

[研究参加施設]

平成 19 年 1 月現在の研究参加施設は以下の 23 施設である。

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大学付属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋第二赤十字病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部付属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部付属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院

D. 考察

もやもや病は日本で多く報告されてきたが、出血発症例に対するバイパス手術の再出血予防効果を科学的に立証した研究は国際的にもなく、本研究によりその「治療指針を明らかにすることは学術的に有意義であると共に社会的責務である。

これまでの登録数は当初の試算（年間 30 人）を下回っているものの、症例登録は順調に進行している。現在までに 12 例の primary end point 到達が確認され、観察期間を加味した年間出血率は前述の如く非手術群のほうが手術群よりも高い傾向にある。今後統計学的有意差が証明されるか否かが注目される。

今後も地域ごとの症例集約促進を目的に、各

種学会における本研究の紹介や協力依頼書の送付を繰り返し行っていく。また同時に前述の 3 つの副次的研究についても出来るだけ多くの登録を呼びかけ、成人出血発症型もやもや病に対する悉皆性の高い情報蓄積を目指す

E. 結論

平成 19 年 1 月現在、JAM trial に 72 症例（手術群 38 例、非手術群 34 例）の登録が行われ、手術群 4 例、非手術群 8 例が primary end point に達した。現時点での到達率は手術群 3.3%/年、非手術群 9.6%/年である。登録事業開始 5 年後にあたる平成 18 年 1 月に目標症例数の再設定が行われた。また JAM(supplement)に 3 症例、non-randomized data base に 26 例が登録され、研究全体は順調に進行している。

F. 文献

2006 年度発表論文

宮本 享、高橋 淳. 出血型もやもや病：脳神経外科学大系 15 p225-229, 中山書店, 東京, 2006 年

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2006 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

慶應義塾大学 神経内科
大木 宏一，星野 晴彦，鈴木 則宏
東京歯科大学 市川総合病院 内科
野川 茂
水戸赤十字病院 神経内科
山口 啓二

研究要旨

2003 年度～2006 年度の本症全国調査の集計結果をまとめた。MRA における血管評価の経時的変化では、非手術群において血管の重症度が増加する傾向が認められた。また虚血発症型モヤモヤ病における中枢神経系イベント発生前の内科的治療(抗血小板薬・脳循環改善薬)の使用状況を検討したが、内科的治療選択群の方が非選択群よりイベントの発生が多い傾向があり、前年度の報告と同様の結果であった。しかしいずれも後ろ向き研究であり、今後前向き研究を含めた詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

本研究班ではモヤモヤ病の疫学、病態・治療、予後などを明らかにするために、毎年、全国調査を行ってきた。今回は新規データベースを用いての症例登録を開始した 2003 年度から、2006 年度までの全国調査結果を集計するとともに、昨年度から行っている内科的治療の使用状況と中枢神経系イベント発生に関する調査を、さらに検討を加え報告する。

B. 研究方法

1. データベース集計

本年度も班員ならびに協力施設に対してモヤモヤ病症例の新規登録とフォローアップ調

査を依頼した。この結果を当施設で集計し、2003 年度から 2005 年度までのデータベースと統合し、解析を行った。新規登録症例についてはそのままデータを追加し、更新のあったデータについては当該症例の既存登録データに上書きする形で集計を行った。

2. 虚血型モヤモヤ病における内科的治療の使用状況と中枢神経系イベントの調査

本研究班では昨年度、2004～2005 年度集計分のデータベースを用い、虚血型モヤモヤ病における内科的治療の使用状況を調査した。しかしデータベースを用いた解析では内科的治療の期間が不明であり、中枢神経系イベントが発生したために内科的治療を開始した症例では、曝露と結果を逆に解釈してしまうことがある。本年度はこの点を解決するために、データデー

スとは別の独自のアンケート調査を班員ならびに協力施設に対して行った。

アンケート内容としては、症例を下記の4群にわけ、それぞれにおいて指定した期間(矢印以下に記載)の内科的治療(抗血小板薬あるいは脳循環改善薬)の有無を調査した。

①手術例で、手術前に中枢神経系イベントが発生したもの→中枢神経系イベント発症前までの内科的治療

②手術例で、手術前に中枢神経系イベントが発生しなかったもの→手術前までの内科的治療

③非手術例で、中枢神経系イベントが発生したもの→中枢神経系イベント発症前までの内科的治療

④非手術例で、中枢神経系イベントが発生しなかったもの→最終診察日までの内科的治療

なお血行再建術を施行されたものを手術例とし、脳梗塞、TIA、脳出血を中枢神経系イベントとした。また手術後に中枢神経系イベントが発生したものは対象としなかった。

C. 研究結果

1. データベース集計結果

2003年から2006年度までの総登録症例数は962例、その内モヤモヤ病確診785例、モヤモヤ病疑診60例、類モヤモヤ病62例であった。性別では男性322例、女性637例で男女比は1:1.98であった。

また、本年度の調査期間である2005年11月以降に最終診察がありフォローアップが可能であった症例は、本年度新規追加症例と合わせ384例であり、全症例の4割程度であった。

2. 初発年齢・初回発作病型

初発年齢は、5歳頃を中心とする高いピークと、20歳代後半を中心とする低いピークを認め、2峰性の分布を示した(図1)。

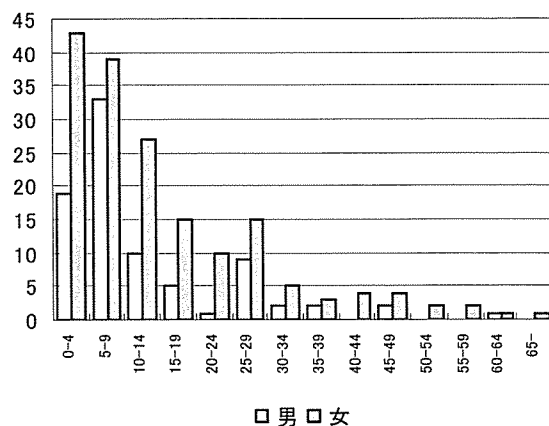


図1 初発年齢

初回発作病型では、TIAや脳梗塞等の虚血症状が61%を占め、出血型、頭痛、てんかんの順に続き、昨年度とほぼ同様の傾向であった(表1)。

表1 初回発作病型

初発病型	症例数
TIA	353例 (37%)
頻回TIA	63例 (7%)
脳梗塞	165例 (17%)
脳出血	186例 (19%)
頭痛	57例 (6%)
てんかん	29例 (3%)
無症状	32例 (3%)
その他	13例 (1%)
不詳	64例 (7%)

