantly higher in convulsion type (22.2%) and infarction type patients (23.1) than that of TIA type patients (12%, P<0.0001). Present results suggest that clinical outcome of this subgroup of patients is not as poor as it was considered previously, but that of convulsion type and infarction type patients are poor. Because surgical treatment significantly reduces occurrence of attacks

postoperatively in all disease types including convulsion, earlier diagnosis and surgical treatment are recommended not only in patients with TIA type patients, but also in convulsion type patients

4) Angiographical comparison of adult Moyamoya disease between hemorrhagic and ischemic types: Twenty-one patients with Moyamoya disease (including 4 Quasi-Moyamoya diseases) with hemorrhagic and ischemic onsets were investigated and compared their clinical and angiographical features to elucidate differences that may lead to the pathogenesis. The existence of rich basal moyamoya did not always lead to hemorrhage, while abundant ethmoid and vault moyamoya did not necessarily tolerate it. The existence of a relatively bold anterior choroidal artery or a posterior communicating artery might have a tendency to elicit hemorrhage rather than ischemia, but there are exceptions. The difference of stages between cerebral hemispheres meant little in considering onset of Moyamoya disease: hemorrhage or ischemia. However, the small sample size of the present cases may prevent the detection of these differences and further studies with large series are expected

MRAによるもやもや病の病期分類

中山若樹¹、宝金清博²、黒田 敏¹

A. 研究目的

もやもや病に関してMRAに課せられた使命は、非侵襲的かつ確かな病態把握であることは言うまでもない。従来より、病期の進行度は血管撮影による鈴木分類に従って判定されてきた。しかし、もやもや病には小児が多く血管撮影のような侵襲的検査は負担が大きいことや、経過を観察する場合には繰り返し検査が必要になることなどを考慮すると、MRAによって各個の血行動態が把握できることが望ましい。また、鈴木分類による病期進行度は必ずしも臨床症状の重傷度とは合致しておらず、治療を念頭においた場合、臨床症状重傷度の指標となる病期分類が渴望されているのも事実である。

MRAで病期分類を行う際の大きな問題点は、撮像機器の違いや画像処理のしかたなどの条件によって画質が大きく異なってしまうことにある。ゆえに、血管内腔の形態そのものを見る血管造影と違い、施設間の差を超えた普遍的な分類は作りにくいという現状がある。

MRAそのものの特性についても注意しなければならない。Time of flight (TOF) 法のMRAは血流の流速に依存した信号で形成されるものである。そのため遅い血流は描出されにくいという特性を持ち、狭窄性変化は過剰に評価される傾向があり、もやもや血管の描出にも限界がある。また、屈曲の強い部や乱流が生じる部では信号が乱れるため、内頸動脈サイフォン部の閉塞高位の診断が困難な場合がある。空間解像度は血管造影よりも低く、これも閉塞高位の診断を困難にし、またもやもや血管の描出の限界にもつながる。従って、もやもや血管増生の度合いや内頸動脈サイフォン部閉塞高位に主な観点を置いている鈴木分類と同様の尺度で分類をすることは不可能であり、MRA独自の観点を分類を必要とする必要がある。

このように多くの課題はあるが、ある程度の画質条件を満たしたMRAで行うものと仮定して、流速に依存した信号であるという特性を逆に利用し、血管分枝の描出度に観点を置けば、一定の分類をすることは可能なはずである。この際、もやもや病の病態を考えると、内頸動脈、中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈それぞれが独立して閉塞性変化を起こしてくるはずであり、それらを全て包括して評価すべきであると思われる。ここでは、それぞれの主幹動脈の変化に点数を与えて総計点をスコア化して分類する方法を試みたので報告する。

B. 研究方法

B-1) 撮像条件

本研究では、3-dimensional time of flight (3D-TOF) 法によるMRAを対象としている。撮像は1.5テスラ臨床用磁気共鳴装置を用い、撮像sequenceは3D-spoiled gradient-recalled echo (3D-SPGR)で、magnetization transfer contrastを使用、flip angle=20°、TR=37 msec、TE=6.9 msec、band width=15.63kHz、FOV=16×16cm、scan thickness=0.8mm、locations per slab=48 (8 overlaps)、2slab、matrix=512×256、acquisition=1で、撮像時間は11分29秒である。

