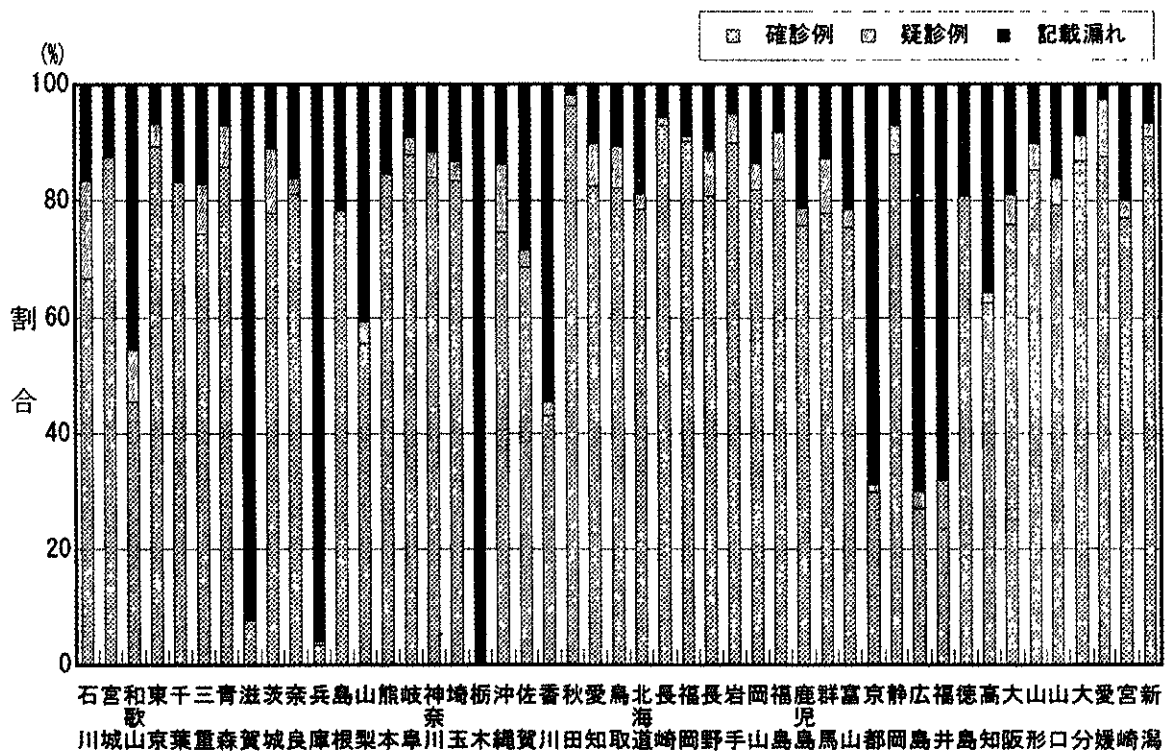


図1 都道府県別受給率(対10万)



