

## E. 結論

本研究班の2005年度調査の集計結果のまとめとデータベース解析による虚血発症型モヤモヤ病の内服治療に関する検討を行った。

## F. 文献

- 1) Takao M: Moyamoya Disease. In: Kalimo H, editor. *Cerebrovascular Diseases*. ISN Neuropath Press, Basel, pp169-74, 2005
- 2) 野川 茂: Willis 動脈輪閉塞症 (もやもや病). 神経内科 58 (Suppl.3): 355-66, 2003
- 3) 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: 319-27, 2001

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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
北里大学	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
君津中央病院	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
国立病院九州医療センター	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

中村記念病院

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

福島県立医科大学

脳神経外科

北海道大学

脳神経外科

## もやもや病の1症状としての頭痛の重要性

東京歯科大学市川総合病院内科・助教授  
野川 茂  
慶應義塾大学神経内科  
山口啓二，高尾昌樹，高橋一司，鈴木則宏

### 研究要旨

モヤモヤ病新データベースを用い，“頭痛型”および各病型の患者の“頭痛”について検討した。頭痛で発症する“頭痛型”の頻度(5.1%)は“けいれん型”を上回っていた。また，いずれの初発病型においても，“頭痛”は最もよく見られる症状のひとつであり，特に“TIA 頻発型”で多かった。頭痛に悩む本疾患患者は多く，今後治療方針を確立する必要があると思われた。

### A 研究目的

これまでモヤモヤ病患者における“頭痛”の訴えはあまり注目されず，従来の初発病型には入れられていなかった。しかし，近年MRIの普及に伴い，頭痛を初発症状とするモヤモヤ病患者の報告が認められるようになった。そこで，平成15年度に改訂された本研究班のデータベースでは，“頭痛型”という病型が新たに加えられた。

本研究では初発病型のなかの“頭痛型”の頻度，また各病型の患者が“頭痛”を訴える頻度を検討し，モヤモヤ病の1症状としての“頭痛”の臨床的重要性を調べることを目的とした。

### B 研究方法

平成15年度および16年度のモヤモヤ病データベースを用い，頭痛型および各病型の患者の“頭痛”について検討し直した(1-3)。また，自験例2例に関し，詳細に検討した(4)。

### C 研究結果

1. “頭痛型”の頻度および発症年齢
  - 1) 全初発病型に占める“頭痛型”の頻度は5.1%（男性5.8%，女性4.7%）であった。
  - 2) “頭痛型”の平均発症年齢は約20歳で，虚血型，特に“TIA 頻発型”に近かった。

症例 1: T. S., F, 31y/o, 頭痛型

主訴: 頭痛, 右眼の視野障害

経過: 中学生の頃より, 前駆症状のない非拍動性頭痛を認めていた。また, ときに過換気時に意識消失することがあった。

26歳時, 右眼の視野が狭くなることがあり眼科を受診したところ, 球後視神経炎を疑われた。27歳時, 頭痛および右眼の視野障害のため本院を紹介受診し, モヤモヤ病および原因不明の右網膜症と診断された。頭痛にはロキソプロフェンが有効であった。

脳血管造影(図1)では, 両側基底核のモヤモヤ血管が明らかで, ダイアモックス負荷キセノンCTでは, 両側前頭葉の脳血管反応性が不

良であった。

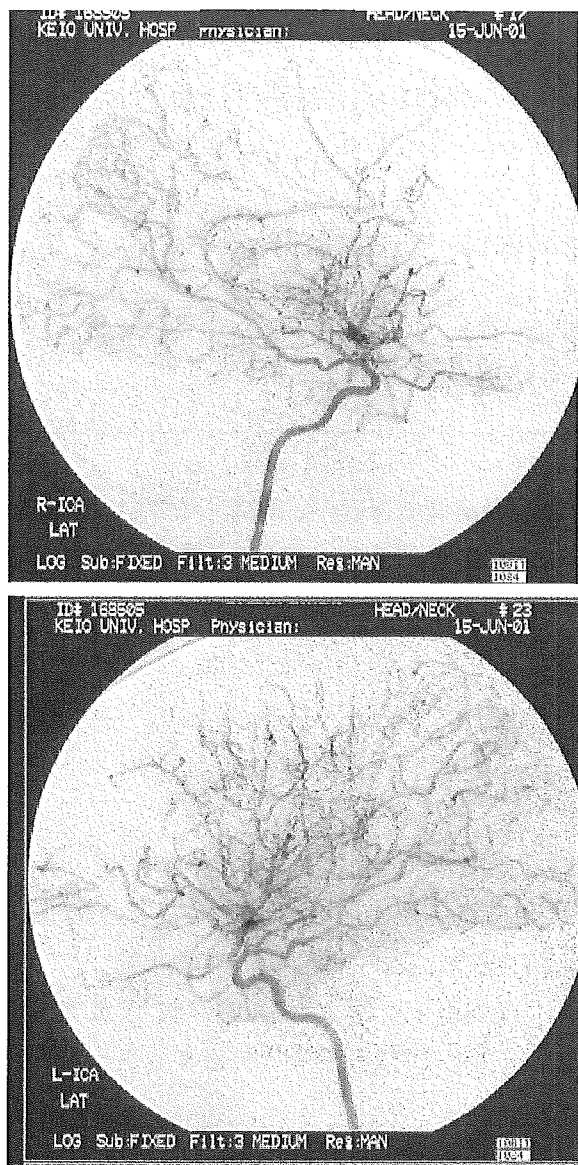


図1. 症例1の脳血管写像。

左右とも鈴木の3期相で、右（上段）では、眼動脈を介する側副血行路が発達している。

## 2. 各病型における“頭痛”の頻度と性差

- 1) 初発時，“出血型”を除くと，“TIA頻発型”における頭痛の合併頻度が最も高かった（表）。
- 2) いずれの初発病型においても、女性（31.8%）の方が男性（20.6%）より頭痛を訴える頻度が高かった。

表. 各病型の患者が初診時に“頭痛”を訴える

## 頻度

Onset subtype	Male	Female
TIA	10/74 (13.5%)	24/139 (17.2%)
Frequent TIA	2/12 (16.6%)	5/15 (33.3%)
Infarction	1/33 (0.03%)	15/49 (30.6%)
Hemorrhagic	10/29 (34.4%)	40/74 (54.0%)
Convulsive	0/5 (0%)	1/11 (9.0%)
Headache	11/11 (100%)	19/19 (100%)
Total	35/170 (20.6%)	104/314 (31.8%)

症例 2: Y. K., F, 45y/o, TIA 型

主訴: 左下肢筋力低下, 意識消失発作

経過: 10 歳代の頃, 時に前駆症状ない頭痛を認めることがあった。

39 歳時, 典型的な閃輝性暗点を伴う頭痛を認め, 慶大病院を紹介受診し, 前駆症状を伴う片頭痛と診断された. このとき, カフェルゴット<sup>®</sup>を処方され有効であった。