初回発作病型別にみた初発年齢の比較では、出血発症の症例のみ20歳代後半に1峰性のピークが認められるのに対し、他の初回発作病型では2峰性のピークを認め、これも従来の報告と同様であった(図2)。

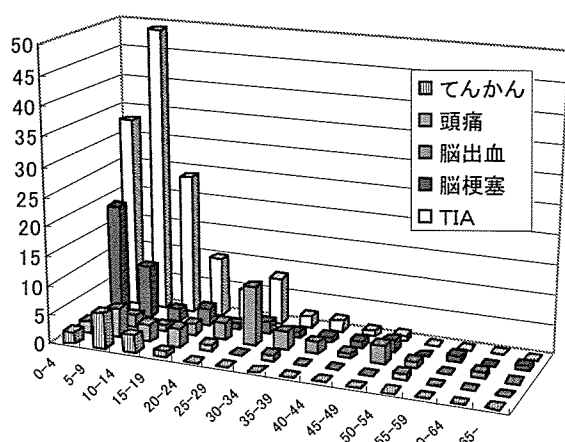


図2 初回発作病型別の初発年齢

3. 施行検査の検討

初回検査時及びフォローアップ時に行われている検査の検討を行った。血管評価では初回検査時には血管造影を施行された症例が多く、MRA のみの症例は 92 例であった。一方フォローアップ検査では侵襲の少ない MRA が多く行われている傾向が認められた。また脳血流検査は比較的多くの症例で行われているのに対し、知能検査施行例は 79 例のみであり全体の 1 割未満であった(表 2)。

表 2 施行検査の比較(全 962 例中)

	初回検査	フォローアップ検査
血管評価		
血管造影+MRA	300 例	129 例
血管造影のみ	395 例	91 例
MRA のみ	92 例	341 例
脳血流検査	588 例	350 例
知能検査		79 例
Wechsler テスト		38 例
WAIS-R		20 例
その他		21 例

次にフォローアップ時まで比較的多くの症例で行われている MRA を用いて、初回検査時とフォローアップ時の血管評価の比較を行った。初回検査時では手術群、非手術群の間で分布に有意な偏りは認めず($p=0.37$)、第 3 期評価が最多であった(図 3)。一方、フォローアップ時の MRA(図 4)は、手術群、非手術群とも初回時に比べ第 4 期・第 5 期の症例が増加しており、経時変化とともに血管評価上の重症度は有意に増していた(手術群： $p=0.01$ 、非手術群： $p<0.001$)。またフォローアップ時での手術群・非手術群の比較では、手術群よりも非手術群において有意に血管評価上の重症度が高かった($p<0.001$)。(統計学的手法は全て Mann-Whitney Test を使用。左右の和を用いて算出を行った。)

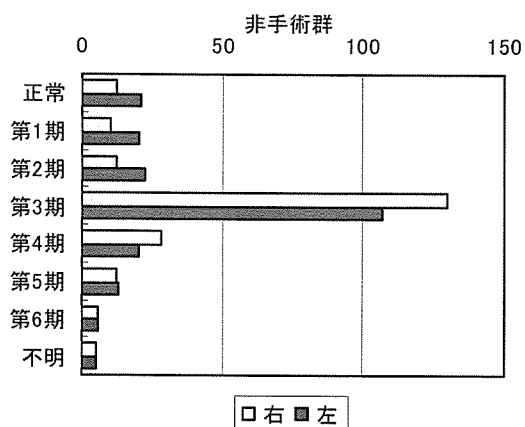
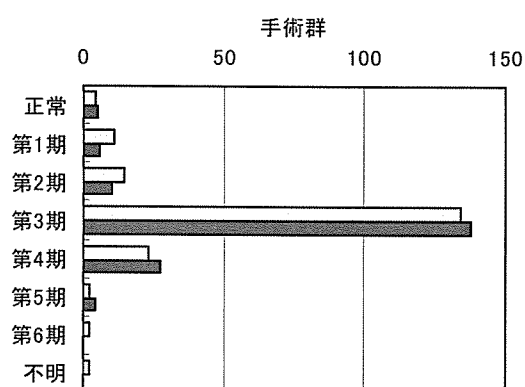


図3 初回 MRA での血管評価

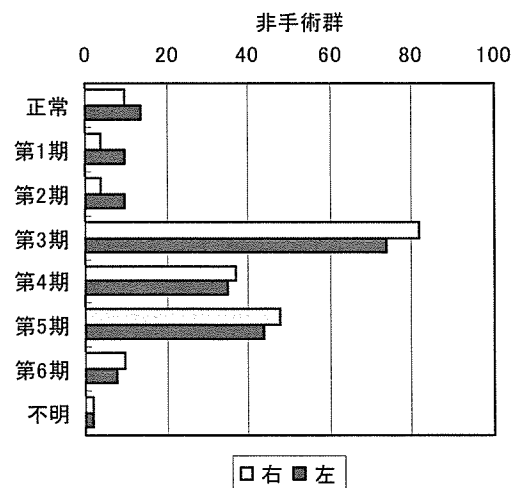
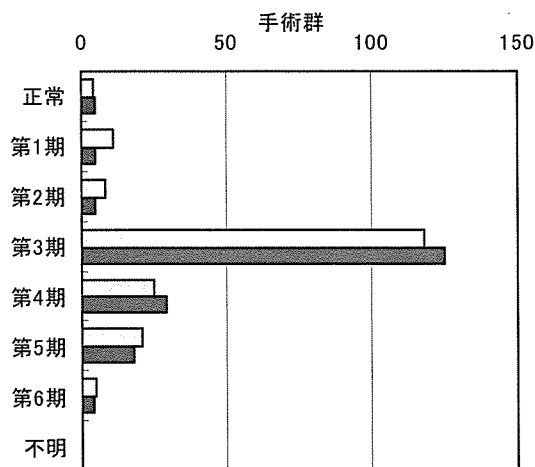


