

# 家族性もやもや病患者の遺伝的backgroundの解明

池田秀敏<sup>1</sup>、吉本高志<sup>2</sup>

Key words : mitochondria DNA, D-loop, moyamoya disease, familial.

## A. 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を解消すべく、また、十分な症例数の確保という目的で、新たに8家系10名の家族性もやもや病のサンプルを得ることができた。

## B. 対 象

これまでに、家族性モヤモヤ病患者64名(男性16名、女性48名)と、モヤモヤ病がないと判断された健康人46名を対象としたが、今回は、これに加え、家族性モヤモヤ8家系の患者10名(男性4名、女性6名)を追加検討した。今回の症例の追加により、家族性モヤモヤ家系のprobandの総数は、43家系(うち外国家系3家系)となり、また、その居住地域は、ほぼ日本全国に及び、偏りは見られなくなった(図1)。

表1: 今回新たに追加した家系;

- 1、父: 32歳、娘: 6歳。(米沢市在住)
- 2、女兒: 6歳。(いわき市在住)
- 3、母親: 70歳、次女: 44歳。(東京在住)
- 4、男性: 36歳。(東広島市在住)
- 5、母親: 48歳。(喜多方市在住)
- 6、女性: 28歳。(広島府中市在住)
- 7、男性: 30歳。(新発田市在住)
- 8、男性: 46歳。(東京都在住)

## C. 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

1. 広南病院脳神経外科
2. 東北大学

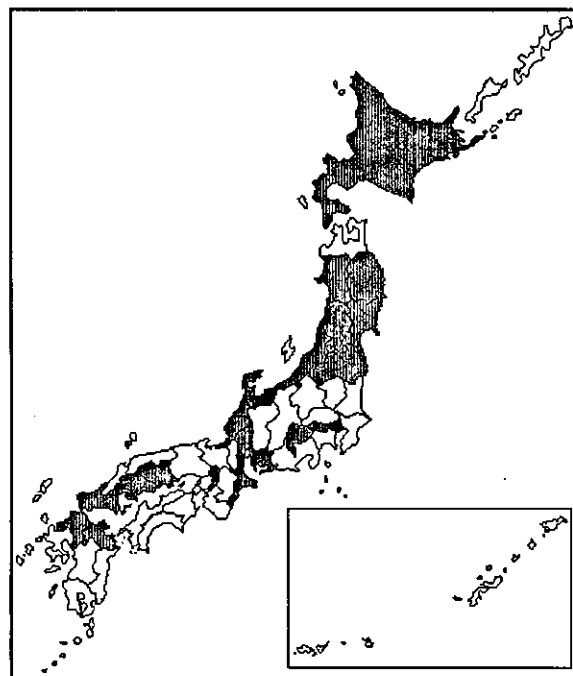


図1

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。

## 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)GATCACAGGTCTATCACCTATTAACCAC
TCACGGGAGCTCTCCATGCATTTGGTATT
TTCGTCTGGGGGTATGCACGCGATAGCA
TTGCGAGACGCTGGAGCCGGAGCACCCCTA
TGCTGCAGTATATCTGTCTTTGATTCCCTGC
CTCATCCTATTATTTATCGCACCTACGTTC
ATAATTACAGGCGAACATACCTTACTAA
AGTGTGTTAATTAATTAATGCTTGTAGGA
CATAATAATAACAATTGAATGTCTGCACA
GACATCATAACAAAAATTTCCACCAAA
CCCCCCTCCCCCGCTTCTGGCCACAGCAC
TTAAACCACATCACAGCCAAACCCCAAAA
ACAAAGAACCCTAACACCAGCCTAACCCAG
ATTTCAAATTTTATCTTTTGGCGGTATGC
```

ACTTTTAACAGTCAGGGGGAAGTAAGA  
 GATTATTTTGGGGTGGGAGTGGGATAGT  
 AGTAATCTCATCAATACAACCCCGC(500)

即ち、用いたprimerは、MT3-F: 5'-GCGAGAC  
 GCTGGAGCCGGAG-3' and MT3-R: 5'-TGG  
 CCAGAAGCGGGGAGGG-3'である。数字は、  
 Cambridge Reference Sequence (CRS)を示して  
 (3) いる。これらの塩基配列の決定後、100塩基当  
 たり異なる塩基数をaverage pairwise divergenc  
 e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。また、  
 StatView V.4.5 softwareを用いて、2群のhaplot  
 ypeの多様性に有為さがあるか否かの検討を行った。  
 また、これまでに解析した、すべての家族性もやも  