45 歳時 (2000 年 12 月), 左下肢の筋力低下と意識消失を認め, 慶大病院を受診し, モヤモヤ病と診断された. 頭痛には, ロメリジン (カルシウム阻害薬) が有効であった。

頭部 MRI (図 2) では, 左側頭・後頭葉の分水嶺領域に梗塞巣を認め, 左基底核のモヤモヤ血管は縮小し, 後大脳動脈の描出も不良であった. ダイアモックス負荷キセノン CT では, 左半球の脳血管反応性が全般的に低下していた。

## D. 考察

初発 (診断) 時の症状が頭痛である“頭痛型”は予想以上に多く (5.1%), “けいれん型”を上回っていた. このことは, “頭痛”のみが初発症状である患者が, かなり存在することを示している。

また, いずれの初発病型においても, “頭痛”は最もよく見られる症状のひとつであり, 特に

“TIA頻発型”が多かった。また、女性の方が男性に比し、“頭痛”を呈する頻度が高かった。

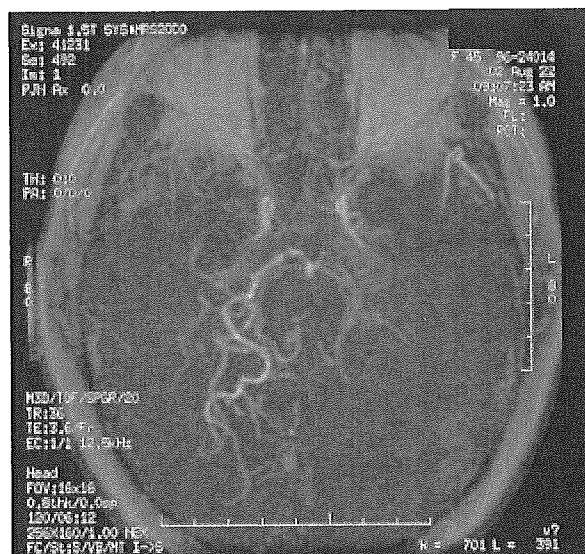
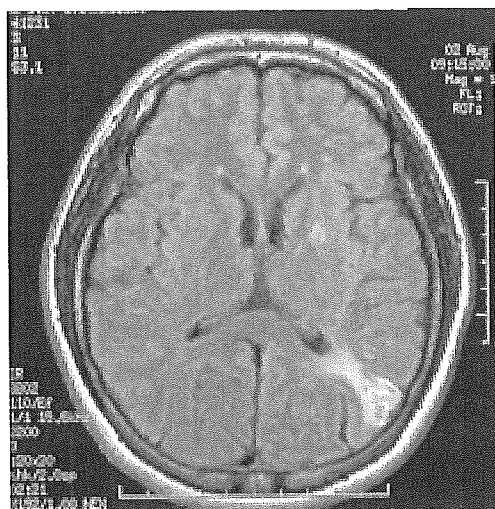


図2. 症例2の頭部MRI (FLAIR) とMRA.

左側頭・後頭葉の分水嶺領域に梗塞巣を認め、左半球の脳主幹動脈の描出は後大脳動脈を含めて不良で、おそらく鈴木第5期相に相当すると思われる。

最近では片頭痛は脳梗塞の危険因子と考えられている。しかし、モヤモヤ病における頭痛の意義および機序は、明らかにされていない。

“頭痛型”の発症年齢が“出血型”よりも“虚血型”に近かったことは、虚血のステージが頭痛と関連することを示している。また、頭痛を呈した患者ではキセノンCTにおける脳血管反

応性が低下しており、側副血行路の血管拡張や虚血による spreading depression などが、頭痛の発症機序に関与していることを示唆している。遺伝的な関与については今後の課題である(5)。

## E. 結論

本検討により多くのモヤモヤ病患者が“頭痛”に悩まされていることが明らかにされた。本疾患における頭痛の発症機序は不明であるが、治療方針の確立には、もっと本症状に注目する必要があると思われる。

## F. 文献

- 1) 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 鈴木則宏: モヤモヤ病(ウイルス動脈輪閉塞症)調査研究班データベース集計. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィルス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究(主任研究者 吉本高志). 平成16年度総括・分担研究報告書: 7-11, 2005.
- 2) 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 鈴木則宏: モヤモヤ病(ウイルス動脈輪閉塞症)調査研究班 新データベース 一症状としての頭痛の重要性一. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィルス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究(主任研究者 吉本高志). 平成14-16年度総合研究報告書: 9-13, 2005.
- 3) 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 佐藤秀樹: 2003年度 モヤモヤ病(ウイルス動脈輪閉塞症)調査研究班 データベース集計. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィルス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究(主任研究者 吉本高志). 平成15年度総括・分担研究報告書. 2004年3月, p. p. 15-18.

4) Shigeru Nogawa, Masaki Takao, Tomohisa Dembo, Norihiro Suzuki, Yasuo Fukuuchi: Clinical importance of headache as a symptom of moyamoya disease. The XIIth International Congress of Headache Society. Kyoto, 10.9-10.12, 2005.

5) 野川 茂：遺伝子異常と脳卒中. 医学のあゆみ. 212 (6) : 557-567, 2005.

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

## もやもや病 SPECT 分類の作成 — 神経細胞マーカーの導入による機能診断 —

中村記念病院 脳神経外科 部長  
中川原譲二

### 研究要旨

もやもや病における遷延性の皮質神経細胞の脱落を評価するため、IMZ-SPECT を導入し 3D-SSP Z-score 解析を行った。Z-score>2 の領域を有意な皮質神経細胞の脱落領域として画像判定することが可能であった。IMZ-SPECT による皮質神経細胞の脱落に関する判定方法の確立により、もやもや病の高次脳機能障害等に関する診断や機能予後に関する診断が可能にな

### A. 研究目的

もやもやの病期分類には、脳血管造影検査による脳血管病変の進行度に基づく形態的分類と、脳血流 SPECT 検査による血行力学的脳虚血の重症度に基づく機能的分類とが用いられている。後者は、脳血管再建術の適応を判定する場合において特に必要であり、定量解析法や統計解析法による病期分類が検討されてきた<sup>1)</sup>。しかし、もやもや病のように脳血管再建術の有無に関わらず血行力学的脳虚血が長期にわたり持続する病態では、脳虚血により皮質神経細胞が遷延性に脱落する可能性がある。皮質神経細胞の脱落の評価法が確立すれば、もやもや病の高次脳機能障害等に関する診断や機能予後に関する診断が可能になると考えられる。そこで、脳内の中枢性ベンゾジアゼピン受容体 (Benzodiazepine receptor : BZR) を皮質神経細胞のマーカーとして用いる <sup>123</sup>I-Iomazenil (IMZ) SPECT を導入し、もやもや病における皮質神経細胞の脱落の程度について検討した。

