

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14年度～16年度総合研究報告書

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14年度～16年度総合研究報告書

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

主任研究者総合研究報告 .....	1
主任研究者 東北大学 吉本高志	
分担研究報告	
1. 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 — 症状としての頭痛の重要性 — .....	9
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. モヤモヤ病疫学調査による臨床疫学像の解明と患者数推移 .....	15
東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野 辻 一郎、栗山進一	
3. 無症候性もやもや病の多施設調査と治療指針 .....	25
北海道大学脳神経外科 <sup>1</sup> 、東北大学 <sup>2</sup> 黒田 敏 <sup>1</sup> 、難波理奈 <sup>1</sup> 、石川達哉 <sup>1</sup> 、岩崎喜信 <sup>1</sup> 、吉本高志 <sup>2</sup>	
4. 神奈川県におけるモヤモヤ病のアンケート調査 .....	29
北里大学医学部脳神経外科 山田 勝、湯沢 泉、藤井清孝	
5. MRA によるモヤモヤ病の新病期分類 .....	35
札幌医科大学脳神経外科 宝金清博	
6. 脳血流 SPECT 統計解析法によるモヤモヤ病の病期（重症度）分類 — 定位定性的解析法と定位定量的解析法の確立 — .....	41
中村記念病院脳神経外科 中川原譲二	
7. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究 .....	49
国立循環器病センター脳神経外科 宮本 享、高橋 淳	
8. 出血型成人モヤモヤ病の臨床・放射線学的検討 .....	53
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） <sup>1</sup> 、名鉄病院脳神経外科 <sup>2</sup> 、 蒲郡市民病院脳神経外科 <sup>3</sup> 、臨港病院脳神経外科 <sup>4</sup> 片野広之 <sup>1</sup> 、川村康博 <sup>1</sup> 、春日洋一郎 <sup>2</sup> 、杉野文彦 <sup>3</sup> 、福島庸行 <sup>4</sup> 、山田和雄 <sup>1</sup>	
9. もやもや病患者の免疫学的検討と出血症例の治療成績 .....	59
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、小川浩一、永廣信治	

10. 家族性もやもや病の原因遺伝子の検索 .....	63
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> 、難波理奈 <sup>1</sup> 、多田光宏 <sup>1</sup> 、石川達哉 <sup>1</sup> 、寶金清博 <sup>2</sup> 、岩崎喜信 <sup>1</sup>	
11. 家族性もやもや病の分子遺伝学 .....	67
広南病院脳神経外科	
池田秀敏	
研究成果の刊行に関する一覧表 .....	71

# 総合研究報告

主任研究者 吉本高志

昭和52年度に発足された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、欧米に少なく本邦に多い本疾患の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11年度から3年計画で行った研究成果をもとに、平成14から16年度にわたり新規3年計画研究を行った。3年間の研究期間に下記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。研究主題〔1〕-〔4〕の項目毎に、研究目的、研究方法、研究結果及び考察について記載する。

## 〔1〕疫学調査

### 1. 研究目的

モヤモヤ病の全国的疫学調査を実施し、その臨床疫学像を明らかにするとともに、最新の患者数を推計することを目的とした。全国的疫学調査の登録様式の見直し、精密患者追跡調査による病態解明を行った。

### 2. 研究方法

1) 平成14年度から平成15年度にかけて、平成10年度のモヤモヤ病による特定疾患医療受給者に関する臨床調査個人票の記載事項を基に、都道府県別にみた受給者数、受給率、診療内容、病型分類、重症度の比較を行った。さらに年齢別受給率、病型分類別受給率、ADL別受給率を算出し、これらをモデル県悉皆調査における発症率と比較した。

2) 平成15年度から平成16年度にかけ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。

3) 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。

4) 新モヤモヤ病データベースを導入し同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を行った。

5) わが国で初めての多施設共同による無症候性モヤモヤ病の実態調査を実施した。

6) 神奈川県をモデル県として、県内全患者を掌握すべく32施設から199例の患者を集積し、臨床情報、治療方針と転機について分析した。

（倫理面への配慮）調査の集計結果を研究班内のみで管理し、個人情報が出ることのないようにした。

## 3. 研究結果及び考察

1) モヤモヤ病特定疾患受給者数ならびに診断分類は都道府県間で大きな差がみられたのに対して、病型分類と重症度分類には都道府県間に大きな違いを認めなかった。都道府県別受給率の違いが都道府県別罹患率の違いで説明できるかどうか検討するために、東北悉皆調査ならびにモデル県悉皆調査における各県のモヤモヤ病罹患率と受給率を比較した。結果として、都道府県別モヤモヤ病罹患率の差では受給率の差は説明できないことが示された。さらに特定疾患受給者はモデル3県悉皆調査患者に比べ、より重症度の高い集団であることが示唆された。

2) 全国集計結果、一次調査によるモヤモヤ病年間受療患者数は7,500人（95%信頼区間 6,100-8,900）と推計された。一次調査報告患者2,797例のうち45.5%にあたる1,273例の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。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。

3) 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

については12%にそれを認めた。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。

4) 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。従来、初発症状としては注目されていなかった頭痛のみを訴える症例があることが明らかとなり初回発作病型のなかに「頭痛型」という項目を追加した。平成16年度のデータでは「頭痛型」は「てんかん型」および「無症状型」より多く、男女ともに5%程度であった。初発症状としての「頭痛」の頻度は約20%であった。

5) 無症候性モヤモヤ病に関する世界で初めての試みとしての多施設共同による実態調査により30例の無症候性モヤモヤ病の存在が確認された。多くは保存的に加療されていたが無症候性脳出血をきたしている例があることがT2\* MRIにて示された。成人モヤモヤ病の14.1%で病期の進行をきたすことが判明した。

6) 神奈川県内32施設より登録された199例の平均観察期間は9年であった。発症形式としては脳梗塞33%、TIA 31%、脳出血31%であった。平均発症年齢は脳梗塞が25才、TIA 15才、脳出血が40才であった。外科手術は65%に行われた。転帰不良例は虚血発症の若年(10才以下)例と再出血例であり、再出血予防が転帰改善の課題と思われた。

## [2] 出血発症患者に対する治療指針の確立

### 1. 研究目的

本症の最も重篤な病態であり、またその治療方針がわからなかった出血発症患者に対する治療指針の確立ならびに病態の解明を目的とした。特に、出血発症成人モヤモヤ病の予後に対する外科治療の再出血予防効果を明らかにすることを目的に prospective randomized trial (JAM trial) を行った。さらに成人出血発症モヤモヤ病の病態解明を目的にその臨床的、放射線学的検討を行った。

### 2. 研究方法

1) JAM trial では出血型モヤモヤ病症例を「内科治療を行う群」と「外科的血行再建手術を行う群」に無作為に振り分け、5年間にわたって臨床

経過を観察する。2001年1月より登録開始(現在全国23施設が参加)、目標症例数を160例(手術群、非手術群各80例)とする。

(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患者への informed consent を必須とした。