 や病家系のprobandを用いたMT3の塩基配列の解  
 析結果を用いて、系統樹の作成を行った。この解析  
 には、PHYLOGENETIC ANALYSIS USING  
 PARSIMONY program (PAUP 4.0, Swofford  
 D., 2000, Illinois Natural History Survey,  
 Champaign, IL, USA)を用いた。

#### D, 結 果

ミトコンドリアDNAの塩基配列の違いから得ら  
 れた、average pairwise divergenceの違いを散布  
 図にあらわしたものが、図2である。average  
 pairwise divergenceは、家族性モヤモヤ病では、  
 0.63%、コントロール日本人では、1.2%であり、  
 家族性もやもや病患者とコントロールの日本人の間  
 では、average pairwise divergenceに有意差があっ  
 た(p<0.0001, Mann-Whitney's U test)。

また、家族性モヤモヤ病とコントロール日本人の  
 mtDNA(MT3)の塩基配列の多様性の検討では、こ

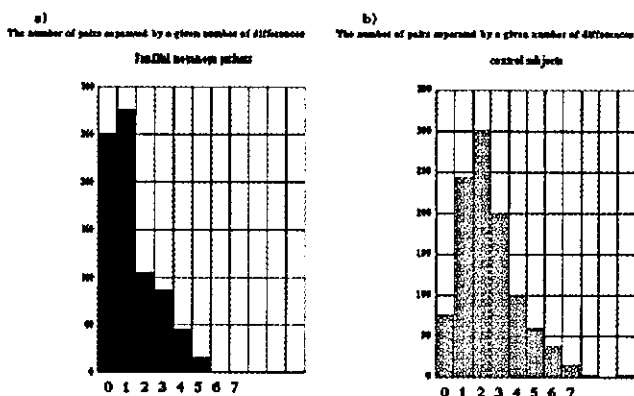


図2

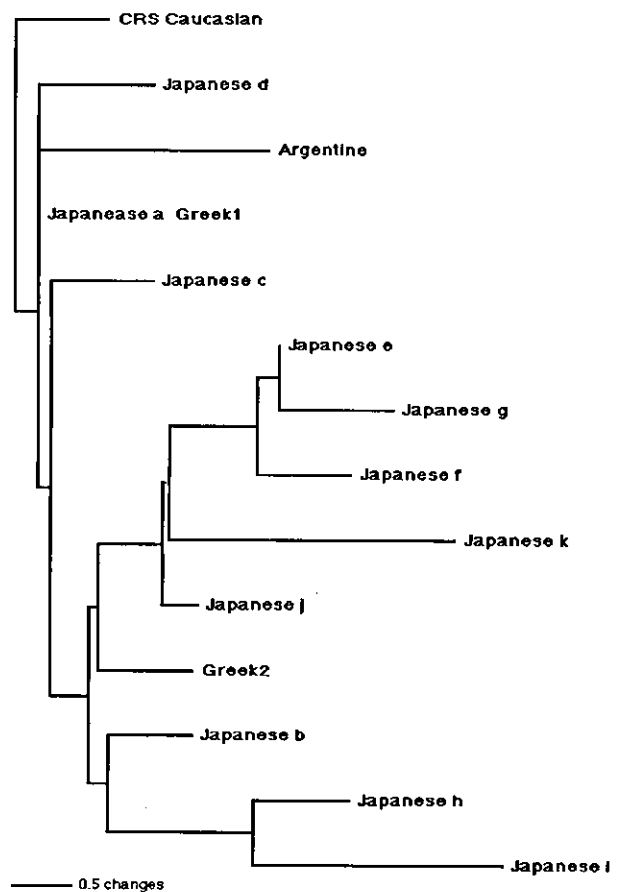


図3 もやもや患者の系統樹

の2群間では、有意に異なっていることが明らかとなっ  
 た(p= 0.003)。

もやもや家系の系統樹は、図3に示したごとくで  
 あり、前回に。海外から得られた、家系(ギリシャ  
 の2家計、及びアルゼンチンの1家系)も、日本人  
 のルーツの大きな流れの中に組み込まれており、  
 caucasianとは一線を画していることが判明した。

#### E, 考 察

今回新たに追加した、家族性もやもや病 8家  
 系、10患者の結果を持って、昨年までの研究結  
 果と変わるところはなく、より有為性を高める結  
 果となった。

a) MT3の haplotypeから見ると、familial  
 moyamoya population:11種類、control  
 population:27種類であり、この各群間におけるh  
 aplotypeの出現頻度には有為差が認められた。

b) Average pairwise divergence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。Average pairwise

divergenceは100塩基当たり異なる塩基数であり、この値が大きいのは、集団として起源が古いことを示している。この値が小さいのは、集団が新しく、近縁な人々の集まりを示すと考えられている。

c) もやもや病家系の人類進化の系統樹を作成したところ、家族歴を有した外国の症例（ギリシャ、アルゼンチン）は、いずれも日本人祖先の発生の系譜より別れて分化／進化を遂げたギリシャ人であり、アルゼンチン人である、として矛盾しない結果であった。

本研究で見られた、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、あるいは、もやもや病発症のリスクを持った人の早期発見のスクリーニング手段の1つとして利用でき、早期発見早期治療が望まれる本疾患の治療に於いて、将来その重要性が高まるものと期待される。

## F. 結 論

家族性モヤモヤ病家系(N=40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。そして、家族性モヤモヤ病家系は、もやもや病発症の遺伝的なリスクを共有している集団と見なせることが判明した。

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究論文

- 1) Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet.* 49:278-281, 2004.
