

神奈川県におけるモヤモヤ病のアンケート調査

山田 勝、湯沢 泉、藤井清孝

A. 研究目的

2003年の神奈川県のもやもや病患者とその治療の状況を明らかにするためアンケート調査を行った。

B. 研究方法

神奈川県内の脳神経外科、神経内科、小児科211施設に対して、第一次調査としてもやもや病患者の取り扱いの有無について問い合わせた。「取り扱い有」の回答をした43施設（20%）に対して下記の二次調査用紙を2003年9月に送付して協力を依頼した。調査項目：発症年齢、性、観察期間、発症形式、血管造影所見、もやもや病の家族歴の有無、治療内容（手術法）、再発作（虚血、出血）の有無、最終転帰（modified Rankin scale、mRS）。

C. 研究結果

31施設より回答を受け取った（回収率72%）。この結果をもとに以下の解析を行った。

1) 臨床的特徴

総患者数199例（男性65例、女性130例）、発症年齢1-80才（平均27才）、観察期間1ヶ月-32年（平均9年）。発症形式は脳梗塞33%、TIA31%、脳出血31%、頭痛2%、無症候性3%であった（図1）。

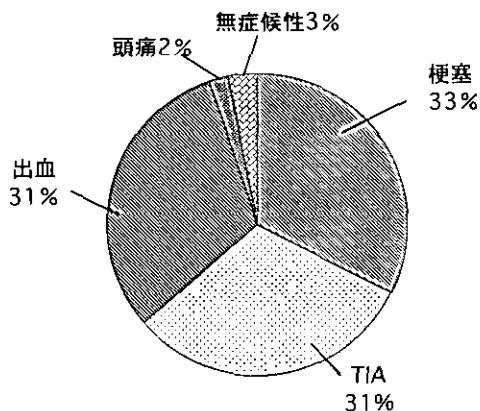


図1 発症形式

2) 年齢分布

発症形式ごとの年齢分布は図2に示した。脳梗塞発症群には、10才以下の第一のピークについて30才代に第二のピークが認められ平均25才であった。TIA発症群では10才以下に第一の、10才代に第二のピークがあり平均15才であった。一方、出血例は20-50才代に幅広いピークが認められ平均40才であった。全体では20才以下発症の患者の88%は脳虚血（梗塞、TIA）であり、30才以上発症の51%は出血であった。

3) 血管造影所見と家族歴

血管造影所見は典型例81%、非典型例5%、片側例14%であった。血管造影所見による発症形式（図3）は非典型例/片側例で出血がやや多かった。家族歴は14.5%に認められ、姉妹例が42%を占めた。

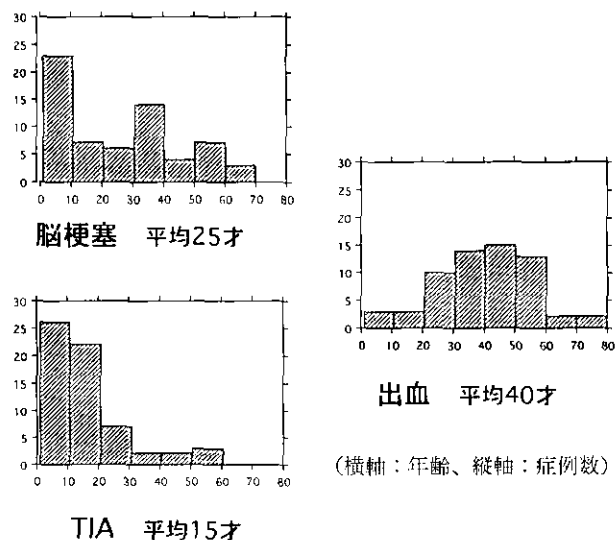


図2 発症形式と発症年齢

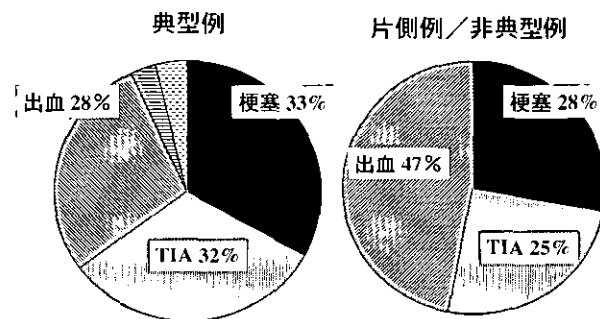


図3 血管造影所見と発症形式

北里大学医学部 脳神経外科

key word : もやもや病、神奈川県、アンケート調査、2003

4) 治療内容

外科的治療は129例(65%)で行われ、その内訳は間接バイパスが143例(67%)、直接バイパス42例(20%)、直接間接複合バイパス27例(13%)であった(図4)。また、両側手術は75例(38%)に行われていた。虚血発症例の手術治療率は78%で、出血発症例の42%より有意に高かった。

5) 転帰

全体の転帰はmodified Rankin scale 0(障害なし)、1、2、3、4、5、6(死亡)がそれぞれ41%、24%、17%、6%、2%、4%、6%であった。発症形式別の転帰を図5に示した。便宜的にmRS 0と1を転帰良好、同2-6を転帰不良としてそれぞれ2群で比較すると、「梗塞群とTIA群」および「TIA群と出血群」の間に転帰に有意差が認められた($p < 0.0001$ 、カイ2乗検定)。

6) 発症年齢と転帰

発症形式と最終転帰別の平均発症年齢を表1に示した。梗塞群では転帰良好例は20-30才代で発症し、mRS 3、4の例は平均10才代の若年発症であった。TIA発症群でも転帰良好例は平均10-20才代で発症し、mRS 4-6の例はすべて10才以下の若年発症であった。出血例では、転帰不良例がやや高齢発症であった。

7) 再発作の特徴

虚血再発作は34例に認められ、そのうちわけは梗塞発症例は14例(梗塞発症全体の22%)、TIA発症例は15例(TIA発症全体の24%)、出血発症例は5例(出血発症全体の8%)であった。虚血再発作を生じた症例の85%は虚血発症であった。この34例の最終転帰は74%がmRS 0、1と良好であった。一方、出血再発作は21例に認められ、そのうちわけは梗塞発症例は2例(梗塞発症全体の3%)、TIA発症例は2例(TIA発症全体の3%)、出血発症例は16例(出血発症全体の26%)、頭痛発症例は1例(頭痛発症全体の25%)であった。出血再発作を生じた症例の76%は出血発症であった。この21例の転帰は62%がmRS 5、6と極めて不良であった。

8) 転帰不良例の特徴

modified Rankin scale 5、6の転帰不良例はそれぞれ7例と10例であった。そのうち15例は出血発症であり、死亡10例のうち8例は再出血によって死亡し、その再出血は平均57才時に生じていた。

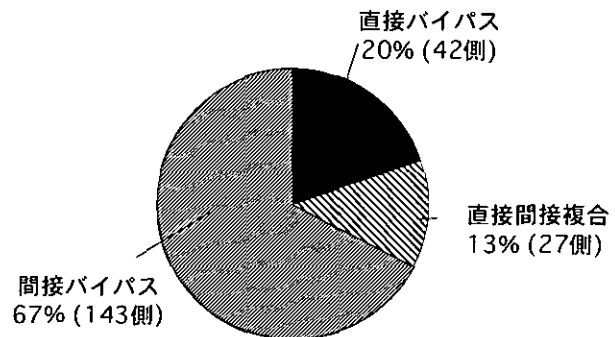


図4 外科的治療とその内訳

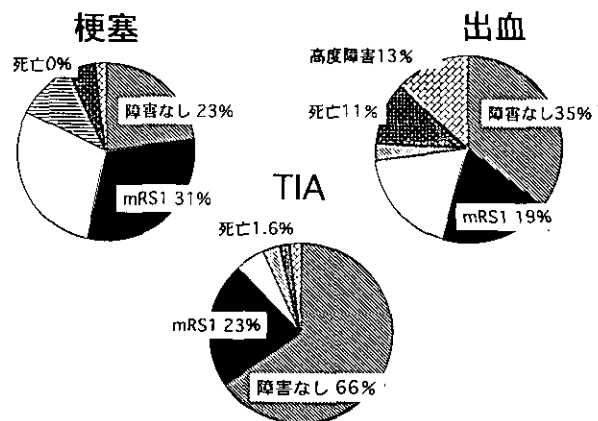


図5 発症形式と転帰

表1 発症形式と最終転帰別の平均発症年齢

| mRS | 梗塞 | TIA | 出血 |
|-----|--------|--------|--------|
| 0 | 27(18) | 15(40) | 37(22) |
| 1 | 32(20) | 15(14) | 38(12) |
| 2 | 23(18) | 14(3) | 42(11) |
| 3 | 19(7) | 29(2) | 38(2) |
| 4 | 12(3) | 3(1) | - |
| 5 | - | 6(1) | 49(7) |
| 6 | - | 5(1) | 46(8) |