B-2) MRAスコア

内頸動脈、中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈それぞれのMRA上の所見を閉塞性変化の進行度に合わせて分類しそれぞれの段階に点数を設定した (Table 1)。

a) 内頸動脈

carotid folk終末部の閉塞高位はMRAでは判定しにくいので、その閉塞性変化の有無で大別することとし、以下の4段階に分類、それぞれに0点から3点の点数を配した。①carotid folk終末部の狭窄が疑われるがほぼ正常と判断されるもの：0点。②carotid folk終末部の明らかな狭窄もしくは欠損が認められるもの：1点。③内頸動脈が全長にわたっ

¹北海道大学大学院 神経病態学講座脳神経外科

²札幌医科大学 脳神経外科

Key Words：もやもや病、MRA、病期分類

Table.1

MRAスコア		
内頸動脈	ほぼ正常	: 0
	carotid forkの高度狭窄か途絶	: 1
	全長にわたる狭小化と信号低下	: 2
	ほとんど描出されない	: 3
中大脳動脈	M1 起始部の壁不整	: 0
	M1 起始部の狭窄	: 1
	M1 起始部の欠損と末梢信号低下	: 2
	ほとんど描出されない	: 3
前大脳動脈	A2 以降は正常	: 0
	A2 以降の信号低下	: 1
	ほとんど描出されない	: 2
後大脳動脈	P2 以降は正常	: 0
	P2 以降の信号低下	: 1
	ほとんど描出されない	: 2

て狭小化し、その信号強度も減弱しているもの：2点。④内頸動脈がほとんど描出されないもの：3点。

b) 中大脳動脈

M1 起始部の閉塞性変化と末梢分枝の描出度に着目し、以下の4段階に分類、それぞれに0点から3点の点数を配した。①ほぼ正常か、M1 起始部の壁不整を認めるのみであるもの：0点。②M1 起始部の狭窄もしくは欠損が認められるが、末梢分枝の信号強度減弱はあっても軽度であるもの：1点。③M1 起始部の欠損があり、末梢分枝の信号強度が明らかに減弱しているもの：2点。④中大脳動脈がほとんど描出されないもの：3点。

c) 前大脳動脈

A1 はもともと低形成である場合があるので、A2 以降の描出度に着目して、以下の3段階に分類、それぞれに0点から2点の点数を配した。①A2 以降の信号は正常であるもの：0点。②A2 以降の信号が減弱しているもの：1点。③前大脳動脈がほとんど描出されないもの：3点。

d) 後大脳動脈

P1 はもともと低形成である場合があるので、P2 以降の描出度に着目して、以下の3段階に分類、それぞれに0点から2点の点数を配した。①P2 以降の信号は正常であるもの：0点。②P2 以降の信号が減弱しているもの：1点。③後大脳動脈がほとんど描出されないもの：2点。

尚、もやもや血管は、病態の時間経過とともにいったん増生したあと消退していくものであり、また、同一症例であっても撮像によつての描出程度に差が

生じやすいので、評価の対象とはしなかった。

4つの主幹動脈の点数の合計点をMRAスコアとした。最低点は0点、最高点は10点であり、点数が高いほど病期が進行していることになる。

B-3) 対象

1997年1月から2001年12月の5年間に、血管造影にてもやもや病と診断され、同時期にMRAを撮像した22例42側を対象とした。年齢は1歳～68歳、平均19.0±19.5歳であり、15歳未満の小児が15例で15歳以上の成人が7例である。各症例の各側ごとにMRAスコアを算定し、鈴木分類による血管造影上の病期と比較検討した。SPECTによる安静時血流および循環予備能とも比較検討した。

C. 結果

22例42側におけるMRAスコアと血管造影による病期の対比をまとめたものをFig.1に示す。各マーカーの右肩にある数字はその症例数である。MRAスコアが高いほど、病期も進行しており、両者はほぼ直線的な比例関係にあった。