図4 フォローアップMRAでの血管評価

4. 治療法の検討

a) 初回発作症状別治療法の選択

初回発作症状の違いによる治療方法の差異を検討した。内科的治療の有無によらず外科的治療が選択されたものは全て外科的治療群として記載した。表3に選択された治療法の‘のべ数’及び各病型内での割合を示した。

TIA や脳梗塞等の虚血発症型では外科的治療が多く選択されているのに対し、他の病型では外科的、内科的治療双方ともまんべんなく選択されていた。

b) データベースを用いた虚血型モヤモヤ病における内科的治療の使用状況と中枢神経系イベントの調査

昨年と同様の手法で、データベースから虚血型モヤモヤ病における内科的治療(抗血小板薬)使用の有無と中枢神経系イベント発生を検討した。手術群 408 例のうち抗血小板薬投与群は 186 例、非投与群は 222 例、非手術群 193 例のうち抗血小板薬投与群は 49 例、非投与群は 144 例であった。各治療群における中枢神経系イベント(虚血症状または脳出血)の割合を図5に示す。手術群、非手術群ともに、抗血小板薬投与群のほうが、経過中に中枢神経系イベントをきたした症例の比率が高い傾向がみられ、昨年の報告と同様の結果であった。

表3 初回発作症状別治療法の選択

初発病型	症例数	外科的治療あり		外科的治療なし				
		直接吻合	間接吻合	抗血小板薬	血管拡張剤	抗痙攣剤	その他	なし
TIA	353	184 (52%)	157 (44%)	28 (8%)	6 (2%)	9 (3%)	9 (3%)	46 (13%)
TIA 頻発	63	45 (71%)	37 (59%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)
脳梗塞	165	78 (47%)	77 (47%)	19 (12%)	1 (1%)	7 (4%)	8 (5%)	16 (10%)
脳出血	186	59 (31%)	41 (22%)	6 (3%)	11 (6%)	26 (14%)	12 (6%)	50 (3%)
頭痛	57	20 (35%)	21 (37%)	9 (16%)	0 (0%)	2 (4%)	7 (12%)	10 (18%)
てんかん	29	12 (41%)	9 (31%)	4 (14%)	0 (0%)	7 (24%)	1 (3%)	4 (14%)
無症状	32	6 (19%)	5 (16%)	5 (16%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)	18 (56%)

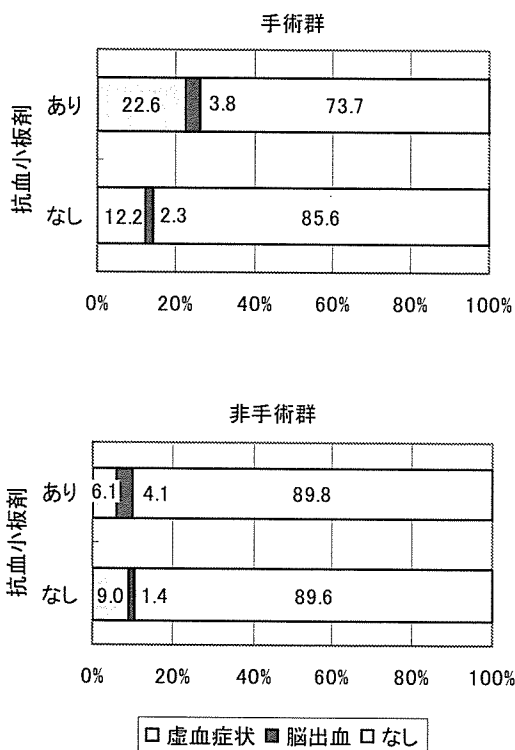


図5 抗血小板薬の有無による中枢神経系イベント発生割合

c) アンケートによる虚血型モヤモヤ病における中枢神経系イベント発生前の内科的治療の使用状況調査

前述のアンケート方式により、イベント発生前の内科的治療の有無による検討を行った。今回は手術群であっても手術前の内科的治療の有無を調査しており、外科的治療の影響は排除できるため手術群、非手術群を合わせて解析した。有効回答数は39例(全て虚血発症型)、治療の内容と中枢神経系イベントの発生状況を表4、図6に示す(図6においては抗血小板薬及び脳循環改善薬を合わせて内科的治療とした)。治療とイベント発生の時間的關係をはっきりさせたこの調査方式においても、内科的治療選択群において中枢神経系イベントの発生が多い傾向が認められ、データベースからの解析と同様の結果となった。

表4 中枢神経系イベント発生前の内科的治療

内科的治療	症例数	中枢神経系イベント		
		虚血症状	脳出血	なし
抗血小板薬	9	2	0	7
脳循環改善薬	3	0	1	2
上記2剤併用	5	1	0	4
なし	22	3	1	18

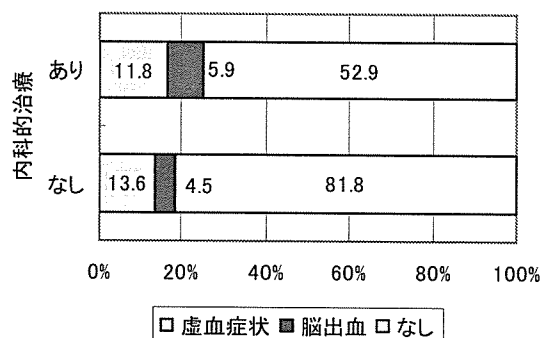


図6 中枢神経系イベント発生前の内科的治療

D. 考察

2003年度～本年度までに962症例がデータベースに登録されたが、本年度も診察が可能であった症例は384例であり、全ての症例のfollow upは困難な状況であると考えられる。

初発年齢・初回発作病型に関しては従来の報告と同様に、5歳頃と20歳代後半に2峰性の初発年齢のピークを認め、初回発作病型としては虚血発症が最多であった。

MRAでの経時的な評価では、非手術例において血管評価上の重症度が増加していたが、手術療法を選択時における症例の偏りがあるため、今回の結果のみで手術の有用性を判断するには注意が必要である。一方非手術群におけるMRAの経時的変化はモヤモヤ病の血管発達の自然史を表している可能性もあり、今後内科的