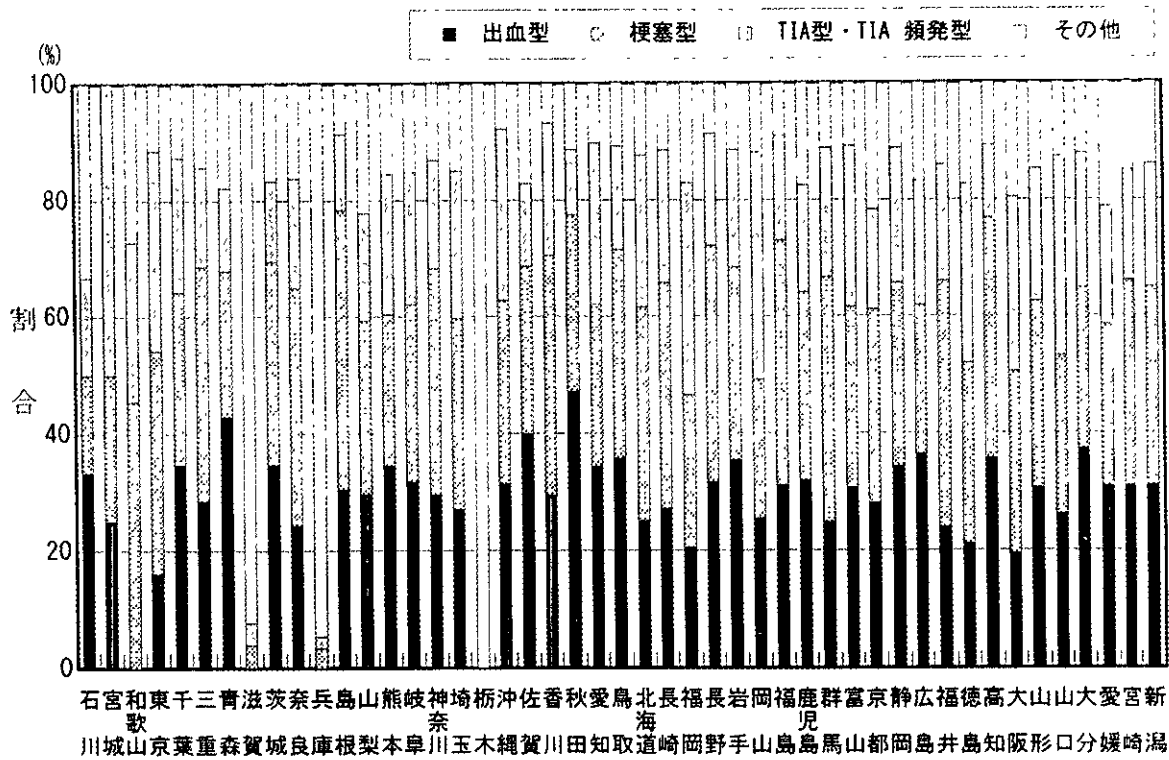


図3 都道府県別病型分類

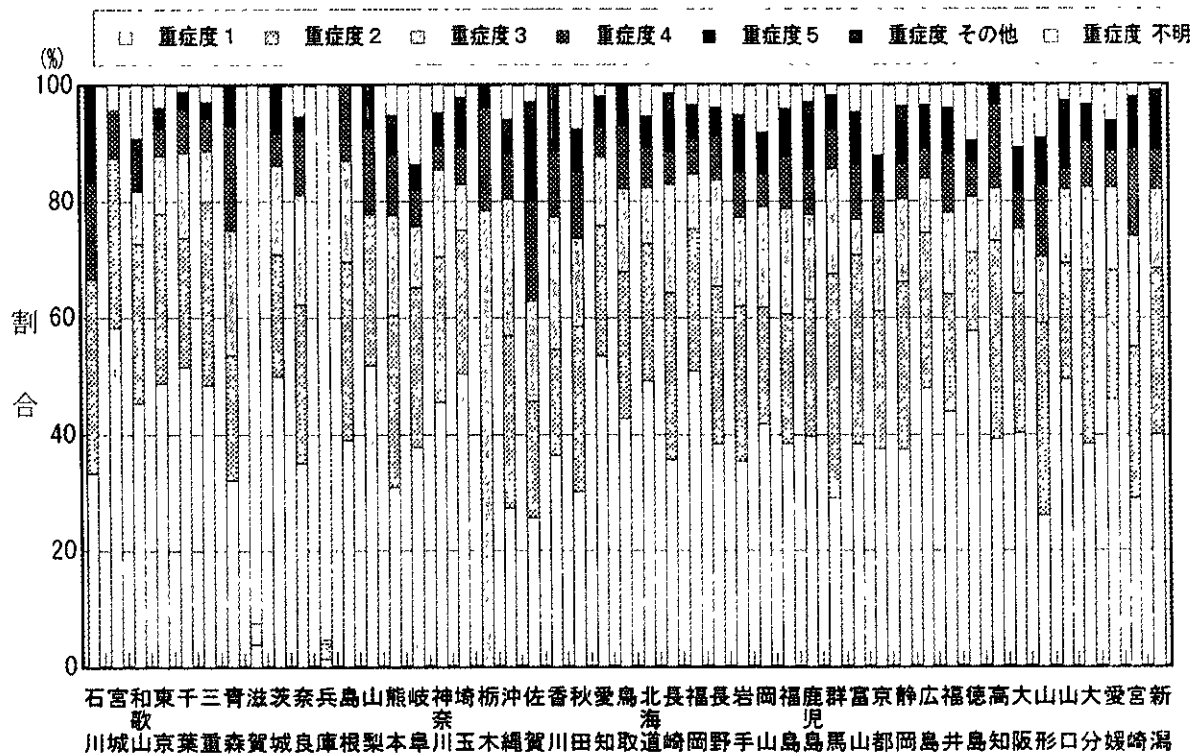


図4 都道府県別重症度

表1 東北悉皆調査及びモデル県悉皆調査における各県の罹患率と受給率との比較

	青森県	秋田県	岩手県	山形県	宮城県	福島県	熊本県	岡山県
受給率 (対10万)	1.90	4.46	5.58	7.07	1.01	5.74	3.12	5.64
罹患率 (対10万、年間)	0.18	0.18	0.17	0.56	0.38	0.17	0.52	0.41
受給率/罹患率比	10.5	24.8	32.8	12.6	2.7	33.7	6.0	13.8

東北悉皆調査：1994年-1998年の初発例、134例、青森、秋田、岩手、山形、宮城、福島 の6県。

モデル県悉皆調査：1998年-2000年の初発例、84例、熊本、岡山、宮城の3県。

宮城県データは東北悉皆調査分を使用。

が多くみられるなどの特徴があった。病型分類からは、都道府県別受給率の違いを説明することはできなかった。

重症度分類でも、都道府県間に大きな違いはみられなかった(図4)。ただし、栃木県、兵庫県、滋賀県では重症度1(後遺症なく健康)および重症度2(軽度の障害があっても仕事可能)の重症度の低い者が少なかった。重症度からも、都道府県別受給率の違いを説明することはできなかった。

モヤモヤ病は都道府県間で罹患率に違いのあることが過去に報告されている^(4,6)。そこで、都道府県別受給率の違いが都道府県別罹患率の違いで説明できるかどうか検討した。東北悉皆調査及びモデル県悉皆調査における各県のモヤモヤ病罹患率と受給率を比較した(表1)。罹患率(対10万人年)は、大きい方から、山形県、熊本県、岡山県、宮城県、青森県、秋田県、岩手県、福島県の順であったが、受給率/罹患率比は罹患率で最低であった福島県、岩手県が最大のグループであり、ほぼ平均的な罹患率である宮城県は受給率/罹患率比が最も小さく、2番目に大きな罹患率であった熊本県の受給率/罹患率比は2番目に小さかった。以上から、都道府県別のモヤモヤ病罹患率の差では、受給率の差を説明できないことが示された。

D. 考 察

都道府県別モヤモヤ病特定疾患受給率の相違を、診断、病型分類、重症度等の臨床像の違いで説明できるかどうか検討した。また、都道府県別モヤモヤ病の罹患率の違いでも同様に、受給率の違いを説明できるかどうか検討した。

診断(確診、疑診)の違い、すなわち疑診例を多く含むことが、ある県の受給者数増加に関与してい

る可能性は十分考えられるが、本研究結果からは、疑診例の扱いのみで受給率の都道府県格差を説明することはできないことが示された。それでもなお、疑診例の比率には大きな都道府県格差がみられており、疑診例を申請するかどうか受給率の差にある程度寄与している可能性はあると考えられる。

病型分類、重症度には都道府県別で顕著な違いがみられなかった。これは、ある県で軽症例が多かったり、逆に重症例が集中したりしている可能性が低いことを示唆するものである。さらに我々は、都道府県を北海道、東北、関東、甲信越、中部、近畿、中国、四国、九州・沖縄にグループ分けし、このグループ間でも受給率の比較を行った。その結果、西日本で受給率が高く、相対的に東日本で受給率が低かった。本研究でいう都道府県は診療施設の所在地であるから、都道府県格差の原因究明には、県境を越えた受診の影響も考慮しなければならない。しかしながら、東日本在住患者の相当部分が西日本の病院で加療している可能性は低いであろうから、この地区別の解析からも、ある県のある病院に患者が偏っていることが、都道府県別受給率の格差を生んでいる可能性は低いであろう。

受給率/罹患率比に大きな都道府県格差がみられた。ただし、受給率はprevalenceであり、罹患率はincidenceであるから、これらの比で、単純に比較することには注意が必要である。しかしながら、受給率/罹患率比に10倍以上の差がみられており(表1)、積極的な剖検の有無等で、受給率/罹患率比の違いを説明することは難しそうである。

E. 結 論

都道府県別モヤモヤ病特定疾患受給率の相違は、診断、病型分類、重症度等の臨床像の違いでは説明

できなかった。ただし、診断については、都道府県別受給率の相違を説明するほどではなかったものの、疑診例の割合が都道府県間で大きく異なっていた。また、都道府県別モヤモヤ病の罹患率の違いでも、受給率の違いは説明できなかった。

以上から、都道府県間モヤモヤ病受給率の差は、医師や患者およびその家族の特定疾患受給申請に対する姿勢の違いである可能性が示唆された。

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（予定を含む。）

なし

文 献

1. 辻 一郎、西野善一、寶澤 篤、大森 芳：特定疾患受給者の臨床像に関する研究。厚生労働

省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班平成13年度報告書、吉本高志（編）、2002、pp27-30.

2. 総務省統計局：平成12年国勢調査.
3. 最新の診断、治療の手引き（2001年）：厚生労働省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班平成13年度報告書、吉本高志（編）、2002、pp73-78.
4. ウィリス動脈輪閉塞症重症度基準（1998年）：厚生労働省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班平成13年度報告書、吉本高志（編）、2002、pp95.
5. 吉本高志、荒井啓晶、櫻井芳明：東北地方におけるもやもや病 東北脳血管障害懇話会もやもや病共同調査報告。厚生労働省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班平成11年度報告書、吉本高志（編）、2000、pp26-27.
6. 吉本高志、大木堯史、生塩敬之、吉田康子、西田あゆみ、森岡基浩：モデル県精密調査と全国調査との比較。厚生労働省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班平成13年度報告書、吉本高志（編）、2002、pp17-21.

ABSTRACT

Study on the difference among Japanese prefectures in the rate of the patients who receive governmental subsidiary to the medical treatment for Moyamoya disease

Ichiro Tsuji, Shinichi Kuriyama

Department of Public Health, Tohoku University School of Medicine

In order to clarify the causes of difference among Japanese prefectures in the rate of the patients who receive governmental subsidiary to the medical treatment for Moyamoya disease, we compared the rate of diagnosis (final diagnosis or suspected diagnosis), types of disease (hemorrhage, infarction, TIA, or other), seriousness of disease, and incidence rate of Moyamoya disease among Japanese prefectures. There were not enough differences in the rate of diagnosis, types of disease, seriousness of disease to explain the difference among Japanese prefectures in the rate of the patients who receive governmental subsidiary, although there was a large difference in the rate of suspected diagnosis among prefectures. The incidence rate of Moyamoya disease among Japanese prefectures could also not explain the difference among Japanese prefectures in the rate of the patients who receive governmental subsidiary.

