

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

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

Health and Labour Sciences Research Grants  
Research on Measures for Intractable Diseases

平成16年度総括・分担研究報告書

Annual Report 2004

平成17年(2005年)3月

主任研究者 吉本高志

東 北 大 学

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

The Research Committee on Moyamoya Disease  
(Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis)  
of  
Health and Labour Sciences Research Grants  
Research on Measures for Intractable Diseases

平成16年度総括・分担研究報告書

Annual Report 2004

平成17年(2005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 吉本高志	
分担研究報告	
1. 2004年度 モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）調査研究班データベース集計 .....	7
足利赤十字病院 <sup>1</sup> 、慶應義塾大学神経内科 <sup>2</sup> 福内靖男 <sup>1</sup> 、野川 茂 <sup>2</sup> 、高尾昌樹 <sup>2</sup> 、傳法倫久 <sup>2</sup> 、鈴木則宏 <sup>2</sup>	
2. 全国疫学調査によるモヤモヤ病の患者数推計と臨床疫学像 .....	13
東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学 <sup>1</sup> 、東北大学大学院医学系研究科神経外科学 <sup>2</sup> 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学 <sup>3</sup> 、順天堂大学医学部衛生学 <sup>4</sup> 辻 一郎 <sup>1</sup> 、栗山進一 <sup>1</sup> 、口下康子 <sup>2</sup> 、藤村 幹 <sup>2</sup> 、玉腰暁子 <sup>3</sup> 、稲葉 裕 <sup>4</sup>	
3. 脳血流SPECT統計解析法による小児モヤモヤ病の病期（重症度）分類 .....	19
—健常小児脳表血流データベースの構築— 中村記念病院脳神経外科 中川原諒二	
4. モヤモヤ病の統計学的脳血流SPECT画像解析による病態評価 .....	23
北里大学医学部脳神経外科 山田 勝、湯沢 泉、藤井清孝	
5. マルチスライスCTによるモヤモヤ病・EC-ICバイパスの評価の試み .....	27
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、谷川元紀、相原徳孝、梅村 淳、間瀬光人、山田和雄	
6. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究 .....	31
国立循環器病センター脳神経外科 宮本 享、高橋 淳	
7. 出血発症のもやもや病の治療成績 .....	35
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部脳神経外科学分野 宇野昌明、永廣信治	
8. もやもや病の遺伝子解析 .....	39
—頭皮由来培養線維芽細胞を用いたDNAマイクロアレイ解析— 北海道大学脳神経外科 難波理奈、黒田 敏、小林浩之、石川達哉、岩崎喜信	
9. 家族性もやもや病患者の遺伝的backgroundの解明 .....	41
広南病院脳神経外科 <sup>1</sup> 、東北大学 <sup>2</sup> 池田秀敏 <sup>1</sup> 、吉本高志 <sup>2</sup>	

10. 無症候性もやもや病の治療指針について .....	45
— 成人もやもや病の進行はまれか？ —	
北海道大学脳神経外科 <sup>1</sup> 、札幌医科大学脳神経外科 <sup>2</sup>	
黒田 敏 <sup>1</sup> 、石川達哉 <sup>1</sup> 、宝金清博 <sup>2</sup> 、岩崎喜信 <sup>1</sup>	
11. モヤモヤ病の外科治療の周術期リスク .....	47
札幌医科大学脳神経外科	
宝金清博、野中 雅、馬場雄大	
12. PLGF遺伝子導入による血管新生療法の基礎的研究 .....	51
札幌医科大学脳神経外科 <sup>1</sup> 、札幌医科大学分子医学部門 <sup>2</sup>	
本望 修 <sup>1</sup> 、宝金清博 <sup>1</sup> 、劉 赫 <sup>1</sup> 、原田邦明 <sup>1</sup> 、濱田洋文 <sup>2</sup>	
最新の診断、治療の手引き .....	53
ウィリス動脈輪閉塞症 調査カード記載要項及び調査カード .....	67
ウィリス動脈輪閉塞症 重症度基準 .....	75
Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial .....	77
JAM (supplement) trial プロトコール .....	
平成16年度活動状況 .....	93
研究成果の刊行に関する一覧表 .....	96
構成員名簿 .....	100

## 総括研究報告

主任研究者 吉本高志

### 平成16年度における研究目標

モヤモヤ病の発生は欧米に少なく、本邦に多い。よって本班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、病態解明や治療法の確立、予後の向上を通じて世界規模での社会貢献を目標としている。これらの研究を有効に推進するために、以下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16年度は、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年度より開始された新規3年計画研究の最終年度に当たる。本年度は下記4点の重点課題、すなわち[1] 疫学調査、[2] 出血発症患者の治療指針、[3] 診断基準の見直し、そして[4] 病因遺伝子解明研究の各項目と自由課題に取り組み、それぞれにおいて新知見が得られた。

1. 疫学調査：臨床個人調査票に基づく既存統計研究を行い、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。このため班の患者登録データを活用し、またカルテ調査を行った。平成15年度より新規データベースを用いた症例のデータ入力を開始した。また平成15年度から16年度にかけて全病院を対象としてモヤモヤ病の全国疫学調査を施行した。これらの臨床疫学研究に基づき、モヤモヤ病の病態解明、ならびに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：SPECTによる新たな病態分類の作成を目標とした。脳血行再建術の適応決定にはSPECTによる脳循環評価が必須である。よってSPECTにおける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。より低侵襲なSPECT評価法である半定量法による重症度分類の確立は、特に小児でその有用性が期待される。また、より非侵襲的なMRI/MRAによる治療効果の判定・病期分類への活用を試みた。

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。平成13年から本疾患の脳出血発症に対する治療法確立のため多施設間共同臨床試験 Japan Adult Moyamoya (JAM) Trialを開始している。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 により出血型に対する治療指針が確立されれば、本邦のみならず国際的貢献が期待できる。平成14年度からは次研究としてJAM (supplement)およびnon-randomized data baseの登録を開始継続している。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から除外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。