2) 成人モヤモヤ病における出血の病態解明を目的に出血例の画像所見上の特徴について(1)basal moyamoya の存在・増生、(2)vaultあるいは ethmoid moyamoya の発達による basal moyamoya への負荷軽減、(3)前脈絡叢動脈・後交通動脈の発達による負荷増大、(4)両半球間の病期の差、の4点の脳血管撮影所見に着目しに虚血発症例と比較検討した。さらに予後増悪因子である再出血について発症年齢と病期について検討した。最後に高性能 MDCT を用いて出血型および虚血型モヤモヤ病と EC-IC バイパス(STA-MCA 吻合術)に関する描出を試みた。

3) 徳島大学にて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。

### 3. 研究結果及び考察

1) JAM trial では2004年12月時点で登録症例数は54例(手術群33例、非手術群21例)、再出血発作は非手術群3例(うち1名死亡)、手術群2例で生じた。年間再出血率は全体で5.1%、手術群3.5%、非手術群7.4%であり手術群が非手術群の約2分の1である。今後さらに登録数を増やし、急務とされる再出血予防法の確立を目指す。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。

2) 出血例における脳血管撮影の検討結果、basal moyamoya の増生、ethmoid や vault moyamoya の発達、前脈絡叢動脈、後交通動脈の発達の程度は必ずしも相関しなかった。両半球間の病期の差異は出血の発症には関係がなかった。モヤモヤ血管の増生の程度より消退期の狭細度、脆弱度に出血惹起の可能性があることが示唆された。再出血については初回出血が平均46.7才であるのに対して平均55.0才であり病期では再出血時では約8割が第5期以降で

あった。再出血までの期間については、虚血発作を  
はさんで30年後に再出血した1例を除外すると4か  
ら7年で平均5.5年であった。これに対し、再出血  
を来さなかった出血例では約8割が3、4期で、虚  
血例では成人発症の9割が3、4期であった。マル  
チスライスCTにより、出血・虚血型モヤモヤ病に  
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。MIP画像、動  
画の活用で今後診断能は向上すると思われた。

3) 典型的な出血発症モヤモヤ病 (typical moyamoya disease) では出血発症から受診まで時  
間がかかった症例が半数以上あり、モヤモヤ病のさ  
らなる啓蒙と正しい診断が重要と思われた。Atypical moyamoya 症例は1例を除き直接間接血行再建術  
が施行でき治療成績は良好であった。

### [3] 診断基準の見直し

#### 1. 研究目的

従来の脳血管撮影よりも非侵襲的なMRI/MRA  
ならびにSPECTの有効利用による、治療効果の判  
定・病期分類への活用を目的とした。これまでの  
MRA分類では、実際分類における判定の誤差が  
大きい可能性や、従来の血管撮影の病期分類との相  
関の感度、特異度に関する検討が不十分であり、改  
良が必要であった。そこで平成14年度から平成16年  
度にかけてはMRAによる病期分類を確立し、その  
臨床的有用性、検査の感度、特異度を検討し、新  
たな診断基準の確立を目的として研究を行った。さ  
らにSPECTについては脳血流統計解析法の一つと  
して開発された3-dimensional stereotactic surface  
projection (3D-SSP) 解析法をモヤモヤ病の病期  
(重症度) 分類に臨床応用し、その判定の妥当性を  
検証し、判定方法を確立することを目的として研究  
を行った。

#### 2. 研究方法

1) 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。

2) 平成13年度に提案したMRA分類では、も  
やもや血管の発達程度を評価項目に入れていたが、  
この方法では、病期が進行した場合にモヤモヤ血管

がむしろ減少するという臨床的な特徴が反映されな  
い点が問題であった。観察者間の誤差 (Inter-  
observer variation) や従来の血管撮影による病期  
分類の感度、特異度において実用的でないことを踏  
まえて、新たにMRAの所見をスコア化し、これ  
に基づいて4段階の病期に分類を試みた。

3) 病期分類の手法である脳血管撮影に代わり、  
より非侵襲的な検査方法の脳血流SPECTを用い、  
小児症例、若年症例における重症度分類について検  
討した。(1)Z-score解析(定位定性的解析): 若年  
から発症するモヤモヤ病患者の脳血流SPECTを  
3D-SSP解析するためには、健常小児、健常若年成  
人、健常成人から得られた各年齢層の脳血流デー  
タベースが必要となる。そこで健常小児ボランティア  
11名、健常若年成人12名の脳血流SPECTからそれ  
ぞれの正常脳表血流データベースを構築した。健常  
成人の脳表血流データベースについては未破裂動脈  
瘤12名から得られた脳血流SPECTデータを用いて  
脳表血流を構築した。(2)SEE解析(定位定量的解析  
法): これまで用いられてきたIMP-ARG法など脳血  
流SPECT定量解析では、安静時とacetazolamide  
負荷時脳血流量を別日に2回定量測定することとな  
り被験者の負担が大きだけでなく動脈採血により  
得られる入力関数の測定誤差により脳循環予備能を  
正確に評価できない場合があるという問題点があっ  
た。そこで入力関数の誤差を回避するために等量の  
トレーサーを用いて安静時とacetazolamide負荷時  
のSPECT計数値を連続的に求め、それぞれに対し  
て別々のtableを作成することにより安静時と  
acetazolamide負荷時脳血流量の定量画像を得る方  
法を用いた。本法では、安静時1回の動脈採血にて  
共通の入力関数を決定しIMP-ARG法と同等の精  
度の高い定量画像をpixel by pixelに連続的に測  
定することができる。SEE解析ではDual table  
ARG法によって得られた安静時脳血流画像と  
Diamox負荷時脳血流測定画像を標準脳座標系に変  
換し、pixel by pixelに脳循環予備能と血行力学的  
脳虚血の重症度を標準脳座標系の脳表上に色で識別  
して表示した。血行力学的脳虚血をstage 0-2に分  
類した。

#### 3. 研究結果及び考察

1) 血行動態変化は術後6ヵ月の間に起こり、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。

2) MRAのgrade 1では、血管撮影分類のstage Iとstage IIに対して、80%の感度と100%の特異度を示した。MRAのgrade 2は、血管撮影分類のstage IIIに対して86%の感度と80%の特異度を示した。さらに、MRAのgrade 3は、血管撮影のstage IVに対して、92%の感度と86%の特異度を示した。また、MRAのgrade 4は、血管撮影のstage V、VIに対して、100%の感度と特異度を示した。以上の結果は、本MRA分類が血管撮影に基づいた分類を良い相関を示し、かつ、十分な感度と特異度を有していることを示すものであった。MRAによる病期判定に関する40年振りの新しい4段階の病期分類により今後、本疾患に認定などの実際の医療面においても、大きな指針となるものと思われる。