Key Words ; Moyamoya disease, prevalence, incidence

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—

福内靖男¹、野川 茂²、傳法倫久²、佐藤秀樹²

A. はじめに

本研究班では1983年度より本疾患の臨床疫学像を解明するため“調査研究班調査カード”を作成し、症例の蓄積に努めてきた（表1）。1995年度には診断基準改定に伴いMRI・MRA所見が追加され、昨年度まで約20年近くデータが蓄積されてきた。このデータベースでは家族歴、初発病型、脳血管写像6期相分類、MRA所見、脳血流検査、脳波、CT、内科的・外科的治療法、転帰（ADL）を含む多数の項目がフォローされ詳細な情報が把握できる反面、項目数が多く記載が煩雑で、異なる方法により測定されたCBFデータなど解析が困難な項目も含まれている。また、参加施設が班員、旧班員およびその関連施設にはほぼ限られているため、全国規模での情報を反映していないという欠点があった。このため、近年追跡調査項目を一新し、記載方法に関してもコンピューター入力形式とし、より有用で効率的なデータベースに改変する必要性が指摘されてきた。

一方、もう一つのデータベースとして、厚生労働省および京都道府県で管理されている“臨床個人調査表”がある。このデータベースでは全国規模で数多くの患者が登録されているが、療養支援を目的としているため診断の正確さに疑問があり、予後を判定する資料としては十分なものとはいえなかった。

“調査研究班調査カード”を有用で“臨床個人調査表”と補完的なものとするためには、症例登録時の診断を診断基準に基づいた正確なものとするのが重要である。しかし、本疾患の病因解明という立場からは、むしろ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

表1 ウィリス動脈輪閉塞症 調査研究班による疫学調査の変遷

1973年度(北村班)	“脳脊髄血管異常”調査研究班
1977年度(後藤班)	“ウィリス動脈輪閉塞症”診断基準
1983年度(半田班)	初めて調査カード作成 (家族歴, 初発病型, 6期相分類, 治療法, 予後など)
1987年度(米川班)	診断基準改訂(小児例条件緩和)
1995年度(福井班)	診断基準改定(除外基準, MRA) MRI・MRA所見追加
1998年度(福内班)	重症度基準
1999年度(吉本班)	3モデル県における疫学調査

後判定のためのパラメーターを長期に渡り追跡できるデータベースとすることが望ましい。

本年度は従来通り“調査研究班調査カード”を用いた全国集計を行うと共に、調査カード改訂に関連して、片側モヤモヤ例の血液学的、脳血行力学的特徴について検討し、片側例および類モヤモヤ病症例の蓄積やADL、知能に関する長期予後追跡の重要性について考察する。

B. 全国集計結果

2001年10月1日から2002年9月30日までの新規症例の登録と前年度までの登録症例についての追跡調査を行った。その結果、本年度は新たに26例（確実例24例、うち出血型2例、疑い例2例）の新規登録があり、昨年度までの登録例1313例とあわせ登録総数は1339例、確実例は1226例、出血型確実例236例（19.5%）、疑い例は113例となった。また、現在出血型発症例に対する直接血行再建術の効果を検討するJAM trialが進行中であるが、本年度も出血型の予後調査を継続した。

¹ 足利赤十字病院

² 慶應義塾大学 神経内科

Key Words：ウィリス動脈輪閉塞症、類モヤモヤ病、内頸動脈狭窄症、甲状腺機能、抗リン脂質抗体

C. 片側性モヤモヤ病の臨床的、血液学的、脳血管力学的特徴

ウィリス動脈輪閉塞症（モヤモヤ病、両側例）の診断基準⁽¹⁾では、片側性モヤモヤ病（片側例）は本疾患の“疑い例”とされ、両者の異同および病因が問題となっている^(2,3)。そこで片側例の臨床像、血液データ、脳循環動態を両側例と比較検討した。

I) 対象および方法

慶應義塾大学病院神経内科に入院し精査を行った片側例7例（全て女性、平均年齢±SD 32.3±11.5歳）、両側例8例（女性7例、男性1例、平均年齢22.0±8.4歳）を対象とし、以下に関する検討を行った；

- 1) 臨床像：年齢、発症病型、家族歴、脳血管写像
- 2) 血液学的データ：総コレステロール値（TC）、free T3（F-T3）、free T4（F-T4）、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、抗核抗体（ANA）、抗リン脂質抗体（APLA）
- 3) 脳循環動態：片側例6例、両側例7例、および片側例とage-matchした健常成人6例（平均年齢34.4±5.0歳）におけるcold Xe-CT法による局所脳血流量（LCBF）。

II) 結果

1) 片側例では平均年齢が高く、初発病型は、片側例ではTIA型4例、梗塞型3例（43%）で両側例ではTIA型5例、出血型2例、梗塞型1例で、片側例で梗塞型が多い傾向が認められた。また、共に家族例を1例ずつ認めた（表2）。脳血管写像では基底核モヤモヤ血管の増生が少なかった。

2) 片側例1例、両側例2例に甲状腺機能亢進症を認めた。TC、F-T3、F-T4、およびTSHは、片側例ではそれぞれ169.6±39.6mg/dL、2.8±0.9pg/mL、1.2±0.2ng/dL、および0.9±0.6 mU/Lと正常範囲内であったが、両側例では145.8±32.6、4.9±2.9、1.7±0.9、および1.1±1.1と正常範囲にはあるものの軽度の甲状腺機能亢進の特徴を有していた（図1）。また、ANAは片側例5例中3例（60%）が陽性であったが、両側例ではいずれも陰性で、APLAは片側例6例中1例、両側例2例中2例が陽性であった（表2）。

表2 片側および両側モヤモヤ病症例

Case No	Initial	Age	Sex	Type of onset	Operation	Family history	Development of the basal moyamoya	Hyperthyroidism	ANA	APLA
"Unilateral" moyamoya										
1	FH	19	F	TIA		+	R(+)	ND	ND	ND
2	TN	44	F	TIA		-	R(±)	-	±	-
3	KK	36	F	Infarction		-	L(±)	+	+	+
4	KI	24	F	Infarction	STA-MCA	-	R(+)	-	ND	-
5	ET	29	F	TIA		-	R(++)	-	-	-
6	AK	24	F	TIA		-	R(++)	-	+	-
7	NI	50	F	Infarction		-	L(+)	-	+	-
"Bilateral" moyamoya										
1	MS	11	M	TIA		-	R(+++), L(+++)	ND	ND	ND
2	RO	16	F	TIA		-	R(++), L(++)	ND	ND	ND
3	ME	29	F	Infarction	EDAS	-	R(++), L(+++)	+	-	ND
4	YK	16	F	TIA	EDAS	+	R(++), L(+++)	-	-	+
5	EO	34	F	Hemorrhage		-	R(+), L(±)	-	ND	ND
6	YK	30	F	Hemorrhage	EDAS	-	R(+++), L(+++)	-	ND	ND
7	TO	16	F	TIA	EDAS	-	R(+++), L(+++)	+	-	+
8	YW	24	F	TIA		-	R(+++), L(++)	ND	ND	ND

ANA, anti-nuclear antibody, APLA; anti-phospholipid antibody, EDAS; encephalo-duro-arterio-synangiosis, ND; not determined, STA-MCA, superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis, TIA, transient ischemic attack