カッコ内は症例数

D. 考 察

平成10年度の神奈川県における特定疾患受給者数は274例のうち230余例が確診例であることから、今回の199例という症例数は、神奈川県内のもやもや病患者のかなりの部分を収集し得たと考えられる。今回の調査は、後ろ向きの横断的なアンケートによる研究であり、正確性や症例収集に限界はあるが、現時点での当県の実情をとらえたと考えている。

これまで、虚血型には10才以下の最大のピークについて30-35才の二つ目のピークがあることが報告されているが、今回の調査ではこの二つ目のピークは梗塞型によって形成されていた。発症年齢による

転帰は、これまでの報告どおり、虚血発症例では若年発症で転帰不良であり、一方出血発症では死亡例は中年以降の再出血が多かった。最終転帰不良の大部分は出血例の再出血であり、今後本疾患患者の予後を改善するにはこの出血発症例の再出血をいかに減少させるかにかかっている。本疾患の治療方針を考慮する上で、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。出血例の治療率42%は1998-2000年のモデル3県（宮城、岡山、熊本）の値（28%）にくらべてやや高かった。出血例に対する手術治療が増加しつつある可能性がある。今回の調査では、後ろ向きの研究であり治療法（手術の有無）と転帰の関係については結論がだせなかった。

E. 結 論

2003年の神奈川県におけるもやもや病症例の臨床像を明らかにするためアンケート調査を行った。その全体像は全国調査と同様であり、転帰不良の最大要因は出血例の再出血であった。今後出血例の再出血をいかに減少させるかが課題である。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 の結果が今後の本疾患の治療方針決定の上で重要であり、これを成功させるためにも県内のネットワークを形成していく必要がある。

御多忙の中、アンケート調査にご協力いただいた下記30施設（順不同）の諸先生方に深謝いたします。聖マリアンナ医科大学脳神経外科、国立相模原病院脳神経外科、東日本循環器病院脳神経センター脳神経外科、川崎市立川崎病院脳神経外科、横浜南共済病院脳神経外科、大和市立病院脳神経外科、神奈川県立足柄上病院脳神経外科、神奈川県立こども医療センター脳神経外科秦野赤十字病院脳神経外科、横須賀市立市民病院脳神経外科、汐田総合病院脳血管障害センター脳神経外科、東海大学大磯病院脳神経

外科、相模原協同病院脳神経外科、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院脳神経外科川崎幸病院脳神経外科、横浜赤十字病院脳神経外科、日本鋼管病院横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター脳神経外科、日本医科大学附属第二病院脳神経外科、東海大学病院脳神経外科相模原中央病院脳神経外科、菊名記念病院脳神経外科、藤沢脳神経外科病院、昭和大学横浜市北部病院脳神経外科、川崎市立井田病院脳神経外科、茅ヶ崎市立病院脳神経外科、横浜市立脳血管医療センター脳神経外科、神奈川県警友会けいゆう病院、国家公務員共済組合連合会虎ノ門病院分院、七沢リハビリテーション病院脳血管センター

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

参考文献

- 1) 福内靖男、野川茂、山口啓二、他：ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計、厚生科学研究研究費補助金特定疾患対策研究事業、ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究、平成11-13年度総合研究報告書、2002.pp7-13
- 2) 辻一郎：モヤモヤ病の臨床像と診断・治療法に関する臨床疫学研究、厚生科学研究研究費補助金特定疾患対策研究事業、ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究、平成11-13年度総合研究報告書、2002.pp47-50
- 3) 大本堯史、西田あゆみ、勝間田篤、他：岡山県におけるウィリス動脈輪閉塞症の実態調査と長期予後調査、厚生科学研究研究費補助金特定疾患対策研究事業、ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究、平成13年度総括・分担研究報告書、2002.pp11-15

ABSTRACT

A questionnaire survey of moyamoya disease in Kanagawa prefecture in 2003.

Masaru Yamada, Izumi Yuzawa, Kiyotaka Fujii

Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine

To investigate the clinical patient data of and current management for moyamoya disease in Kanagawa prefecture, we conducted a questionnaire survey. Questionnaires were sent to 43 institutes in September 2003 that are managing moyamoya disease patients and we received answers from 31 institutions (72% recovery). 199 patients with moyamoya disease were collected (65 male and 130 female). Age at onset was 1-80 years (27 in average). Follow-up periods were 1 month - 32 years (9 years in average). Symptoms at onset were cerebral infarct (CI) in 31%, transient ischemic attack (TIA) in 31%, cerebral hemorrhage (H) in 31%, headache in 2% and asymptomatic in 3%. Age distribution of the patients with each presentation was demonstrated in Fig. 2. Average age for CI, TIA and H groups were 25, 15, and 40 years, respectively. CI group had first peak in the first decade and second one in the 4th decade. TIA group had the first and second peaks in the first and 2nd decades. H group had one broad-based peak in the third-to-6th decades. Positive family history for moyamoya disease was counted in 14.5% of the cases. Surgical operation was performed in 129 patients (65%): indirect bypass in 143 sides (67%), direct bypass in 42 sides (20%), and direct and indirect combined bypass in 27 sides (13%). 78% of patients with ischemic presentation underwent operations, as did 42% of patients with hemorrhage. Final outcome assessed by motor function (modified Rankin scale, mRS) according to each presentation type (Fig. 5) was better in TIA group than those in CI and H group. In CI and TIA group, patients with younger onset had a tendency to have poorer outcome, whereas in H group, patients with poor outcome seemed to be older at onset. As the final outcome 17 patients showed mRS score 5 or 6 (dead), of which 15 patients initially presented with hemorrhage. Out of 10 dead patients 8 patients died with recurrent hemorrhage, occurring at 57 years of age in average. The strongest poor prognostic factor was recurrent hemorrhage in H group. In order to establish management strategy to prevent that in hemorrhagic moyamoya patients, results of ongoing JAM trial would be very important.

脳血流SPECTによるモヤモヤ病の病期 (重症度) 分類に関する新たな画像解析法の検討

中川原讓二

A. はじめに

これまでの研究により、脳血流SPECTによる血行力学的脳虚血の重症度分類はモヤモヤ病の病期分類としても役立つことが明らかとなってきた。特に小児モヤモヤ病などのように脳虚血発作で発症する症例では、血行再建術の適応を判定することが必要で、この際に血行力学的脳虚血の重症度分類が極めて有用となる。しかし、脳血流SPECTを用いたこれまでの重症度評価では測定上や判定上の誤差要因が必ずしも克服されていない。すなわち、SPECTによる脳血流測定では安静時とDiamox負荷時脳血流量を別々の日に測定するため、入力関数の測定誤差により十分な測定精度が得られないこと、また脳虚血領域の評価では任意の断層画像上に関心領域 (ROI) を設定するため、ROI設定に関わる恣意性を排除することが出来ず十分な判定精度が得られないことなどが問題点として指摘されている。そこで、今回は、測定上や判定上の誤差要因を出来る限り排除することを目的として、新たに開発された脳血流SPECT解析法を用いて血行力学的脳虚血の重症度評価を行い、その臨床的有用性について検討した。

B. 対象と方法

安静時とDiamox負荷時脳血流量を別々の日に測定する場合に問題となる入力関数の誤差を排除するために、一回の動脈採血によって入力関数を決定し、精度の高い安静時とDiamox負荷時脳血流量が一日のうちに続けて得られるDual table ARG : DTARG法 (飯田) について、血行力学的脳虚血Stage2の症例を対象にして検討した。測定方法としては、安静時にIMP167MBqを投与し、一点動脈採血による入力関数の決定 (10分後) と一回目のSPECTデータを収集 (10分~30分後) したのち、引き続きDiamox負荷 (23分後) の下に安静時と等量のIMPを投与 (30分後) し二回目のPECTデータを収集した (40分~60分後)。安静時脳血流量の画像化では、