治療の有無も含めた治療法の差異による解析も必要である。また神経学的症状や知能検査等の他の項目における評価との相関も検討すべきと考えられる。

虚血型モヤモヤ病における内科的治療の使用状況と中枢神経系イベントの調査では、昨年度、抗血小板薬投与群のほうが中枢神経系イベントの発生が多い傾向にあることを報告した。しかしデータベースからの情報では内科的治療の期間が不明であり、内科的治療とイベント発生との間の時間的關係が不明である。本年度はこれを改善するために、中枢神経系イベント発生前の内科的治療の使用状況に関するアンケート調査を独自に行ったが、この調査においても内科的治療群においてイベント発生率が高い傾向が認められた。しかし本年度のアンケート調査も後ろ向き研究であることに違いはなく、背景因子が各治療群間で異なっており、中枢神経系イベントの生じやすい症例に内服治療が選択された可能性が否定できない。内科的治療の有効性を議論するためには、今後前向き研究を含めた詳細な検討が必要である。

E. 結論

本データベースはその症例数と情報量から世界的にも貴重なものであると言えるが、1年毎の cross-sectional な調査での後ろ向き研究であるため経時的变化が把握しにくく、また全ての症例のフォローアップも難しい状況である。本研究で得られた知見に対しては上記のことを踏まえた解釈が必要であり、研究精度を高めるための変更を適宜行っていく必要がある。

F. 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.

- 3) 山口啓二, 高尾昌樹, 高橋一司, 野川茂, 橋本信夫, 鈴木則宏. 虚血発症型モヤモヤ病に対する内科的治療に関する検討. 神経治療学 23:251, 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

お忙しい中、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。

北海道大学	脳神経外科
札幌医科大学	脳神経外科
中村記念病院	脳神経外科
東北大学	脳神経外科
広南病院	脳神経外科
福島県立医科大学	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
千葉労災病院	脳神経外科
東京歯科大学市川総合病院	内科
東京女子医科大学	小児科
聖マリアンナ医大	脳神経外科
北里大学	脳神経外科
静岡市立静岡病院	脳神経外科
岐阜大学	脳神経外科
県立総合医療センター	脳神経外科
岐阜市民病院	脳神経外科
羽島市民病院	脳神経外科
高山赤十字病院	脳神経外科
名古屋市立大学	脳神経外科
犬山中央病院	脳神経外科
京都大学	脳神経外科
大阪大学	内科

大阪労災病院	脳神経外科
国立循環器病センター	脳神経外科
岡山大学	脳神経外科
国立病院九州医療センター	脳血管内科
長崎大学	脳神経外科

もやもや病の頭痛について —頭痛型と無症状型の比較—

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
大木 宏一，星野 晴彦，鈴木 則宏

研究要旨

“頭痛型”の臨床的特徴を“無症状型”と比較することにより、頭痛型の病態を明らかにすることを目的とした。本研究班データベースに登録された653例を対象とし、以下の項目に関し検討した。頭痛型、無症状型はそれぞれ7.3%、4.3%を占め、いずれも女性に多かった。無症状型では頭痛型に比し、家族内発症および合併症を有する頻度が高かった。頭痛型では31%に重度の頭痛を認めたのに対し、無症状型では15%に軽度の頭痛を認めるのみであった。MRIあるいはMRA施行率では、頭痛型および無症状型で差がみられなかった。脳血管写像分類では、頭痛型は第3期に集中していたのに対し、無症状型は第3期と第4期を中心に分布しており、より病期が進行していた。無症状型では再発率が7.7%であったのに対し、頭痛型では28.9%と高く、虚血型の再発が多かった。内科的治療では、頭痛型では抗血小板薬、抗けいれん薬が、無症状型では抗血小板薬が多く用いられていた。頭痛型は無症状型に比し再発率が高く、“代償されていない虚血”が存在する可能性があり、それを考慮した治療が必要である。

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り、平成15年度に改訂された本研究班のデータベース(DB)では、“頭痛型”という病型が新たに加えられた¹⁻³⁾。

本研究では、新しいDBから追加された“頭

痛型”の臨床的特徴を、従来の“無症状型”と比較することにより、頭痛型の病態を明らかにし、さらにはそれに基づき適切な治療法を検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は本年度本研究班DBに登録された653例である。その内訳は、確診例546例、疑い例51例、類もやもや病⁴⁾40例である。男女比は201:439=1:2.18で女性が68.6%を占め

た。これらの症例の初発病型の内訳は、梗塞型 118 例、TIA 型 229 例、TIA 頻発型（月 2 回以上の発作）44 例、出血型 116 例、てんかん型 20 例、頭痛型 45 例、無症状型 26 例で、頭痛型、無症状型は、それぞれ 7.3%、4.3%を占め、てんかん型より多かった（図 1）。今回は、このうち主に頭痛型と無症状型に関し、比較検討を行った。

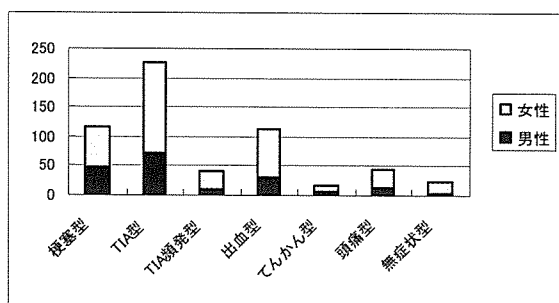


図 1. 各初発病型の累積数

C. 研究結果

1. 男女比

各初発病型における男女比は図 2 の通りである。全体の男女比は女性 68.6%であったが、頭痛型、無症状型の女性比率は、それぞれ 72.1%、80.0%と女性に多い傾向があった。

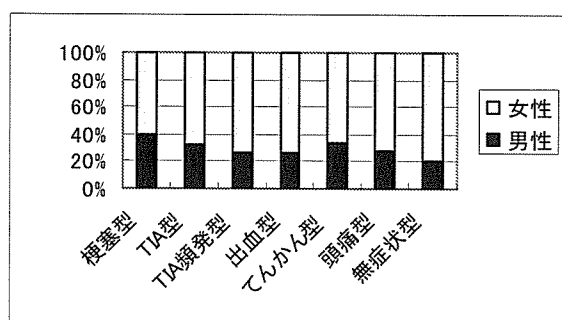


図 2. 各初発病型における男女比

2. 家系内発症と合併症

家族内発症および合併症を有する頻度は、頭痛型より無症状型の方が高かった（図 3）。

3. 各病型における頭痛の頻度および重症度

頭痛型ではほぼ全例に頭痛を認め、31%は

重度であった。頭痛型以外では、出血型でその約 70%に頭痛を認め、約 50%では重度であった。無症状型でも、15%に頭痛を認めたが、この頻度は他の虚血型と同等であった。