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、治療法の確立を目標としている。その一環としてモヤモヤ病の地誌的、民族的分布の不均衡の原因を解明する目的で、民族進化の歴史と家族発症モヤモヤ病の地誌的分布とに共通項があるか否かを遺伝子解析により検討した。さらに全ゲノムの遺伝子解析により、本疾患の関連遺伝子が存在することが示唆された3p、6p、8q、12p、17qについて遺伝子解析、原因物質の究明を進めた。これらの研究の進展により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

1983年度以来、本研究班では班員及びその関連施設を対象に調査カードを用いた疫学調査を行ってきた。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。そこで、福内靖男らは平成15年度より調査項目を吟

味簡素化し、コンピュータ入力による新たなデータベースを作成した。全国集計結果：全国調査として、2004年12月12日までの新規症例の登録および前年度までの登録症例の追跡調査を行った。脳神経疾患専門施設における治療法、疑い例、合併症、血液マーカーも包括したデータ集積も開始した。新規データベースを用いた登録開始の2年目に当たる今期、登録施設は17施設で、登録症例数は477例（男女比171：305=1:1.79）、新規登録患者191例であった。昨年よりデータベースに新たに追加された頭痛型、すなわち頭痛のみを主訴とする患者は、男性5.8%、女性4.2%であった。家系調査で、家族歴"あり"の症例は男性9%、女性12%と、どちらもほぼ同率であった。選択された外科治療については病型別にみた場合直接血行再建術（STA-MCA吻合術）と間接血行再建術の間に、明らかな差を認めなかった。内科的治療については薬物の選択肢が多く解析は困難であったが抗血小板剤は多くの病型に使用されていた。新モヤモヤ病データベースの導入により入力方法の簡略化が得られデータ集積能力が向上した。外科治療の長期予後（ADL、知能）、疑い例・類モヤモヤ病、合併症、血液学的マーカーに関するデータの集積は今後、最良の治療方針の決定ならびに病態解明に寄与するものと考えられた。今後症例数の追加により、より一層充実したデータが蓄積され、多数例での解析や、遺伝子解析などの足がかりになっていくことが期待される。

辻一郎らは、平成15年度から平成16年度にかけて全病院を対象として全国疫学調査を行い、2003年に医療機関を受診したモヤモヤ病患者数の推計を行った（一次調査）。患者ありの回答があった医療機関への二次調査により、同患者の臨床疫学像を検討した。1983年度から2003年度まで毎年行われてきた本研究班調査票全国集計結果より、登録時と最終フォローアップ時の所見を比較した。全国集計結果、一次調査では調査対象科3,254科のうち1,848科から有効回答があり（有効回答率57%）、報告患者数は2,797人であった。この結果と、二次調査から推定した不適格率（疑診例の率5.7%）を考慮し、2003年のモヤモヤ病年間受療患者数は、7,500（95%信頼区間6,100-8,900）人と推定された。一次調査報告患者2,797例のうち45.5%にあたる1,273例について第二次調査票が回収された。このうち疑診例は72例であり、不適格率は5.7%であった。男女比は1:1.8

であった。男性は10-19歳に大きなピーク、30-39歳に小さなピークを認め、女性では、20-29歳に大きなピーク、50-59歳に小さなピークを認めた。1/3近くの症例が10年以上前に発症していた。一方、4年未満の症例も1/3を超えていた。家族歴を12%に認めた。死亡例は28例（全体の2.2%）で、このうち16例（死亡例の72.7%）が本症による死亡であった。1986、1989年と比較し2003年の患者数は倍増、女性の比率も1989年の1:1.6に対して更に増加した。今回の調査で年齢分布の変化ならびに女性の比率が高くなっているという新知見が得られた。

## 2. 診断基準の見直し

中川原譲二らは、脳血管撮影による鈴木の6期相分類<sup>1)</sup>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てきた。しかし半定量評価法では関心領域の設定が恣意的になり易く、全脳に占める脳虚血域の定量的評価が不十分であることが問題である。これに対して、脳血流SPECT統計解析法の1つである3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)解析法は被検者の全脳表における脳血流の分布を正常脳表血流データベースとの間で統計学的に処理し、脳血流が有意に低下している領域を定量的に描出することができる。本年度は非侵襲的な小児モヤモヤ病患者の脳虚血重症度・客観的評価法として3D-SSP解析法を用いた小児モヤモヤ病の重症度評価基準の作成を進める目的で、健常小児の脳血流SPECTから正常脳表血流データベースを構築した。健常小児脳血流データベースは健常若年成人脳表データベースと比較しても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。健常小児の脳血流データベースを構築することにより脳血流SPECTの3D-SSP解析法による小児モヤモヤ病の病期（重症度）分類が可能になると考えられた。

宝金清博らは、MRAによる術後治療効果の判定能について、患者のMRA検査結果を後ろ向きに調査し、術後の血行動態変化の傾向を捉え、その結果に基づき術後follow upのプロトコルを策定し、同一の機種・撮像法による前向き調査を行った。典型的な術後血行動態変化の内容とその発生時期を調

査した。さらにMRI検査結果を後ろ向きに調査しMRAの所見によりスコアリングを行い、これにより4段階の病期に分類を試みた。結果として、血行動態変化は術後6ヶ月の間に起こり、前向き調査から、モヤモヤ血管の消退、浅側頭動脈の発達、深側頭動脈・中硬膜動脈の発達、脳主幹動脈の閉塞性変化の進行がMRAにより捉えられた。MRAによる病期判定に関する新しい4段階の病期分類により今後、本疾患の認定などにおいても、大きな指針となるものと思われる。

山田和雄らは16列マルチスライスCT (MDCT)を用いてモヤモヤ病とEC-ICバイパス (STA-MCA吻合術)に関する描出を試みた。マルチスライスCTにより、モヤモヤ病における狭窄、閉塞、モヤモヤ血管、側副血行、付随する他病変の描出は良好であった。しかし、recipient arteryの候補の選択、術後の吻合の状態の評価については今後のさらなる工夫、検討が必要と思われた。今後、特にMIP像、動画の活用で診断能は向上すると思われた。