IMP-ARG法¹⁾に準じて一点動脈採血により決定された入力関数からSPECT計数値と脳血流量との関係がTable化され、このTableを参照して各pixelの計数値が安静時脳血流量に変換された。Diamox負荷時脳血流量の画像化では、安静時と同一の入力関数を用いるが、SPECT計数値と脳血流量との関係が安静時とは別にTable化され、このTableを参照して各pixelの計数値がDiamox負荷時脳血流量に変換された (図1)。

次に、SPECT断層画像を用いた場合に問題となる関心領域の恣意的設定を排除するために、3-dementional stereotactic surface projections (3D-SSP) 技術²⁾を使って血行力学的脳虚血の重症度を標準脳の脳表上にpixel by pixelに定位的に投影し、その重症度を定位的に判定するStereotactic Extraction Estimation : SEE法 (水村) について検討した。方法としては、DTARG法により得られた安静時脳血流定量画像とDiamox負荷時脳血流定量画像を3D-SSP画像に変換し、pixel by pixelに脳循環予備能 $[(\text{Diamox負荷時脳血流量}/\text{安静時脳血流量} - 1) \times 100\%]$ の3D-SSP画像と血行力学的脳虚血の重症度の3D-SSP画像を算出した。血行力学的脳虚血の重症度は、Stage 0 : 安静時脳血流量には関係なく、脳循環予備能が+30%以上に保たれている場合、Stage 1 : 脳循環予備能が10%~30%に保たれている場合、あるいは脳循環予備能が10%以下でも、安静時脳血流量が正常範囲内である場合、Stage 2 : 安静時脳血流量が正常範囲の下限 (IMP-ARG法では34 ml/100g/min以下) よりも低下し、かつ、脳循環予備能が10%以下と喪失している場合、とした。本法では、血行力学的脳虚血の重症度を標準脳の脳表上に色で識別して表示し、脳葉別あるいは皮質領域別に血行力学的脳虚血の各重症度の占める割合をpixel数から算定した (図2)。

C. 結 果

DTARG法では、連続する二回の脳血流量測定に対してそれぞれtableが作成される結果、各々独

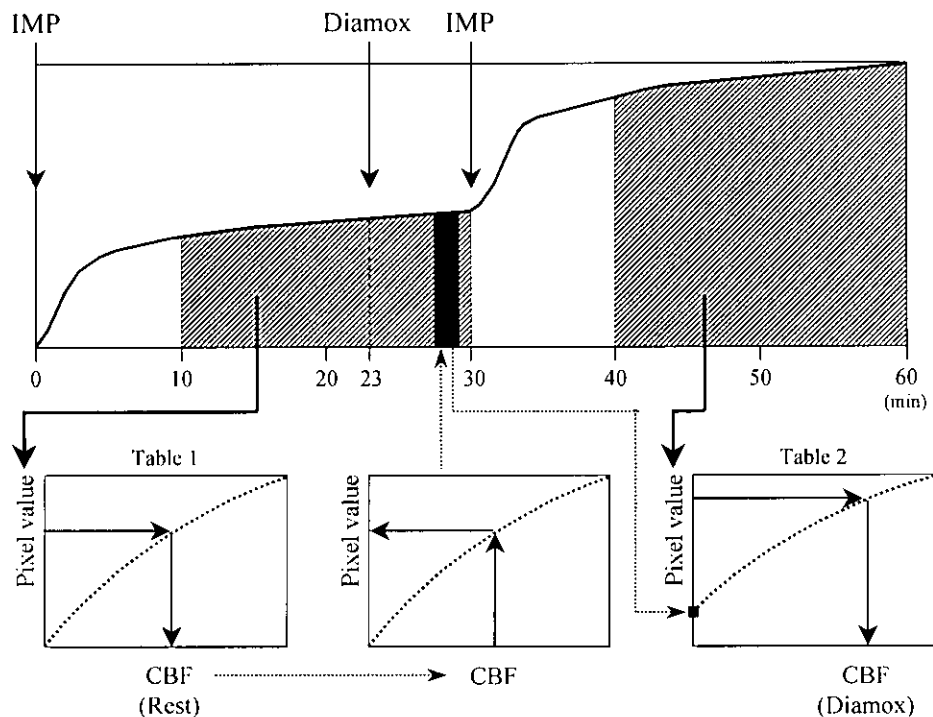


図1 Dual table ARG法の理論

安静時脳血流量の画像化では、IMP-ARG 法に準じて決定された入力関数からSPECT計数値 (pixel value) と脳血流量との関係がTable化 (Table 1) され、このTableを参照して各pixelの計数値が安静時脳血流量に変換される。Diamox負荷時血流量の画像化では、安静時と同一の入力関数を用いるが、各pixel でのSPECT計数値がすでに上昇しているためSPECT計数値と脳血流量との関係が安静時とは別にTable化 (Table 2) され、このTableを参照して各pixelの計数値がDiamox負荷時脳血流量に変換される。

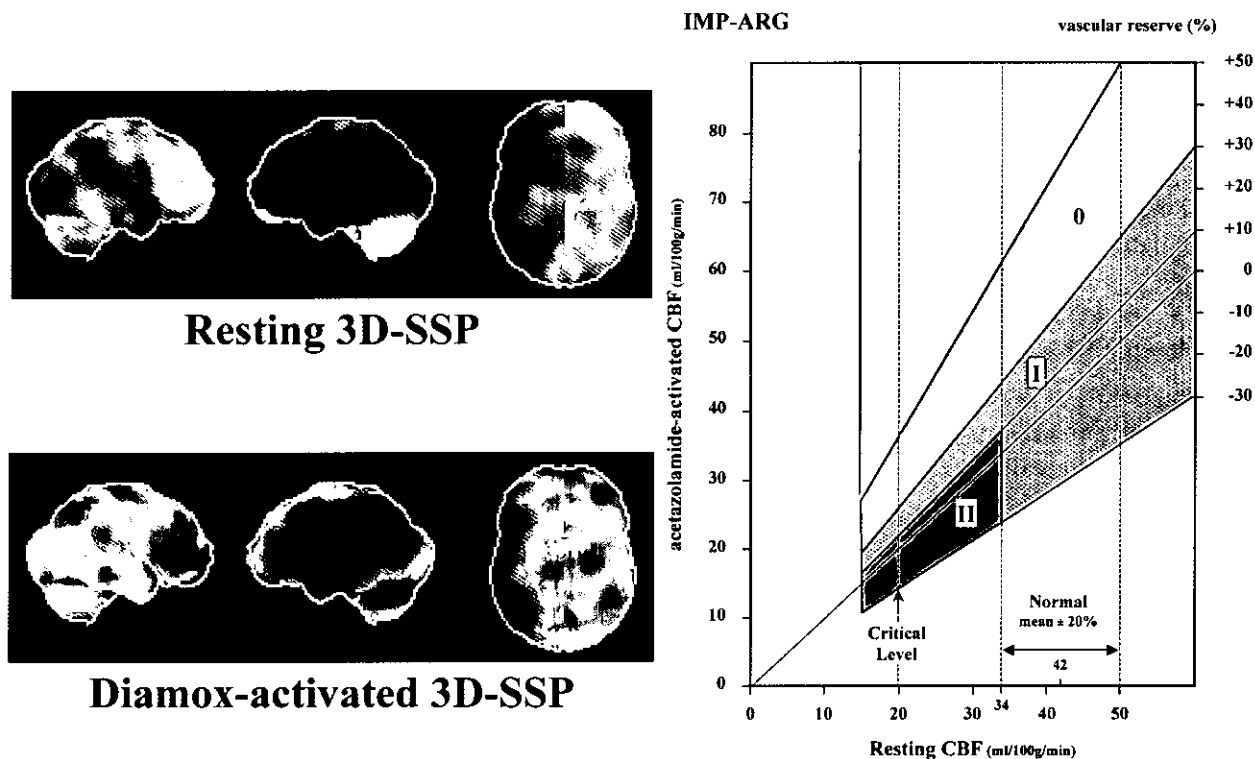


図2 Stereotactic extraction estimation (SEE) 解析の理論

SPECTにより定量化された安静時脳血流画像とDiamox負荷時脳血流画像から脳表各pixelの血流量を抽出して標準脳の脳表上に定位的に投影する (左)。次いで、各pixelにおける血行力学的脳虚血の重症度を右図の定義に従い決定し、これを標準脳の脳表上に定位的に投影し、各重症度を色で識別して脳表での広がりとして表示する