### B. 研究方法

成人もやもや病 10 症例を対象として脳血管再建術の術前あるいは術後に IMZ 167MBq を静注し、皮質神経細胞の定性的分布を示すとされる投与 3 時間後の SPECT を撮像した。IMZ-SPECT の解析方法として、健側患側比 (asymmetry index: A.I.) による半定量的評価方法と、統計画像解析法の一つである 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) 解析法<sup>2)</sup> を用いた。後者では、SPECT 原画像のうち脳表のトレーサー分布データのみが標準脳座標系に変換され、被検者の皮質神経細胞の分布を正常者の皮質神経細胞の分布に関するデータベース（過去に当院で作成されたもの）との間で各 pixel について Z-score（標準偏差の倍数）解析を用いて統計学的に処理し、皮質神経細胞が有意に低下している領域を 8 方向の脳表面像として定位的に描出した。Z-score>2 の pixel からなる領域を有意な神経細胞の脱落領域とした。また、同

時に Dual table ARG (DTARG) 法<sup>3)</sup>による脳血流 SPECT 定量測定を実施し、segmental extraction estimation (SEE)解析法<sup>4)</sup>による血行力学的脳虚血の重症度判定を行った。DTARG 法では、等量の脳血流トレーサー ( $^{123}\text{I}$ -IMP:167MBq)と同一の入力関数を用いて安静時と acetazolamide 負荷時の定量的脳血流 SPECT を連続的に求めることができる。定量的脳血流 SPECT データを SEE 解析により 3D-SSP と同一の標準脳座標系に展開し、脳表における安静時脳血流量、acetazolamide 負荷時脳血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血の重症度をそれぞれ pixel by pixel に 8 方向の脳表面像として表示し、IMZ-SPECT の Z-score 解析画像と対比した。

#### (倫理面への配慮)

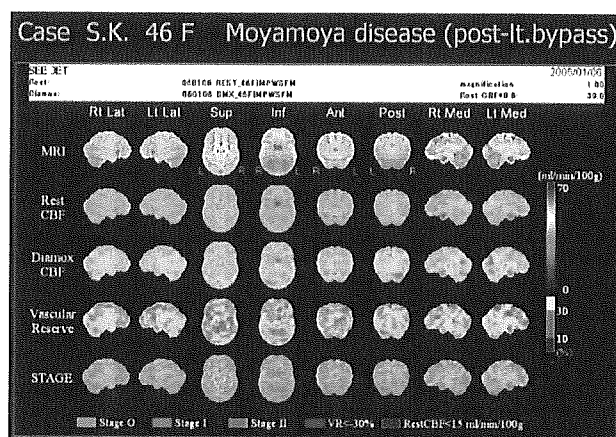
IMZ-SPECT の検査適応は、現在、外科治療が適応とされるてんかん患者に限られているため、もやもや病症例に対する IMZ-SPECT 検査については、『血行力学的脳虚血患者を対象とした  $^{123}\text{I}$ -Iomazenil SPECT を用いた脳内ベンゾジアゼピン受容体画像診断の研究』として院内倫理委員会の承認を受け、検査実施に際してはあらかじめその概要を説明し、文書による同意を得た。

### C. 研究結果

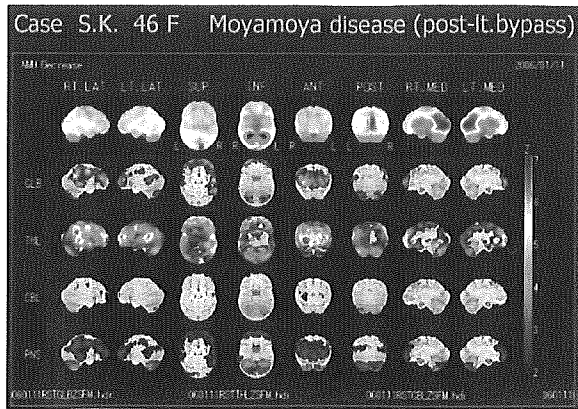
IMZ-SPECT による皮質神経細胞の脱落の程度を判定する方法として従来から用いられてきた健側患側比 (A.I.) による半定量的評価方法では、もやもや病に伴う皮質神経細胞の脱落の程度を定量的に判定することが十分出来なかった。一方、3D-SSP による定位定性的画像解析 (Z-score 解析) では、MRI で表示される標準脳座標系に対して 8 方向からの脳表面像が得られ、全脳を規定値として Z-score>2 の領域を有意な皮質神経細胞の脱落領域として

判定することが可能であった。

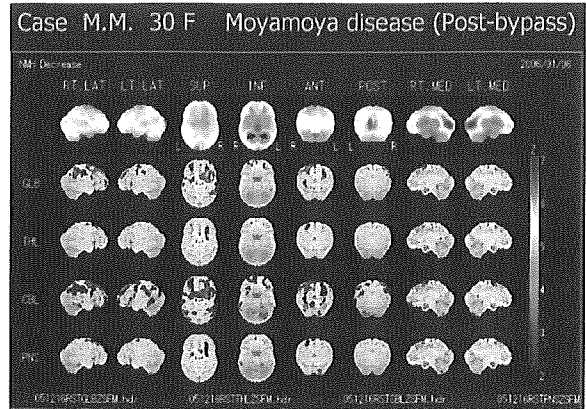
脳血行再建術前症例での検討:皮質神経細胞の脱落は血行力学的脳虚血の重症度分類で stage2 (安静時脳血流量<正常平均値の 80%、かつ脳循環予備能<10%)と判定される領域だけでなく stage 1 (安静時脳血流量>正常平均値の 80%、あるいは脳循環予備能 30%>、>10%)と判定される領域内にも認められ、重症度との関連は必ずしも明確ではなかった (図 1,2)。脳血行再建術後症例での検討:術後も血行力学的脳虚血 stage2 と判定される領域が部分的に存在し、同領域内に皮質神経細胞の脱落が認められた (図 3,4)。



(図 1) 46 歳女性、もやもや病。DTARG 法による脳血流 SPECT 定量と SEE 解析 (上段から、標準脳 MRI、安静時・acetazolamide 負荷時脳血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血 stage 分類)。一過性脳虚血発作 (右上肢の脱力) にて発症し、左側 STA-MCA+EMS を施行した。3 ヶ月後の脳血流定量 SEE 解析では、両側前頭葉優位に stage 1 の領域が見られ、両側 ACA 領域内の一部に stage2 の領域が見られた。



(図2) 図1の症例のIMZ-SPECT Z-score解析(上段から、標準脳でのIMZの定性的分布、全脳・視床・小脳・橋を規定値としたz-score分布)脳血流量SEE解析ではstage1の領域に相当する両側前頭葉極部と脳血行再建術が行われていない右MCA領域に皮質神経細胞の脱落を認めた。