藤井清孝らはモヤモヤ病の統計学的脳血流SPECT画像解析による病態評価を目的に、ARG法によるIMP SPECT定量画像を安静時とacetazolamide負荷後に撮像し統計学的解析を行った。解析にはソフトウェアライブラリNEUROSTATとSEE JETを使用し、3D-SSP法で1) 脳循環予備能、2) 発症形式による脳表血流平均値の比較、3) acetazolamide負荷による反応性の術後変化、経時的変化、のそれぞれについて解析した。安静時脳表血流、acetazolamide負荷による血流変化には、虚血発症群で出血群に比較して前頭葉脳表血流平均値の低下が認められた。血行力学的脳虚血stage imageは、虚血部位の直感的把握や経時的評価に有用であった。統計学的情報や群間解析は出血のメカニズムなどの今後の病態解明に有効な手段と考えられた。

### 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、多施設間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月から継続してきた。平成17年1月1日現在、症例登録施設

は23施設である。54症例(手術群33例、非手術群21例)の登録が行われ手術群2症例、非手術群3症例が再出血をきたしend pointとなった。観察期間を加味して算出された再出血率は手術群3.5%/年、非手術群7.4%/年である。また、JAM trialから除外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の登録を継続している。平成17年1月現在、JAM (supplement)に3症例、non-randomized data baseに21例が登録されている。

永廣信治らは自らの施設において1976年から2004年までに経験した24例(男性2例、女性22例)、25病変側の出血発症のモヤモヤ病についてretrospectiveに検討し、その発症年齢、治療方法、予後を中心に分析した。JAM trialによる治療法の科学的データが必要であると結論付けている。

### 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、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とに共通項があるか否かを遺伝子解析により検証した。ミトコンドリアDNAの解析により家族性モヤモヤ病家系は、日本人全体の集団に比べ、近縁な人々の集まりであることが有意となり、罹患者の地誌的分布差の要因解明に近づいた。遺伝的背景のさらなる解明により危険因子の規定、そして予後不良である乳幼児もやもや病に対する予防医療体制の確立に寄与するものと考えられた。

黒田 敏らは、モヤモヤ病の原因遺伝子を明らかにし、その病態を分子生物学的に解明することを目的に下記の研究を行った。1) bioinformaticsの手法を用いた遺伝子検索、2) 既知遺伝子に対する変異解析、3) SNPs解析、4) 表現促進現象とtriplet repeatの検索(母集団として用いた155例のモヤモヤ病患者のうち、家族発症例は10家系24症例)、そして5) DNAマイクロアレイ解析である。これら研究により、モヤモヤ病の原因遺伝子の同定には至らなかつ

たが、統計学的に家族例では表現促進現象が存在していること、マイクロアレイ解析により、これまで抽出されていなかった遺伝子の発現が対照と異なっていることが判明した。

5. 病態研究として、研究班員は上記4項目以外の研究も行っている。

黒田 敏らは無症候性モヤモヤ病の治療方針や予後解明の観点から、成人モヤモヤ病の自然経過を明らかにすることを目的に、モヤモヤ病と診断された120例を対象として脳血管再建術を実施せず経過観察した99例の自然経過を検討した。8年間で14例(14.1%)に病期の進行を確認した。病期の進行は、女性、虚血発症例で高頻度であった。この結果は、今後無症候性成人モヤモヤ病の治療指針を検討する上で、有用と考えられた。

宝金清博らはこれまでにやってきた132例の外科治療をretrospectiveに解析し、モヤモヤ病に対する直接・間接血管再建術のmorbidityについてリスクマネジメントの観点から検討した。モヤモヤ病に対する外科治療の合併症率は4%程度であり、これによる神経症状の後遺症発生率(morbidity)も2-3%であった。外科治療に当たっては、この点に十分に留意する必要があるものと考えられた。

#### 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、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。

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23施設が承諾済みである。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一昨年度より検討し、コンピュータソフトによるデータ管理形式の初版が完成した。この実施状況を踏まえて、ソフトの改訂やデータの有効利用が必要である。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。疫学研究班との共同調査である全国患者調査でも受療患者数の大幅な増加が明らかとなり、モヤモヤ病に対するさらなる行政施策充実の必要性が示唆された。

診断に関しては、非侵襲的な小児モヤモヤ病患者の脳虚血重症度・客観的評価法としての3D-SSP解析法を用いた重症度評価基準作成の基礎になる健常小児の脳血流データベースが得られ、今後はモヤモヤ病患者のデータと比較検討することで小児モヤモヤ病の病期(重症度)分類を確立する必要がある。さらに同法を多施設で臨床応用し、病態評価・治療方針決定・術後治療効果の判定における有用度をさらに検討する必要がある。本疾患の予後悪化因子である脳出血に対し、出血予防効果が期待されている頭蓋外内血管再建術については、Japan Adult Moyamoya trialにおいて参加施設増加、症例登録数増加が順調に行われている。目標患者数に達成するため、研究公表を活発に行い、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必要がある。

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。様々な分子生物学的手法を用いたモヤモヤ病原因遺伝子の



絞込みが行われたが、未だモヤモヤ病の原因遺伝子の同定には至っていない。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。また、無症候性モヤモヤ病の登録は、本症の自然経過および病態を知るうえで意義深く、調査対象の拡大と研究継続が必要と考えられる。

#### 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

### 2004 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

Tohoku University

The objectives of our research committee on moyamoya disease in 2004 were as follows:

#### *Epidemiology:*

- 1) In order to clarify the quality and usefulness of our new database using a software, FileMaker Pro Ver.5.0, introduced in 2003, Fukuuchi et al. reviewed the results recorded in this database in 2004.
- 2) In order to estimate an annual number of patients treated for moyamoya disease in Japan, and to describe the clinical features of moyamoya disease, Tsuji et al. conducted a nationwide epidemiological survey in 2004.

#### *Diagnosis:*

- 1) In order to establish a non-invasive stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease using CBF SPECT with 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP), Nakagawara et al. constructed a normal CBF database from children volunteer.
- 2) To investigate pathophysiology of moyamoya disease, Fujii et al. analyzed brain SPECT images of the patients with moyamoya disease by using interface software for a 3-dimensional (3D) data extraction format.

#### *Study of hemorrhagic disease typ:*

- 1) To establish the treatment guidelines for moyamoya disease with hemorrhagic onset, 23 Japanese centers have been combined to evaluate the benefit of direct bypass surgery in randomized patients who have experienced hemorrhagic episodes related to moyamoya disease and who have received either best medical treatment (JAM trial). (Miyamoto et al.)