3) (1)Z-score解析(定位定性的解析):全脳を規定値として健常小児脳表血流データベースを健常若年成人脳表血流データベースと比較したところ、小児においては前方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血流の増加領域が認められ、後方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血流の低下領域が認められたが、脳血流の変動幅の指標となるZ-scoreの変動幅は全般に低値であった。健常小児の脳血流データベースに対して小児モヤモヤ病群10例との間で群間比較(Z-score解析)を行った結果、小児モヤモヤ病群では前方循環の大脳皮質に広汎で多様な脳虚血領域が捉えられた。SEE解析(定位定量的解析法):モヤモヤ病患者から得られた安静時およびacetazolamide負荷時脳血流量画像のSEE解析では、標準脳座標系に安静時脳血流量の分布、Diamox負荷時脳血流量の分布、脳循環予備能の分布、血行力学的脳虚血の重症度(stage)の分布がpixel by pixelで表示され、いずれの指標も定位定量的に判定可能であった。さらに血行再建術が必要となる血行力学的脳虚血stage 2の領域が各脳葉上に定位的に捉えることが可能であった。以上、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脳血流SPECT統計画像(3D-SSP)解析法を用いて、定位定性的評価方法であるZ-score解析法ならびに定位定量的評価方法であるSEE(Segmental extraction estimation)解析法を確立し、小児モヤモヤ病の非侵襲的病期分類が可能となった。

#### [4] 病因遺伝子解明研究

##### 1. 研究目的

病因不明の本疾患に対して、病因遺伝子研究を進め、遺伝子レベルでの治療の可能性を求めめることを目的とした。

##### 2. 研究方法

1) モヤモヤ病は多因子遺伝である、という認識に基づき、これまでスクリーニングを行った3p、8q、12pにおける病因遺伝子の絞込みを行った。3p24-26に存在することが報告されているPNGase遺伝子について家族性モヤモヤ病患者における変異の有無について検討した。さらに8q22上の31遺伝子についてSNPs解析を行った。家族性モヤモヤ病におけるCAGリピート伸長者のCAGリピート伸長部位を同定することを目的に検討を行った。特にこれまで本研究班で責任遺伝子座として明らかにした3番染色体短腕上のCAGリピートについて、その伸長の有無を検討した。最後に、家族性モヤモヤ病の遺伝的な背景特異性を解明すべく、ミトコンドリアDNAの塩基配列の変異の程度を解析した。

2) 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。(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、をそれぞれ施行した。

##### 3. 研究結果及び考察

1) ミトコンドリアDNAのD-loopの塩基配列の変異がモヤモヤ病患者ではコントロールの日本人よりも有意に少ないことより、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明らかとなり、罹患者の地誌的分布差の要因解明に近づいた。またこれを裏づけるが如く、家族性モヤモヤ病に共通する遺伝子変異が常染色体3p-24-26上、及び、8q24上、Y染色体上、そしてミトコンドリアDNAのD-loop上に存在することが明らかとなった。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。

2) Bioinformatics の手法を用いた遺伝子検索・既知遺伝子に対する変異解析・SNPs 解析・表現促進現象と triplet repeat の検索・DNA マイクロアレイ解析などの手法による遺伝子絞込みではモヤモヤ病の関連遺伝子の同定には至らなかった。しかし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。

3) 本研究班にて遺伝子解析に取り組むことにより、モヤモヤ病家系患者の遺伝子サンプルの集積が可能となり、今後のさらなる遺伝子・病態解明に寄与するものと考えられる。

#### 【考 察】

本疾患は日本に多発し、欧米諸国に少ないため、本研究班での研究が世界唯一の大規模な研究である。全国疫学調査、モデル県精密調査結果により、まとまった知見のなかった長期病態・臨床像が明らかとなった。特定疾患受給制度の適切な運営、医療費の適正利用に資するものと思われる。MRA の治療効果の判定・病期分類への活用と SPECT による重症度評価の実現により、患者の肉体的、精神的負担を軽減することができ、結果的には医療費削減となる。平成13年に報告したとおり長期予後調査から、出血発症患者の研究課題は再出血予防にあることは明白であるが、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が国際的には無い現状から JAM trial により治療指針を明らかにすることは非常に有意義である。年間再出血率が手術群3.5%、非手術群7.4%との中間結果もインパクトをもつものと考えられる。病因遺伝子解明研究は本研究が世界唯一の研究であり、国内外から血液を収集・解析し、モヤモヤ現象合併疾患の原因遺伝子・本症家族例遺伝子を解析し、国際的レベルでの研究成果を上げている。詳細な患者予後調査をさらに継続し、予後悪

化因子である再脳卒中発作の危険因子の分析を行う。1995年以降診断基準に導入した MRI・MRA、さらに脳血流 SPECT の有効利用方法の確立により、潜在患者の早期発見・治療効果の判定・病期分類と患者負担軽減そして医療費削減を目指す。一方、未だに解決されていない出血発症例の治療方針の研究は、世界初の前方視的統制的研究であり、研究推進に向けて軌道修正を加えながら、結論を導くことは本研究班の責務である。病因遺伝子解明研究の発展により、最終的には遺伝子治療への応用を目指している。本疾患が日本に多発すること、本邦での研究が世界唯一のものであることより、世界的視野での研究成果の社会貢献を目的とする。

また、本疾患のなかでも予後不良である幼小児発症例に対する SPECT による非侵襲的な血行力学的脳虚血の重症度評価法を確立したこと、ならびに MRI・MRA による治療効果判定、病期分類を確立したことは早期診断のみならず患者負担軽減、医療費削減に直結する。同じく予後不良因子である出血発症例の再出血についても出血発症成人モヤモヤ病の予後に対する外科治療の再出血予防効果に関する JAM trial が進行したことの意義は大きい。

#### 【結 論】

施設枠を越えて4項目の研究主題に取り組むという研究姿勢の転換の結果、研究期間を通じて、精度の高い疫学データが得られ、新たな診断・病態評価基準が策定され、再出血予防効果の治療指針研究が進行し、病因解明研究、本症地誌的分布差解明研究が遺伝子レベルで進行し得た。しかし、本症罹患患者が少ない上に本邦に偏在していること、本症の病因・病態・治療方針の研究に残された課題があることより、施設の枠を越えた全国レベルでの研究班継続は世界的視野からも必要である。

#### 【知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）】

なし

## ABSTRACT

### 2002-2004 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 and results of our research committee on moyamoya disease from 2002 to 2004 were as follows :

#### 1) *Epidemiology*

To estimate an annual number of patients treated for moyamoya disease in Japan, and to describe the clinical features of moyamoya disease, we conducted a nationwide epidemiological survey in 2004. To further elucidate the epidemiological and clinical features of moyamoya disease, we have developed a new computer-based database (DB). The results showed that the total number of patients treated in Japan, 2003, was estimated as 7,500. Sex ratio (female to male) of the patients was 1.8. The peak of age distribution of the patients was observed in 10-29 years old, and a smaller peak in their fifties. Family history of moyamoya disease was found in 12.1% of the 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. The results from new DB suggested that the incidence of "headache type", which manifested headache as the initial symptom, was as high as 5% of all patients with moyamoya disease, and was higher than we had expected.