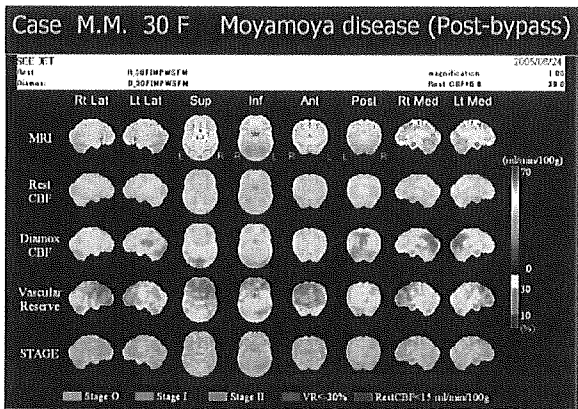


(図4) 図3の症例のIMZ-SPECT Z-score解析(上段から、標準脳でのIMZの定性的分布、全脳・視床・小脳・橋を規定値としたz-score分布)脳血流量SEE解析にてstage2が見られる右ACA領域のhigh convexの領域に皮質神経細胞の脱落が見られた。

#### D. 考察

中枢性ベンゾジアゼピン受容体(BZR)は、大脳皮質に広範に存在するGABA系抑制シナプスの一部をなし、その分布画像は、皮質神経細胞のマーカーとして臨床的意義を有する。中枢性BZRの分布を画像化するためには、これと特異的に結合する放射性トレーサーが必要であり、PETでは $^{11}\text{C}$ -Flumazenil (FMZ)、SPECTでは $^{123}\text{I}$ -Iomazenil (IMZ)がすでに開発されている<sup>5)6)</sup>。一般に、放射性トレーサーを用いて脳の神経受容体の分布を画像化するためには、神経受容体と放射性トレーサーの特異的結合において平衡状態が成立することが必要となる。IMZについては、脳組織における特異的結合分画が非結合分画や非特異的結合分画に比較して十分大きく、しかも中枢性BZRとの親和性が強すぎないことなどにより、静注後3時間の時点で全脳において中枢性BZRとトレーサーとの間に偽平衡状態が得られるものと考えられている。

脳虚血症例を対象としたIMZ-SPECTによる皮質神経細胞の脱落については『不完全脳梗



(図3) 30歳女性、もやもや病。DTARG法による脳血流SPECT定量とSEE解析(上段から、標準脳MRI、安静時・acetazolamide負荷時脳血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血stage分類)一過性脳虚血発作(右上肢のしびれと脱力)にて発症したため、左側STA-MCA+EMSを施行し、9ヶ月後に右側STA-MCA+EMSを施行した。その後6ヶ月後に右前頭葉内に小出血を認め精査入院となった。脳血流量SEE解析では、両側前頭葉優位にstage1に領域が見られ、両側ACA領域内の一部にstage2の領域が見られた。



塞』<sup>7)</sup>として報告されているが、その程度を判定する方法として、これまで健側患側比 (A.I.) による半定量的評価方法が行われてきた。しかし、この方法では両側大脳半球に脳虚血を生ずるもやもや病の全脳表における皮質神経細胞の脱落を評価することは困難である。一方、3D-SSP による定位定性的画像解析では、全脳表における皮質神経細胞の脱落について、統計学的手法 (Z-score 解析) を用いて評価することが可能であり、皮質神経細胞の脱落を脳表上で定量的に評価できることからもやもや病では極めて有用であると考えられた。

もやもや病の IMZ SPECT Z-score 解析の結果、脳血行再建術前症例では皮質神経細胞の脱落が血行力学的脳虚血の重症度分類で stage2 と判定される領域だけでなく stage 1 と判定される領域内にも認められ、重症度との関連は必ずしも明確ではなかった。一般に皮質神経細胞の脱落は脳虚血の程度と持続時間に依存すると考えられることから、この結果は、もやもや病の中では血行力学的脳虚血 stage 1 であっても長期にわたり持続した場合には皮質神経細胞の脱落が生じることを示唆している。あるいは、脳循環動態の評価時には血行力学的脳虚血 stage 1 であったが、それまでの経過中に stage2 の時期が一定期間存在し、皮質神経細胞の脱落が生じたとも考えられる。

一方、脳血行再建術後症例では術後も血行力学的脳虚血 stage2 と判定される領域が部分的に存在し、同領域内の皮質神経細胞が脱落していた。この結果は、もやもや病に対する現行の脳血行再建術が、脳虚血に陥った脳皮質全域をカバーすることが出来ず、部分的であっても stage2 が術後も持続する領域では皮質神経細胞が有意に脱落することを示唆している。

もやもや病の高次脳機能障害等に関する診断や機能予後に関する診断については、これまで脳血流 SPECT による機能診断が試みられてきたが、現在のところ診断基準は確立していな

い。今後 IMZ-SPECT による皮質神経細胞の脱落に関する重症度判定方法を確立することにより、もやもや病の高次脳機能障害等に関する診断や機能予後に関する診断が可能になると考えられる。

## E. 結論

もやもや病における遷延性の皮質神経細胞の脱落が、IMZ-SPECT の 3D-SSP Z-score 解析により画像化され、Z-score>2 の領域を有意な皮質神経細胞の脱落領域として判定することが可能であった。IMZ-SPECT による皮質神経細胞の脱落に関する判定方法の確立により、もやもや病の高次脳機能障害等に関する診断や機能予後に関する診断が可能になると考えられる。

## F. 文献

- 1) 中川原讓二. 脳血流 SPECT 統計解析法によるモヤモヤ病の病期 (重症度) 分類一定位定性的解析法と定位定量的解析法の確立一. In: 吉本高志, 編. 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 (ウィリス動脈論閉塞症) に関する調査研究 平成 14 年~16 年度総合研究報告書. 仙台: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病 (ウィリス動脈論閉塞症) に関する研究班; 2005: p.41-48
- 2) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36: 1238-1248,1995
- 3) Nishizawa S, Iida H, Tsutida T, et al: Validation of the dual-table autoradiographic method to quantify two sequential rCBFs in a single SPET session

- with N-isopropyl-[123I]-iodoamphetamine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 30: 943-950, 2003
- 4) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, Kumita S, Cho K, Nakajo H, Toba M, Kumazaki T: Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: Objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. Ann Nucl Med 18: 13-21, 2004
- 5) Sette G, Baron JC, Young AR, Miyazawa H, Tillet I, Barre L, Traverso JM, Derlon JM, and MacKenzie ET: In vivo mapping of brain benzodiazepine receptor changes by positron emission tomography after focal ischemia in the anesthetized baboon. Stroke 24: 2046-2058, 1993
- 6) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融道男, 他: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤  $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルの第 3 相臨床試験 (第 4 報) - 脳血管障害における臨床的有用性の検討. 核医学 33: 329-344, 1996
- 7) Nakagawara J, Sperling B, and Lassen NA: Incomplete brain infarction may be quantitated with iomazenil. Stroke 28: 124-132, 1997