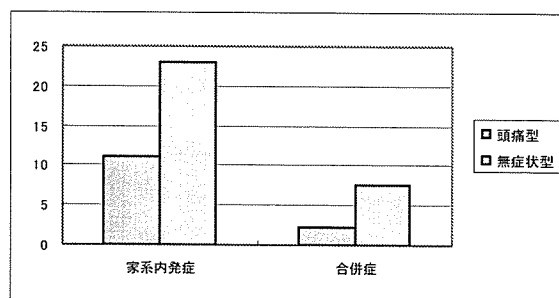


図 3. 頭痛型と無症状型における家系内発症と合併症

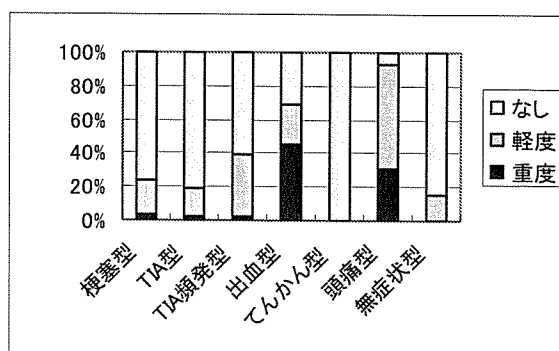


図 4. 各病型における頭痛の頻度および重症度

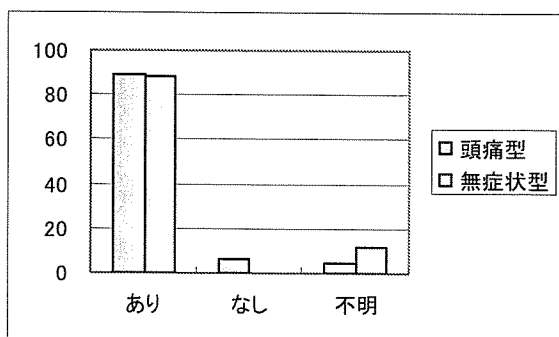


図 5. 頭痛型と無症状型における MRI 施行の有無

4. MRI・MRA 施行率

MRI あるいは MRA 施行率では、頭痛型および無症状型で差がみられなかった（図 5、6）。

5. 初回登録時の脳血管写像6期相分類

脳血管写像分類では、頭痛型は第3期に集中していたが、無症状型は第3期と第4期にまたがっており、より後期のステージに移行した病態と考えられた(図7)。

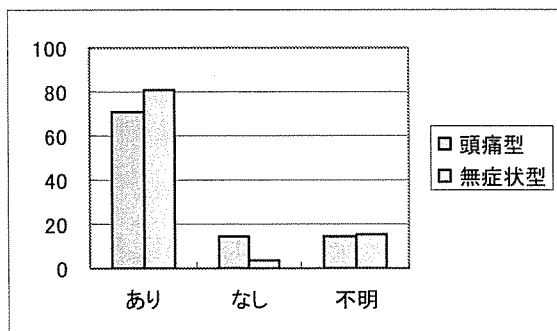


図6. 頭痛型と無症状型におけるMRA施行の有無

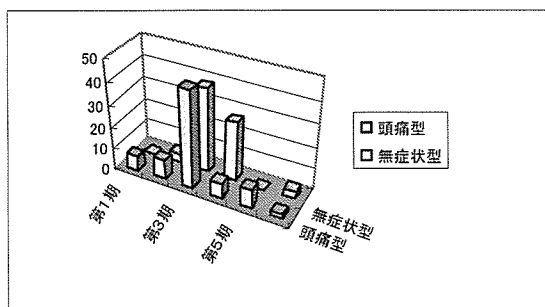


図7. 頭痛型と無症状型における脳血管写像6期相分類

6. 再発作病型

無症状型では再発が7.7%(TIA型, 出血型1例ずつ)と少なかったのに対し、頭痛型では28.9%と再発率が高く、頭痛型を除けば虚血型の再発が多かった(図8)。

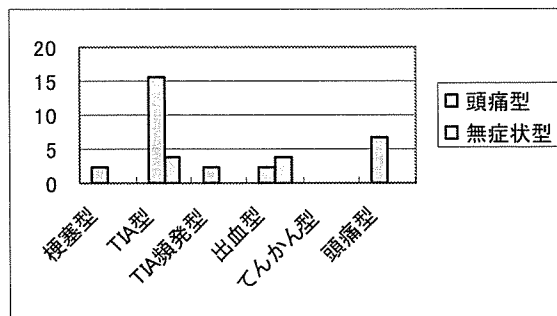


図8. 頭痛型と無症状型における再発作病型

7. 内科的治療

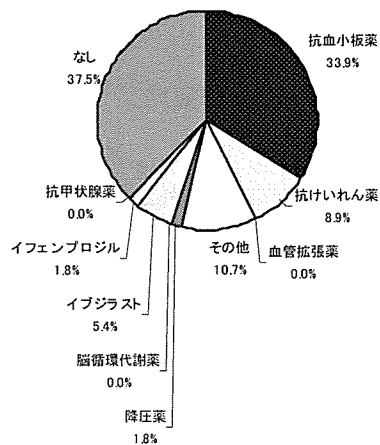


図9. 頭痛型の治療

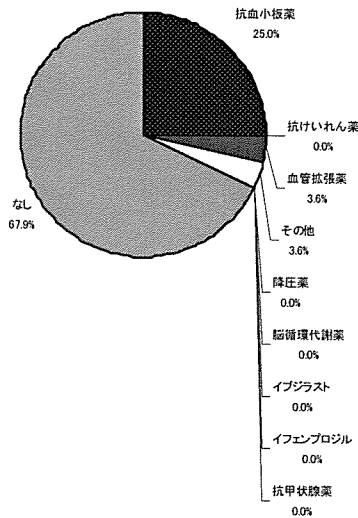


図 10. 無症状型の治療

全体の 69.2%, 頭痛型の 53.3%, 無症状型の 26.9%で何らかの内科的治療が行われており, 頭痛型では抗血小板薬, 抗けいれん薬が(図 9), 無症状型では抗血小板薬が多く用いられていた(図 10). しかし, 頭痛型でどのような抗血小板薬あるいは抗けいれん薬が用いられているのかは不明であった. また, 脳循環代謝改善薬のうち, イブジラストが 5.4%に, イフェンプロジルが 1.8%に用いられていた.