#### 2) *Diagnosis*

To establish MRA grades for moyamoya disease as an alternative to conventional angiography, 22 patients (44 sides) with moyamoya disease diagnosed by conventional angiography were evaluated by MRA during the past 5 years. MRA scores were assigned based on the severity of occlusive changes of the main arteries and the signals of the distal branches of these arteries. The results showed MRA scores (0 to 10) were significantly consistent with the conventional angiographical staging. Four grades based on this novel MRA scores correlated well to the Suzuki's stages, with high sensitivity and specificity. We also conducted Z-score analysis as well as segmental extraction estimation (SEE) analysis using 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) technique in order to establish a non-invasive stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease. These newly developed CBF-SPECT analyses could improve the accuracy of severity of hemodynamic cerebral ischemia and contribute to establish the standardization of the stratification of hemodynamics in moyamoya disease using CBF-SPECT.

### *3) Treatment of hemorrhagic type*

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. This prospective study ( JAM Trial ) was initiated in January, 2001, and 54 patients have been already enrolled in this study. Five patients (medical group:3, surgical group:2) have experienced re-bleeding attacks until December, 2004. We believe continuous effort on this trial will reveal the efficacy of bypass surgery against the re-bleeding of moyamoya disease.

### *4) Gene Study*

To identify the genes responsible for moyamoya disease, we have studied searching for mutations in genes of families with familial moyamoya disease. By linkage analysis at 3p26 locus and 8q24 locus, we found a certain polymorphic markers (D3S3706 and D8S134, respectively) showing the same allele (265 b.p. and 160 b.p., respectively) in higher frequencies in familial moyamoya patients than Caucasian controls. In addition, Ngly 1 gene on 3p24 showed the same SNP genotype at exon 8 in familial moyamoya patients. CAG repeat expansion was found only in familial moyamoya patients. These specific genotypes of familial moyamoya patients were regarded as risk factors of being taken ill of moyamoya disease. We also searched the gene responsible for familial moyamoya disease on chromosome 17q25, using various techniques, although the present analysis techniques failed to clarify it. Statistical analysis of clinical data obtained from familial moyamoya patients strongly suggested the involvement of genetic anticipation. Furthermore, using the cultured fibroblasts prepared from the patients' scalp, DNA microarray analysis revealed the different gene expression profiles in moyamoya disease.

Significant progress and new observations were obtained in each project including epidemiology, diagnosis, study of hemorrhagic type moyamoya disease, gene study, and others from 2002 to 2004, as detailed in each report.

# 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 —症状としての頭痛の重要性—

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. はじめに

モヤモヤ病は本邦に多発し、欧米では比較的まれな疾患であることから、本邦における疫学的・臨床的データの蓄積は重要と考えられる。本疾患の臨床疫学像を明らかにすることにより、予後に関わる因子の解明、外科的・内科的治療法の評価が可能となり、ひいては治療方針の確立につながると考えられる。

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。1995年度には診断基準改定に伴いMRI・MRA所見が追加され、2002年度までに合計1339例の症例（確実例1226例、出血型236例）が登録された。このデータベース(DB)では、家族歴、脳血流検査、脳波、CTを含む多数の項目がフォローできる反面、項目数が多く記載が煩雑であった。また、参加施設が班員、旧班員およびその関連施設にほぼ限られているため、全国規模での情報を反映していないという欠点があった。

そこで、本研究班では小委員会を設け、調査項目を吟味して内容を簡素化し、平成15年度にコンピューター入力による新たなDBを作成した。

## B. 本データベースの特徴

本DBの特徴のとしては、以下が挙げられる(図1)。

- ・ 簡素化  
→ コンピューター入力データベース  
(ファイルメーカーPro Ver.5.0) → **データ収集促進**
- ・ 外科的治療の長期予後(ADL, 知能)  
→ 術式, 再発(出血, 梗塞)の有無, mRS, 知能検査 → **最良の治療方針(ガイドライン)**
- ・ 疑い例(片側例), 類モヤモヤ病の収集  
→ 確実例, 疑い例, 類モヤモヤ病の診断アルゴリズム
- ・ 合併症の集積  
→ 既知の遺伝性疾患から原因遺伝子へ
- ・ 血液学的マーカー  
→ 甲狀腺機能, 血栓前駆状態, 自己免疫疾患

図1 新データベースの特徴

## 1. 簡素化、コンピューター化

データ収集を促進するために、本DBでは入力項目を最小限に絞った。DBソフトとしては“ファイルメーカーPro”(Ver.5.0以上で作動、WindowsおよびMacintoshバージョン)を用い、ファイルをCD-ROMの形で各施設に郵送した。また、インターネットを通じてダウンロードできるようにした。

入力画面は全部で5ページからなり、最初の2ページに初発症状(図2)および初回検査所見(図3)を入力するようになっている。これらは基礎データとして保存され、以後の入力ではこれらを比較参照することが可能である。

図2 初発症状画面

図3 初回検査画面

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

## 2. 外科的治療の長期予後の把握

現在、出血型に対するSTA-MCA吻合術の効果を検討するJAM trialが進行中であるが、このDBでは手術様式を“STA-MCA吻合術”、“間接血

行再建術”、“血腫除去術”、“その他の手術”に分けて、左右別々に記載することとした(図4)。また、再発のエピソードがあった場合、出血なのか梗塞なのかを明確に区別できるようにした。さらに、グローバルで客観的な評価指標として、ADLではJAM trialと同じ modified Rankin scale (mRS) を採用し、手術前後で評価することとした(図5)。さらに、長期知能予後を検討するため、知能検査の有無とその種類、就学学級(小児)を記載することとした(図7)。これにより最良のガイドラインの作成が可能になるものと期待される。

図4 治療画面

図5 Follow up 症状画面

### 3. 疑い例(片側例)、類モヤモヤ病の収集

本疾患の病因に関する手がかりを得るためには、“確実例”(両側例)のみならず、“疑い例”(片側例)、あるいは他の合併症を有する“類モヤモヤ病”を広く収集することが必要であるが、記載者によって診断にばらつきがあった。そこで、診断のためのアルゴリズム(図6)を作成し、DB中で参照できるようにした。このアルゴリズムでは、狭窄病変を有するがモヤモヤ血管が明らかではないものも場合により“類モヤモヤ病”に分類されることになるが、できるだけ広く症例を蓄積することの方が重要との