3) 安静時LCBF (図2) は、両側例ではhyperfrontalityが消失し後頭葉優位であったが、基底核部では比較的保たれていた⁽⁴⁾。これに対し、片側例狭窄側では基底核部でも低下しており、特に尾状核頭部では健常成人および両側例 (53.6±12.7mL/100g/min) に比し片側例狭窄側 (37.5±6.3) で有意に低下していた (p<0.05)。

III) 考察

これまでに、片側モヤモヤ病患者では男性の割合が多く、年齢が高いこと⁽²⁾、家族例が少ないこと⁽¹⁾、10歳以下の若年例では1-2年以内に両側例に移行する頻度が高いのに対し、成人例では片側に留まることが多いこと^(2, 3)などが報告されている。我々の症例は成人例が中心であるか、男女比、家族例の割合には明らかな違いを認めなかった。また、脳血管撮影上、片側例ではモヤモヤ血管の発達が悪いことが示された (表3)。

本検討では症例数は少ないものの、モヤモヤ病、特に典型的な両側狭窄例では甲状腺機能亢進と何らかの関連を有する症例が多いことが示唆された。これまで10例以上の甲状腺機能亢進症を合併するモヤモヤ病症例が報告され、甲状腺ホルモンは種々の臓器において交感神経刺激に対する感受性を亢進するため、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⁽⁵⁾。また、定義上は自己免疫疾患は本疾患から除外されるが、片側例の中にはANAが陽性であり血管炎が閉塞機転と考えられる症例も存在した。さらに、両側例ではAPLAが陽性である症例が多く見られ、本疾患と抗リン脂質症候群 (APS) を含む血栓前駆状態との関連も示唆されている⁽⁶⁾。従って、今後は必ずしも定義にこだわらず、これらの

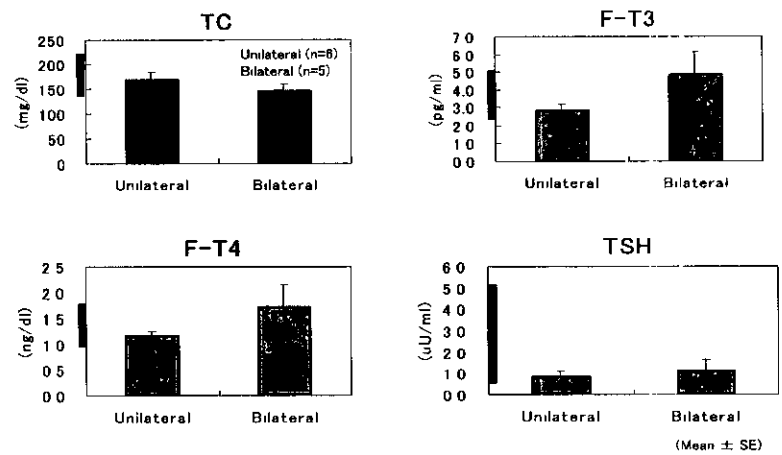


図1 片側例および両側例の総コレステロール値および甲状腺機能

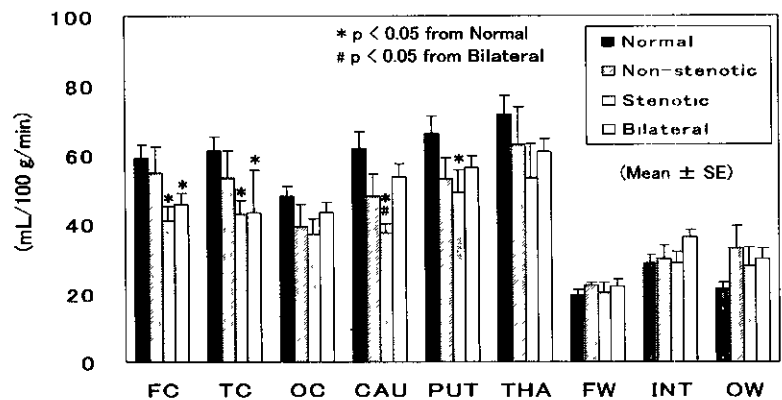


図2 健常成人、片側例非閉塞側、閉塞側、および両側例における局所脳血流量。FC: 前頭葉皮質, TC: 側頭葉皮質, OC: 後頭葉皮質, CAU: 尾状核, PUT: 被殻, THA: 視床, FW: 前頭葉白質, INT: 内包, OW: 後頭葉白質。

表3 片側および両側例の臨床特徴の比較

	Unilateral (n=7)		Bilateral (n=8)
Age at admission	32.3±11.5 years	>	22.0±8.4 years
Male Female	0 : 7		1 : 7
Type of onset	TIA (57%) Infarction (43%)		TIA (63%) Infarction (13%) Hemorrhage (25%)
Family history of moyamoya disease	14.2% (1/7)		12.5% (1/8)
Development of the basal moyamoya	(±) ~ (++)	<	(+) ~ (+++)
Hyperthyroidism	16.7% (2/7)	<	40% (2/5)
Anti-nuclear antibody (ANA)	60% (3/5)	> ?	0% (0/3)
Anti-phospholipid antibody (APLA)	16.7% (1/6)	< ?	100% (2/2)
Local cerebral blood flow (LCBF)			
Frontal regions	stenotic side ↓		↓ (loss of hyperfrontality)
Basal ganglia	stenotic side ↓		→ (sparing of the basal ganglia)

表4 ウィリス動脈輪閉塞症との合併が報告されている遺伝性疾患

疾患	遺伝形式	責任遺伝子	タンパク
Protein C 欠損症	AR	(2q13-q14)	protein C
Oxalosis 1	AD	AGXT (2q36-q37)	alanine-glyoxylate aminotransferase
Protein S 欠損症	AR	(3p11.1-q11.2)	protein S
Fanconi 貧血	AR	FANCD2 (3p25.3) など	
Marfan 症候群 2	AD	FBN2 (3p25-p24.2)	fibrillin-2
Hageman 因子 (XII) 欠損症	AR	(5q33-qter)	Hageman 因子 (XII)
Williams 症候群	AD	ELN (7q11.23)	(tropo) elastin
大動脈弁上狭窄症			
腎動脈狭窄症			
結節性硬化症 1	AD	TSC1 (9q34)	hamartin
Apert 症候群	AR?	(10q26)	fibroblast growth factor receptor 2?
鎌状赤血球症	AD	HBB (11p15.5)	hemoglobin-β
β-サラセミア			
Noonan 症候群 (NS1)	AD?	PTPN11 (12q24.1)	protein tyrosine phosphatase (nonreceptor-type, 11)
Turner 症候群様表現形			
肺動脈狭窄症			
Marfan 症候群 1	AD	FBN1 (15q21.1)	fibrillin-1
大動脈解離			
Prader-Willi 症候群	15 trisomy?	(15q11-12)	?
結節性硬化症 2	AD	TSC2 (16p13.3)	tuberin
神経線維腫症 I 型	AD	NF1 (17q11.2)	neurofibromin
Osteogenesis imperfecta 1	AD	(17q21.31-q22)	collagen-1, α-1
Glycogen storage disease Ia	AR	(17q21)	glucose-6-phosphatase
球状赤血球症	ADなど	Band3 (17q21-q22) など	?
Down 症候群	21 trisomy	(21q22.3)	?
ホモシチン尿症	AR	(21q22.3)	cystathionine β-synthetase
Turner 症候群	X monosomy	(Xp11.2-p22.1)	?