D. 考察

1. 頻度および男女比

今回の調査でも, 頭痛型および無症状型のもやもや病全体に占める割合はそれぞれ 7.3%, 4.3%であり, いずれも重要な臨床病型であることは間違いない. また, 頭痛型においても, 無症状型においても, 医療機関を受診し頭脳 MRI を施行する機会は少ないと考えられるため, この数字は一般市民を対象とする悉皆調査

を行えば, さらに高くなる可能性がある. しかし, 現時点では正確な頻度は不明である.

また, 今回の調査では, いずれの病型も他の病型に比し, 女性に多かった. このことは, 女性の方が, 本疾患の虚血イベントに対し耐性であることを示している可能性があるが, 今後の検討が必要である.

2. 診断誘因

これらの病型は, 血管造影が施行される以前に, スクリーニングとして行われた MRI・MRA で診断されている可能性が高いが, 両病型で MRI の施行割合には差がみられなかった. 一方, 無症状型では, 家族内に本疾患の患者がいたり, 報告のある合併症を有する割合が, 頭痛型を含む他の病型に比し高かった. 従って, 無症状型では, 家族内発症や合併症を契機に発見されることが多いと考えられる.

3. 病期および再発病型

脳血管写像 6 期相分類では, 頭痛型は第 3 期に集中していたのに対し, 無症状型は第 3 期と第 4 期を中心に分布していた. このことは, 頭痛型はまだ虚血が完全に側副血管により代償されていない“もやもや血管増生期”に当たるのに対し, 無症状型はある程度虚血が側副血行路より代償された“もやもや血管消退期”に移行しつつある病態と考えられた.

また, 再発病型を検討してみると, 頭痛型は虚血型での再発が多いのに対し, 無症状型は年齢, 病態を反映して, 虚血型と出血型の再発が 1 例ずつであった. 従って, 頭痛型は無症状型に比し, 脳血管写像分類, 発症年齢などが虚血型に類似しており, 虚血型の再発が多いといえる.

4. 治療

最近の研究では, 頭痛は脳梗塞の危険因子のひとつと考えられつつあるが, 頭痛型で虚血型

の再発が多いことは、治療を考える上で重要である。今回の調査では、頭痛型の治療に関し、抗血小板薬、抗けいれん薬、イブジラストなどが多く使用されていたが、抗血小板薬、抗けいれん薬の具体的な内容およびその効果は不明であり、今後再調査をする必要がある。

一方、無症状型では 25%で抗血小板薬が使用されていたが、病期、年齢および再発病型を考えると出血を来す可能性もあり、その妥当性に関しては、今後検討を要する。

E. 結論

頭痛型と無症状型では、発症年齢、脳血管写像分類、再発頻度およびその病型に違いがみられ、頭痛型の背景には“代償されていない虚血”が存在する可能性があり、それを考慮した治療が必要である。

頭痛型、無症状型の患者にどのような内科的（あるいは外科的）治療を行うべきかに関しては、今後の検討を要する。

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 —. 厚生科学研究

費補助金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 (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.

- 2) 野川 茂, 山口啓二, 高尾昌樹, 高橋一司, 鈴木則宏: もやもや病の 1 症状としての頭痛の重要性. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ウイリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成 17 年度総合研究報告書: 19-22, 2006.
- 3) Nogawa S, Takao M, Dembo T, Suzuki N, Fukuuchi Y: Clinical importance of headache as a symptom of moyamoya disease. The XIIth International Congress of Headache Society. Kyoto, 10.9-10.12, 2005.
- 4) Sasaki T, Nogawa S, Amano T: Co-morbidity of moyamoya disease with Graves' disease. report of three cases and a review of the literature. Intern Med. 45: 649-53, 2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病における不完全脳梗塞 —¹²³I-Iomazenil SPECT による解析と意義—

中村記念病院 脳神経外科部長
中川原 譲二

研究要旨

もやもや病では血行力学的脳虚血 Stage2 と判定される脳表領域だけでなく、Stage0~1 と判定される領域においても、¹²³I-IMZ SPECT の Z-score 画像解析により、不完全脳梗塞の存在が観察された。記憶障害、注意障害、遂行機能障害などのいわゆる高次脳機能障害を有する症例では、血行力学的脳虚血の程度が軽度であっても前頭葉円蓋部および内側部に不完全脳梗塞の存在が観察され、高次脳機能障害の客観的な評価に際して有用と考えられる。

A. 研究目的

脳虚血による神経細胞障害は、脳虚血の程度とその持続時間によって決まるが、神経細胞の選択的脱落（不完全脳梗塞¹⁾は急性期の再灌流によって救済される ischemic penumbra 領域だけでなく慢性期の misery perfusion 領域でも見られる²⁾。一方、もやもや病のように脳血行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。皮質神経細胞の選択的脱落（不完全脳梗塞）は神経脱落症候に加えて、記憶障害、注意障害、遂行機能障害などのいわゆる高次脳機能障害³⁾をもたらす可能性があり、その画像診断はもやもや病患者の高次脳機能障害の病態を明らかにすることにとどまらず、器質性精神障害として障害認定する際の根拠ともなり

うることから、社会福祉行政上も極めて重要と考えられる。

そこで、もやもや病における血行力学的脳虚血の程度と不完全脳梗塞との関係を明らかにするために、脳血流 SPECT 検査による血行力学的脳虚血の重症度評価に加えて、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する ¹²³I-Iomazenil(IMZ) SPECT を行い、統計画像解析手技を用いて両者の関係を検討した。