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## もやもや病の遺伝解析

京都大学大学院 医学研究科 環境衛生学分野<sup>1</sup>、同脳神経外科<sup>2</sup>  
小泉昭夫<sup>1</sup>、井上佳代子<sup>1</sup>、峰晴陽平<sup>1,2</sup>

### 研究要旨

もやもや病の遺伝解析が盛んに行われ、現在までに 3p24.2-p26、6q25、8q23、12p12、17q25 の 5 箇所が候補領域として同定された<sup>1-4</sup>。これらはすべて日本の研究結果であり、大きな成果であるといえる。しかし、未だ遺伝子の同定には至っておらず、新たな研究の展開が望まれている。今後の連鎖解析や相関解析をデザインするに当たって、家族性もやもや病の遺伝的背景を整理することは重要である。我々は 3 世代以上に渡る家系を 15 家系収集し、浸透率の低い常染色体優性遺伝形式であることを示し、他にもいくつかの特徴を抽出した。

### A. 研究目的

もやもや病関連遺伝子を探索するにあたり、まず、もやもや病の遺伝学的特徴を抽出することが必要と考えられる。その結果を基に、今後の連鎖解析や相関解析をデザインすることを目的とする。

### B. 研究方法

研究協力機関より 3 世代以上にわたる家族性もやもや病の家系を集め、その遺伝学的特徴について検討した。

### C. 研究結果

3 世代以上にわたる家系が 15 家系集まった (Figure 1)。そのうち 6 家系は過去に症例報告されている<sup>5-10</sup>。罹患者は男性 13 名、女性 34 名の計 47 名で、男女比は 2.62 であった。MRI と MRA でモヤモヤ病に罹患していないと診

断された Obligatory carrier は男性 2 名、女性 6 名であり、MRI/MRA は行っていないが、無症状であったことからキャリアと考えられる人は男性 3 名、女性 3 名であった。MRI/MRA で確認されていないが、症状より罹患者と考えられる人は男性 0 名、女性 3 名であった。キャリアの合計は 22 名であり、症状からは罹患が疑われるが確定診断を受けていない 3 名を除外しても、罹患者とキャリアの合計 69 名中、22 名 (31.9%) のキャリアが存在する。1 家系の平均罹患者数は約 3 名、キャリアは約 1 名であった。男女比はキャリアを入れてもほぼ 2.6 で変化はなかった。

子の総数は 126 名であり、子世代の罹患者とキャリアの合計が 58 名であることから、子の 46.0% がもやもや病関連遺伝子を親から引き継いでいると考えられる。

父息子、父娘、母息子、母娘への伝達はそれぞれ 4、5、6、19 例であり、母娘が半数以上を占める (55.9%)。発症様式については、父息子、父娘、母息子では小児発症 (15 歳未満) が 75%

以上を占めるのに対して、母娘では40%未満であった。

#### D. 考察

これまで、もやもや病の遺伝形式は、多因子遺伝であり、常染色体優性遺伝も否定できないと考えられてきたが、今回の研究で、確実に常染色体優性遺伝形式をとる家系が存在することが明らかとなった(3世代にわたること及び子への伝達が46%あることより)。これまで、3世代以上に渡る常染色体優性遺伝形式の家系がほとんど見つからなかったのは、もやもや病の浸透率がごく低いためであり、家系の中でキャリアが3割以上存在することもそれを示している。又従姉妹の発症をきっかけに(family7や8)2世代家系が4世代や5世代の大家系であることが判明するケースもある。核家族化が進む中、発症者の又従姉妹が発症していても、その情報が発症者本人に伝わらないこともあり、いまだ発見されていない4世代以上にわたる家系が、ある程度存在すると推察される。また、我々が渉猟し得た限りでは、2世代以上にわたる家系で、近親婚の家系は認められなかったが、兄弟姉妹の発症では4家系に近親婚が認められており、常染色体劣性遺伝形式の家系も存在する可能性がある。

父親を罹患者として持つケースよりも、母親を罹患者として持つケースの方が、発症が早く重症であるといわれてきたが、我々の家系では父親由来と母親由来で有意差はなかった(Fisher検定 $p=0.23$ )。しかし、母娘への伝達とそれ以外の伝達の間で、小児発症と、成人発症あるいは無症状、無症候性キャリアになる割合に有意差が認められた(母娘で小児発症7名、母娘で成人発症+無症候性が11名であるのに対して、母娘以外の伝達ではそれぞれ11名、3名であった。Chi検定で $p=0.025$ )。この意味づけには注意を要するが、刷り込み現象

genomic imprintingが疑われる。今後、大規模なProspective cohort studyでの確認が望まれる。

もやもや病には表現促進現象があると考えられており、今回の研究でも同現象を認めた(データは示さず)。しかし、Family6や12のように祖父母、子供の世代に罹患者がいて親の世代が罹患していないSkipping generation現象を認めており、表現促進減少の有無については、慎重な議論が必要と考えられる。

今後の連鎖解析の方向性としては、常染色体優性遺伝と考えられる、近親婚の存在しない3世代以上の家系を用いた解析を行うことが望ましい。浸透率が低いことから、罹患者のみの解析(Affected only analysis)を行うのが妥当である。

#### E. 結論

3世代以上にわたる家族性もやもや病の家系を15家系収集した。解析の結果、浸透率の低い常染色体優性遺伝形式と考えられた。

#### F. 文献

1. Ikeda H, Sasaki T, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet.* 1999;64:533-537
2. Inoue TK, Ikezaki K, Sasazuki T, Matsushima T, Fukui M. Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol.* 2000;15:179-182
3. Yamauchi T, Tada M, Houkin K, Tanaka T, Nakamura Y, Kuroda S, Abe H, Inoue T, Ikezaki K, Matsushima T, Fukui M. Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to chromosome 17q25. *Stroke.* 2000;31:930-935