#### *Gene Study:*

- 1) To identify moyamoya disease genes, we have studied searching for mutations in genes of families with familial moyamoya disease. Furthermore, to clarify the demographic history of moyamoya disease and thus to provide insights into the prevalence of this complex diseases, Ikeda et al. analyzed the non-coding D-loop region of mtDNA from patients with moyamoya disease.

#### *Other studies:*

- 1) To clarify the rates complication and morbidity rate of surgical treatment for moyamoya disease, Houkin et al. conducted retrospective analysis of their 132 surgical cases of moyamoya disease.
- 2) To clarify the incidence and characteristics of progression in adult moyamoya disease, Kuroda et al. retrospectively analyzed 99 cerebral hemispheres that did not undergo bypass surgery, using serial MRI and MRA.

Significant progress and new observations were obtained in each project including epidemiology, diagnosis, study of hemorrhagic type moyamoya disease, gene study, and others in 2004, as described in each report.

2004年度 モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）調査研究班データベース集計

福内靖男<sup>1</sup>，野川 茂<sup>2</sup>，高尾昌樹<sup>2</sup>，傳法倫久<sup>2</sup>，鈴木則宏<sup>2</sup>

A. 研究目的

我々の研究班では、モヤモヤ病のデータを蓄積するため、2003年度より新規データベースを用いた症例のデータ入力を開始した。今回は昨年に引き続き、2004年度に各施設で登録された症例をまとめた。

B. 研究方法

2004年12月12日までに、新規データベースを用いて、データ登録された症例に関してまとめた。登録施設は17施設で、登録症例数は477例、うち新規登録数は191例であった。

C. 研究結果

1) 全症例のまとめ

新規データベース登録症例数 477症例  
 男性：171例 平均年齢 34±19 (0~90)  
 女性：305例 平均年齢 38±19 (0~87)  
 男：女 1:1.79  
 (1例は性別の記載がなく不明)

初回発作の病型を頻度別にみた場合は、TIA、出血、梗塞型でほぼ80%を占める点は、従来と変わらなかった。

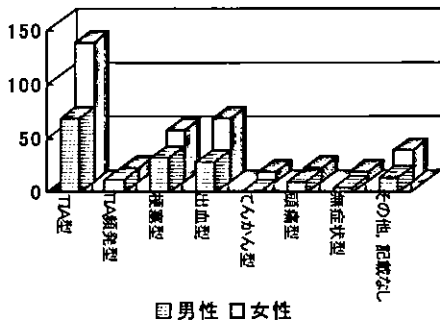


図1 初回発作病型別症例数 (477例中)

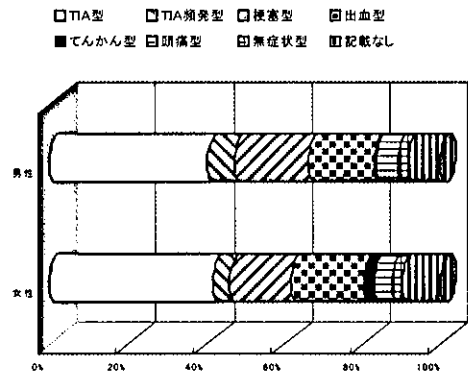


図2 初回発作病型別頻度

2) 頭痛型と初発症状としての頭痛

頭痛のみを訴える症例がいることから、新規データベースから、初回発作病型のなかに「頭痛型」という項目が加えられた。2003年度と2004年度のデータベースを用いて、頭痛型の頻度を比較すると以下のようなものであった。ほぼ5%が頭痛型であると考えられる。

	2003年度	2004年度
男性	11/187 (5.8%) 27±12 y/o	10/171 (5.8%) 29±14 y/o
女性	16/339 (4.7%) 32±15 y/o	13/305 (4.2%) 32±16 y/o
全国	27/526 (5.1%)	23/476 (4.8%)

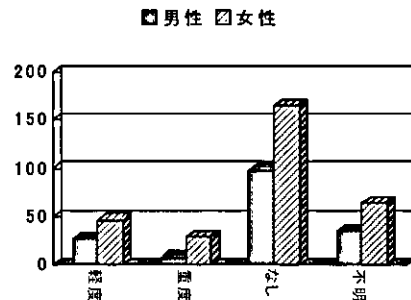


図3 初発症状としての「頭痛」

1. 足利赤十字病院  
 2. 慶應義塾大学神経内科  
 Key Words:モヤモヤ病、データベース、片側モヤモヤ病、類モヤモヤ病、頭痛

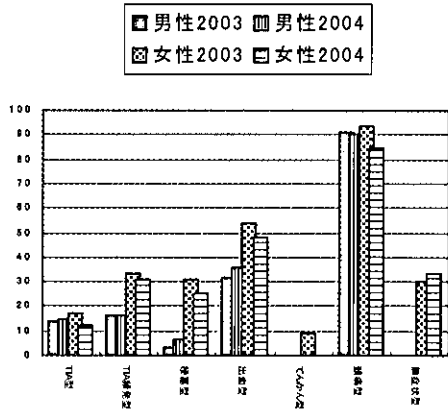


図4 各病型にしめる初発症状としての頭痛の頻度

一方、図3に示すように、初発症状として、頭痛を訴える症例数を検討すると、重症度に関係なく女性に多かった。

また、各病型にしめる、初発症状としての頭痛の頻度は、頭痛型に多いことをのぞけば、男女とも出血型、TIA頻発型に多い傾向と考えられる。頭痛型での頭痛が100%にならないのは、データ入力の問題であろう。

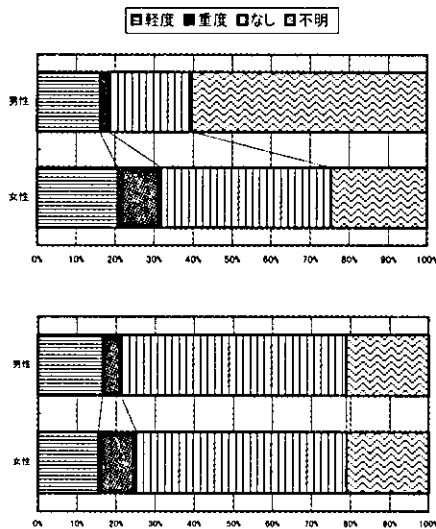


図5 初発症状としての「頭痛」の程度 (上段2003年度、下段2004年度)