立した定量画像が得られるが、DTARG法で得られた画像を別々の日にARG法で測定された安静時とDiamox負荷時脳血流量（2日法）と比較したところ、安静時脳血流画像、Diamox負荷時脳血流画像ともに同一条件下の脳血流の絶対値にはばらつきが見られたが、脳血流の健側患側比はいずれも同一であった。また本法では、一回の動脈採血によって入力関数が決定されるため、脳循環予備能の測定精度は2日法よりも改善し、血行力学的脳虚血の重症度の測定精度が改善した（図3）。

SEE法では、標準脳上に安静時脳表血流量分布、Diamox負荷時脳表血流量分布、脳循環予備能分布、血行力学的脳虚血の重症度がpixel by pixelに表示され、いずれの指標も定位的に判定することが可能であった。血行力学的脳虚血Stage 2と診断された症例では、中大脳動脈領域または内頸動脈領域にStage 2の領域が広範囲に捉えられた（図4）。従来のSPECT断層画像による判定比べ、Stage 2の領域が定位的に客観的に表示され、判定精度が向上した。

D. 考 察

¹²³I-IMP ARG法¹⁾では、一点動脈採血により標

準入力関数（¹²³I-IMPの動脈血中濃度曲線）を校正（入力関数の決定）し、SPECT計数値と脳血流量との関係がTable化される。このTableを参照して各pixelの計数値が脳血流量に変換される。入力関数が一点動脈採血により決定されるため、測定誤差による脳血流量の変動が問題となる。安静時とDiamox負荷時脳血流量を別々の日に測定する場合（2日法）には、両者の測定誤差により脳循環予備能の測定誤差が拡大する。そこで、一回の動脈採血によって決定された入力関数を用いて、精度の高い安静時とDiamox負荷時脳血流量が連続的に得られるDual table ARG法（飯田）が開発された。この方法では、二回の連続脳血流測定における入力関数が同一であるため、2日法とは異なり入力関数の誤差に起因する脳循環予備能の変動は見られない。また、各pixelの計数値が脳血流量に変換されるため、精度の高い安静時とDiamox負荷時脳血流定量画像が得られる。Dual table ARG法により、血行力学的脳虚血の測定精度が飛躍的に改善するものと考えられた。

従来の3D-SSP解析²⁾では、個々の被験者の脳表血流分布が正常データベースの脳表血流分布に比較してどの程度変動しているかを標準脳の各脳表

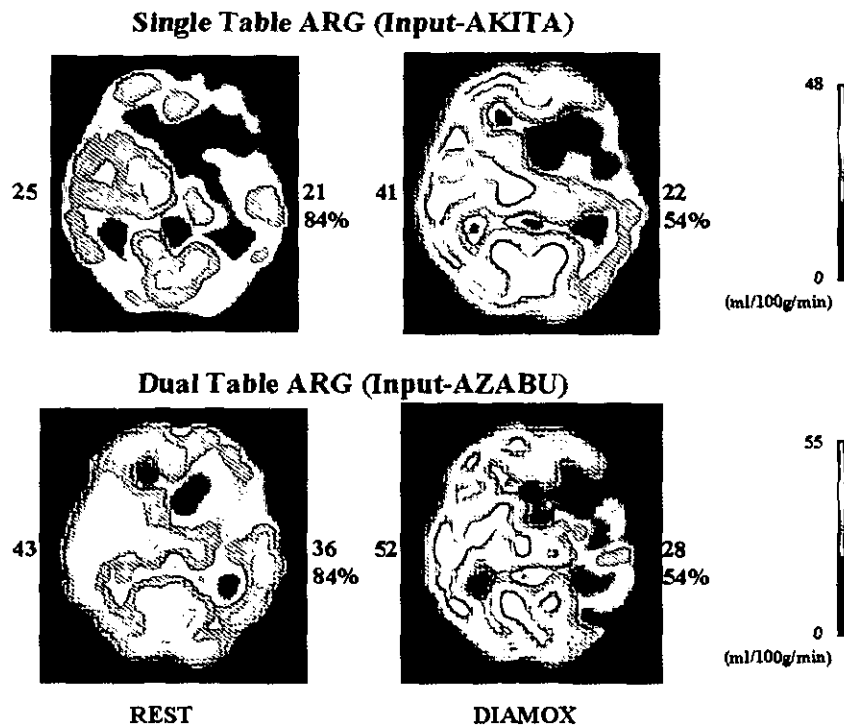


図3 50歳男性、左中大脳動脈閉塞症の脳血流SPECT定量画像

上段：従来のARG法（2日法）による安静時とDiamox負荷時脳血流量の画像

下段：Dual table ARG法によって得られた安静時とDiamox負荷時脳血流量の画像Dual table ARG法によって得られた安静時とDiamox負荷時脳血流量の画像における脳血流の相対的分布が、従来のARG法（2日法）における脳血流の相対的分布と一致した。

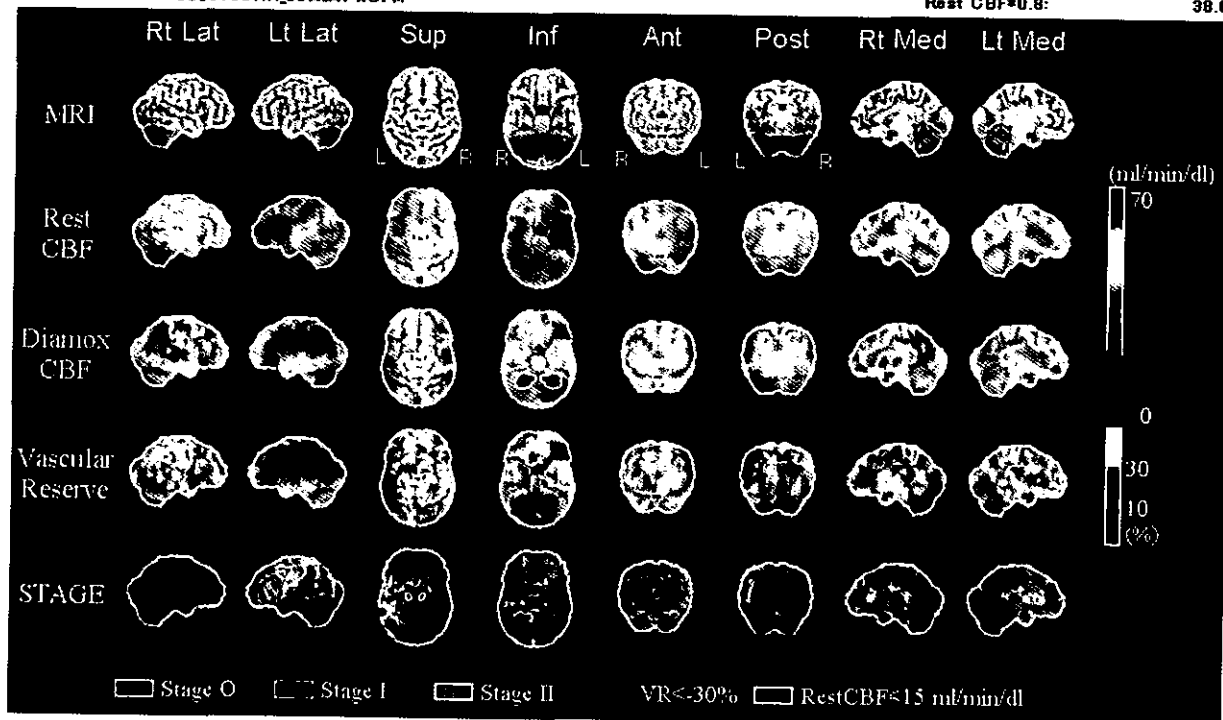


図4 図3の症例のSEE解析画像

上段から、標準脳のMRI、安静時脳血流量投影像、Diamox負荷時脳血流量投影像、脳循環予備能投影像、血行力学的脳虚血の重症度投影像を示す。
下段の血行力学的脳虚血の重症度投影像では、左中大脳動脈領域内にStage 2の領域が広範囲に捉えられた。従来のSPECT断層画像による判定比べ、Stage 2の領域が客観的に表示された。

pixelにおけるZ-score（正常データベースの標準偏差の倍数）の変動として画像化され解析された（Z-score解析）。Z-score解析ではデータとして相対的血流分布を用いるため定性的画像解析と位置付けられるのに対して、SEE解析ではデータとして定量された血流量を用いることから定量的画像解析と位置付けられる。血行力学的脳虚血の定量的重症度評価は、これまで任意の断層画像上に手動で設定された関心領域（ROI）の平均脳血流量によって評価されてきたが、関心領域の恣意的設定が問題であった。この恣意性を排除するために、3D-SSP技術を使って安静時とDiamox負荷時脳血流量から得られる血行力学的脳虚血の重症度を標準脳の脳表上に定量的に投影し、その重症度を判定するSEE解析（水村）が開発された。本法により、標準脳の各脳表pixelにおいて血行力学的脳虚血の重症度が定量的に表示され、より客観的な重症度判定が可能になるものと考えられた。