- 2) 池田秀敏、池田憲、モヤモヤ病と遺伝子-脳ドックによるマススクリーニングの結果を加味して-分子脳血管病. 3:173-176, 2004.

## I. 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、ウイリ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 Bruijn, MHL, Coulson, AR, Drouin, J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 290 :457-465, 1981.

## ABSTRACT

### **Specific genetic characteristics in patients with familial moyamoya disease**

Hidetoshi Ikeda<sup>1</sup>, Takashi Yoshimoto<sup>2</sup>

1. Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital

2. Tohoku University

The incidence of MD in brain check-ups proved to be 100 times higher than that reported thus far, and more than half of the cases were incidentally found to be familial. Therefore, a considerable number of asymptomatic familial MD patients are thought to exist in Japan. Using linkage analysis, several genetic loci responsible for familial MD have been identified, however, despite this, the reason why this disease is dominantly prevalent in mongoloids remains unanswered. The non-coding D-loop region of mtDNA provides a powerful tool for population genetic studies such as differentiation of lineages and geographic distribution, and knowledge of demographic history might provide insights into the prevalence of complex diseases such as MD. Here we show the specific genetic background of familial MD patients, and suggest a possible link between the spread of familial MD throughout Asia and past human migration routes. These results are valuable and promise early detection and timely treatment of MD, since delay of surgical intervention will cause severe neurological deficit especially in the young patients. Key words: mitochondrial DNA, D-loop, moyamoya disease

# 無症候性もやもや病の治療指針について —成人もやもや病の進行はまれか?—

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>

## A. 研究目的

近年、画像診断の進歩により無症候性成人もやもや病の報告が増加しており、昨年度はわが国で初めての全国における実態調査を実施した。これと平行して、その治療方針や予後を判定する上でも成人もやもや病の自然経過を明らかとすることも重要であると考えられる。従来、成人もやもや病では病期の進行は、小児に比べると稀とされており、症例報告が散見されるのみであるが、今年度、その実態に関して詳細な調査を行なった。

## B. 研究方法

北海道大学病院および札幌市内の関連施設において、もやもや病と診断された成人120例を対象とした。その内訳は男性35例、女性85例で、診断時の年齢は20~69歳であった。発症形式は虚血52例、出血55例、無症候13例であった。初回診断時に脳血管再建術を実施しなかった99大脳半球を対象として、脳血管病変の変化を6~12ヶ月ごとに脳MRI・MRAで経時的に観察した。脳血管病変の進行が疑われた場合は脳血管造影によりその所見を確認した。

## C. 研究結果

経過観察中、99大脳半球中14大脳半球(14.1%)で脳血管病変の進行が確認された。かれらの内訳は男性1例、女性13例で診断時年齢は32~55歳であった。初回の診断から脳血管病変の進行が確認されるまでの間隔は、1ヶ月~8年であった。疑診例から確診例への進行が4例に、確診例における進行が10例に認められた。14例のうち8例では脳血管病変の進行が脳梗塞あるいはTIA、脳梗塞の再発を伴ったが、6例では定期検査にて発見された。脳血管病変の進行の頻度は、虚血発症例では9例(36%)、出血発症例では3例(6%)、無症候例では2例(8%)であった。

無症候例の2例はいずれも初回診断時に既に確診

1. 北海道大学脳神経外科
2. 札幌医科大学脳神経外科

例であったが、保存的治療により経過観察中に一侧の病期進行をきたした。1例では脳梗塞を併発し、1例では正常であった脳循環動態が著明に悪化したため、いずれにおいても脳血管再建術を実施した。

## D. 考 察

今回の調査により、成人もやもや病における病期進行は、これまで考えられていたような稀な現象では決してなく、比較的高頻度に認められることが判明した。この種の報告の場合、そもそも稀ではないことは広く周知されていたが、一部の熱心な研究者のみがcase reportとして報告しているために「稀である」ように考えられていたのか、本当に稀であるものとして研究者間で認識されていたのかが問題になることが少なくない。今回の検討事項がいずれの場合にあたるのかは不明であるが、14%の大脳半球で病期が進行しており、その半数以上で脳梗塞や頭蓋内出血を伴っていたことを考えると、本研究班として、この事実を一般に広く知らしめることで、「成人もやもや病の病期進行は稀である」という「通説」を修正すべき時期なのかもしれない。

特に、無症候例においても病期が進行することが確実である事実は、今後、無症候性もやもや病の治療指針を検討する上で貴重なデータとなると考えられた。

## E. 結 論

成人もやもや病120例のうち、脳血管再建術を実施せずに経過観察した99例の自然経過を検討したところ、8年間で14例(14%)に病期の進行が確認された。病期の進行は、女性、虚血発症例で高頻度であった。この研究は、今後、無症候性成人もやもや病の治療指針を検討するにあたって、貴重なデータになると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ABSTRACT

**Progression of Adult Moyamoya Disease Is Never Rare**

Satoshi Kuroda<sup>1</sup>, Tatsuya Ishikawa<sup>1</sup>, Kiyohiro Houkin<sup>2</sup>, Yoshinobu Iwasaki<sup>1</sup>

1. Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

2. Department of Neurosurgery, Sapporo Medical University

This study was aimed to clarify the incidence and characteristics of progression in adult moyamoya disease. We precisely followed up 99 cerebral hemispheres that did not undergo bypass surgery, using serial MRI and MRA. As the results, disease progression was confirmed in 14 out of 99 cerebral hemispheres (14.1%) at 1 month to 8 years of follow-up periods. The incidence was significantly higher in female patients and in patients with ischemia-type moyamoya disease. Disease progression was also detected in 2 asymptomatic patients, leading to cerebral infarct or marked deterioration of cerebral hemodynamics. The present results indicate that the incidence of progression is much higher in adult moyamoya disease than recognized before, and would have a significant impact in establishing the therapy protocol for asymptomatic moyamoya disease.