### 3) 家系調査

今回のデータベースからは、従来のデータベースでは、やや記入が煩雑であったため、記入方法が、やや簡便化されている。家系調査で、家族歴“あり”の症例は男性、女性ともにほぼ同率であった。

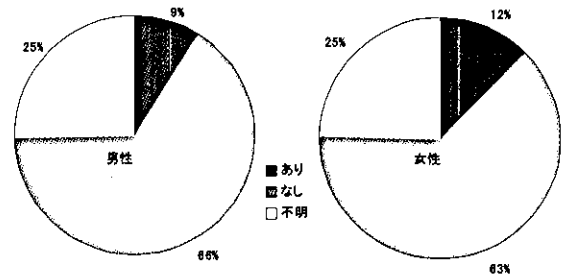


図6 家系調査 (病型別)

### 4) 選択された外科的治療

現在の段階では、データベースへの記入が完全ではなく、症例数も限られている。今後症例を蓄積する必要がある。病型別にみた場合は、STA-MCA吻合術と間接血行再建術の間に、明らかな差を認めなかった。

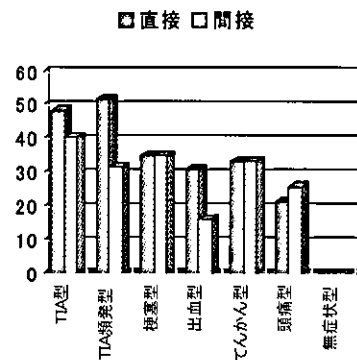


図7 選択された外科的治療 (各病型にしめる頻度)

### 5) 内科的治療

モヤモヤ病における、内科的治療の果たす役割を明らかにしていかなければならないが、現段階では治療者や施設間で選択されている、薬物の選択肢が多く、治療法が様々であり、解析を困難としている。今後は、統一した治療法での検討が必要であろう。全体として、内科的治療がなされていない症例が比較的多いこと、抗血小板薬は多くの病型に使用されていることは明らかであった。使用された内服薬のおおまかな内訳は以下のとおりである。

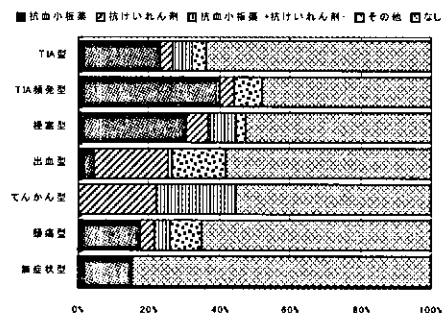


図8 病型別にみた内科的治療内訳

6) 最終診察時におけるADL

ADLの指標の一つとして、広く使用されているmodified Rankin scale (mRS)を最終診察時のデータからまとめると、梗塞型と出血型でやや不良であったが、その他はデータが記載されている限りでは、おおむね良好であった。

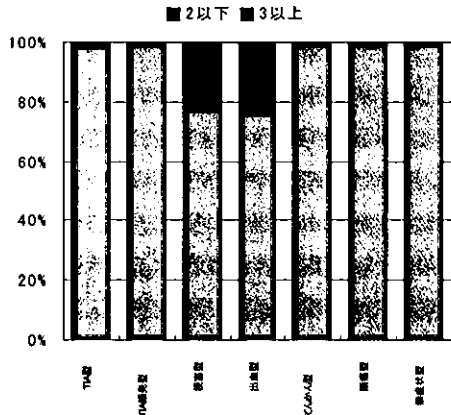


図9 最終診察時におけるmRS

7) その他

近年、MRIが施行される機会が増加してきたこともあり、偶然MRAでもやもや病が発見されることがある。これら無症状型の自然経過などは今後の検討が必要である。発症年齢を比較したところ、無症状型の発症年齢は高く、出血型とほぼ同一であった。

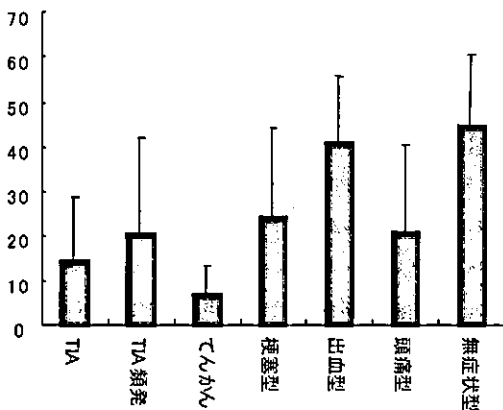


図10 確定病型の発症年齢の比較

D. 考 察

本年度は、昨年度と比較して、登録された症例数がやや少なかった。今後の課題としては、リアルタイムにデータを記入して症例が蓄積されなければならない。また、無症状型の臨床的意義、自然歴も検

討されなければならない。

E. 結 論

新規データベースを用いて、2004年度のまとめを行った。また頭痛型、無症状型にも言及した。今後のデータの蓄積は、従来にはない側面からの検討を可能にする。

F. 参考文献

- 1) 野川 茂。Willis動脈輪閉塞症 (もやもや病)。神経内科 58(Suppl 3): 355-366、2003。
- 2) 山口啓二、野川 茂、福内靖男。Willis動脈輪閉塞症 (もやもや病) の全国調査。神経内科 54: 319-327、2001。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 野川 茂：ウィリス動脈輪閉塞症 脳血管障害のすべて 厚東篤生、棚橋紀夫、編 神経内科 58[Suppl.3]、科学評論社、東京、2003、p.p. 355-366。
- 2) 野川 茂、福内靖男：神経疾患における脳循環代謝法の測定とその臨床的意義 Clinical Neuroscience 22: 448-452、2004
- 3) 野川 茂：遺伝子異常と脳卒中 脳卒中—基礎研究と臨床の最前線 篠原幸人、編 医学のあゆみ 212、医歯薬出版、東京、2005 p.p. 557-567