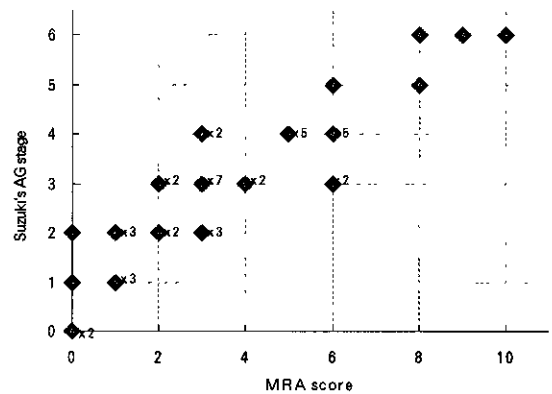


Fig.1 Relationship between MRA score and Suzuki's angiographical stage in 22 cases 42 sides.

MRAスコアが0～1点のものをgrade 1、2～4点のものをgrade 2、5～7点のものをgrade 3、8～10点のものをgrade 4と、4段階に分類すると (Table.2)、grade 1はI期とII期が4側ずつ、grade 2が18側中11側でIII期、grade 3が13側中10側でIV期、grade 4はV期もしくはVI期となった (Fig.2)。

SPECTは、黒田による分類に従い、安静時血流と循環予備能 (Acetazolamide反応性) がともに正常なものをtype 1、循環予備能のみが低下してい

るものをtype 2、安静時血流と循環予備能がともに低下しているものをtype 3、安静時血流は落ちているがAcetazolamide反応性が良好なものをtype 4として評価した。これとMRAスコアとの関係をみたが、両者のあいだに相関は見られなかった。

Table.2

MRAスコア総点		grade
0～1	→	1
2～4	→	2
5～7	→	3
8～10	→	4

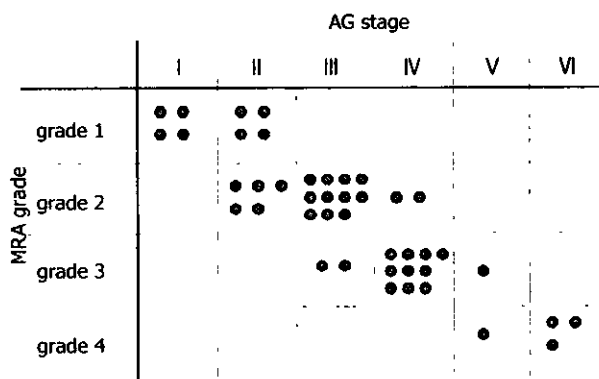


Fig. 2 Relationship between MRA grade and Suzuki's angiographical stage in 22 cases 42 sides.

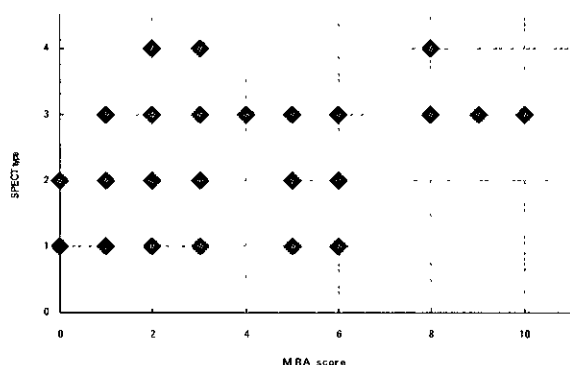


Fig.3 MRA score versus CBF study.

D. 考 察

MRAは臨床の場に普及してからも更に進歩を遂げ、その画質の向上によりもやもや血管のような微細な構造も描出可能となり、もやもや病の診断基準にもMRAが取り入れられるようになった。しかし、撮像の条件が異なると、画質が全く変わってしまうのは大きな問題である。つまり、例えば磁場強度や撮像パラメータが同一であっても、傾斜磁場コイルのチューニングがきちんとなされているか、パワーアンプの特性、shimmingの状態などの、ハードウェア

条件や、MIP処理時の閾値の設定、画像表示時のwindow値とlevel値の設定の仕方などの、ソフトウェア条件によって血管の描出能力や認識性は大きく異なってくる。すなわち、施設や画像処理者によって結果が左右されてしまうのである。MRAでももやもや血管が認識できるのであれば、鈴木分類と同様の判定を行うことができるが、その描出程度が絶対的なものでない限り誤った病期診断を呼び込むことになる。