# モヤモヤ病の外科治療の周術期リスク

宝金清博、野中 雅、馬場雄大

## A. 研究目的

モヤモヤ病の外科的治療に関しては、すでに、直接・間接の血行再建術、あるいは、その複合手術が確立されている。最近、医療におけるリスクマネジメントがしばしば話題になっている。モヤモヤ病の外科治療における周術期の合併症に関しては、これまでも述べてきた。しかし、どの程度に頻度でこうした合併症が発生するかどうかに関しては、多数例を対象とした研究はない。本研究では、複合手術による治療の際のmorbidityに注目し、これまでにやってきた132例の外科治療をretrospectiveに解析した。

## B. 研究方法

対象は、1992年4月より2004年11月（12年7ヶ月）の間に外科治療を行ったモヤモヤ病患者132例である。成人が52例（男性21名、女性31名）、小児が80例（男児31名、女児49名）であり、これらの対して218側の外科治療を行った。外科治療は、全例、複合血行再建術であった。基本的には、STAの前頭枝を用いたSTA-MCA直接バイパスと側頭筋、硬膜、血管などを用いた間接的血行再建の併用を行ってきた。術者として、本研究班員の一人である本論文の著者の一人が全ての手術に関与してきた。

今回の検討では、周術期のmorbidityとmortalityに注目して検討した。長期の成績は別の論文で述べており、今回の検討からは除外した。

## C. 研究結果

周術期の合併症は、表に示した。

表1に示したように、脳出血が2例、術後痙攣発作が1例、術後脳梗塞が2例、筋肉による脳圧迫が1例、感染が2例見られた。この結果、永久的な後遺症を発生したのは、成人の出血発症のモヤモヤ病に対する血行再建術後の出血の2例、小児の脳梗塞例が1例であり、計3例であり、これは全手術患者

札幌医科大学脳神経外科

結果:治療成績 218側手術

周術期合併症

|          |               |
|----------|---------------|
| 脳出血      | 2例            |
| 術後痙攣発作   | 1例            |
| 術後脳梗塞    | 2例            |
| 筋肉による脳圧迫 | 1例            |
| 感染       | 2例            |
| 計        | 9例 4% (9/218) |

表1

数の2.3%であった。

代表例を提示する。

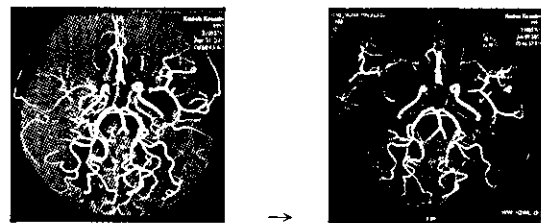
### 症例1

11歳男児。一過性脳虚血発症。最初、症状の強い右側の手術を施行。経過良好。2週間後、左側の手術施行。術後2日目に軽い構語障害が出現したためMRIを行ったところ、術側の左前頭葉に小さな脳梗塞が新たに出現した。



図1 左のpre-frontalに梗塞が出現している。

MRAではバイパス、血管新生は良好であった。



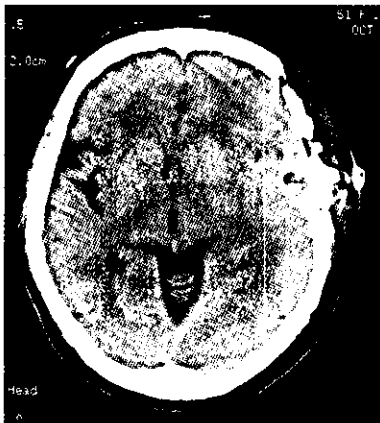
術前のMRA

術後のMRA

症状は数日で軽快したが、1年を経た現在でも軽い自覚的な構語障害が残存しており、morbidityと判定した。

## 症例 2

成人の虚血発症のもやもや病に対して、他院でEDASが施行されたが、効果が不十分で、直接血行再建とEDAMSを行った。手術 2 日目に軽い失語と右片麻痺が出現し、CTを撮ったところ、EDAMSに用いた側頭筋による脳圧迫が起こったものと判断した。臨時手術を行い、骨片を少し持ち上げ、側頭筋の除圧を行った。術直後より症状は消失し、morbidityとはならなかった。



術後 2 日目の CT

側頭筋による脳の圧迫があり、正中構造のシフトが見られる。

## D. 考 察

虚血発作のもやもや病に関しては、血行再建術の有用性が多くの論文で示されている。また、成人出血例に関しても、手術治療により再出血が予防される可能性が高いとする報告が多い。

一方で、こうした手術の合併症の頻度は 2 - 3 %と報告されている。今回のシリーズでも合併症率は 4 %で、morbidityは2.3%であった。一過性の虚血発作は、術後、稀ではないが、梗塞になる例は少ない。周術期の梗塞の頻度は、直接血行再建を行った場合には 1 %前後、間接的血行再建のみの場合にはもう少し高い可能性がある。これまでの報告からも、術前に血流低下の高度な例や術前に虚血発作を頻回に繰り返している小児例、あるいは、梗塞発症例などで注意が必要である。また、もやもや病の場合、両側性の虚血があり、術後、非治療側の発作には十