血液学的パラメーターと本疾患との関連を追及してゆく必要があると思われる。

また、脳血行力学的には、安静時LCBFは片側例の狭窄側基底核部で両側例に比し有意に低下していたが、これは基底核モヤモヤ血管の発達が片側例で悪いためと考えられた。新生血管の増生に関する因子としてbasic fibroblast growth factor (bFGF)があるが、髄液中のbFGFは両側例では有意に増加しているのに対し、片側例では低値に留まることも示されている⁽³⁾。診断基準では片側例は小児例で、かつ対側に閉塞を認めない限りモヤモヤ病とはみなされないが、血行力学的には基底核部に梗塞を起こしやすい可能性がある。

D. 類モヤモヤ病症例蓄積の重要性について

現在の診断基準では本症は原因不明の疾患であり、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) その他の基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外され、“類モヤモヤ病”などと呼ばれている。しかし、実際には表4に示すような数多くの疾患と本症との合併が知られており、どの疾患を除外すべきか不明確である。これらの合併症を研究することは、連鎖遺伝子解明の足掛かりとなりうること、また限局し

た血管の狭窄機序の解明に役立つ可能性があることから、本疾患の病因解明という見地からは片側例や類モヤモヤ病を含めたデータベースの構築が有用であると考えられる。

しかし、従来の“調査研究班調査カード”は確実例、疑い例の二者択一式で、合併症に関しては欄外に記載するのみであった。また、疑い例(片側例)および類モヤモヤ病の診断基準については、医師によりその解釈にばらつきがみられた。この点を改善するため、新しい調査カードでは疑い例(片側例)および類似症例を含むアルゴリズム方式(図3)が望ましいと考えられる。また、頻度の高い合併症(類モヤモヤ病)に関してはポップアップ形式として入力を促し、合併症を有する症例をできる限り取

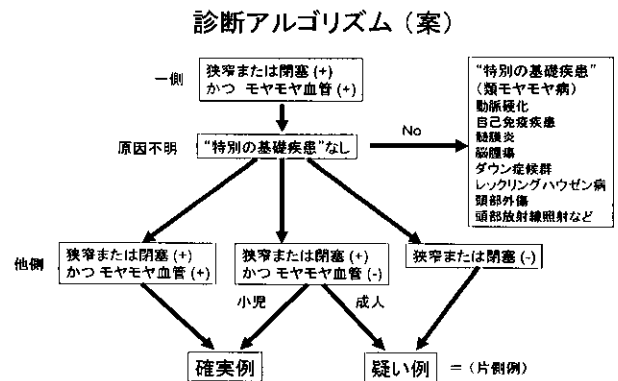


図3 モヤモヤ病の診断アルゴリズム

集することが重要である。

E. 長期予後追跡について

データベースの重要な機能のひとつとして、本疾患の自然史および治療による長期予後変化を検討することが挙げられる。現在、出血発症例に対する直接血管吻合術の効果を検討する多施設研究であるJAM trialが行われており、このデータベースでもこれまでのADLスコアに代わり、世界的に用いられているmodified Rankin scaleを盛り込んではどうかという意見が出された。

また、小児例においては外科的治療の有無による長期知能予後への影響も明らかにする必要があるか、精神運動発達の問題があり、また統一された知能検査がなく施設により施行される検査が異なるため、エビデンスはほとんどないのが現状である。そこで現時点では、施行できた知能検査をポップアップ項目より選択し、重症度基準に関係する就学学級のみを記載することで良いのではないかと思われる（表5）。

表5 小児モヤモヤ病患者の知能評価

知能評価(案)

知能検査を施行している場合、その種類	就学学級 (小中学生の場合)
(ポップアップ形式) Wechsler知能テスト 津守稲毛式発達テスト ビネー式知能テスト WAIS-R その他	(ポップアップ形式) 普通学級 特殊学級 養護学級 通学不能

F. おわりに

本疾患は本邦に多発し、欧米では比較的まれな疾患であることから、本邦における疫学的・臨床的データの蓄積は世界的にも必須のものと考えられる。本疾患の臨床疫学像（自然経過および治療予後）を明らかにすることにより、予後に関わる因子を解明し、また、外科的・内科的治療法の評価を行うことにより、モヤモヤ病の最良の治療方針を確立することが可能となるとと思われる。

なお、本年度調査カード記載にご協力頂いた下記施設の皆様に深謝致します。

北海道大学脳神経外科
岩手労災病院脳神経外科
広南病院脳神経外科
取手協同病院脳神経外科
千葉労災病院脳神経外科
東京女子医科大学小児科
燕労災病院脳神経外科
静岡市立静岡病院脳神経外科
岐阜大学脳神経外科
県立岐阜病院脳神経外科
岐阜市民病院脳神経外科
犬山中央病院脳神経外科
京都大学脳神経外科
大阪労災病院脳神経外科
九州大学脳神経外科

G. 文 献

1. 厚生科学研究研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症の病院・病態に関する研究（主任研究者 吉本高志）平成13年度総括・分担研究報告書。p.p. 73-78, 2002.
2. Kawano T, et al. (1994) Neuro Med Chir 34: 744-747.
3. Houkin K, et al. (1996) J Neurosurg 85: 772-776.
4. Nogawa S, et al. (2000) Keio J Med 49 (Suppl. 1): A90-A94.
5. Kushima K, et al: Graves' thyrotoxicosis and moyamoya disease. Can J Neurol Sci 18: 140-142, 1991.
6. Booth F, et al: Primary antiphospholipid syndrome with moyamoya-like vascular changes. Pediatr Neurosurg 31; 45-48, 1999.

H. 健康危惧情報

なし

I. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 野川 茂、福内靖男：ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）。Ⅱ. 日本人の貢献。創立100周

- 年記念号 特集：内科—100年のあゆみ（神経）。
日内会誌、91(8): 65-71, 2002。
- 2) 小堀有史、野川 茂、棚橋紀夫、傳法倫久、福内靖男：Persistent primitive trigeminal arteryおよび内頸動脈閉塞を伴った血管性ヘミヒョレアの1例—低灌流による皮質下白質病変の病的意義について—。運動障害。12(2): 93-100, 2002。
- 3) 野川 茂：ウィリス動脈輪閉塞症。神経内科。2003 (in press)。
2. 学会発表
- 1) Shigeru Nogawa, Tomohisa Dembo, Hideki Satoh, Keii Yamaguchi, Yasuo Fukuuchi: Clinical and cerebral hemodynamic features of “unilateral” moyamoya disease. 1st Japanese-Korean Joint Stroke Conference. Seoul, Korea, 28-29 November 2002.
- J. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

ABSTRACT

Follow-up Study of Registered Cases of Moyamoya Disease in 2002 —Clinical and Cerebral Hemodynamic Features of “Unilateral” Moyamoya Disease—

Yasuo Fukuuchi, Shigeru Nogawa, Tomohisa Dembo, Hideki Satoh

Department of Neurology, Keio University, Tokyo, Japan

With 26 new cases added 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.

In the present study, 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). 1) Cerebral infarction occurred more frequently in the “unilateral” group (43%) than the “bilateral” group (13%). 2) Development of basal moyamoya was poor in most of the “unilateral” cases. 3) Serum total cholesterol, free T3, free T4, and TSH in the “unilateral” group (169.6±35.8 mg/dL, 2.8±0.7 pg/mL, 1.2±0.2 ng/dL, and 0.9±0.6 mU/L, respectively) were normal, while those in the “bilateral” group (140.8±33.7, 4.9±2.9, 1.7±0.9, and 1.1±1.1, respectively) showed features of mild hyperthyroidism. 4) The LCBF value in the head of the caudate nucleus 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.