今回提示したMRAスコアは、主幹動脈分枝の相対的な信号低下に主に着目したもので、撮像機器間の差異を極力排除できるのが特徴である。病期の進行とともに、もやもや血管や外頸動脈系の側副血行に依存して主幹動脈の閉塞性変化が進んでいく過程を、主幹動脈分枝の信号低下で間接的に観察しているものであり、結果として血管造影上の鈴木分類と良好な相関を得ることができた。ただし、主幹動脈分枝の信号強度も撮像条件によっての差が生じることに留意しなければならない。たとえ同一の撮像機器であっても、年齢や頭の大きさ、motion artifactの程度などによって血管の描出程度や鮮明度には個体差が生じるはずであり、個々の画像内で脳底動脈などを基準にして相対的な信号強度で判定するようにすべきである。

鈴木分類は6段階の分類であるが、このMRAスコアでは4段階に分類した。虚血、出血ともに発症時の病期はⅢ期もしくはⅣ期である場合が目立ち、またⅢ期とⅣ期はもやもや血管が増生から消退へと切り替わる時期でもあるが、このMRAによる分類では、そのⅢ期とⅣ期をgrade 2とgrade 3で分割している。病期の浅いⅠ期とⅡ期はgrade 1にまとめられ、病期の進行したⅤ期とⅥ期はgrade 4にまとめられている。これが臨床の場でどういう意義を持つかはこれからの判断が待たれるところである。

MRAスコアでは、内頸動脈のみならず、中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈のすべての主幹動脈を網羅しているのも特徴の一つである。もやもや病の場合、それぞれの主幹動脈の閉塞性変化が独立して変化していく場合があり、いずれか一つにのみ狭窄が進行していく例などでもそれを病期進行として漏らさず捉えることができる。

しかしこれも万能ではない。例えば片側のA1が閉塞していった場合、対側のA1と前交通動脈が狭窄していなければ両側ともA2以降の信号強度は低

下せず、前大脳動脈系に関するpointは加算されないでしまうことになる。同様のことは後大脳動脈にもあてはまる。P1が閉塞しても後交通動脈がしっかりしていれば、P2以降の信号強度は低下せずにMRAスコアからは免れてしまう。

このMRAスコアでは、内頸動脈と中大脳動脈は最高3点、前大脳動脈と後大脳動脈は最高2点に設定した。しかし、大脳半球の脳血流量に対する役割の重さとその主従関係を考慮すると、内頸動脈、中大脳動脈、そして前大脳動脈と後大脳動脈の順に、もっと大きな傾斜配点を設定すべきなのかもしれない。これについては今後検討の余地がある。

MRAの所見はSPECTで観察される脳循環とは相関しないのは、血管造影による鈴木分類と同様である。特にTOF法のMRAではある程度早い血流のみを感知するものであり、末梢レベルでどの程度のcollateral pathwayが形成されているかは判断できない。MRAによる病期分類はもやもや病の自然経過としてのvascularizationの変化を観察しているものであり、脳血流量と循環予備脳すなわち臨床的重傷度を反映するものではないということは留意すべきである。遅い流速にも対応できるphase contrast法によるMRAを用いれば脳循環をある程度反映させることのできる可能性はあるが、空間解像度の限界や撮像時間の長さ、静脈も同時に描出されてしまうなど、問題点は多い。

いずれにしても、MRAで一定の病期分類を行うことができ、かつ鈴木分類と良好な相関のあることの意義は大きい。特に、その非侵襲性ゆえに、経過観察を行ううえでは非常に有用であると考えられる。

E. 結 論

もやもや病のTOF-MRAにおいて、主幹動脈分枝の描出程度に着目してスコア化することにより、一定の病期分類を行うことができた。これは血管造影による鈴木分類と良く相関し、また全ての主幹動脈の変化を網羅する特徴をもっており、非侵襲的に経過観察を行ううえで、非常に有用であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ABSTRACT