分注意が必要である。Cryingなどで発作が誘発されることがあり、看護の点でも、嚴重な観察が必要である。一般に両側の手術が必要でも、両側一期的な手術の有用性はない。時期（3週間手程度）において、二期的な手術を行うべきである。

もやもや病のバイパス手術の周術期に新たな神経症状を見た場合には、1) 虚血症状、2) まれにバイパスによる局所的過灌流障害、3) さらに稀な出血、4) 術後のケイレン発作（虚血）、の 4 つの可能性を考えてる必要がある。当然のことながら、それぞれ、対応が全く異なるので、早期に拡散強調画像を含めたMRIが必要である。

もやもや病に対する血行再建術後の出血には、急性期に起こるものと慢性期に起こるものがある。術直後に起こる脳内出血は、頻度も低く、報告は文献的には見当たらないが、一般にバイパス手術後に脳内出血が起こりうることは知られている。これが、バイパスによる過灌流障害と見るか、血流の分布の変化による何らかのhemodynamicなものか、あるいは、麻酔・手術という一般的な侵襲に伴い発生するincidentalなものなのか、不明である。

## E. 結 論

もやもや病に対する外科治療の合併症率は 4 %程度あり、これによる神経症状の後遺症発生率（morbidity）も 2 - 3 %はある。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。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Houkin K: Pitfalls in cerebral revascularization surgery. International Congress Series 1259: 313-320, 2004.
- 2) 難波理奈, 黒田 敏, 石川達哉, 多田光宏, 宝金清博, 岩崎喜信: 家族性もやもや病の臨床像と最近の研究の動向. 脳外 32: 7-16, 2004.
- 3) 宝金清博: もやもや病. 山浦 晶編集, 脳神経外科学大系13小児脳神経外科, 株式会社中山書店, 東京, pp251-260, 2004.
- 4) 宝金清博. もやもや病-1.疾患の概略, 2.疫学および病因, 3.臨床症状, 4.画像診断, 5.治療.



太田富雄, 松谷雅生編集, 脳神経外科学 I 改訂 9 版, 金芳堂, 京都, pp567-588, 2004.

- 5) Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Nakayama N, Ikeda J, Ishii N, Kamiyama H, Iwasaki Y: Determinants of intellectual outcome after surgical revascularization in pediatric moyamoya disease; a multivariate analysis. *Child Nerv Syst* 20: 302-308, 2004.
- 6) Nanba R, Tada M, Kuroda S, Houkin K, Iwasaki Y: Sequence analysis and bioinformatics analysis of chromosome 17q25 in familial moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*: 2004 (in press).
- 7) Houkin K, Nakayama N, Kuroda S, Ishikawa T, Nonaka T: How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst* 20: 734-741, 2004.
- 8) 黒田 敏, 中山若樹, 難波里奈, 七戸秀夫, 石川達哉, 鈴木明文, 西野晶子, 宝金清博, 峰松一夫: もやもや病の診断・治療に関する現状と今後の展望. *脳卒中* 25: 215-229, 2003.
- 9) Nanba R, Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, Iwasaki Y: Increased expression of hepatocyte growth factor in cerebrospinal fluid and intracranial artery in moyamoya disease. *Stroke* 35: 2837-42, 2004.