Key Words ; moyamoya disease, data base, unilateral case, thyroid function, local cerebral blood flow

当施設における出血性もやもや病の調査

山田 勝、藤井清孝

A. 研究目的

出血で発症した成人のもやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果の有効性を検証するため、多施設間共同研究が現在進行中である (Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial)。当施設の出血性もやもや病症例の臨床像を明らかにするため retrospective に検討を行った。

B. 研究方法

1980年より北里大学医学部脳神経外科及びその関連施設で経験した診断基準をみたすもやもや病73例のうち、経過中に出血をきたした20例を対象として retrospective に検討を行った。

C. 研究結果

1) 臨床的特徴

20例の男女比は9:11、初回出血時の年齢は10-78才(平均38才)であった。経過観察期間は4カ月-20年(平均8.6年)。出血を初発症状とした症例は15例でその年齢は10-78才(平均40才)、出血以外の神経症状で発症し、後に出血をきたした症例は5例あり、その初発症状はTIA 2例、梗塞2例、片頭痛1例で、初発時の年齢は4-41才(平均15才)であった。20例の出血部位は、側脳室内出血(IVH)単独かIVHに側脳室近傍の脳内出血を伴うものが17例、皮質下或いは基底核出血が3例であった。初回出血による死亡は認められず、神経学的重症度(modified Rankin scale)は、Rankin 0-2が17人、3-4が3人であった。初回出血後の治療法は、直接バイパス両側4例、片側1例、間接バイパス(EMS、EDAS、BH)両側6例、片側2例、血腫除去1例、保存的(脳室ドレナージ含む)6例であった。

2) 再出血例

再出血は8例(40%)に生じた。この群の初回出

血時の年齢は平均45才、再出血時の年齢は、平均55才であった。再出血までの期間は1-18年(平均7年)であり、再出血による死亡は5例(死亡率63%)であった。生存例3例は経過中2例に3回以上の出血を認め、最終的転帰はRankin 4が2例、Rankin 5が1例であった。

初回治療方法別の再出血例の割合は、両側直接バイパス5例中2例(40%)、間接バイパス8例中3例(38%)、保存的6例中3例(50%)であった。

D. 考 察

今回の調査では、再出血が出血例の4割に生じ高い死亡率であった。後ろ向きcase control研究であり治療法と再出血の関係については結論がだせない。他の報告例では表(再出血に関する過去の報告)の如く、手術治療例の方が再出血率が低い傾向かうかがわれた。

E. 結 論

当施設における出血性もやもや病症例の臨床像を明らかにするため retrospective に検討を行った。治療法による再出血の頻度を文献的に考察した。出血発症成人もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果については、現在進行中である多施設間共同研究Japan Adult Moyamoya (JAM) Trialの結果が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

北里大学医学部 脳神経外科

Key Words : 脳出血、もやもや病

再出血率にかんする過去の報告

著者	観察期間	治療法	症例数	再出血率
小林	6年	保存的	42	33%
吉田	14年	保存的	9	33%
		バイパス術	10	10%
		血腫除去など	6	33%
岡田	8年	直接バイパス	15	20%
川口	8年	保存的	11	18%
		直接バイパス	6	0%
		間接バイパス	5	40%
宝金	6年	直接+間接バイパス	24	13%
米川	3.8年	直接バイパス	26	6%
藤井	最長29年	保存的	138	28%
		バイパス術	152	19%
本シリーズ	8.6年	保存的	6	50%
		直接バイパス	5	40%
		間接バイパス	8	38%
平均		保存的治療		31%
		手術治療		18%

ABSTRACT

Clinical features of hemorrhagic moyamoya disease.

Masaru Yamada, Kiyotaka Fujii

Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine

To investigate the clinical characteristics of hemorrhagic moyamoya disease, we retrospectively analyzed the record of patients experienced in 22 years in our institution. Among 73 patients of moyamoya disease diagnosed by the guidelines for diagnosis of moyamoya disease, 20 patients presented with hemorrhage were subjected to study. They were 9 men and 11 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). The location of hemorrhage was intraventricular with/without intracerebral hemorrhage in 17 patients, and subcortical or basal ganglia in 3 patients. Motor function after first hemorrhage (modified Rankin scale) was score 0-2 in 17 patients, and score 3-4 in 3 patients.

Recurrent hemorrhage was observed in 8 patients. The age of rebleeding was 55 years in average. 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%.

Key Words ; moyamoya disease, hemorrhage

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—

宮本 享、山田圭介、橋本信夫

A. 研究目的

出血発症もやもや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る。

B. 研究方法

多施設間共同臨床試験として登録5年・追跡5年のprospective randomized trialを行う。

(倫理面への配慮)

参加各施設の医の倫理委員会の審議と登録前のinformed consentを必須とする。

C. 研究結果

a. これまでの経過

平成11年度は実態調査と本研究を行う上での問題点の検討を行い、年間発生症例数が少ない・年間再出血率が不明・多様な手術術式・出血部位および様式による出血発症例の不均一性という問題点を指摘した。

平成12年度は上記に基づき研究体制の整備とprotocol作成を行った。外科治療については直接バイパスを必須とする術式限定によりその均一性を確保した。また、脳主幹動脈における破裂脳動脈瘤の合併を除外し、出血部位によるstratified randomizationを行うことにより、対象症例の多様化を妨げた。

目標症例数についてはメタアナリシスより手術群、非手術群で予想される再出血による予後増悪の割合をそれぞれ20%、40%と仮定し、 α error=0.05 β error=0.2 (power=0.8) で本研究に必要なサンプルサイズを各群79症例と試算した。

そして平成13年1月より11の症例登録施設により症例登録を開始し、本症の呼称としてJapan Adult Moyamoya (JAM) trialを採択した。登録開始からはほぼ2年を経た平成15年2月1日現在、合計29症

例の登録が行われており、外科治療群に割り付けられた1例が再出血発作を来たしendpointとなっている。

b. 平成14年度の変更追加事項

これまでの登録状況を分析した結果、全国に分散している症例をできるだけもれなく集積させるシステムを構築することが必要と考えられ、登録促進のため若干のprotocol変更と症例登録施設の追加が行われ、関係学会地方会を含め各種学会での本研究の紹介を積極的におこなうとともに、全国の日本脳神経外科学会指定訓練施設A項C項施設長宛に協力依頼書を発送した。

また、JAM trialはmodified Rankin disability scale0-2の日常生活が自立した軽症例を対象としているため、JAM trialからexclusionされた成人出血発症もやもや病を重症度に関わらずfollow upすることが必要と考えられ、この目的で副次研究であるJAM (supplement) およびnon-randomized data baseの登録が平成14年度から始められた。

1) JAM (supplement)

JAM (supplement) はより重篤な出血発症例において再出血予防に関するbypassの効果を解明するための、補完的な別立てのprospective randomized controlled trialである。study designはJAM trialとほぼ同一であるか、対象はmodified Rankin disability scale 3のみを対象として同様にrandomizationを行い、再出血発作とそれによるmorbidty/mortalityだけをend pointとする研究である。

なお、統計学的な解析にあたってはJAM trialおよびJAM (supplement) を独立して個別に検討するが、再出血率について両者を加えてで解析することとした。

JAM (supplement) は各施設医の倫理委員会での承認が得られた施設から登録可能となり、平成15年2月14日2症例が登録されている。

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

Key Words : もやもや病、多施設間共同臨床試験

2) non-randomized data base

modified Rankin disability scale 4乃至5は本人の意思確認が難しくrandomized trialの実施には問題があり、またexclusionを含めてJAM trialのpreallocation biasを少しでも少なくするために、本data baseを作りinformed consentを得て登録後、神経症状、再発作などについての年次報告を行うこととした。