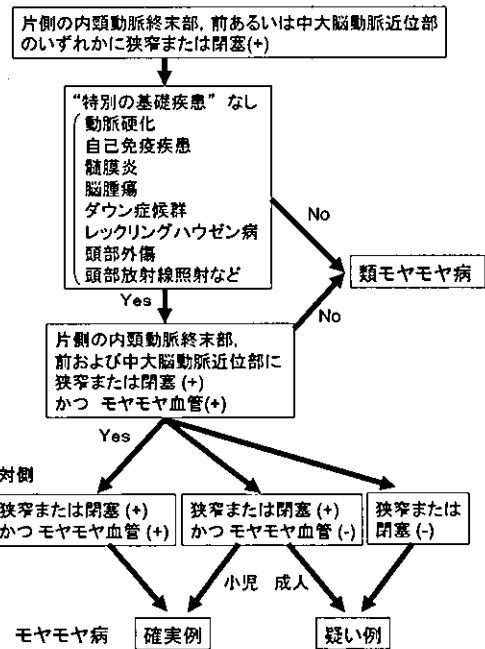


図6 モヤモヤ病診断アルゴリズム

考えから、このようにすることとした。

### 4. 合併症の集積

本疾患には多くの遺伝性疾患が合併することが知られている<sup>1,2)</sup>。既知の遺伝性疾患との合併例を登録することにより、原因遺伝子を含めた本疾患に対するより多くの情報を得ることができると考えられる(図2)。

図7 Follow-up 検査画面

### 5. 血液学的マーカー：

本疾患では、甲状腺機能亢進症、血栓前駆状態、自己免疫疾患が合併することが多いことが知られているが<sup>1,2)</sup>、これまでは自己免疫疾患は本疾患から除外されることになっていたため、登録から漏れてしまっていた。しかし、これらの症例は、本疾患の病因を考える上で極めて重要な意義を持つものと考えられる。本DBでは、任意ではあるが、これらに関連する血液学的マーカーを入力できる欄を設けた。

6. プライバシーへの配慮

プライバシーの保護の観点から、調査カードに記載されていた本籍、住所、家系図などは削除し、データの取り扱いには十分注意した。

C. 新データベース登録症例の集計 (2003年度および2004年度)

2003年度は526例 (うち新規登録数は191例) が登録され、2004年度には新たに87例が追加された。しかし、2004年にフォローアップできた症例は488例であった。

2003年度に登録された526症例 (男性187例、女性339例) の男女比は1:1.81で、従来のDBとほぼ同じであった。また、男女別の平均年齢はそれぞれ30±19歳、32±19歳であった。初回発作病型別の頻度は、「頭痛型」が加わったものの、TIA、出血、梗塞型ではほぼ80%を占め、従来と変わらなかった (図8)。このことより、2つのDBが対象としている症例の母集団はほぼ同じであり、全国の主要施設のモヤモヤ病患者のデータを代表していると考えられた。

□TIA型    ▨TIA頻発型    ▩梗塞型    ▧出血型  
 ■てんかん型    □頭痛型    □無症状型    □記載なし

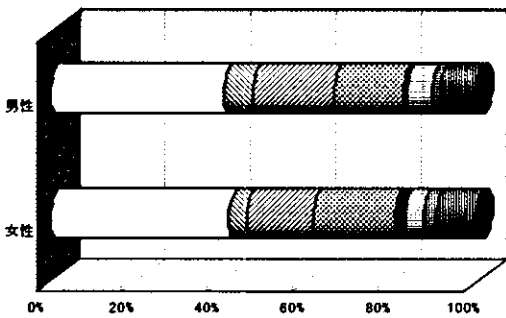


図8 初回発作病型別頻度 (2004年度)

D. 本疾患における頭痛に関する検討

1. 初発病型としての「頭痛型」

本疾患では頭痛のみを訴える症例がいることから、今回のDB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DBを用いて、頭痛型の頻度を比較すると表1のようであった。従来、頭痛はあまり注目されていなかったが、ほぼ5%が頭痛型であると考えられる。この頻度はてんかん型よりも多く、虚血型 (梗塞型、TIA型、TIA頻発型)、出血型に次いでおり、今後十分に検討すべき病型であると考えられる。

表1 頭痛型の男女別頻度

	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
全例	27/526 (5.1%)	23/476 (4.8%)

2. 初発症状としての「頭痛」

一方、図9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、重篤度に関係なく女性に多く、頻度でも、男性18.1%、女性31.8%と有意に女性に多かった (p=0.0007)。また、女性では重症のもの割合が多かった。

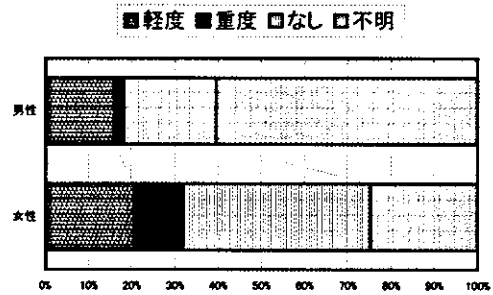


図9 初発症状としての頭痛 (2003年度)

また、各病型に占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除けば、男女とも出血型、TIA頻発型に多い傾向にあった (図10)。

■男性2003    ■男性2004    ■女性2003    □女性2004

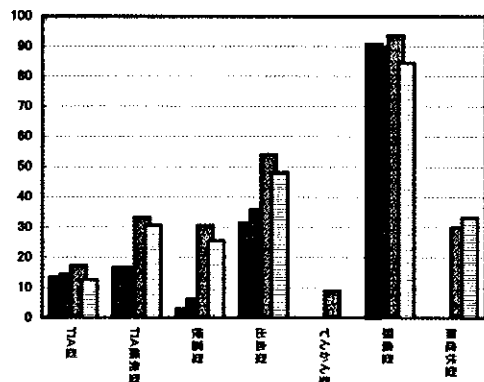


図10 各病型に占める初発症状としての頭痛の頻度

3. 病型別の発症年齢の比較

初発病型別の発症年齢を図11に示す。頭痛型の発症年齢は、TIA頻発型、梗塞型とほぼ同じで、出血型に比し低かった。このことは、頭痛は虚血状態を補完するために側副血管が拡張している時期に発症しやすいと考えることもできるが、その発症メカ

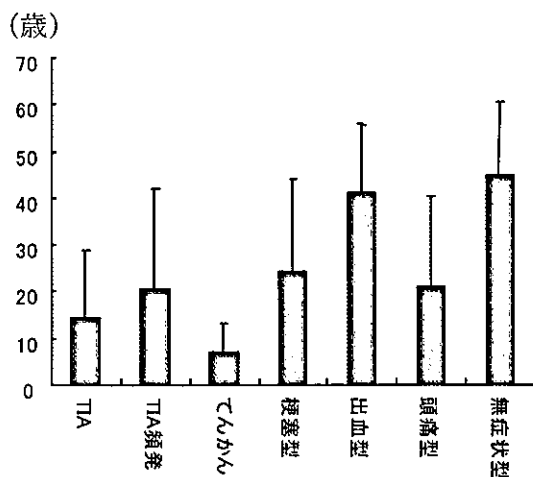


図11 初発病型別の発症年齢

ニズムに関しては、今後も検討してゆく余地がある。

## E. 結 論

1. コンピューター入力による新たなDBを作成した。本DBの利点としては、簡素で、外科的治療後を含めた長期予後の把握が容易であり、最良のガイドラインの作成が可能になるものと思われる。また、片側例、類モヤモヤ病、合併症の集積、血液学的データの入力により、病因の解明を進めることができる」と期待される。