2. 学会発表

- 1) 福内靖男、野川 茂、高尾昌樹、傳法倫久、佐藤秀樹、日下康子、辻 一郎、池崎清信：モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) 調査研究班 新データベースに関して 厚生労働科学研究費助成金 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 平成15年度モヤモヤ病研究シンポジウム 仙台 11、2003
- 2) 福内靖男、野川 茂、高尾昌樹、傳法倫久、佐藤秀樹、日下康子、辻 一郎、池崎清信：2003年度 モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) 調査研究班 データベース集計 厚生労働科学研究費助成金 難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病 (ウイ

リス動脈輪閉塞症)に関する調査研究 平成15年度モヤモヤ病研究シンポジウム 仙台 11、2003  
3) Nogawa S, Fukuuchi Y, Dembo T, Takao M, Suzuki N, Kusaka Y, Yoshimoto T: Usefulness of the New Japanese Computer-based Database for Moyamoya Disease. The 2nd Korean-Japanese Joint Stroke Conference. Yokohama. 11, 2004

1. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
なし

謝辞

お忙しい中、新規データベースにご入力いただきました、以下の御施設に深謝いたします。

犬山中央病院	脳神経外科
大阪労災病院	脳神経外科
北里大学	脳神経外科
岐阜大学	脳神経外科
岐阜市民病院	脳神経外科
県立岐阜病院	脳神経外科
九州医療センター	脳神経外科
京都大学	脳神経外科
広南病院	脳神経外科
国立循環器病センター	脳神経外科
静岡市立静岡病院	脳神経外科
高山赤十字病院	脳神経外科
千葉労災病院	脳神経外科
東北大学	脳神経外科
長崎大学	脳神経外科
名古屋市立大学	脳神経外科
北海道大学	脳神経外科

## ABSTRACT

### **Epidemiological and clinical analyses of moyamoya disease in 2004**

Yasuo Fukuuchi<sup>1</sup>, Shigeru Nogawa<sup>2</sup>, Masaki Takao<sup>2</sup>, Tomohisa Dembo<sup>2</sup>, Norihiro Suzuki<sup>2</sup>

Ashikaga Red Cross Hospital<sup>1</sup>  
Department of Neurology, Keio University<sup>2</sup>

Introduction: Recently, we have produced and improved a new database for moyamoya disease for three years. Because this database is computer-based system, it is relatively easy to put the patients' records in it. We analyzed the epidemiological and clinical findings of individuals with moyamoya disease based on the information of the database recorded in 2003. Purpose: In order to clarify the quality and usefulness of this database, we re-summarized the results that were recorded in this database in 2004. Results: The total number of the patients who were recorded in the database was 477 cases; male 171 (mean age  $34 \pm 19$ ), female 305 (mean age  $38 \pm 19$ ). The gender of one individual was not recorded in the database. The most frequent clinical type of moyamoya disease was ischemic cerebrovascular disease such as "TIA", "frequent TIA" and "cerebral infarction". Because the novel clinical type, "headache type", has been recently established, this type was introduced in this database. The frequency of "headache type" was 4.7% for female and 5.8% for male in 2003. Similarly, the frequencies were 5.8% for male and 4.2% for female in 2004. Therefore, the headache type is composed of approximately 5% of all individuals of moyamoya disease. In addition, we analyzed the selection of surgical treatment, direct or indirect bypass treatment, in each clinical subtype of moyamoya disease. Although the total number of recorded individuals who received surgical treatment was limited, there was no significant difference between them. Regarding the medical treatments, antiplatelets and/or anticonvulsants were prescribed in many individuals. It may be important to organize the prospective analysis of medical treatment for moyamoya disease. Modified Rankin scale (mRS) was employed in the database to evaluate the ADL. At the time of final seeing the patients, the score of mRS was a little worse in the individuals with cerebral infarction. Conclusion: The database is very valuable and useful for analyzes of the clinical information of individuals with moyamoya disease. Although this database should be improved in several aspects, we believe that we could elucidate the epidemiological and clinical profile of moyamoya disease in the future.

# 全国疫学調査によるモヤモヤ病の患者数推計と臨床疫学像

辻 一郎<sup>1</sup>、栗山進一<sup>1</sup>、日下康子<sup>2</sup>、藤村 幹<sup>2</sup>、玉腰暁子<sup>3</sup>、稲葉 裕<sup>4</sup>

## A. 研究目的

モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）の全国疫学調査は、現在までに1985年、1990年、1995年の3度行われ、受療患者数の増加や、患者に占める女性の割合の相対的増加などの臨床疫学像が報告されている<sup>1,3)</sup>。

前回の調査（1995年）から10年近く経過しているため、モヤモヤ病受療患者数や臨床疫学像に変化が生じている可能性がある。本調査の目的は、近年のわが国におけるモヤモヤ病の実態を把握することである。本調査は、特定疾患の疫学に関する研究班（班長 稲葉 裕、以下「疫学班」）と共同で実施したものである。

## B. 研究方法

本調査は、受療患者数推計のための第1次調査と、臨床疫学像把握のための第2次調査に分けて実施した。

### 1) 調査対象施設・診療科および抽出率

全病院の脳（神経）外科、内科、神経内科、脳血管内科、小児科を対象として、大学病院/一般病院の別、病院の病床数で層別化した層化無作為抽出による抽出調査を実施した。全病院のリストは、「病院要覧2001-2002年版」を、大学病院は「医療機関名簿2002-03」を使用した。診療科・層ごとの対象科数・調査科数・抽出率を表1に示した。患者が特に集中すると予想される病院（以下「特別病院」）については別の層とし、全数を調査した。

### 2) 調査法

調査は郵送法によった。2004年1月に依頼状・

診断基準・調査票を対象科に送付し、2003年1月から12月までの1年間の受療患者数（新患および再来）の報告を依頼した。期限（2004年2月末日）までに返送のなかった診療科には、2004年3月に再度依頼を行った。第1次調査で「患者なし」と報告された診療科には礼状を送付し、「患者あり」と報告された診療科には、依頼状・診断基準とともに第2次調査票（患者個人用）を随時送付した。なお、20症例以上の機関には、奇数月生まれの症例の報告を依頼した。また、臨床班施設のデータは転記した。

### 3) 倫理面への配慮

本調査は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得ている。第1次調査の記入は、男女別受療患者数のみであり、第2次調査の集計解析は連結不可能匿名化された状況下で行い、プライバシー保護に万全の配慮を施している。