- 10) Zheng W, Houkin K: A case of moyamoya disease presenting with chorea. *Childs Nerv Syst*: 2004 (in press).

## 2. 学会発表

- 1) 宝金清博. (ランチョンセミナー) 小児もやもや病の病態と治療. 第29回日本脳卒中学会総会 (名古屋2004. 3.18-19)
- 2) 宝金清博. (モーニングセミナー) STA-MCA bypass. 第24回日本脳神経外科コンgres (徳島2004. 5.14-16)
- 3) 宝金清博. (教育ビデオ) Moyamoya病に対する手術. 第24回日本脳神経外科コンgres (徳島2004. 5.14-16)
- 4) Houkin K, Nonaka T. (Surgical technique) Pitfalls cerebral revascularization surgery. 7th Japanese and Korean

Friendship Conference on Surgery for Cerebral Stroke (Gyeongju 2004. 6.4-5)

- 5) 宝金清博. 病気分類・病態評価 MRAについて. 厚生労働省モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) に関する調査研究班平成16年度第1回打ち合わせ会 (東京 2004. 6.22)
- 6) Houkin K. Minimum Requirement for Bypass Surgery. Joint Educational Neurosurgical Meet and Cadaver Dissection Course (Bali, Indonesia 2004. Dec. 1-3)
- 7) 宝金清博, 本望 修. もやもや病外科治療のMorbidityとrisk management. 厚生労働省モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) に関する調査研究班平成16年度研究発表会総会 (東京 2004. 12.16)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 文 献

- 1) Amagasaki K et al. Intracerebral hemorrhage after STA-MCA anastomosis. *脳卒中の外科*, 26:202-205, 1998
- 2) Heros RC, Nelson PB. Intracerebral hemorrhage after microsurgical cerebral revascularization. *Neurosurgery*. 1980 Apr;6(4):371-5.
- 3) 宝金清博 もやもや病の外科治療。残された問題は何か? *脳卒中の外科*
- 4) Houkin K, Kuroda S, Nakayama N. Cerebral revascularization for moyamoya disease in children. *Neurosurg Clin N Am*. 2001 Jul;12(3):575-84
- 5) Weinstein PR et al. Results of extracranial-intracranial arterial bypass for intracranial internal carotid artery stenosis: Review of 105 cases. *Neurosurgery* 15: 787-794, 1094
- 6) Yonekawa Y. Complication of EC-IC bypass surgery. *Neurosurgeons* 4: 367-374, 1985

## ABSTRACT

### **Peri-operative complications in surgical treatment for moyamoya disease**

Kiyohiro Houkin, Tadashi Nonaka, Takeshi Baba

Department of Neurosurgery Sapporo Medical University

#### [Background]

It is well known that surgical revascularization is effective for moyamoya disease. Direct bypass surgery is supposed to prevent ischemic events in pediatric moyamoya disease although preventive effect for adult hemorrhagic onset type has not been confirmed. However, the peri-operative complication and its morbidity has not well analyzed. The authors report complication and morbidity rate of surgical treatment for moyamoya disease.

#### [Patients and Method]

One hundred and thirty-two patients including 52 adults patients and 80 pediatric patients are included in this study. These are consecutive cases experienced in Hokkaido University and Sapporo Medical University from 1992 to 2004. For these 132 patients, 218 surgeries have been performed using combined surgical technique of direct bypass and indirect encephalo-duro-arterio-myosynangiosis (EDAMS).

#### [Results]

Among these 218 surgeries, 8 cases of peri-operative complications including two cases of intracerebral hemorrhage, one case of serious seizure, two cases of cerebra infarction and two cases of infection are seen. Permanent neurological deficit has seen in two cases of intracerebral hemorrhage and one case of cerebral infarction. Therefore, the surgical morbidity was 2.3% for patients number and 1.4% for surgeries.

#### [Conclusion]

The complication and morbidity rate of combined surgery of direct and indirect bypass is supposed to be 1-4% for patients with moyamoya disease. The surgical treatment for moyamoya disease is quite safe option. However, this complication rate has to be considered in case of surgery in particular minimum symptomatic patients and adult hemorrhagic patients.