2. 新規DBを用いて、2003年度、2004年度の登録症例の集計を行った。また、本DBにおいてはじめて取り上げられた初発病型としての“頭痛型”、あるいは初発症状としての“頭痛”の特徴を検討した。本疾患患者において、頭痛は従来考えられていたより高頻度に認められ、今後、頭痛の発症機序、治療法を検討してゆく必要があると思われる。

## 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.
- 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	高山赤十字病院	脳神経外科
君津中央病院	脳神経外科	千葉大学	脳神経外科
県立岐阜病院	脳神経外科	千葉労災病院	脳神経外科
九州医療センター	脳神経外科	東京女子医科大学	小児科
京都大学	脳神経外科	東北大学	脳神経外科
広南病院	脳神経外科	長崎大学	脳神経外科
国立循環器病センター	脳神経外科	名古屋市立大学	脳神経外科
聖マリアンナ医科大学	脳神経外科	北海道大学	脳神経外科
静岡市立静岡病院	脳神経外科	福島医科大学	脳神経外科

## ABSTRACT

### The New Computer Database for Moyamoya Disease

#### — Importance of Headache as Its Symptom —

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>

1. Ashikaga Red Cross Hospital
2. Department of Neurology, Keio University

In order to elucidate the epidemiological and clinical features of moyamoya disease, we have developed a new computer-based database (DB). The new DB has several advantages over the older one. First, the DB will facilitate data input, because it is simple and computer-based. Second, the DB uses a modified Rankin scale which assists in the evaluation of the patient's ADL. Cognitive function can be also assessed. The long-term follow-up of these factors will determine which type of surgery is most beneficial in each subtype of the disease. Third, the DB allows us to accumulate cases with "unilateral moyamoya" or "quasi-moyamoya" diseases associated with other known inherited disease. Lastly, the DB can compile the hematological data including thyroid function, prothrombotic markers, and autoimmune antibodies. We believe that the new DB may be helpful in developing more evidence-based therapeutic guidelines for the treatment of moyamoya disease and to elucidate its pathogenesis.

The total number of the patients who were recorded in the database was 526 including 87 newly registered cases. Because the "headache type", which manifested headache as the initial symptom was introduced in this DB, we analyzed the novel clinical subtype. The headache type was composed of approximately 5% of all patients with moyamoya disease, which was higher than we had expected. The average age of the headache type was similar to that of the frequent TIA type or the infarction type. Regardless of the clinical subtypes, female patients complained of headache (31.8%) more frequently than male patients (18.1%). These data demonstrated that a number of patients with moyamoya disease are suffering from headache. We therefore have to pay more attention to the headache type and headache as its symptom.

**Key words** : moyamoya disease, database, unilateral moyamoya, quasi-moyamoya, headache



# モヤモヤ病疫学調査による臨床疫学像の解明と患者数推計

辻 一郎、栗山進一

## A. 研究目的

平成14年度から3ヵ年にわたってモヤモヤ病の疫学調査を実施し、その臨床疫学像を明らかにするとともに、最新の患者数を推計することが本研究の目的である。

平成14年度の研究目的は、平成10年度のモヤモヤ病による特定疾患医療受給者の臨床調査個人票を集計し、受給率の都道府県格差を引き起こしている要因を、患者の臨床疫学像および都道府県別の罹患率から検討することである。

平成15年度の研究目的は、平成10年度のモヤモヤ病による特定疾患医療受給者の臨床調査個人票を集計し、モデル3県精密調査結果<sup>1)</sup>と比較することで、特定疾患受給者の臨床疫学像を検討することである。モデル3県悉皆調査は、平成10年から12年にかけて熊本県、岡山県、宮城県の3県で初発したモヤモヤ病患者に対する悉皆調査である。本研究では、これをゴールドスタンダードとした。

平成16年度の研究目的は、全国疫学調査を行い、モヤモヤ病受療患者の患者数を推計するとともに、臨床疫学像を明らかにすることである。

## B. 研究方法

平成14年度：平成10年度のモヤモヤ病による特定疾患医療受給者に関する臨床調査個人票の記載事項を基に、都道府県別にみた受給者数、受給率、診断内容、病型分類、重症度の比較を行った。特定疾患医療受給者に関する臨床調査個人票の記載事項は、厚生労働省により匿名化を経たうえで電子ファイルに収録されており、これの提供を受けた。受給率算出の際分母になる都道府県別人口は、平成12年度国勢調査（平成12年10月1日現在）の結果を用いた<sup>2)</sup>。診断の分類は、2001年最新の診断、治療の手引きに従った<sup>3)</sup>。また、重症度の分類は、1998年ウィリス動脈輪閉塞症重症度基準に従った<sup>4)</sup>。

東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野

**Key Words**：モヤモヤ病、特定疾患、臨床疫学像、受療患者数、全国疫学調査

さらに、東北脳血管障害懇話会共同調査<sup>5)</sup>及びモデル県悉皆調査<sup>1)</sup>の結果から、上記各県におけるモヤモヤ病の罹患率（10万人年当り）と受給率を比較した。

平成15年度：平成10年度のモヤモヤ病による特定疾患医療受給者に関する臨床調査個人票の記載事項を基に、年齢別受給率、病型分類別受給率、ADL別受給率を算出し、これらをモデル県悉皆調査の発症率と比較した。群間比較の検定は $\chi^2$ 検定を行った。

さらに、特定疾患医療受給者を対象として、ADL低下関連因子の解析を行った。0（ゼロ）を後遺症がなく健康、仕事可能、自力で日常生活可能群とし、1（イチ）を一部要介助、全面介助・植物状態として、unconditional logistic modelによるロジスティック回帰分析を行った。説明変数は、性、年齢、病型、家族内発症である。

平成16年度：全国疫学調査は、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。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) 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>6)</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

平成14年度：モヤモヤ病特定疾患受給者数は都道府県で大きな差があり、この格差は、都道府県別各人口に対する比率で検討しても同様にみられた(図1)。都道府県別診断分類にも大きな差がみられた(都道府県の並びは、受給率(対10万人)の都道府県別順位で記載。以下同じ)(図2)。疑診例を受給対象にしているかどうかが都道府県で異なることが、都道府県別受給率の違いに影響していることが示された。しかしながら、これだけで1にみられる受給