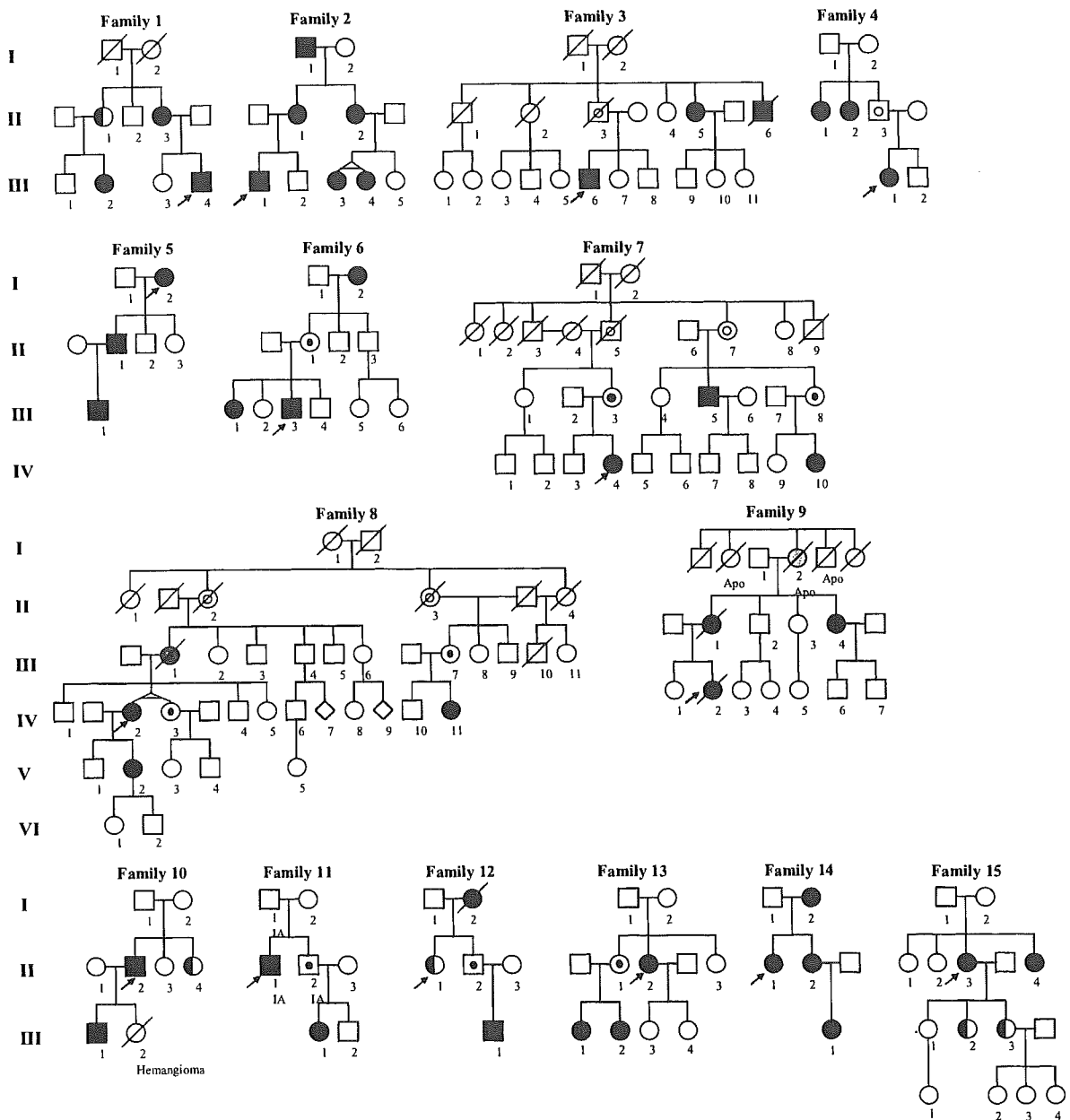
4. Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, Ikezaki K, Yoshimoto T, Fukui M, Arinami T. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet.* 2004;49:278-281
5. Akutsu H, Sonobe M, Sugita K, Nakai Y, Matsumura A. Familial association of basilar bifurcation aneurysm and moyamoya disease--four case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2003;43:435-438
6. Ban S, Yamamoto T, Nakao T, Ogata M: A familial case of moyamoya disease; a mother, her daughter and second cousin. *Clin Neurol.* 1985;25:503 [Japanese]
7. Kusaka N, Tamiya T, Adachi Y, Katayama S, Namba S, Tokunaga K, Sugiu K, Date I, Ohmoto T. Adult unilateral moyamoya disease with familial occurrence in two definite cases: A case report and review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2006;29(1):82-87
8. Nakaho T, Nogaki H, Saitou M, Yosida Y. Three cases of moyamoya disease found in a single family. *Kouritsu Toyooka Byoin Kiyo.* 1989;1:55-60 [Japanese]
9. Shose Y, Kimura M, Ikeda K, Obora Y. Familial occurrence of the spontaneous occlusion of the circle of Willis. *Nishiwakishiritsu Nishiwaki Byoinshi.* 2001;1:19-22 [Japanese]
10. Iwamoto T, Nishizaki T, Tsuha M, Wakuta Y, Nagamitsu T, Adachi N, Yamashita K. One pedigree of "moyamoya" disease. *No Shinkei Geka.* 1991;19:781-787 [Japanese with English abstract]

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

(Figure 1)

Pedigrees of familial moyamoya disease.



## モヤモヤ病におけるもやもや血管発達と脳循環代謝動態の関連

大阪大学大学院内科学・医学系研究科 講師  
北川 一夫

### 研究要旨

10例の成人もやもや病を対象として、脳血管造影上の側副血行路、もやもや血管の発達程度と脳循環代謝動態との関連を検討した。基底核部にもやもや血管が発達している例では内頸動脈領域の脳血流および脳循環代謝の障害が強いのに対して脳硬膜あるいは脳軟髄膜動脈吻合が発達して基底核部にもやもや血管が発達していない例では脳血流および脳酸素代謝は維持されていた。基底核部のもやもや血管は血行力学的障害の重症度を反映していると考えられる。

### A. 研究目的

もやもや病、類もやもや病にみられるもやもや血管の意義を明らかにするため、もやもや血管発達例と非発達例での脳循環代謝動態を比較検討する。

### B. 研究方法

対象は、非出血型成人もやもや病10例（男2例、女8例、平均年齢37歳）

脳血管造影を施行し、基底核部にもやもや血管が豊富に発達した11大脳半球と、基底核部もやもや血管が少なく硬膜あるいは脳軟髄膜動脈を介した吻合が豊富な9大脳半球に二分した。PET steady state法により内頸動脈領域の脳血流量、脳血液量、脳酸素代謝率、酸素摂取率を求めた。

### C. 研究結果

もやもや血管発達大脳半球では、正常群、もやもや血管非発達大脳半球に比べ、脳血流量、脳酸素代謝率が有意に低下し、脳血液量、脳酸素摂取率が有意に上昇していた。

### D. 考察

基底核部のもやもや血管は血行力学的なリスクを示す指標であり、不十分な代償機転と考えられる。またバイパス手術によりもやもや血管が消失することから、疾患の本質ではなく、緊急的な脳虚血に対する代償機転と捉える方が妥当と考えられる。類もやもや病でみられるもやもや血管についても今後脳循環代謝動態からの検討が望まれる。

### E. 結論

基底核部もやもや血管は血行力学的脳循環代謝障害の重症度を表す指標である。

### F. 文献

Piao R, Oku N, Kitagawa K et al., Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease. Ann Nucl Med 18: 115-121, 2004