### 4) 解析

第1次調査による年間受療患者数の推計には、難病の疫学調査研究班サーベイランス分科会の提唱する方法を用いた<sup>4)</sup>。データの解析にあたり、(1)内科、神経内科、脳血管内科を統合、(2)「該当科なし」の回答分削除、(3) 発送時の宛名と第1次調査報告時の診療科名が異なる場合、訂正後の診療科名を適用、(4) 第2次調査回答時などに患者数訂正の連絡があった場合には、訂正後のデータを使用、の4つの処理を行った。

## C. 研究結果

### 1) 第1次調査結果と推定年間受療患者数

表1に第1次調査の結果を示す。調査対象科3,254科のうち、1,848科から有効回答があり（有効回答率57%）、報告患者数は2,797人であった。この結果と、第2次調査から推定した不適格率（疑診例の率5.7%）を考慮し、2003年のモヤモヤ病年間受療患者数は、7,500（95%信頼区間6,100 - 8,900）人と推定された。

1. 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学
2. 東北大学大学院医学系研究科神経外科学
3. 名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学
4. 順天堂大学医学部衛生学

Key Words:モヤモヤ病、全国疫学調査、患者数推計、臨床疫学像



表1. モヤモヤ病全国疫学調査 第1次調査結果

層	対象機関数	抽出機関数	抽出率	有効回答機関数	有効回答率	報告患者数	
脳（神経）外科	大学病院	101	101	1.00	71	0.70	507
	特別病院	39	39	1.00	34	0.87	906
	500床～	202	202	1.00	129	0.64	600
	400～499床	157	126	0.80	71	0.56	176
	300～399床	293	117	0.40	66	0.56	134
	200～299床	310	62	0.20	36	0.58	56
	100～199床	517	53	0.10	24	0.45	39
	99床以下	588	54	0.09	23	0.43	22
	小計	2207	754	0.34	454	0.60	2440
	内科・神経内科 脳血管内科	大学病院	314	314	1.00	214	0.68
特別病院		2	2	1.00	2	1.00	6
500床～		244	244	1.00	96	0.39	16
400～499床		206	182	0.88	82	0.45	8
300～399床		405	220	0.54	88	0.40	21
200～299床		623	194	0.31	87	0.45	24
100～199床		1543	226	0.15	113	0.50	25
99床以下		3274	214	0.07	99	0.46	31
小計		6611	1596	0.24	781	0.49	183
小児科		大学病院	128	128	1.00	100	0.78
	特別病院	1	1	1.00	1	1.00	8
	500床～	221	221	1.00	149	0.67	42
	400～499床	185	149	0.81	100	0.67	19
	300～399床	353	146	0.41	113	0.77	14
	200～299床	451	103	0.23	63	0.61	7
	100～199床	753	91	0.12	53	0.58	12
	99床以下	1166	65	0.06	34	0.52	4
	小計	3258	904	0.28	613	0.68	174
	計	12076	3254	0.27	1848	0.57	2797

- ・内科、神経内科、脳血管内科を統合
- ・「該当科なし」の回答削除
- ・発送時の宛名と第1次調査報告時の診療科名が異なる場合、訂正後の診療科名
- ・第2次調査回答時などに患者数訂正の連絡があった場合、訂正後のデータ

表2. モヤモヤ病 性・年齢分布

年齢	-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-	計
男(人)	67	94	60	76	46	53	40	10	446
%	15.0	21.1	13.5	17.0	10.3	11.9	9.0	2.2	100.0
女(人)	82	133	155	126	98	133	65	31	823
%	10.0	16.2	18.8	15.3	11.9	16.2	7.9	3.8	100.0
計									1269

2) 第2次調査結果

第1次調査報告患者2,797例のうち45.5%にあたる1,273例の第2次調査票（性別不明4例を含む）が回収された。このうち疑診例は72例であり、不適格率は5.7%であった。今回の第2次調査では、患者氏名の記入を求めているため、重複率の算出は行えなかった。以下の集計では、性別不明4例を除外し、疑診例72例を含めた。

表2に患者の性・年齢分布を示した。男女比（男：女）は1：1.8であった。男性では10-19歳

に大きなピーク、30-39歳に小さなピークを認め、女性では、20-29歳に大きなピーク、50-59歳に小さなピークを認めた。

表3に発症年別症例数を示す。1/3近くの症例が10年以上前に発症していた。一方、発症4年未満の症例も1/3を超えていた。

表4に家族歴の有無を示す。12%の症例に家族歴が認められた。

表5に最近1年間の受療状況を示す。「主に通院」が過半数を占めたが、「主に入院」と「入院と通

表3. モヤモヤ病 発症年

発症年	-1989	1990-1994	1995-1999	2000-2001	2002-	不明	計
男(人)	30	113	61	102	65	75	446
%	6.7	25.3	13.7	22.9	14.6	16.8	100.0
女(人)	57	220	117	186	89	154	823
%	6.9	26.7	14.2	22.6	10.8	18.7	100.0
計							1269

表4. モヤモヤ病 同症の家族歴

家族歴	あり	なし	不明	計
男(人)	55	322	69	446
%	12.3	72.2	15.5	100.0
女(人)	98	593	132	823
%	11.9	72.1	16.0	100.0
計				1269

表5. モヤモヤ病 最近1年間の受療状況

年齢	主に入院	主に通院	入院と通院	転院	その他	不明	計
男(人)	7	252	46	16	6	119	446
%	1.6	56.5	10.3	3.6	1.4	26.7	100.0
女(人)	21	480	88	18	5	211	823
%	2.6	58.3	10.7	2.2	0.6	25.6	100.0
計							1269

表6. モヤモヤ病の臨床疫学像 先行調査との比較

調査実施年	1990年	1995年	2004年
対象患者の受療年	1989年	1994年	2003年
解析対象症例数	796	1176	1269
男女比(男:女)	1:1.6	1:1.8	1:1.8
患者年齢分布の形	2峰性	2峰性	2峰性
年齢分布の第1のピーク(歳)	10-19歳	10-14歳	10-29歳
年齢分布の第2のピーク(歳)	40-49歳	40-49歳	50-59歳
9歳以下患者の割合(%)	12.2	15.3	11.7
家族歴ありの割合(%)	9.9	10.0	12.1
最近1年間の受療状況(%)			
主に入院	4.4	4.2	2.2
主に通院	70.5	76.1	57.7
入院と通院	17.1	16.0	10.6
転院・その他	8.0	3.7	29.6
死亡例(%)	1.3	1.3	2.2