率の都道府県格差を説明することはできなかった。

病型分類では、都道府県間に大きな違いはみられなかった(図3)。病型分類からも、都道府県別受給率の違いを説明することはできなかった。

重症度分類でも、都道府県間に大きな違いはみられなかった(図4)。重症度からも、都道府県別受給率の違いを説明することはできなかった。

都道府県別受給率の違いが都道府県別罹患率の違いで説明できるかどうかを検討するため、東北悉皆調査<sup>5)</sup>及びモデル県悉皆調査<sup>1)</sup>における各県のモヤモヤ病罹患率と受給率を比較した(表1)。罹患率(対10万人年)は、大きい方から、山形県、熊本県、岡山県、宮城県、青森県、秋田県、岩手県、福島県の順であったが、受給率/罹患率比は罹患率で最低であった福島県、岩手県が最大のグループであり、ほぼ平均的な罹患率である宮城県は受給率/罹患率比が最も小さく、2番目に大きな罹患率であった熊本県の受給率/罹患率比は2番目に小さかった。以上から、都道府県別のモヤモヤ病罹患率の差では、受給率の差を説明できないことが示された。

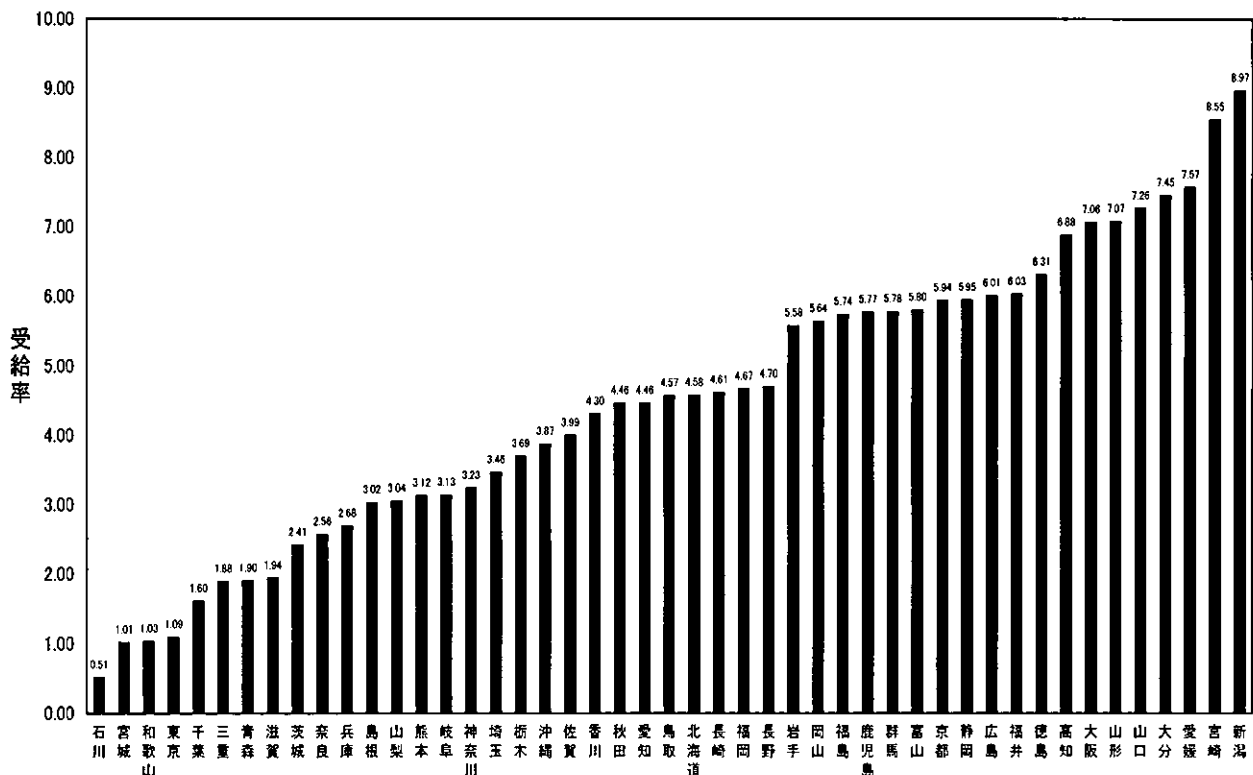


図1 都道府県別受給率(対10万)