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 片側もやもや病の病態・治療

長崎大学大学院医歯薬総合研究科・神経病態制御学（脳神経外科） 教授  
永田 泉

### 研究要旨

片側性もやもや病は現在の診断基準ではもやもや病疑診例とされている。これまで片側もやもや病に関してはその疫学、病態、予後などに関する報告があるが、症例数が少ないため十分な検討がなされていない。片側もやもや病に関して全国的に調査を行ない、より多くの症例を検討し、その病態を解析する。また、その結果に基づき診断基準及び治療指針を作成する。

#### A. 研究目的

片側もやもや病患者の全国における実数を把握し病態を解析した上で、診断基準及び治療指針を作成することを目的とした。

#### B. 研究方法

1次調査として全国のもやもや病患者を診察していると思われる主な脳神経外科施設、神経内科施設、小児科施設にアンケートを依頼し、患者数を把握する。次に片側もやもや病を診察している施設に対して片側もやもや病の臨床症状や血管造影所見などに関する2次調査を行なう。それらに基づき病態を明らかにし、最終的に片側もやもや病の診断基準及び診断指針を作成する。

#### C. 研究結果

現在、1次調査施行中である。片側もやもや病の診断手引きを作成し、患者数調査のアンケートを作成した。アンケートは類もやもや病に関するものも同時に行うこととした。脳神経外科専門医訓練施設（A項、C項）約1200施設、神経内科教育施設・教育関連施設約700施設、小

児科研修プログラム参加施設約1000施設を対象にアンケートを送付する。それぞれの施設の情報には日本脳神経外科学会、日本神経学会、厚生労働省医政局医事課の協力により得られた。また、調査費用は約70万円の見込みで2005年度もやもや病研究班予算に計上された。

#### D. 考察

現在、もやもや病研究班によりもやもや病患者登録がなされ、データベースが作成されているが、対象は主に大学病院に限られている。今回、対象を広げ、約3000施設とすることで、全国のもやもや病、片側もやもや病患者の実態を把握できる。その結果から片側もやもや病の病態を解析し、診断基準を明確にする。治療指針を作成することで患者に適切な治療が施されることが期待される。さらに特定疾患受給資格など社会的問題についても検討したい。

#### E. 結論

脳神経外科学科学会、神経学会、厚生労働省の協力を得て片側もやもや病の第一次調査が進行中である。



## 無症候性もやもや病の治療指針

北海道大学病院 神経外科 講師  
黒田 敏

### 研究要旨

無症候性もやもや病に関する多施設共同研究とともに、エビデンスの集積を行なうことにより治療指針を確立することを目的としている。本年度は無症候性もやもや病の治療指針を確立するためのデータを班員・研究協力者から集積させていただいた。

### A 研究目的

無症候性もやもや病に関する多施設共同研究とともに、エビデンスの集積を行なうことにより治療指針を確立することを目的としている。

### B 研究方法

平成 15 年に本研究班の班員などに参加を依頼して実施した全国調査では、症例数が少ないこと(30 例)、経過観察期間が短いこと(平均約 3 年)が難点と考えられた。本年度の研究では、さらに 3 年が経過した現在における調査を追加、実施した。データベースへの臨床情報の入力により情報を集積・解析した。

### C 研究結果

現在のところ、各施設からの回答により、新たに無症候性もやもや病 40 例の臨床データが

集積された。経過観察期間は平均 6 年あまりである。最終的なデータの集積・解析は平成 19 年度に終了する予定である。

### D 考察

近年の非侵襲的画像診断法の進歩により、無症候性もやもや病が増加している。しかし、わが国においても無症候性もやもや病の管理・治療に関する統一された指針が存在しないのが現状であり、本研究の意義は大きい。

### E 結論

本年度は無症候性もやもや病の治療指針を確立するためのデータを集積した。

### F 文献

なし

### G 知的財産権の出願・登録状況

なし

## モヤモヤ病患者における微小出血巣の臨床的特徴

京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座 脳神経外科 助手  
菊田健一郎

### 研究要旨

モヤモヤ病患者ではMRI T2\*強調画像により無症候性脳内微小出血巣(MB)が健常者に比べ有意に高頻度に検出された。MBの潜在率には虚血発症、出血発症者間で差はなく、主に脳室周囲深部白質に局在していた。モヤモヤ病の出血発症におけるMBの意義を検証するため、今後多施設による大規模前向き研究が必要である。

### A 研究目的

脳出血はモヤモヤ病における最大の予後不良因子のひとつである<sup>10</sup>。しかし詳細な出血機序や予防手段については未だ不明である<sup>4</sup>。近年MR技術の進歩とともにT2\*強調画像を用いた無症候性脳内微小出血巣(MB)の検出が可能となり<sup>2,14</sup>、脳梗塞<sup>6,11</sup>、脳出血患者<sup>9,13</sup>などでは健常者<sup>12</sup>に比し高頻度にMBが検出されることが報告されている。MBは脳内のMicroangiopathyや血管脆弱性のマーカーとして注目されている<sup>1,7</sup>。本研究ではモヤモヤ病患者において3テスラMRIによるMBの検出を行い、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とする<sup>8</sup>。

### B 研究方法

[対象] 2003年11月から2004年12月までに京都大学脳神経外科に入院ないし外来通院中のモヤモヤ病患者25名（男5名、女20名、年齢17-66歳、平均年齢41歳）を対象とした

(表1)。確定診断は全例血管撮影によって行われた。発症様式は虚血発症18名、出血発症7名、血行再建術前にMRI検査を行ったものは9名、手術後検査を行ったものは16名であった。血行再建術を行った虚血発症患者13名中5名において術後の遅発性出血が認められた。これらはいずれもMRI検査前に生じていた。出血発症患者7名において再出血を認めたものはなかった。モヤモヤ病患者25名のうち11名において抗血小板剤の使用歴があった。比較対照として健常者ボランティア34名(男7名、女27名、年齢18-71歳、平均年齢33歳)を用いた(表1, 2)。

表1 モヤモヤ病25名の臨床型とMB検出

	虚血発症型 モヤモヤ病	出血発症型 モヤモヤ病	モヤモヤ病
患者数(人)	18	7	25
男女比	3:15	2:5	5:20
平均年齢(歳)	40 ± 14	40 ± 17	41 ± 14
MB検出(人)	8	3	11
血行再建術後患者			
患者数(人)	13	3	16
MB検出(人)	5	1	6
術後症候性出血(人)	5	0	5
MB検出(人)	3	0	3
血行再建術前患者			
患者数(人)	5	4	9
MB検出(人)	3	2	5
術後症候性出血(人)	0	0	0
MB検出(人)	0	0	0