3) 研究参加施設

以下の10施設の新規加入があり、平成15年2月現在、症例登録施設は下記21施設となり、この他の4施設が新規加入手続き中である。

研究参加施設：

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、岩手医科大学付属病院、秋田県立脳血管研究センター、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院東京女子医科大学病院、北里大学病院、名古屋第二赤十字病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部付属病院、滋賀県立成人病センター、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部付属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、九州大学医学部附属病院、国立病院九州医療センター

D. 考 察

もやもや病は日本で多く報告されてきたが、出血発症例に対するバイパス手術の再出血予防効果を科学的に立証した研究は国際的にもなく、本研究によりその「治療指針を明らかにすることは学術的に有意義であると共に社会的責務である。

これまでの登録数は当初の試算（年間30人）を下回っているが、症例登録は順調に進行しており、安全監視委員会からも研究続行に支障なしと評価されている。

今後は地域ごとの症例集約を促進するため、各種学会において本研究の紹介やA項C項施設長宛に協力依頼書の送付を繰り返し行っていくとともに、症例登録施設を適宜追加する。目標症例数やprotocolについては、慶応大学 神経内科（福内）より示された研究班登録症例のretrospective analysisの結果をJAM trialにおける目標症例数や研究期間を見直す基礎データとして活用し、より悉皆性（回収率）の高い調査を行うことも含めて、適宜sequential analysisによって見直してゆく必要があると考えられる。

E. 結 論

平成15年2月現在、JAM trialには合計29例、JAM (supplement)には合計2症例が登録され、研究は順調に進行している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

JAM Trial Group: Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial in 2002 脳卒中の外科31(1):13-17, 2003

2. 学会発表

宮本 享他：出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究～Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial～第27回日本放卒中学会（仙台）、2002

宮本 享他：出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究～Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial～第31回日本放卒中の外科学会（仙台）、2002

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ABSTRACT

Study on the management of adult moyamoya disease with hemorrhagic onset

Susumu Miyamoto, Keisuke Yamada, Nobuo Hashimoto

Department of neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine

The preventive effect of bypass surgery against recurrent bleedings has not been statistically evaluated. To establish the treatment guidelines for moyamoya disease with hemorrhagic onset, 21 Japanese centers have combined to evaluate the benefit of direct anastomotic bypass surgery in randomized patients who have experienced hemorrhagic episodes related to moyamoya disease and who have received either best medical treatment alone or best medical treatment plus extracranial-intracranial bypass surgery. This prospective study (Japan Adult Moyamoya <JAM> Trial) was initiated in January, 2001. Twenty-nine patients have been already enrolled in this study.

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

To eliminate preallocation bias as much as possible, non-randomized data base was established.

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）

池田秀敏、吉本高志

はじめに

脳血管モヤモヤ病の地誌的、民族的分布の不均衡の原因の解明を行う目的で、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を検討してきた^(1,2)。これまで対象とした家族性モヤモヤ家系のサンプル抽出の不均一性を解消すべく、今回北海道地区のモヤモヤ3家系を追加して、解析を拡大統合し、前回までに得られた結果の信頼性を再検討した。

対 象

これまでに、家族性モヤモヤ病患者58名（男性16名、女性42名）と、家族歴のないモヤモヤ病患者51名（男性14名、女性37名）、及び、モヤモヤ病がないと判断された健康人60名（男性19名、女性41名）を対象としたが、今回は、これに加え、家族性モヤモヤ4家系（3家系は、北大脳神経外科の御好意の提供による）、8患者（男性2名、女性6名）を追加し検討した。今回の症例の追加により、家族性モヤモヤ家系の居住地域は、ほぼ日本全国に及び、偏りは見られなくなった（図2）。

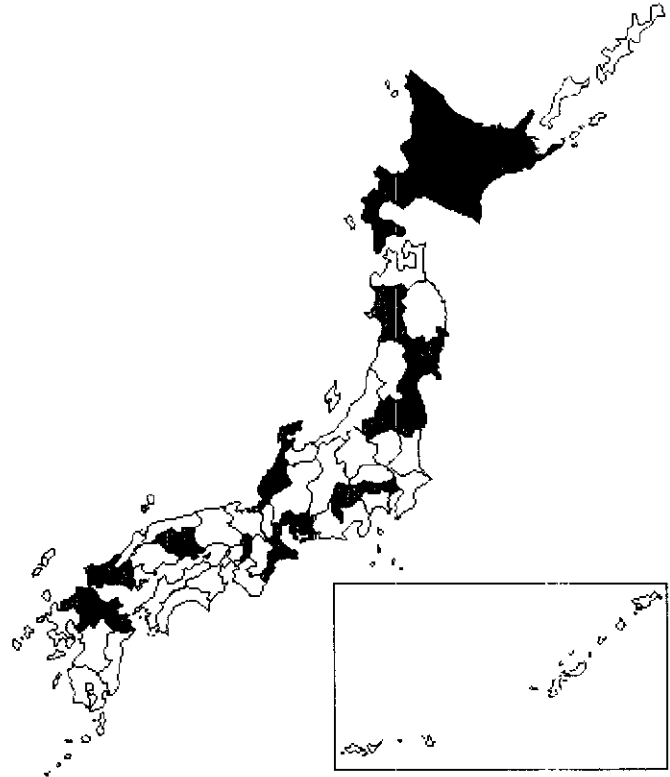


図2 Familial moyamoya patients の居住地
黒塗り場所が、サンプルが供給された居住地を示す。

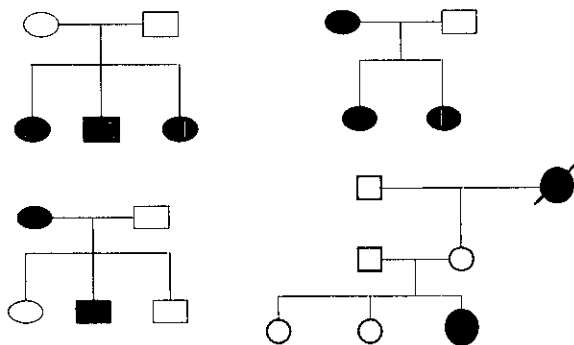


図1 今回新たに追加した家系

方 法

民族の進化の跡を追跡する手段として、ミトコンドリアDNAの塩基変化の比較検討を行なった。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、Y染色体の染色体重型を用いて、父系系譜よりルーツを探った。

Y chromosome analysis

(1)Y Alu polymorphic (YAP) element

Primer pairs; YAP1: 5'-CAGGGGAAGATAAAGAAATA-3', YAP-2: 5'-ACTGCTAAAAGGGGA1'GGAT-3', このprimer pairsを用いたPCRで、455bp (YAP+) のサイズのフラグメント、或いは、150bp (YAP-) のフラグメントが生ずる。200uM dNTP'S. Annealing Temp: 53°C、の条件下で反応。その後、2%アガ

東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野

Key Words : mitochondria DNA、D-loop、Y chromosome、YAP、DYS19

コース・ゲル電気泳動にてフラグメント・サイズを決定した。

(2) DYS19 locus

Primer pairs; DYS-F:5'-CTACTGAGTTTCTGTTATAGT-3'、DYS-R: 5'-Fam-ATGGCATGTAGTGAGGACA-3'を用いた。このprimer pairsを用いたPCRで、186、190、194、198bpのフラグメントが生ずる可能性がある。