MRA score for classifying the stage of Moyamoya disease

Naoki Nakayama¹, Kiyohiro Houkin², Satoshi Kuroda¹

Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine¹,

Department of Neurosurgery, Sapporo Medical University²

There is strong needs to have new classification to evaluate the stage of vascularization for Moyamoya disease with non-invasive modality. MRA classification was defined by keeping score to the steno-occlusive change of the internal carotid artery, the middle cerebral artery, the anterior cerebral artery, and the posterior cerebral artery. The scoring was made by giving points to the occlusive changes of the carotid fork and the origin of the middle cerebral artery, and the loss of the signals of the distal branches of four main trunks. MRA scores were counted in 22 cases 42 sides, and were compared with the Suzuki's angiographical stages. Good correlation was obtained between the MRA score and the Suzuki's angiographical stage. MRA findings in Moyamoya disease never respect the cerebral blood flow and the severity of clinical symptoms. But the sequential changes of the vascularization as natural course will well grasped by this scoring method. This classification using MRA, which is non-invasive modality, is very useful to follow up vascularization changes.

Key Words ; moyamoya disease, MRA, stage classification

脳血流SPECTの3D-SSP解析法によるモヤモヤ病の病期（重症度）分類 —その基礎的検討としての若年健常者脳表血流データベースの構築—

中川原 讓二

1. はじめに

モヤモヤ病の新たな病期分類として、脳血流SPECT定量による血行力学的脳虚血の重症度分類は、血行再建術の適応を判定する場合において特に有用であるが、小児もやもや病などのように動脈採血が困難な症例では、半定量評価法が用いられている。しかし、半定量評価法では関心領域（ROI）の設定に関わる恣意性や全脳表における脳虚血域の定量的評価が十分できないことが問題点である。一方、被検者の全脳表における脳血流の変動幅を正常脳表血流データベースとの間で統計学的に処理することが出来る3-dimensional stereotactic surface projection（3D-SSP）解析法を用いた血行力学的脳虚血の重症度スクリーニング判定は、脳血流SPECT定量を補完し、半定量評価法の問題点を克服する方法として注目されている。そこで、今回は、モヤモヤ病の脳血流SPECTに対する3D-SSP解析と重症度評価基準の作成を進めるために、健常若年成人の脳血流SPECTから正常脳表血流データベースの構築し、その妥当性を検証した。

2. 対象と方法

比較的若年発症のモヤモヤ病患者の脳血流SPECTを3D-SSP解析するためには、健常若年成人から得られた脳表血流データベースが必要となる。そこで、健常若年成人ボランティア13名（男性：3、女性：10、平均年齢は 21.1 ± 2.3 歳）から得られた脳血流SPECTから正常脳表血流データベースを構築した。用いられた脳血流SPECTデータは、中村記念病院にて行われた『脳血流SPECTとCT/MRI画像の重ね合わせソフトウェアの精度を検討する研究課題（平成14年8月7日、中村記念病院倫理委員会承認）』の中で得られた脳血流SPECTデータとした。本研究課題では、検査対象者に対してあらかじめ、検

討の目的と施行内容、検査の安全性、プライバシーの保護、承諾の自由、費用の負担、などを文書で説明し、署名にて同意を得た。20歳未満の対象者では、保護者からの同意署名を必須項目とした。脳血流SPECT検査では、I-123 IMPをトレーサーとして用いた。

構築された健常若年成人脳表血流データベースについては、未破裂脳動脈瘤患者12症例（男性：4、女性：8、平均年齢 58.7 ± 9.2 歳）から得られた健常成人脳表血流データベースと比較して、全脳あるいは小脳を規定値とした時、両者で脳血流分布にどのような違いがあるかを3D-SSP解析により検討した。

3. 結 果

健常若年成人脳表血流データベースは、健常成人脳表血流データベースと比較して脳血流が相対的に増加する領域を検討したところ（図1）、全脳を規定値とした場合、シルビウス裂近傍、前頭葉円蓋部及び内側部、運動領などの前方循環において脳血流の相対的増加領域が見られ（図1の2段目GBLに示された画像）、小脳を規定値とした場合には、前方循環における脳血流の相対的増加領域が頭頂葉、側頭葉へと拡大した（図1の4段目のCBLに示された画像）。