B. 研究方法

成人もやもや病 10 症例を対象として、脳血行再建術の術前あるいは術後に Dual table ARG (DTARG)⁴⁾法を用いて安静時および acetazolamide 負荷時 ¹²³I-IMP SPECT の定量画像を得た後、皮質領域の血行力学的脳虚血の

重症度を segmental extraction estimation (SEE) 解析⁵⁾により定位定量的に画像化した。本法では 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)⁶⁾の標準脳をプラットフォームとして血行力学的脳虚血の重症度が定位定量的に画像化された。また、同領域における不完全脳梗塞を評価するために ¹²³I-IMZ SPECT を施行し、投与 3 時間後の SPECT 画像を統計画像解析法である 3D-SSP 解析を用いて、Z-score (標準偏差の倍数) 画像により皮質神経細胞の脱落を定位定性的に画像化した。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、皮質神経細胞が有意に低下している領域を 8 方向の脳表面画像として定量的に描出した。このうち MRI にて皮質梗塞の見られない領域の有意な神経細胞の脱落領域を不完全脳梗塞と定義した。

(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 ¹²³I-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

もやもや病では、¹²³I-IMZ SPECT の Z-score 画像解析により、全ての症例において不完全脳梗塞と診断される領域が観察された。不完全脳梗塞と診断された領域のサイズは様々であり、¹²³I-IMP SPECT(DTARG 法)の SEE 解析において血行力学的脳虚血 Stage2 と判定される脳表面領域だけでなく、血行力学的脳虚血 Stage0~1 と判定される領域においても、その存在が観察された (図 1、2、3)。

記憶障害、注意障害、遂行機能障害などのい

わゆる高次脳機能障害を有する症例では、前頭葉の円蓋部および内側部に不完全脳梗塞領域の存在が観察された。同領域の血行力学的脳虚血の重症度についても、その程度は Stage 0~Stage 2 と様々であった (図 2、3)。

皮質下脳出血例では、出血部位の白質繊維の損傷を原因とする皮質神経細胞の選択的脱落 (undercutting による退行性変性) が見られた。

D. 考察

中枢性 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。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『不完全脳梗塞』⁷⁾として報告されている。IMZ-SPECT の 3D-SSP による定位定性的画像解析は、全脳表面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) を用いて定量的に評価することが可能であり、大脳皮質における脳虚血が主要な病態であるもやもや病では極めて有用な画像診断法と考えられた。

もやもや病の IMZ SPECT Z-score 解析の結果、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 stage0~1 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、もやもや病における不完全脳梗塞が、血行力学的脳虚血の重症度に依存するばかりでなく、長期にわたる血行力学的脳虚血の時間的な総和にも依存して生じることを示唆している。

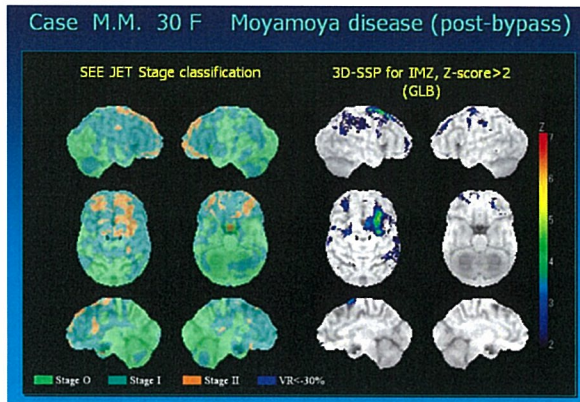
もやもや病における高次脳機能障害については、身体障害の認定に関わる運動機能障害や

言語機能障害に比べてこれまでのところ十分な臨床的検討が行われていないが、該当する症例は少なくないと思われる。2001-2005年に行われた厚労省の高次脳機能障害支援モデル事業³⁾では、高次脳機能障害と判定された424例の原因疾患を分類すると、17%が脳血管障害であり、1.2%がもやもや病であったと報告されている。脳血管障害などが原因となる記憶障害、注意障害、遂行機能障害などのいわゆる高次脳機能障害は器質性精神障害として障害認定の対象となるが、現在のところCTやMRIなどによる脳の解剖学的損傷所見が器質的障害の参考所見とされている。しかしながら、『不完全脳梗塞』についてはCTやMRIでは十分に捉えられず、神経細胞の脱落の程度を客観的示標によって評価する機能的画像診断法が必要となる。今回、高次脳機能障害を有するもやもや病症例において、血行力学的脳虚血の程度が軽度であっても¹²³I-IMZ SPECTにより前頭葉円蓋部および内側部に不完全脳梗塞の存在が観察されたが、これらの所見は、高次脳機能障害の判定に際して、器質的障害の客観的参考所見として注目される。

E. 結論

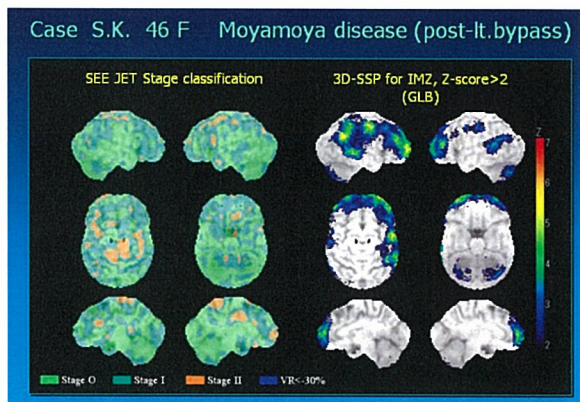
もやもや病では、長期にわたる血行力学的脳虚血により不完全脳梗塞が生じることが確認された。もやもや病における不完全脳梗塞の画像診断は、血行再建術の予後判定にとどまらず高次脳機能障害の客観的な評価に際して有用と考えられる。