E. 結論

DTARG法やSEE法の臨床応用により、脳血流SPECTによる血行力学的脳虚血の重症度評価の測定精度・判定精度を高めることが可能で、脳血流SPECTによるモヤモヤ病の病期分類の標準化に寄与するものと考えられた。

F. 参考文献

- 1) Iida, H., Itoh, H., Nakazawa, J., et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med 35: 2019-2030, 1994.
- 2) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36: 1238-1248, 1995

G. 研究発表

- 1) 国内

口頭発表：6件

脳梗塞の臨床的カテゴリー分類と神経画像診断の役割（第27回日本神経放射線学会、つくば）

頸動脈狭窄症に対する治療選択（第28回日本脳卒中学会総会、東京）

脳血流SPECTによるバイパス術の適応判定精度改善技術の検討（第22回The Mt. Fuji workshop on CVD、長崎）

脳血流SPECTによるEC-ICバイパス術の適応判定に関する新たな画像解析法の検討（第62回日

本脳神経外科学会総会、仙台）

3D-SSP解析法のための若年健常者脳表血流データベースの構築（第43回日本核医学会総会、東京）

脳血流SPECT画像解析の進歩とモヤモヤ病の重症度評価（モヤモヤ病シンポジウム、仙台）

原著論文による発表：0件

2) 海 外

口頭発表 0件

原著論文による発表 0件

ABSTRACT

New CBF-SPECT imagings on severity of hemodynamic cerebral ischemia in patients with moyamoya disease

Jyoji Nakagawara

Department of Neurosurgery, Nakamura memorial Hospital

Severity of hemodynamic cerebral ischemia using CBF-SPECT might be useful for the stratification of the progress in moyamoya disease. EC-IC bypass for hemodynamic cerebral ischemia (Stage2) could be effective for preventing stroke recurrence in child moyamoya disease. Stage2 ischemia was defined as both resting CBF less than 80% of normal mean CBF and vascular reserve [$\text{resting CBF} / \text{acetazolamide-activated CBF} - 1$] $\times 100\%$] less than 10% using CBF-SPECT quantification. In this paper, newly developed SPECT imaging techniques were verified to improve the accuracy of CBF-SPECT quantification for severity of hemodynamic cerebral ischemia.

Using dual table IMP-ARG (DTARG) method, resting CBF was measured by table look-up method and standard input function corrected with one arterial blood sampling, and then acetazolamide-activated CBF was measured succeedingly by another table and common input function in patients with hemodynamic stroke. After that, using 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) technique, sets of CBF data in cerebral cortex were projected toward to standard brain surface images and severity of hemodynamic cerebral ischemia was stratified pixel by pixel.

DTARG method could provide highly accurate value of vascular reserve using CBF-SPECT quantification in comparison with separate measurements of both resting CBF and acetazolamide-activated CBF. 3D-SSP techniques could realize stereotactic estimation of severity of hemodynamic cerebral ischemia in brain surface without arbitrary ROI selections.

These newly developed CBF-SPECT imagings could improve the accuracy of severity of hemodynamic cerebral ischemia and contribute to establish the standardization of the stratification of the progress in moyamoya using CBF-SPECT.

Key Words ; hemodynamic cerebral ischemia, moyamoya disease, CBF, SPECT, 3D-SSP

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15年度報告—

宮本 享¹、高橋 淳¹、山田圭介²

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。登録施設数はその後増加し平成16年1月1日現在23施設となっ

た。これまで合計39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2例が再出血発作を来としend pointとなっている。

また、平成14年度からは副次研究であるJAM (supplement) およびnon-randomized data baseの登録が開始された。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が、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することも必要と考えられたためである。

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とほぼ同一であるが、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morbidity/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16年1月1日現在2症例が登録されている。

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。平成16年1月1日現在13症例が登録されている。

1. 国立循環器病センター脳神経外科

2. 京都大学医学部附属病院 救急部

key word : もやもや病、多施設間共同臨床試験

b. 平成15年度の変更追加事項

平成15年度には新たに4施設の加入ならびに2施設の参加中止があった。この結果、症例登録施設は23施設に増加した。また平成16年1月1日付で研究事務局が京都大学大学院医学研究科脳神経外科より国立循環器病センター脳神経外科に移転された。

3) 研究参加施設

平成16年1月現在の研究参加施設は以下の23施設である。

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、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大学付属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、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、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、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、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院

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）を下回っているものの、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をきたす問題は指摘されていない。

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、必要があれば適宜sequential analysisによって見直してゆく事も必要であると考えられる。また同時に前述の2つの副次的研究についても出来るだけ多くの登録を呼びかけ、成人出血発症型もやもや病に対する悉皆性の高い情報蓄積を目指す。

E. 結 論

平成16年1月現在、JAM trialに39症例、JAM (supplement) に2症例、non-randomized data baseに13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

宮本享：出血発症成人もやもや病に関するJapan Adult Moyamoya (JAM) trial脳卒中 24 (4) :480-484 2003

宮本享、高木康志：もやもや病 小児内科 35 増刊号: 692-699, 2003

宮本享、高木康志：もやもや病 改訂第2版脳神経外科周術期管理のすべて MEDICAL VIEW 56-68, 2003

2. 学会発表

宮本 享：成人発症もやもや病の治療と問題点、第23回日本脳神経外科コンgres (大阪)、2003

宮本 享：もやもや病、難病患者医療相談講演会 (京都)、2003

宮本 享：もやもや病の外科治療第7回岐阜Vascular研究会 (岐阜)、2003

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 Miyamoto¹, Jun C. Takahashi¹, Keisuke Yamada²

1. Department of Neurosurgery, National Cardiovascular Center
2. Division of Emergency Medicine, Kyoto University Hospital

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, 23 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. Thirty-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 severe 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. Thirteen patients have been registered.

モヤモヤ病再発作例（再出血）の検討

片野広之¹、竹内洋太郎¹、川村康博²、杉野文彦²、春日洋一郎³、山田和雄¹

A. 緒 言

一般にモヤモヤ病では脳出血で発症する症例は成人に多く、小児10%に対し成人では60%を占める。このうち、少なからぬ症例が再出血を経験し重篤となる傾向がある。我々はこれらの出血発症成人モヤモヤ病のうち再出血を呈した症例について、その臨床的、放射線学的特徴を調べ過去の報告とあわせて検討した。

B. 症例及び方法

対象は入院および外来通院のモヤモヤ病患者35人のうち、出血で発症した成人例15例について、診療録、脳血管撮影、CT、MRIなどをretrospectiveに検討した。

C. 結 果

成人出血発症例15例中、6例（40%）が再出血を来した。追跡期間は4～13年（平均7.7年）で、うち1例は3回出血していた。6例中5例は女性であった。初回出血は28～66歳（平均46.7歳）、再出血は41～70歳（平均55.0歳）で再出血までの期間は虚血