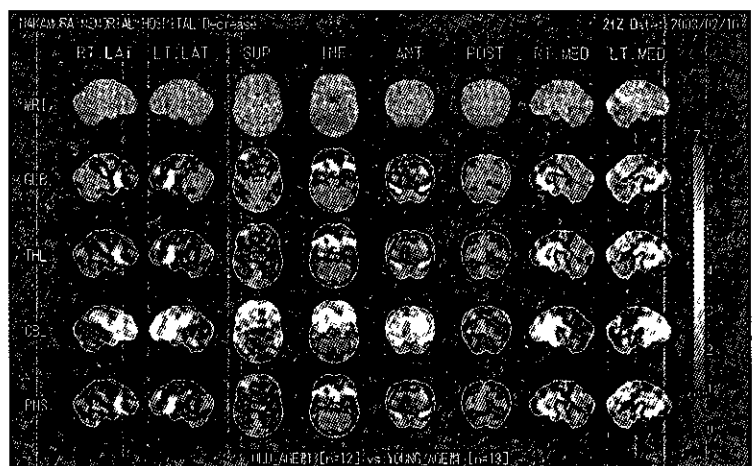


図1 Young adult群（n=13）vs Control-adult群（n=12）：相対的増加領域

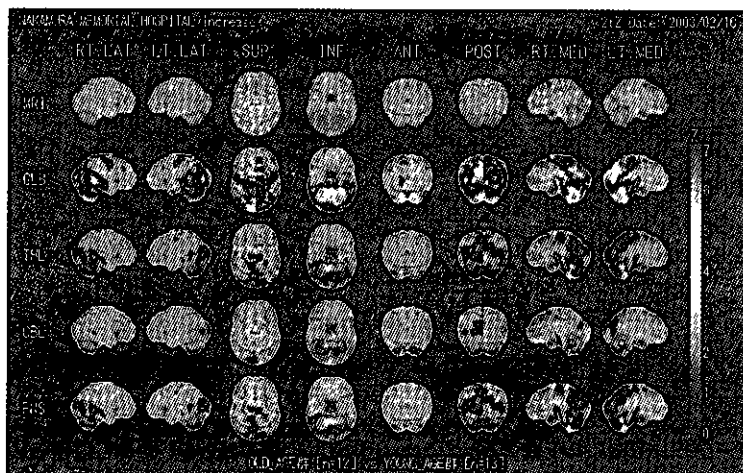


図2 Young adult群 (n=13) vs Control-adult群 (n=12) : 相対的低下領域

一方、健常若年成人脳表血流データベースが、健常成人脳表血流データベースに比較して脳血流が相対的に低下する領域を検討したところ(図2)、全脳を規定値とした場合、後頭葉外側部及び内側部、頭頂葉外側部及び内側部、小脳などの後方循環において脳血流の相対的低下領域が見られ(図2の2段目GBLに示された画像)、小脳を規定値とした場合には、後方循環における相対的脳血流の低下が左後頭葉領域と小脳下面に局限して見られた(図2の4段目のCBLに示された画像)。

4. 考察

これまでに用いられてきた3D-SSP解析のための正常脳表血流データベースは、痴呆症や脳血管障害の患者を対象にしていたため、平均年齢60歳前後の健常成人の脳血流SPECTから得られたものであり、若年発症のモヤモヤ病患者に対する臨床応用には問題があると指摘されてきた。確かにこれまでの脳循環研究によれば、若年者ほど前頭葉などの前方循環の脳血流が相対的に高いとされており、従来の正常脳表血流データベース(平均年齢60歳前後)を用いた3D-SSP解析では、モヤモヤ病患者の前方循環における脳血流低下の過少評価と後方循環における脳血流低下の過大評価が生じることが危惧された。今回の検討においても、若年者の前方循環(特にシルビウス裂近傍領域と前頭葉円蓋部及び内側部、運動領など)の脳血流が高齢者よりも相対的に高いことが明らかとなり、モヤモヤ病患者に対する3D-SSP解析では、健常若年成人の脳表血流データベースを用いることが必要であると考えられた。また、