# PLGF遺伝子導入による血管新生療法の基礎的研究

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>

## A. 研究目的

モヤモヤ病に対する遺伝子組み換え骨髄幹細胞移植による血管新生の検討：

当該研究計画はPLGF遺伝子導入骨髄幹細胞を虚血脳へ移植し、血管新生を試みるものである。また同時に、損傷を受けた神経回路の再構築を誘導し機能の回復を試みるものである。哺乳類の脳は多種多様な細胞によって構成されており、虚血性疾患に対する機能回復（神経回路の修復）を目的とした治療 strategy において、血管新生作用のある幹細胞をドナー細胞として用いた遺伝子・細胞移植療法の検討は重要と考えられ、当該研究計画の主題とした。

## B. 研究方法

計画1：Placental growth factor (PLGF) 遺伝子を培養骨髄幹細胞に導入。

計画2：上記細胞を免疫抑制下の虚血モデル（ラット中大脳動脈閉塞モデル）へ移植し、血管新生および脳梗塞巣を組織学的に検討。

計画3：細胞移植による機能回復を行動学的に解析

## C. 研究結果

計画1の結果：

培養骨髄幹細胞は、PLGF遺伝子導入により、PLGFを培養液中に多量に分泌することを確認した。

計画2の結果：

ラット中大脳動脈閉塞モデルへ移植したPLGF骨髄幹細胞は、宿主脳梗塞巣および周囲組織に集積し、血管新生を誘導するとともに、脳梗塞巣を縮小させ、また、神経組織の再構築を構築することが確認された。

計画3の結果：

脳梗塞後の神経幹細胞移植による機能回復を行動学的に解析した結果、運動機能の回復が認められた。

## D. 考察

上記の新知見は虚血性脳疾患に対する血管新生戦略において、遺伝子組み換え骨髄幹細胞移植が非常に有用であるとの情報であり、臨床応用に向けたさらなる研究が必要である。

## E. 結論

PLGF遺伝子導入骨髄幹細胞は、虚血性脳疾患に対して、著明な血管新生作用を発揮することが判明した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

本望 修、宝金清博、劉 赫、原田邦明、濱田洋文、PLGF導入による血管新生療法の基礎的研究、厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 平成16年度研究発表会総会、2004年12月16日、東京、

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

---

1. 札幌医科大学脳神経外科  
2. 札幌医科大学分子医学部門

## ABSTRACT

### **Intravenous administration of PLGF gene-modified bone marrow stem cells induces angiogenesis in the rat middle cerebral artery occlusion model**

Osamu Honmou<sup>1</sup>, Kiyohiro Houkin<sup>1</sup>, Kaku Ryuu<sup>1</sup>, Kuniaki Harada<sup>1</sup>, Hirofumi Hamada<sup>2</sup>.

1. Department of Neurosurgery, Sapporo Medical School,
2. Department of Molecular Medicine, Sapporo Medical School.

Intravenous delivery of bone marrow stem cells (BMSCs) prepared from adult bone marrow has been thought to ameliorate functional deficits after ischemic diseases in CNS. Although the precise mechanism responsible for these therapeutic effects is uncertain, it could not be explained only by neurogenesis but also by angiogenesis. To enhance the therapeutic benefits, we transfected BMSCs with the placental growth factor (PLGF) gene using a fiber-mutant F/RGD adenovirus vector and investigated whether these cells could promote the angiogenesis in a rat permanent middle cerebral artery occlusion (MCAO) model. We induced MCAO by using a intraluminal vascular occlusion. BMSCs transfected with PLGF gene (PLGF-BMSCs) were intravenously transplanted into the rats 3 hour after MCAO. Histological examinations, MRI studies, and behavioral studies were performed to evaluate the therapeutic benefits with treatment. Histological examination of the ischemic lesion 7 days after transplantation indicated that intravenous administration of PLGF-BMSCs promoted the angiogenesis, and reduced the ischemic lesions. MRI analysis revealed that the rats that received the PLGF-BMSCs exhibited more significant recovery from ischemia than the control group. The treadmill stress test showed significant functional recovery than did control rats following MCAO. Thus, we suggest that intravenous administration of BMSCs transfected with the PLGF gene using a fiber-mutant adenovirus vector may be useful in the cerebral ischemia and may represent a new strategy for the treatment of Moyamoya disease.