発作を挟んで30年後に出血した1例を除くと4～7年（平均5.5年）であった。初回出血後、3例にmulti-burr hole surgeryが施行されていた。再出血時の出血は脳内+脳室内出血が多かった（66.7%）。病期は初回出血時に3例（50.0%）、再出血時では5例（83.3%）が第5期以降であった（図1、2）。これに対し、再出血を来さなかった出血例では9例中7例（77.8%）が3、4期で、虚血例では成人発症の8例（10半球）中7例（9半球）（90.0%）が3、4期であった。

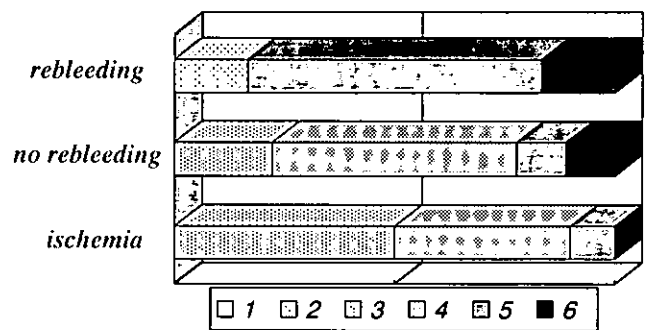
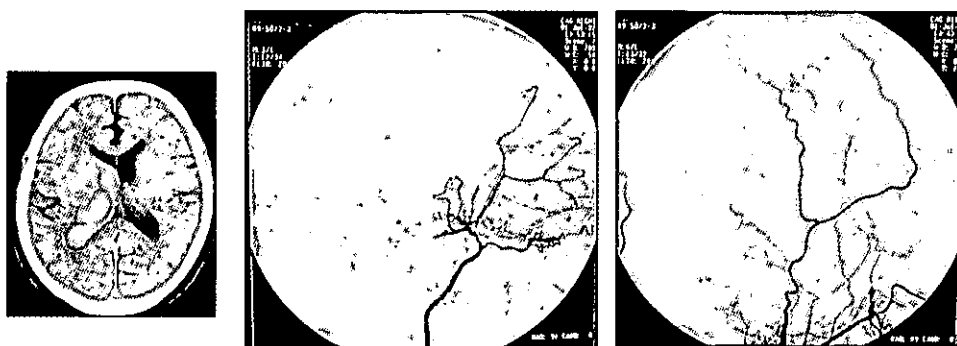


図1 Stage of moyamoya disease



51Y, male, rebleeding
after 4 years, postope, Stage 5

図2

¹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）

²蒲郡市民病院脳神経外科

³名鉄病院脳神経外科

D. 考 察

今回の結果では、成人出血型モヤモヤ病の40%が初回出血の平均5.5年後(平均46.7歳)に再出血を来した。これらの再出血は第5-6期の病期の進んだ段階で見られることが多く、従って年齢では50歳前後に多いものと推測された。

諸家の報告^{1,3, 5-10, 12)}(表1)では、再出血率は8.0~61.1%(平均24.9%)とばらつきがあるが、61.1%⁹⁾を除くと25-35%あたりが多かった。年齢は初回出血は30-40台で¹⁾、再出血は45~55歳代に多く⁸⁾、我々の症例もこれに一致している。36歳以上の年齢が再出血の危険因子とするものもあった⁹⁾。治療については、STA-MCA吻合術後には再出血がなかったとするもの⁹⁾と、再出血が見られたとするもの⁹⁾があった。過去の報告では病期に言及したものはほとんどないが、3-4期であったとするものが2論文でみられた^{5, 7)}。我々のように病期が進んだ症例の場合、適当なrecipientがなく間接血行再建術となる可能性が高いが、multi-burr hole surgeryの3例は再出血し出血抑止効果はなかった。再出血までは4.8~8.3年とやはり数年を要するものが多かったが、中には6ヶ月未満⁹⁾あるいは2ヶ月未満⁹⁾で再出血を来したとするものも見られた。とくに、2ヶ月未満のものは再出血部位が同じことが多いという⁹⁾。今回の検討では、再出血は前述のように進んだ病期で多く見られたが、再出血の原因としては、退縮・狭細化した血管の脆弱性⁴⁾のためと言うよりも、平均5.5年を要する再出血までの期間を考えると、いわゆるmicroaneurysm¹¹⁾の成長と破裂に起因するのではないかと考えられた。

現在のMRAの解像度では、日常の外来におけるMRAでのfollow upに於いてこれらのmicroane-

urysmの検出は困難であり、とくに初回出血時にadvanced stageを呈したものは、再出血の可能性の高まりつつある3~4年後あたりに脳血管撮影による確認が推奨されうると考えられた。

E. 文 献

- 1) Houkin K, Kamiyama H, Ae H, Takahashi A, Kuroda S. Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke* 27: 1342-1346, 1996
- 2) Ikezaki K, Fukui M, Inamura T, Kinukawa N, Wakai K, Ono Y. The current status of the treatment for hemorrhagic type moyamoya disease based on a 1995 nationwide survey in Japan. *Clin Neurol Neurosurg* 99 (Suppl.2): S183-186, 1997
- 3) Iwama T, Morimoto M, Hashimoto N, Goto Y, Todaka T, Sawada M. Mechanism of intracranial rebleeding in Moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurgery* 99 (Suppl.2): S183-S186, 1997
- 4) 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. 成人モヤモヤ病の画像所見. 出血型と虚血型の比較. 吉本高志編. 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)に関する調査研究班 平成14年度総括・分担研究報告書69-73, 2003.
- 5) Kawaguchi S, Sakaki T, Kakizaki T, Kamada K, Shimomura T, Iwanaga H. Clinical features of the haemorrhage type moyamoya disease based on 31 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 138: 1200-1210, 1996
- 6) Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T. Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg* 93: 397-401, 2000
- 7) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamaura A. Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg* 93: 976-980, 2000
- 8) Morioka M, Hamada J, Todaka T, Yano S,

表1 Previous reports about rebleeding

| | | rebleeding rate | follow-up |
|------|------------------|------------------|-----------|
| 2003 | Morioka et al. | 61.1% (22/36) | 12.7y |
| 2000 | Kawaguchi et al. | 18.2% (4/22) | 8y |
| 2000 | Kobayashi et al. | 33.3% (14/42) | 6.5y |
| 1999 | Yoshida et al. | 28.6% (6/21) | 14.2y |
| 1998 | Okada et al. | 26.7% (4/15) | 5.5y |
| 1997 | Iwama et al. | 32.6% (15/46) | |
| 1997 | Saeki et al. | 35.0% (7/20) | 6.2y |
| 1997 | Ikezaki et al. | 18.0% (49h/282h) | |
| 1996 | Houkin et al. | 12.5% (3/24) | 6.4y |
| 1996 | Kawaguchi et al. | 8.0% (2/31) | 6.5y |

- Kai Y, Ushio Y. High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease: long-term follow-up study. *Stroke* 30: 2272-2276, 1999
- 9) Okada Y, Shima T, Nishida M, Yamane K, Yamada T, Yamanaka C. Effectiveness of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult moyamoya disease. Cerebral hemodynamics and clinical course in ischemic and hemorrhagic varieties. *Stroke* 29: 625-630, 1998
- 10) Saeki N, Nakazaki S, Kubota M, Yamaura A, Hoshi S, Sunada S, Sunami K. Hemorrhagic type Moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99 (Suppl.2) : S192-197, 1997
- 11) Yamashita M, Oka K, Tanaka K. Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. *Stroke* 14: 50-58, 1983
- 12) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, Sakurai Y. Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage. An extensive follow-up study. *Stroke* 30: 2272-2276, 1999
- F. 健康危険情報**
なし
- G. 研究発表**
1. 論文発表
片野広之、梅村 淳、相原徳孝、間瀬光人、金井秀樹、山田和雄. モヤモヤ病に対する外科的治療. *Modern Physician* 23: 1645-1650, 2003
2. 研究発表
片野広之、竹内洋太郎、川村康博、杉野文彦、春日洋一郎、山田和雄. モヤモヤ病再発作例（再出血）の検討. モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）研究シンポジウム 平成15年11月28日 仙台
- H. 知的所有権の出願・登録状況**
なし

ABSTRACT

Moyamoya diseases show intracranial hemorrhage in about 60% of adult cases, while 10% in pediatric cases. Not a few cases of the hemorrhagic type experience rebleeding and tend to be more disabled or dead. We retrospectively investigate rebleeding cases of hemorrhagic type in adult moyamoya disease and evaluate clinical and radiographical features as well as review of previous reports. Among all 35 moyamoya disease patients, 15 patients with adult hemorrhagic type were found and six of them rebled (40%). Rebleeding cases often showed intracerebral with intraventricular hemorrhage. Initial rebleeding occurred at the average of 46.7 years and rebleeding at 55.0 years. Five of six patients (83.3%) were included in advanced 5 or 6 angiographic stage. A previous report has pointed out that ages over 36 is a risk factor for rebleeding in hemorrhagic moyamoya disease. In our study, patients experienced rebleeding were apt to be in advanced disease stages. The fact may affect the dominance in ages around 50s. The interval initial bleeding and rebleeding took 5.5 years in average. This may suggest that rebleeding is ascribed to the growth and rupture of microaneurysm rather than the vulnerability of vessels.