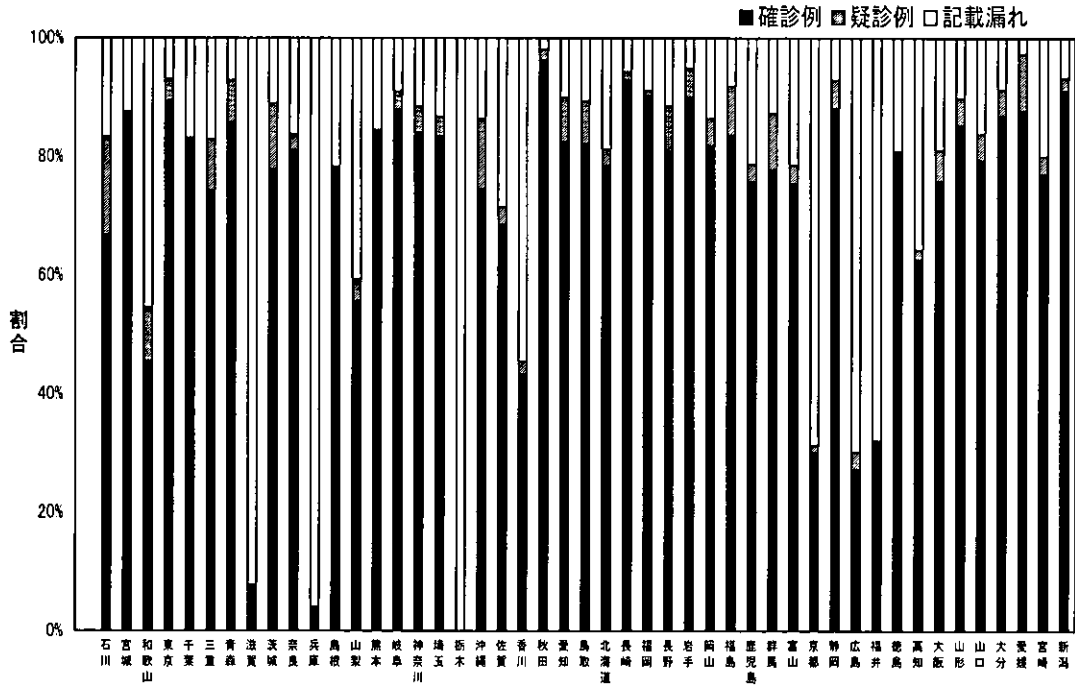


図2 都道府県別診断

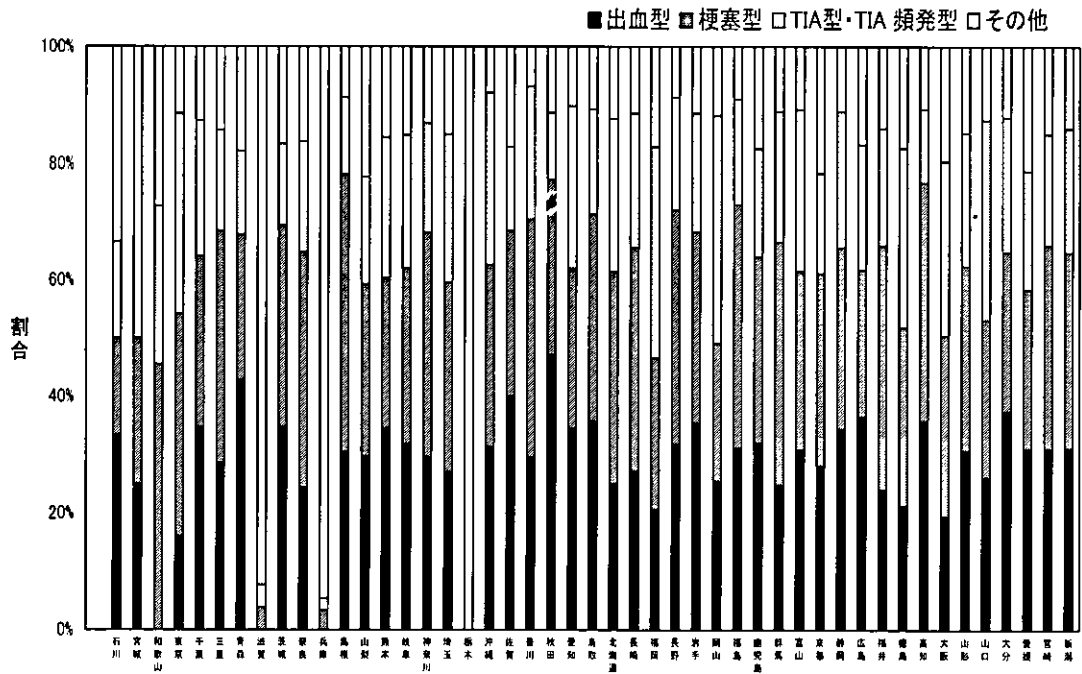


図3 都道府県別病型分類

平成15年度：年齢別受給・発症率は、特定疾患受給者とモデル3県悉皆調査患者で異なっていた ( $p < 0.0001$ ) (図5)。

病型別受給・発症率も、特定疾患受給者とモデル3県悉皆調査患者で異なっていた ( $p < 0.0001$ ) (図6)。

ADL別受給率・発症率においても、特定疾患受

給者とモデル3県悉皆調査患者間で差がみられた ( $p < 0.0001$ ) (図7)。

ADL別人数は、後遺症がなく健康が2,158人、仕事可能が1,575人、自力で日常生活可能が715人、一部要介助が378人、全面介助・植物状態が60人であった。ADL低下に対する調整済みオッズ比を表2に示す。

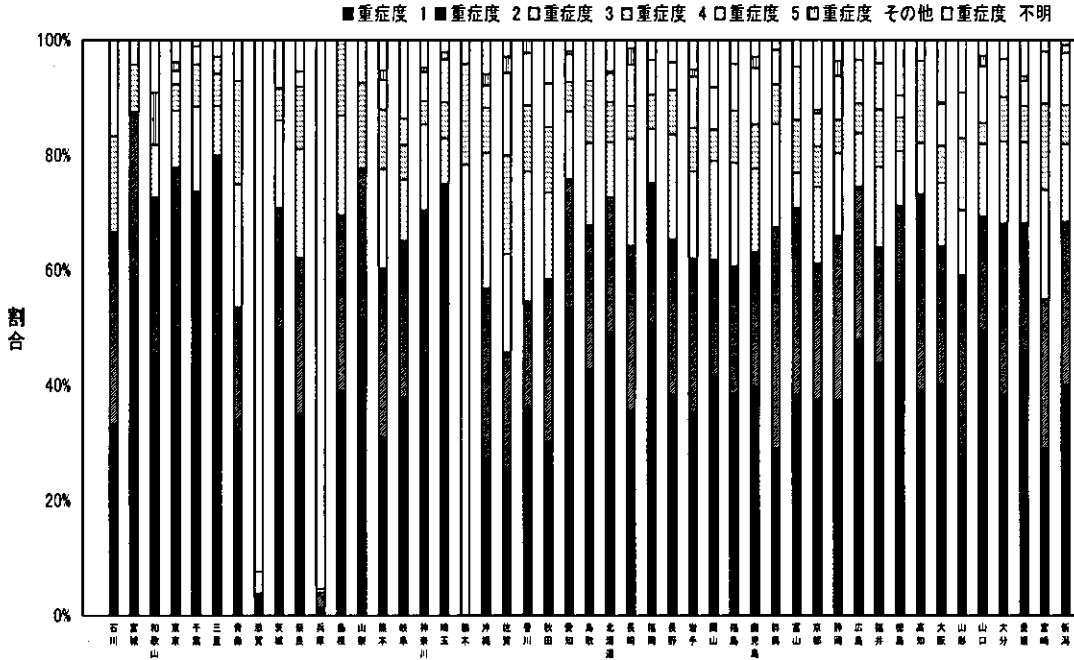


図4 都道府県別重症度

表1 東北悉皆調査及びモデル県悉皆調査における各県の罹患率と受給率との比較

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

東北悉皆調査: 1994年-1998年の初発例, 134例。青森、秋田、岩手、山形、宮城、福島の6県。  
 モデル県悉皆調査: 1998年-2000年の初発例, 84例。熊本、岡山、宮城の3県。宮城県データは東北悉皆調査分を使用。

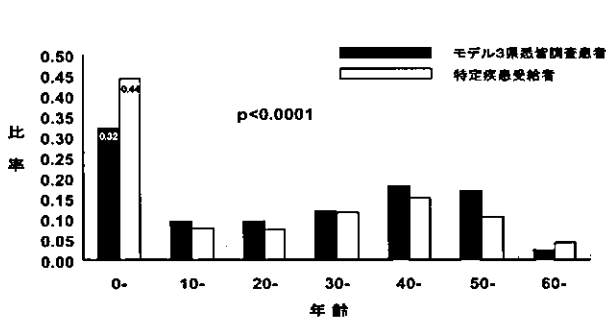


図5 特定疾患受給者とモデル3県悉皆調査の比較  
 - 年齢別受給・発症率 -

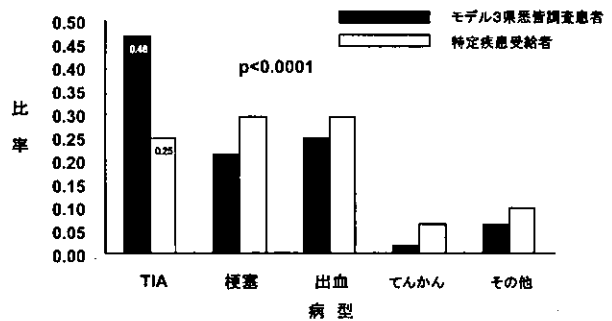


図6 特定疾患受給者とモデル3県悉皆調査の比較  
 - 病型別受給・発症率 -