3D-SSP解析では、全脳あるいは小脳を規定値として、被検者の全脳表血流の変動幅を正常脳表血流データベースの標準偏差の倍数(Z-score)として脳表面像上に表示することが出来るが、若年者では後方循環に含まれる小脳の血流が大腦の血流よりも相対的に低下していることが明らかとなり、小脳を規定値とすることには問題があると考えられた。

脳血流SPECTの3D-SSP解析法によるモヤモヤ病の病期(重症度)分類では、安静時脳表血流におけるZ-scoreの変動幅とacetazolamide負荷時脳表血流におけるZ-scoreの変動幅により重症度の基準を作成することが目標である。すなわち、定量評価法にて血行再建術の適応とされる血行力学的脳虚血Stage IIの領域は、安静時脳表血流の3D-SSP解析ではZ-scoreが有意に変動(低下)する領域として捉えられ、さらにacetazolamide負荷時脳表血流の3D-SSP解析では同領域のZ-scoreの変動幅が安静時よりも常に増大する(低下する)ことが想定される。

若年者の正常脳表血流データベースの作成により、3D-SSP解析による血行力学的脳虚血の重症度判定基準(正常、軽症、重症の3段階程度)の作成が具体化し、より低侵襲でより客観的なスクリーニング判定基準の確立が期待される。

5. 結論

健常若年成人ボランティア13名から得られた脳血流SPECTから正常脳表血流データベースを構築した。健常若年成人脳表血流データベースは健常成人脳表血流データベースに比較して、前方循環における脳血流の相対的増加領域と後方循環における脳血流の相対的低下領域が見られた。脳血流SPECTの3D-SSP解析法によるモヤモヤ病の病期(重症度)分類では、健常若年成人脳表血流データベースを用いること、規定値として全脳を用いるべきであることが結論された。

6. 研究発表

1) 国内

口頭発表: 6件

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、仙台)

教育講演 統計画像の臨床応用 もやもや病
(第18回ブレイン・ファンクション・イメージ
ング・カンファレンス、東京)

脳血流SPECT統計画像解析(3D-SSP)による血行
力学的脳虚血の重症度評価

(第34回北海道脳卒中研究会、札幌)

脳血流SPECTの3D-SSPによる血行力学的脳虚血
の重症度スクリーニング

(第42回日本核医学会総会、神戸)

脳血流SPECTの3D-SSP解析に基づく血行力学的
脳虚血の重症度スクリーニング

(第12回日本脳循環代謝学会、さいたま)

脳血流SPECT統計画像解析のための健常若年者
脳血流データベース構築の試み

(もやもや病研究班 平成14年度研究発表会)

原著論文による発表： 1件

脳血行再建術における血行力学的脳虚血の定量的
重症度評価

(脳卒中の外科30：7-14 2002)

2) 海外

口頭発表 0件

原著論文による発表 0件

ABSTRACT

Construction of normal CBF database from young adult volunteer for Stratification of cerebral hemodynamics of child moyamoya disease using 3-dimensional stereotactic surface projection of CBF SPECT

Jyoji Nakagawara

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital

Recent analysis of CBF SPECT using 3-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) could be a non-invasive method for the stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease. However, there was not any normal CBF database from young persons. For this reason, normal CBF database from young adults volunteer was constructed under the code of ethics of Nakamura Memorial Hospital. I-123 IMP-CBF SPECT was performed in 15 young adults volunteer (average age: 20+/-2) after the conformation of informed consent. Normal CBF database from these young adults volunteer was compared with another normal CBF database from 11 adults (average age: 59+/-9) with unruptured cerebral aneurysm that pointed out in brain dock.

In 3D-SSP analysis using fall brain reference, normal CBF database from young adults volunteer showed increase of CBF in anterior circulation, especially in perisylvian and frontal lobe cortex, and decrease of CBF in posterior circulation, especially in both occipital-parietal lobe cortex and cerebellum. In 3D-SSP analysis using cerebellum reference, normal CBF database from young adults volunteer showed wider increase of CBF in anterior circulation, and focal decrease of CBF in posterior circulation.

3D-SSP analysis using normal CBF database from young adults volunteer and fall brain reference could be improved accuracy of a non-invasive stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease.