院」を合わせると10%以上の患者が入院を経験していた。死亡例は28例(全体の2.2%)で、このうち16例(死亡例の72.7%)が本症による死亡であった。

#### D. 考 察

本症に関する全国調査は、1987年、1990年、1995

年の3回行われており、それぞれ推計患者数は、1,900人、3,300人、3,900人と推計されている<sup>13)</sup>。今回の推計では7,500(95%信頼区間 6,100 - 8,900)人と推計され、大幅な増加が認められた。1,990年調査(3,300人)では、200床以上の病院のみを調査対象としているため、推計値の過小評価が推測される。しかしながら、残る2調査は全病院を対象とし

ているため、今回の推計数の増加を対象病院の違いで説明することはできないだろう。

今回の調査においては、199床以下の病院からの患者数がおよそ3,100人であり、7,500人の約40%を占めた。一方、例えば1995年調査では、推計受療患者3,900人中199床以下の病院からの患者数は約700人で18%であり<sup>3)</sup>、今回調査の際立った特長のひとつは、199床以下の病院の受療患者数が大幅に増加していることである。先行調査と同様に、今回の調査においても「無作為回収」の前提のもとで患者数を推計している<sup>4)</sup>。すなわち、回収された機関の患者頻度と回収されなかった機関のそれとが同じであることを仮定している。1995年調査では、199床以下の病院の回収率が70%前後であるのに対し<sup>3)</sup>、今回の調査では50%前後であるため(表1)、「無作為回収」の前提による過大評価がある程度存在する可能性があることには注意が必要である。

今回調査では、受療患者数の推計に際して、重複率を考慮していない。これは第2次調査で受療者の氏名を把握していないためである。したがって、今回調査の推計受療患者数が過大評価されている可能性は否定できない。しかしながら、1995年調査では、重複率は3.5%と報告されており、今回の調査においてもその影響は小さいだろう。

表6に臨床疫学像の先行研究との比較を示す。男女比に大きな違いはみられないが、年齢分布のピークが若干高齢側にシフトしている。また、家族歴が増加し、死亡例の増加も認められる。また、今回の調査では、1/3近くの症例が10年以上前に発症している一方、発症4年未満の症例も1/3を超えていることが明らかになった(表3)。受療患者の高年齢化とともに、比較的最近の発症例が多いことが、受療患者数の増加をある程度説明するかもしれない。

以上、調査方法・臨床疫学像から今回調査における受療患者数増加の原因を検討した。調査方法の違いのみではその増加を説明することは難しく、臨床疫学像からは受療患者の高年齢化とともに、比較的最近の発症例が多いことが受療患者数増加の一因であることが示唆された。ただし、受療患者数の増加が真に患者数の増加によるものか、あるいは診断精度の向上によるものかは不明である。いずれにしても、今回の調査から受療患者が大幅に増加していることが明らかになった。本調査結果は、モヤモヤ病に対するさらなる行政施策充実の必要性を示唆する

ものである。

## E. 結 論

2003年のモヤモヤ病年間受療患者数は7,500(95%信頼区間 6,100 - 8,900)人と推計された。受療患者の高年齢化とともに、比較的最近の発症例が多いことが患者数増加の一因であることが示唆され、本症に対するさらなる行政施策充実の必要性が示された。

## 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

## 参考文献

1. 佐々木隆一郎、鈴木貞夫、玉腰暁子、他：難病の全国疫学調査による患者数の推計—ウイルス動脈輪閉塞症、劇症肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝炎、広範脊柱管狭窄症、Budd-Chiari症候群—。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成2年度研究業績集、1991; 27-29.
2. 佐々木隆一郎、鈴木貞夫、玉腰暁子、他：全国疫学調査によるウイルス動脈輪閉塞症の臨床疫学像。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成2年度研究業績集、1991; 30-32.
3. 若井建志、玉腰暁子、大野良之、他：ウィリス動脈輪閉塞症の全国疫学調査成績。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究業績集、1996; 62-66.
4. 大野良之、川村孝、玉腰暁子：難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班、1994; 12-24.

## ABSTRACT

### Nationwide epidemiological survey of moyamoya disease in Japan in 2003

Ichiro Tsuji<sup>1</sup>, Shinichi Kuriyama<sup>1</sup>, Yasuko Kusaka<sup>2</sup>,  
Miki Fujimura<sup>2</sup>, Akiko Tamakoshi<sup>3</sup>, Yutaka Inaba<sup>4</sup>

1. Department of Public Health, Tohoku University Graduate School of Medicine
2. Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine
3. Department of Preventive Medicine/Biostatistics and Medical Decision Making, Nagoya University Graduate School of Medicine
4. Department of Epidemiology and Environmental Health, Juntendo University School of Medicine

In order to estimate an annual number of patients treated for moyamoya disease in Japan, and to describe the clinical features, a nationwide epidemiological survey was conducted in 2004. The study consisted of two questionnaires, which were distributed to department of neurosurgery, neurology, internal medicine, and pediatrics in hospitals in Japan. The first questionnaire inquired the number of the patients treated in 2003, and the second one detailed clinical-epidemiological information of each patients reported. Following major epidemiological findings emerged from the study: (a) The total number of patients treated in Japan, 2003, was estimated as 7,500 (95% confidence interval 6,100-8,900); (b) Sex ratio (female to male) of the patients was 1.8; (c) The peak of age distribution of the patients was observed in 10-29 years old, and a smaller peak in their fifties; (d) Family history of moyamoya disease was found in 12.1% of the patients; (e) About 4,300 patients with moyamoya disease were treated as out-patients. The present findings suggest that patients treated for moyamoya disease in Japan has been almost doubled during the recent decade since a survey conducted in 1995 estimated the number of the patients as 3,900.

**Key Words;** moyamoya disease, nationwide epidemiological survey, prevalence, clinical and epidemiological features