200uM dNTP's、Annealing Temp: 55°C、の条件かで反応。その後、POP-4 run (ABI prism 310 Gene scan) にてフラグメントサイズを決定した。

mtDNA (MT3) analysis

ミトコンドリアD-loop内の下記の太線で示す部分を増幅し、sequenceを行った。

(1) GATCACAGGTCTATCACCCTATTAACCACTCAC
GGGAGCTCTCCATGCATTTGGTATTTTCGTCTG
GGGGGTATGCACGCGATAGCATTGCGAGAC
GCTGGAGCCGGAGCACCCTATGCTGCAGT
ATATCTGTCTTTGATTCCTGCCTCATCCTA
TTATTTATCGCACCTACGTCAATAATTAC
AGCGAACATACCTTACTAAAGTGTGTTA
ATTAATTAATGCTTGTAGGACATAATAATA
ACAATTGAATGTCTGCACAGACATCATAA
CAAAAAATTTCCACCAAACCCCCCTCCC
CCGCTTCTGGCCACAGCACTTAAACCACATC
ACAGCCAAACCCCAAAAACAAAGAACCCTAACA
CCAGCCTAACCAAGATTTCAAATTTATCTTTTGG
CGGTATGCACTTTTAACAGTCAGGGGGGAAGT
AAGAGATTATTTGGGGTGGGAGTGGGATAGT
AGTAATCTCATCAATACAACCCCGC (500)

即ち、用いたprimerは、MT3-F: 5'-GCGAGAC GCTGGAGCCGGAG-3' and MT3-R: 5'-TGGCCAG AAGCGGGGGAGGG-3'である。数字は、Cambridge Reference Sequence (CRS) を示している。これらの塩基配列の決定後、100塩基あたりに異なる塩基数をaverage sequence divergence (ASD) を求め、各集団間で有意差があるか否か、Mann-whitney検定を行い有意差の検定を行った。

結 果

Y染色体マーカーの結果を図3に、ミトコンドリアDNAの塩基配列の違いから得られた、average sequence divergenceの塩基数の違いを散布図にあ

らわしたものが、図4である。即ち、家族性モヤモヤ病では、1.575、弧発例モヤモヤ病では、2.235、コントロール日本人では、2.215であった。

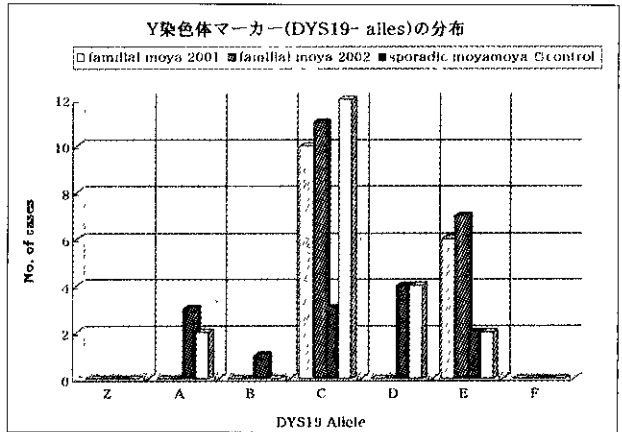


図 3

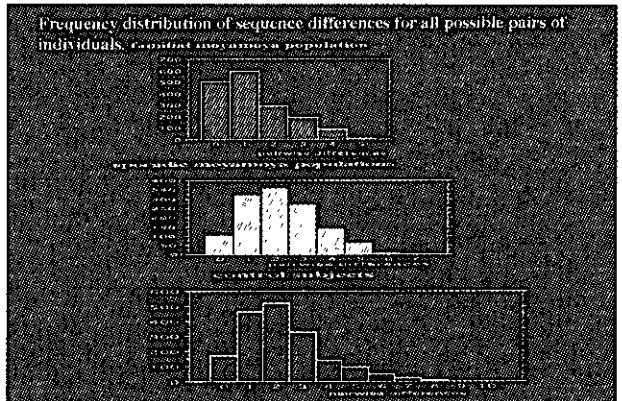


図 4

mtDNA D-loopの塩基配列の集団間の検定結果

Mann-WhitneyのU検定 : pairwise difference
 群分け変数 : group

U値	342859.000
U値 棄却値	549221.000
z値	-7.934
p値	<.0001
同順位補正後のz値	-8.130
同順位補正後のp値	<.0001
同順位数	9

考 察

今回新たに追加した、家族性もやもや病4家系、8患者の結果を持ってしても、昨年までの研究結果と変わるところはなかった。即ち、Y染色体の集

積性、ミトコンドリアDNAのaverage sequence divergence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が判明した。

Average sequence divergence (ASD) は100塩基あたりに異なる塩基数であり、大きいASDは、集団として起源が古いことを示している。小さいASDは、新しい集団で、近縁な人々の集まりを示すと考えられている。また、1塩基置換が起こるに要する時間は、約12,000年といわれる(分子時計)。これらの事を鑑み、下記の2つの事実から帰納できることは、家族性モヤモヤ病集団は、日本人祖先集団より、約12,000年、新しい集団と推定される、ということである。

a) 塩基置換数 (mtDNA, MT3) から見ると、familial moyamoya population:1-5塩基、control population:1-6塩基、の相異の範囲であった。

b) Average sequence divergence (ASD) から見ると、Familial moyamoya << control Japanese ($p < 0.0001$) と、2つの集団は有意に異質な集団であることが判明した。

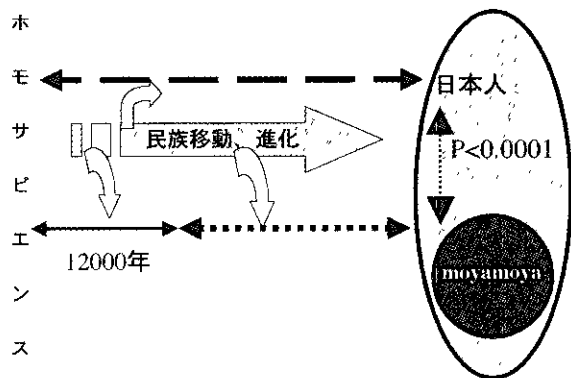


図5 日本人祖先と家族性モヤモヤ病の集団としての相互関係

今後、より広い地域からのサンプルを解析することにより、家族性モヤモヤ病集団の均一性の謎が解明されることが期待される。また、本研究で見られた、Y染色体のマーカー、或いは、ミトコンドリアDNAの塩基配列は、家族性モヤモヤ病を他の特殊な集団、例えばsporadicなモヤモヤ集団との識別の手段の一つとして利用でき、将来その重要性が高まるものと期待される。

結論

1. 家族性モヤモヤ病では、Y染色体のマーカーにつき集積性が認められる。(N=18家系)
2. 家族性モヤモヤ病家系は、ミトコンドリアのD-loopの塩基配列の比較から、日本人全体の集団に比べ、新しい集団、ないし、近縁な人々の集まりであることが、有意に示された。(N=30家系)

参考文献

- 1) 池田秀敏、吉本高志。モヤモヤ病と遺伝子—もやもや病の民族的偏在に関する分子生物学的検討— 分子脳血管病、1:45-48, 2002
- 2) 池田秀敏、吉本高志。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— 厚生科学研究特定疾患対策研究事業、ウイルス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究、2002、pp51-54.
- 3) Anderson, S, Bankier, AT, Barrell, BG, de Bruijin, MHL, Coulson, AR, Drouin, J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 290:457-465, 1981.

ABSTRACT

Genetic relationship among patients with familial moyamoya disease revealed by mitochondria DNA and Y-chromosomal DNA analysis. (A continuation of the last year's report)

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 (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->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.