Key Words ; cerebral hemodynamics, moyamoya disease, normal CBF database, SPECT, 3D-SSP

モヤモヤ病特定疾患受給率の都道府県格差に関する臨床疫学的検討

辻 一郎、栗山進一

A. 研究目的

モヤモヤ病を始めとする特定疾患の患者は、厚生労働省の特定疾患治療研究事業により、医療費の自己負担を公費で補助されている。公費補助は、難治度、重症度が高く、かつ比較的稀で、生活面への長期にわたる支障がある疾患患者に対し、医療費の補助を行うものである。したがって、モヤモヤ病発症者においても、漏れなく、かつ過剰診断も避けながら、公平な特定疾患受給制度の施行が求められる。

我々は平成13年度の本研究班における研究で、特定疾患受給者数に大きな都道府県格差があることを報告した⁽¹⁾。最も多数の受給者を有する大阪府では、その数が600人を超えるのに対し、最も受給者の少ない石川県では10人を下回っていた。なお、ここでいう都道府県は、患者が診療を受けている病院等の施設の所在地である。

本研究の目的は、平成10年度のモヤモヤ病による特定疾患医療受給者の臨床調査個人票を集計し、受給率の都道府県格差を引き起こしている要因を、患者の臨床疫学像および都道府県別の罹患率から検討することである。

B. 研究方法

平成10年度のモヤモヤ病による特定疾患医療受給者に関する臨床調査個人票の記載事項を基に、都道府県別にみた受給者数、受給率（対10万）、診断内容（確診、疑診、記載漏れ）、病型分類（出血型、梗塞型、TIA型・TIA頻発型、その他）、重症度（重症度1～5、重症度その他、重症度不明）の比較を行った。特定疾患医療受給者に関する臨床調査個人票の記載事項は、厚生労働省により匿名化を経たうえで電子ファイルに収載されており、これの提供を受けた。受給率（対10万）算出の際分母になる都道府県別人口は、平成12年度国勢調査（平成12年

10月1日現在）の結果を用いた⁽²⁾。診断の分類は、2001年最新の診断、治療の手引きに従った⁽³⁾。また、重症度の分類は、1998年ウィリス動脈輪閉塞症重症度基準に従った⁽⁴⁾。重症度1は「後遺症なく健康」を意味し、重症度5は「全面介助」を意味する。

さらに、東北脳血管障害懇話会共同調査（東北6県で平成6～10年に初発したモヤモヤ病患者に対する悉皆調査）⁽⁵⁾及びモデル県悉皆調査（熊本県、岡山県、宮城県で平成10年～12年に初発したモヤモヤ病患者に対する悉皆調査）⁽⁶⁾の結果から、上記各県におけるモヤモヤ病の罹患率（10万人年当り）と受給率を比較した。

C. 研究結果

モヤモヤ病特定疾患受給者数は都道府県間で大きな差があり、この格差は、都道府県別各人口に対する比率で検討しても同様にみられた（図1）。都道府県別受給率（対10万人）をみると、最大の新潟県で8.97、最小の石川県で0.51と10倍以上の差があった。

診断は確診、疑診、記載漏れに分類される⁽³⁾。確診例ではモヤモヤ病変が両側性にみられることが条件になり、モヤモヤ病変が一側性にしかみられない症例は、疑診例とされる⁽³⁾。都道府県別診断分類に大きな差がみられた（都道府県の並びは、受給率（対10万人）の都道府県別順序で記載。以下同じ）（図2）。徳島県、福井県、熊本県、島根県、千葉県、宮城県のように受給者に疑診例を含まない地域がある一方、栃木県や兵庫県、滋賀県のように記載漏れが大部分を占める地域もみられた。疑診例を受給対象にしているかどうかは都道府県で異なることが、都道府県別受給率の違いに影響していることが示された。しかしながら、これだけで図1にみられる受給率の都道府県格差を説明することはできなかった。

病型分類では、都道府県間に大きな違いはみられなかった（図3）。ただし、和歌山県では「出血型」がみられず、栃木県、兵庫県、滋賀県では「その他」

東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野

Key Words：モヤモヤ病、特定疾患医療受給者、都道府県格差