## 最新の診断、治療の手引き（2001年）

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

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

### I. 概 要

#### 1 概念

ウィリス動脈輪閉塞症は、日本人に多発する原因不明の脳血管疾患であり、脳血管撮影で異常血管網を認めることから脳血管モヤモヤ病ともいわれる。発症の年齢分布は二峰性を示し、5歳を中心とする高い山と30～40歳を中心とする低い山を認める。前者を若年型、後者を成人型と区別している。ウィリス動脈輪の狭窄や閉塞による脳虚血が病態の主体であり、若年型では一過性脳虚血発作が、成人型では発達した側副血行路の破綻による頭蓋内出血の割合が増加してくる。

#### 2 疫学

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

#### 3 病因

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

#### 4 症状

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

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



正面像



側面像

a) 右総頸動脈



正面像



側面像

b) 左総頸動脈

図1 脳血管撮影

脳内腫瘍血管の閉塞・狭窄（↑）と、モヤモヤ血管が描出されている

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

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

## 5 治療

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

## II. 診 断

表1 ウィリス動脈輪閉塞症の診断基準

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

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

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

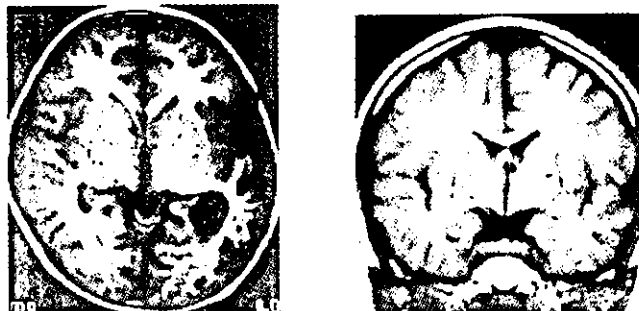


図2 MRI画像 GE Signa 1.5T

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

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

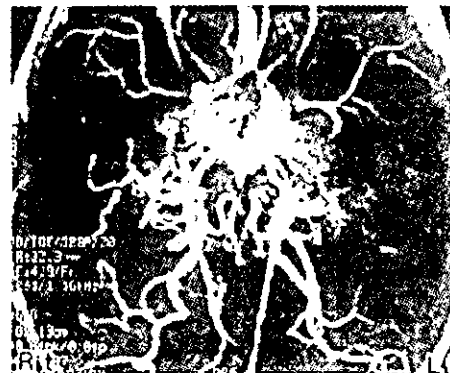


図3 MRA画像

所見：両側内頸動脈終末部の狭窄と、両側基底核部のモヤモヤ血管を認める。

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

### Ⅲ. 治療指針

#### 1 一次医療機関における治療及びその限界点

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

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

#### 2 二次・三次医療機関等における治療

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

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

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

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



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

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

|  |   |
|--|---|
| 脳血管撮影  | 平成 年 月  |
| 1. 頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞が見られる<br>2. その付近に異常血管網が動脈相において見られる<br>3. 1.と2.の所見が両側性にある   |   |
| 脳波<br>平成 年 月   | 脳CT・MRI   |
| 1. 正常 2. 異常 ( ) 3. Borderline<br>Build up 1. あり 2. なし<br>Re-build up 1. あり 2. なし   | 1. 正常<br>2. 異常 (1. 梗塞 2. 出血<br>3. 脳萎縮 4. その他 ( ) )  |
| 脳MRI<br>平成 年 月   | 脳MRA<br>平成 年 月  |
| 検査の有無 1. あり (確定診断用コピーフィルムをご提出下さい) 2. なし<br>磁場強度 ( ) tesla 造影剤使用 1. あり 2. なし<br>撮像法 ( )<br>1. MRAで頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞が見られる<br>2. MRAで大脳基底核部に異常血管網が見られる<br>3. MRIで大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow voidを認める<br>4. 1.と2.の所見が両側性にある |   |
| 内科的治療  |   |
| 血管拡張剤<br>脳圧降下剤<br>抗線溶剤<br>線溶剤<br>抗血小板剤<br>抗凝薬剤<br>ステロイド剤   | 1. あり 2. なし<br>1. あり 2. なし<br>1. あり 2. なし<br>1. あり 2. なし<br>1. あり 2. なし<br>1. あり 2. なし<br>1. あり 2. なし |
| 外科的治療  |   |
| 血行再建術  | 右 1. あり (術式: 平成 年 月)<br>2. なし<br>左 1. あり (術式: 平成 年 月)<br>2. なし  |
| 血腫除去術  | 右 1. あり (平成 年 月) 2. なし<br>左 1. あり (平成 年 月) 2. なし  |
| その他  | 1. あり (術式: 平成 年 月)<br>2. なし   |
| 所属施設名 _____ (TEL ( ) )   |   |
| 所在地 _____  |   |
| 主治医氏名 _____  |   |
| 記載年月日: 平成 年 月 日  |   |

留意事項: 原則として6カ月以内の資料に基づき記入して下さい。

ただし疾患 (スモン, 遺伝子検査を要するもの) によってはこの限りではない。

## 最新の診断, 治療の手引き(1995年)

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

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

### I. ウィリス動脈輪閉塞症の診断の手引き

#### 1. ウィリス動脈輪閉塞症の診断基準

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

#### <診断の判定>

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

##### [1. 確実例]

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

##### [2. 疑い例]

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

## II. ウィリス動脈輪閉塞症

### <概念>

ウィリス動脈輪閉塞症は、日本人に多発する原因不明の脳血管疾患であり、脳血管撮影で異常血管網を認めることからモヤモヤ病ともいわれる。発症の年齢分布は二峰性を示し、5歳を中心とする高い山と30～40歳を中心とする低い山を認める。前者を若年型、後者を成人型と区別している。若年型はウィリス動脈輪の狭窄や閉塞による病態であり、成人型は主として若年過程に生じた副血行路の破綻による出血である。

### <疫学>

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

### <病因>

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

### <症状>

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

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

### <治療>

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

### III-1. 一次医療機関における治療およびその限界点

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

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

### III-2. 二次・三次医療機関などにおける治療

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