血行再建術後脳出血発症例の検討

日下康子¹、吉本高志²、白根礼造¹、富永悌二¹

A. 研究目的

モヤモヤ病に対する頭蓋内外血行再建術の脳出血予防効果についてはいまだ明らかでない。血行再建術後の脳出血発症例は経験的に知られているが、その発生率、病態報告は少ない。当科で経験した症例について検討した。

B. 研究方法

対象は1989年から2003年11月までに当科で血行再建術を施行した本症患者87例である。男女比は31:56 (1:1.8)、手術時年齢は10ヶ月~57歳 (19.3±15.7)、術後経過観察期間は1~180ヶ月 (平均59.3) である。手術方法については図1に示した。

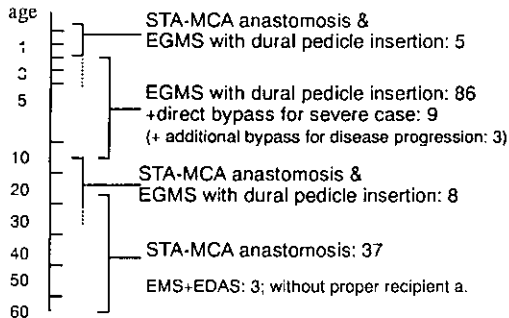


図1 手術方法内訳
N= No. of hemisphere

C. 研究結果

経過観察中に脳出血を発症した症例は5例、5.7%あった。そのうちの2例は、CT、MRIにより明らかに非手術（血行再建手術）側が出血源と推測される脳室内出血だった。したがって、頭蓋内外血行再建手術を施行した大脳半球からの術後脳出血発症は、85手術症例中3例、3.53%だった。各症例の詳細は表1、および図2、3に示した。一方、初回発作型と再脳卒中発作型の詳細は、表2に示した。

表1 虚血発症型・両側血行再建術後の脳出血発症例

| 症例 | 性別/年齢 | 初発症状 | 出血までの期間 | 出血形式 | 転帰 mRS |
|----|-------|------|---------|------|--------|
| 1 | M 20 | 脳梗塞 | 2 y | IVH | 1 / 1 |
| 2 | F 26 | TIA | 7 y | IVH | 0 / 0 |
| 3 | M 6 | TIA | 8 y | IVH | 0 / 0 |

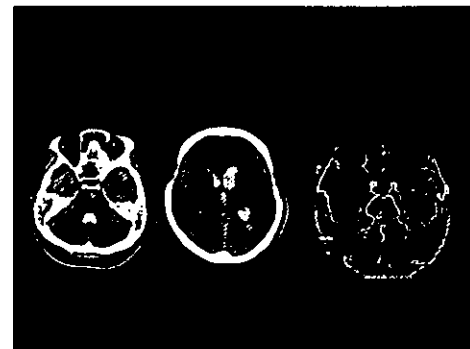


図2a 症例2：26歳時TIA発症、33歳時脳室内出血発症

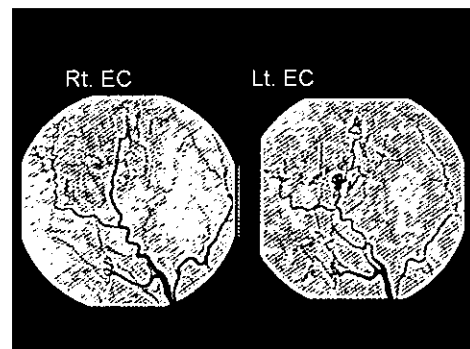


図2b 症例2：血行再建術後外頸動脈撮影

D. 考察

脳卒中再発時の発作型は5例とも脳出血で、これは本研究班で行ったモデル3県悉皆調査における再脳卒中発作においても脳出血が多かったことと同様であった¹⁾。血行再建術後87例中の脳出血発生率3

1. 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野
2. 東北大学

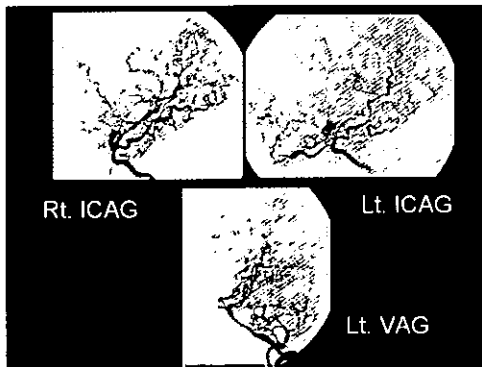


図2c 症例2：内頸動脈・椎骨動脈撮影

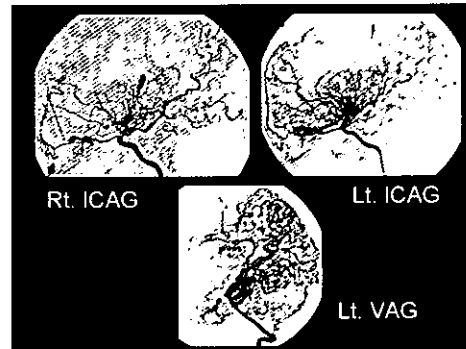


図3c 症例3：内頸動脈・椎骨動脈撮影

例、3.53%は、モデル3県悉皆調査のモヤモヤ病患者287例中の再脳卒中発作：脳出血発生率28例、37.8%よりも低い数値であり、血行再建術の出血予防効果と期待したいが、経過観察期間が4.9年と短いため、結論には至らない。また、初回発作型による再脳卒中発作の発生頻度も、当施設で虚血発症型4.9%、出血型16.7%、3県悉皆調査では虚血方9.0%、出血型37.8%と、いずれの結果でも脳出血発症型の再発率の方が高い傾向にあった。

再脳卒中発作が脳出血である原因を、図2、3に示したごとく、脳血管撮影による仮性動脈瘤の有無、

側副血行路の発達程度、脳循環予備能の程度など、各症例で画像上の検討を試みたが、明らかな原因は特定できなかった。血行再建術後の症例では各々バイパスの効果は画像上認められていた。ただし、症例2のように、吻合されたSTAが開存しており、側副血行路が形成されていても、モヤモヤ血管、後大脳動脈からのretrograde fillingの残存が認められている症例もあった。しかし、このような側副血行路からの血流量が不十分な原因を同定するのは困難であった。外来通院経過観察時の記録上も、高血圧など、脳出血のリスクとなるような問題点は認められなかった。当施設での限られた症例数では、血行再建術の効果と、脳出血発症との関連を解明するにはいたらなかった²⁾。

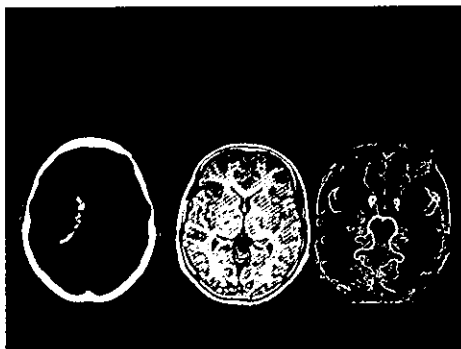


図3a 症例3：6歳男児TIA発症、14歳時脳室内出血発症

E. 結 論

脳虚血に対して有効な頭蓋内外血行再建術後症例の再脳卒中発作発生頻度は、3県悉皆調査よりも低かった。再発作はいずれも脳出血で、脳梗塞はなかった。血行再建手術の効果は得られているが、脳出血の予測、原因特定は困難だった。血行再建術による脳梗塞予防効果は認められたが、脳出血発症の原因解明研究がさらに必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kusaka Y, Shirane R, Yoshimoto T: Surgical strategy for moyamoya disease. Child's Nervous System. Vol 19, No.7, p616-617, 2003.