### [方法]

全患者は同一の3テスラMRI装置(独国シーメンス社製 Magnetom Trio)を用いて T2\*強調水平断画像(撮像条件 TR/TE = 612 / 18 ms, Flip angle 20 度、マトリクス 256 x 224、FOV = 22 cm、スライス厚 5mm、スライス間ギャップ 1.5mm)で撮像し、モヤモヤ病患者には機種間比較のために 1.5 テスラ MRI 装置(独国シーメンス社製 Magnetom Symphony)を用いて T2\*強調画像(撮像条件 TR/TE=700/17、Flip angle 20 度、マトリクス 256 x 168、スライス厚 5mm、スライス間ギャップ 1mm)を追加撮像した。MB の定義は T2\*強調画像において 10mm 径以下の表面平滑な円形の低信号病変で、同時に撮像した 3 テスラ T2 強調画像で低信号となる血管性 flow void と、T1 強調画像で混合信号病変を示す海綿状血管腫を除外したものとした。

統計検定には  $\chi^2$  乗検定ないし Fisher テストを使用し、 $p < 0.05$  を有意差とした。

## C 研究結果

モヤモヤ病患者における MB の潜在率と臨床的特徴

3 テスラ MRI では MB はモヤモヤ病患者 25

名中 11 名(44%)に検出され、虚血発症者の 44%、出血発症者の 43%に検出された。発症様式による検出率の差は認めなかった( $p=0.94$ )。MB は血行再建術後患者の 38%に、術前患者の 56%に認められた(表 1)。

虚血発症で血行再建術後に MRI 検査を施行した 13 名中 5 名が MRI 検査前に出血を経験していた。そのうち 3 名(60%)に MB が認められたが、遅発性出血を生じなかった残りの 8 名においては 2 例(25%)に MB が認められた。出血発症の 8 名においては、術後検査を行った 3 名中 1 名に、術前検査を行った 4 名中 2 名に MB が検出された(表 1)。

MB の個数は 1 個が 6 名、2 個が 3 名、3 個以上が 2 名であり、局在は主に脳室周囲の深部白質に認められた(表 3)。

MB は抗血小板剤治療下にある 11 名中 5 名(45%)に、過去に使用していた 8 名中 4 名(50%)に、使用歴のない 6 名中 3 例(50%)に検出され各群に検出率の有意な差は認めなかった。

### 健常被験者における MB との潜在率比較

3 テスラ MRI により 34 名の健常被験者のうち 1 名(2.9%)に MB が認められ、もう 1 名に無症候性海綿状血管腫と考えられる T2\*画像低信号病変が認められた。モヤモヤ病患者は健常人と比較して有意に高頻度に MB が潜在していた( $p=0.0005$ ) (表 2)。

### 3 テスラと 1.5 テスラ装置の検出率の比較

モヤモヤ病における MB は 3 テスラ MRI 装置では 44%に、1.5 テスラ装置では 28%に検出された。画質は明らかに 3 テスラ MRI 画像の方が鮮明であったが本研究においては装置間に検出率に有意差は認めなかった(表 2)。

表2 モヤモヤ病と健常者、MRI装置間のMB潜在率比較

	患者数 (人)	平均年齢 (歳)	男女比	MB検出 数(人)	MB潜在 率(%)
モヤモヤ病患者 3テスラMRI	25	41 ± 15	5 : 20	11	44
モヤモヤ病患者 1.5テスラMRI	25	41 ± 15	5 : 20	7	28
健常被験者 3テスラMRI	34	33 ± 12	7 : 27	1	2.9

## D 考察

MB は脳内出血患者の 51-80%<sup>9, 13</sup>、脳梗塞患者の 20-36%<sup>6, 11</sup>、アルツハイマー病患者の 32%<sup>3</sup> に認められるのに対し、健常者では 6.4-9.8% に認められるのみである<sup>12, 14</sup>。そのため MB は出血性脳血管症や脳血管脆弱性の指標と考えられている<sup>1, 7</sup>。本研究ではモヤモヤ病患者の 44% に 3 テスラ MRI で MB が認められ、健常者(2.9%) に比して有意に高率であった<sup>8</sup>。有意差はなかったが 1.5 テスラ MRI での検出率は 28% と低下し、石川らの報告では 14.8% と更に低く報告された<sup>5</sup>。対象とした症例群により検出率は変換する可能性はあるが、モヤモヤ病における MB 評価には 3 テスラ MRI が有利であると考えられた。

モヤモヤ病における MB は虚血発症患者にも出血発症患者にも同頻度で存在していた。剖検例を用いた病理学的検討において、モヤモヤ病患者の脳血管は弾性板の破綻を伴った拡張血管と壁肥厚を認める血管、動脈瘤形成を伴った血管が同一患者に認められると報告されている<sup>16</sup>。虚血発症者にも遅発性出血が認められることから、今回の結果はモヤモヤ病患者においては虚血素因と出血素因が同時に潜在することを示唆していると考えられる。

脳出血や脳梗塞患者においては MB が主に皮質・皮質下ないしは基底殻に局在するのに対して<sup>6, 13</sup>、モヤモヤ病では脳室周囲に比較的高頻度に局在していた<sup>8</sup>。モヤモヤ病の出血は脳室内出血が多く、脳室および脳室周囲を還流する

血管への血行力学的負荷の関与が報告されているが<sup>4</sup>、本研究の結果はこれらの報告と合致する。

MB と抗血小板剤の服用については脳出血の既往のあるアスピリン服用者に MB が高頻度に存在したと報告されている<sup>15</sup>。我々の施設では虚血発症のモヤモヤ病に対し、血行再建術後 3-6 ヶ月の抗血小板剤使用を行っているため 25 名中 19 名が抗血小板治療中ないしは過去の服薬歴があった。本研究では MB の潜在と抗血小板治療の相関は示されなかったが症例数が少なく今後さらに検討の余地がある。

血行再建術と MB の関係については血行再建術を行った患者の 38% に MB が検出されたのに対し手術を行っていない患者では 56% に検出された。しかし MB がいつ生じたか不明であるため血行再建術が MB に与える影響については不明である。

MB は脳梗塞後の脳出血や局所血栓溶解療法後の脳出血の危険因子であることが報告されている。Fan らは 121 名の急性期脳梗塞患者において MB が検出された 43 名中 4 名(9.8%) でその後 27 ヶ月の追跡中脳出血を認めたと報告している<sup>1</sup>。本研究では、虚血発症のモヤモヤ病患者で血行再建術後に遅発性出血を来した患者の 60% に MB を認めたのに対し、遅発性出血のない患者の潜在率が 25% であった。このことから MB が虚血型モヤモヤ病に対する血行再建術後の遅発性出血の危険因子である可能性が示唆される。

今回の研究対象には出血型モヤモヤ病患者で再出血を示した症例は含まれていない。そのため MB と再出血との関係は評価できなかった。現在出血型成人モヤモヤ病に対する血行再建術の再出血予防効果を検証するため Japan Adult Moyamoya Trial (JAM) が進行中である<sup>10</sup>。本研究に MB の評価を組み合わせることによってこの問題は解決されるかもしれない。

いずれにせよ今回の研究は症例数が少ない