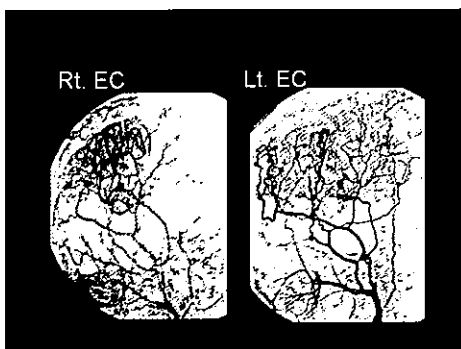


図3b 症例3：血行再建術後外頸動脈撮影

- 2) 日下康子. モヤモヤ病について. 宮城県脳卒中協会会報.p6-7, 2003.
- 3) 日下康子. モヤモヤ病の治療. 脳血管障害の画像診断. 中外医学社. 東京. 2003.pp286-288.
2. 学会発表
 - 1) 吉本高志、日下康子、白根礼造、富永悌二. 血行再建術後脳出血発症例の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）に関する調査研究班、平成15年度モヤモヤ病研究シンポジウム. 仙台, 2003年11月28日
 - 2) Kusaka Yasuko. Surgical strategy for Moya-Moya disease. International Society for Pediatric Neurosurgery 31st Annual Meeting. Monaco, September 14-18, 2003.
 - 3) 日下康子. 乳幼児モヤモヤ病の病態と治療. 第31回 日本小児神経外科学会.新潟.2003年7月2-4日
 - 4) 吉本高志、日下康子、白根礼造、富永悌二. 乳幼児モヤモヤ病の手術適応と手術方法の選択. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）に関する調査研究班、平成15年度モヤモヤ病研究シンポジウム.仙台, 2003年11月28日

- 5) 日下康子. モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）の疫学・病態・治療. 第23回長陵脳卒中学研究会. 仙台.2003年9月1日
- 6) 日下康子、白根礼造、富永悌二. 三歳以下で発症した乳幼児モヤモヤ病の病態. 第27回 北日本脳神経外科連合会学術集会.札幌.2003年6月5日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

文 献

- 1) 吉本高志、大本堯氏史、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結果との比較.厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班平成13年度研究報告書、吉本高志（編）,2002,pp17-21.
- 2) 宮本 享（JAM trial Group）：Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial in 2002.脳卒中の外科, vol31, No.1:p13-17, 2003.
- 3) 日下康子、吉本高志：モヤモヤ病. 脳卒中ナビゲーター(東京), 2002, p268-269.
- 4) 日下康子：モヤモヤ病の治療.脳血管障害の画像診断.中外医学社(東京).2003,p286-288.

ABSTRACT

Analysis of cerebral hemorrhage of moyamoya disease after bypass surgery.

Yasuko Kusaka¹, Takashi Yoshimoto², Reizo Shirane¹, Teiji Tominaga¹

Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine¹
Tohoku University²

The preventive effect of bypass surgery against cerebral bleeding is prospective one, however it is a fact that a few patients experience hemorrhage after revascularization. We examined 87 cases in our department operated between 1989 and November, 2003. The man and woman ratio is 1:00 1.8. Their ages at initial bypass are from 10 months to 57 years old (19.3 ± 15.7), and the follow-up period is 1-180 months (mean 59.3). Five cases (5.7%) developed cerebral haemorrhage after initial stroke attacks. The two cases of them showed the intraventricular haemorrhage. Their CT and MRI images suggested the responsible side of bleeding should be the non-operated hemisphere. Therefore, we may say that 3 cases (3.53%) presented cerebral bleeding after bypass surgery. This rate is lower than that of the complete research of three model prefectures which this study group reported in 2002. All re-attack was cerebral hemorrhage. The effect of bypass surgery was recognized on clinical course, MRI, MRA, cerebral angiogram and SPECT. The prediction and the cause specification of bleeding were difficult by retrograde analysis of each examination. We couldn't find pseudo-aneurysm either, which is considered one of cause of bleeding. The effect of cerebral infarction prevention by bypass surgery was recognized, but we need a further cause elucidate study of the cerebral haemorrhage of moyamoya disease.

分子病態から見たモヤモヤ病の遺伝学

池田秀敏¹、吉本高志²

A. 研究目的

家族性モヤモヤ病が、遺伝性であるとした根拠が提出され、その部位として、染色体の3, 6, 8, 12, 17番が想定された^(1,2,3,4)。しかし、本疾患が、なぜモンゴロイドに多いのか、という本質的な疑問に対しては、本疾患が、単一遺伝子異常による疾患ではなさそうだ、と考えられる以上、疾患遺伝子が同定されたとしても、解決されるべくもない問題である。また、従来モヤモヤ病全体の1割程度と見積もられていた家族性モヤモヤ病が、最近の非侵襲的な診断法によるスクリーニングにより、発見率が増加しつつある。これを裏付けるが如く、最近の多数例の脳ドック検査により、無症候性のモヤモヤ病患者が、従来の厚生労働省の罹病率の疫学データよりも、100倍も高い頻度（5人/1万人）で発見された、という報告がされた^(5,6)。そして、今回の脳ドックの検査を契機として5名が家族性であると、新たに判明した事実は、モヤモヤ病の家族性例と孤発例の境界の曖昧さを浮き彫りにした感がある。

家族性モヤモヤ病の家系相互間には如何なる関係があるのか？言い換えれば、家族性モヤモヤ病にルーツはあるのか、あるいは、集団としての特徴があるのか、という事柄の検証を行うことによって、家族性と孤発例の相互関係の解明への手がかりを得ることができる可能性がある。

民族の進化の跡を追跡する手段として、10年位前から、ミトコンドリア (mt) DNAの塩基変化を比較検討することが行われてきた⁽⁷⁾。これは、mtDNA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。mtDNAの平均塩基置換率を検討することにより、ある民族が先住居住地から、いつ移住したかを推定することが可能である。そして、民族の発展移動の研究は、complex diseasesの疫学や流行に関し新たな知見を提供し、breakthroughとなることが期待される

と考える。

ここでは、家族性モヤモヤ病患者症例でのmtDNAの塩基配列の特徴の解析から、モヤモヤ病家系の集団としての特殊性を、特に外国症例の解析を踏まえて、明らかにしてゆきたい。

B. 家族性と孤発例モヤモヤ病の相互関係

モヤモヤ病の遺伝子の追求の過程での最大の困難さは、その遺伝形式が不明であった点であった。モヤモヤ病発症の家系図を調べて見ると、兄弟発症、親子発症はもとより、祖母-子発症、又従兄弟の発症、又従姉妹の発症、義姉-子発症、等の如くの発症形態も見られる。このような、遺伝形式が、単純なメンデル様式ではなく、両親を飛び越えた、そして、1乃至2世代を飛び越えた発症形態を示す事実は、少子化し、核家族化した日本において意味するところは、大である。即ち、一見孤発例に見えるモヤモヤも、その大半が、実は、家族発症の一部の現象を捉えている可能性を示すからである。

家族内発症するモヤモヤ病は、家族性モヤモヤ病と称され、モヤモヤ病の約10%程度を占めると報告されている。しかし、MRI (magnetic resonance image) やMRA (magnetic resonance angiography) を用いての非侵襲的な診断法が確立されるに至り、様々なモヤモヤ患者の臨床型が明らかとなってきた。即ちモヤモヤ発症者の家系をスクリーニングすることにより、無症候性のモヤモヤ患者の発見される率が高くなって来たこと、高齢者に incidental にモヤモヤ患者が見つかる場合があること、等である。モヤモヤ病の診断が脳血管の両側性の変化を基礎としてなされることから、臨床症状を呈しない“モヤモヤ病”症例が相当数見込まれ、本当に家族性モヤモヤ病か否か、そしてその真の発生頻度は、将来、親兄弟子を含した脳血管のスクリーニングをし得てはじめて明らかになるものと考えられる。その意味でも、脳ドックの所見を基にしたモヤモヤ病の発見率の研究結果(5)の意味するところは大きい。

¹ 広南病院脳神経外科

² 東北大学