図 1



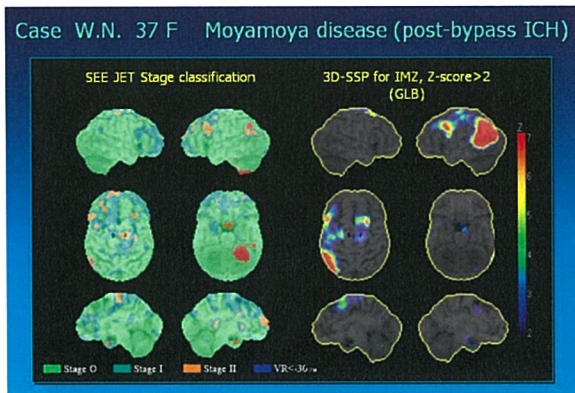
30歳女性、もやもや病。両側血行再建術後の¹²³I-IMZ SPECT (SEE解析：左)と¹²³I-IMZ SPECT(3D-SSP解析：右)高次脳機能障害なし。右前頭葉円蓋部に¹²³I-IMP SPECTにて血行力学的脳虚血 Stage 2、¹²³I-IMZ SPECTにて不完全脳梗塞と評価される領域が見られるが、前頭葉内側には不完全脳梗塞は見られない。

図 2



46歳女性、もやもや病 左側血行再建術後の¹²³I-IMP SPECT(SEE解析：左)と¹²³I-IMZ SPECT(3D-SSP解析：右)高次脳機能障害あり。両側前頭葉極部領域の円蓋部および内側部に¹²³I-IMP SPECTでは血行力学的脳虚血 Stage 1と評価され、¹²³I-IMZ SPECTでは不完全脳梗塞と評価される領域が広範囲に見られる。

図 3



37歳女性、もやもや病 両側血行再建術後16年後に左視床出血を発症し、その2ヵ月後の¹²³I-IMP SPECT(SEE解析:左)と¹²³I-IMZ SPECT(3D-SSP解析:右)。高次脳機能障害あり。左大脳には陳旧性脳梗塞に伴う神経細胞の脱落が見られる。また、右前頭葉の円蓋部および内側部に¹²³I-IMP SPECTでは血行力学的脳虚血 Stage 0と評価され、¹²³I-IMZ SPECTでは不完全脳梗塞と診断される領域が見られる。

F. 文献

- 1) Nakagawara J, Sperling B, and Lassen NA: Incomplete brain infarction may be quantitated with iomazenil. *Stroke* 28: 124-132, 1997
- 2) 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¹²³I-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

- 3) 高次脳機能障害ハンドブック 診断・評価から自立支援まで 編集: 中島 八十一/寺島 彰 医学書院 2006
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 36: 1238-1248,1995

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

家族性モヤモヤ病の遺伝解析

京都大学大学院医学研究科・環境衛生学分野
小泉 昭夫

研究要旨

我々は、モヤモヤ病の遺伝的素因を解明するため、3世代にわたり家族集積性のある15家系のご家族のご協力を得て、遺伝解析を行なった。3世代にわたり発症のある場合には、優性遺伝形式を仮定することが妥当であり、その仮定に基づきパラメトリック解析を行なった。22の常染色体およびX染色体の解析の結果、17番染色体長腕にLOD Score 8.07と強い連鎖領域を認めた。15家系中1家系では負の値を示したが、その他の家系では、予測される最大のLOD Scoreを示した。以上から、常染色体優性遺伝形式で伝わるモヤモヤ病においては17q25-terに原因遺伝子があると考えられる。

A. 研究目的

モヤモヤ病の症例のうち、大よそ10%に家族集積性が認められ、同胞における発症の強さを示す λ_s は40と高く、単一遺伝性疾患を示唆する。現在に至るまで、全ゲノム解析研究が2つ報告されており、連鎖領域として3p24.2-26 (Ikeda et al., 1999)および8q23 (Sakurai et al., 2004)が報告されている。また一つの染色体に限った探索では、17q25 (Yamuchi et al., 2000)が報告されている。これら先行研究の結果が一致しない理由として、疾病の病態の異質性および座位異質性があるものと考えられる。そこで、我々は、こうした遺伝解析上のノイズとなる要因を除くため、3世代にわたりモヤモヤ病の家族集積性のある家系に絞り、遺伝解析を行なった。

B. 研究方法

3世代にわたりモヤモヤ病の家族集積性のあ

る家系を、邦文論文を中心に過去20年にわたり文献検索し、報告者の在籍した病院への問い合わせを行なった。また同時に京都大学の関連病院へも問い合わせを行なった。連絡のとれた家系について研究への協力を依頼した。協力の承諾が得られた家系の参加者にはMRIを行い、モヤモヤ病のスクリーニングを行なった。また、最終的に3世代に発症が確認された家系について、連鎖解析を行なった。まず、大よそ10cMの解像度で行い、ついでFine mappingにより1cMの解像度で連鎖領域を絞り込んだ。

C. 研究結果

15家系で合計84名の参加があり、60名の参加者は既にモヤモヤ病の診断の確定があった。残りの24名の方については未診断であり、診断確定のためMRIを受けていただいた。MRIを受けていただいた6名の方にモヤモヤ病あるいは内頸動脈の終末部に高度の狭窄を

見出した。遺伝解析を行なったところ、4q28に LOD score 2.86 の領域と、17q25に LOD score 7.35 の領域を認めた。広く認められている LOD score 3.6 を連鎖の判断基準と考え、17q25 について、1 cM の精度で Fine mapping を行なった。その結果、LOD Score は、8.07 まで上昇し、ハプロ解析の結果 17S1806, 17S784 に乗り換えを認め、物理地図で 74.9Mbp-79Mbp の候補領域が見出された。本領域は、Yamauchi et al. (2000) のテロメア側に存在し、近接しているがわずかにずれている。

なし。

D. 考察

以上から、家族性のモヤモヤ病のうち常染色体優性遺伝形式によるモヤモヤ病は、17q25-ter に連鎖領域があり、この領域に原因遺伝子が存在する。この領域には約90の遺伝子が在し、機能と発現の臓器特異性から原因遺伝子を絞り込みたい。

E. 結論

常染色体優性遺伝形式のモヤモヤ病では、連鎖領域として 17q25-ter に存在する。

F. 文献

Mineharu Y, Takenaka K, Yamakawa H, Inoue K, Ikeda H, Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Inheritance pattern of familial moyamoya disease: autosomal dominant mode and genomic imprinting. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77(9): 1025-9.

G. 知的財産権の出願・登録状況

類もやもや病の脳循環動態

大阪大学大学院医学系研究科内科学・脳卒中センター・医学系研究科講師
北川 一夫

研究要旨

基礎疾患による脳主幹動脈狭窄、閉塞に伴って発生するもやもや血管と脳循環動態の関連を検討した。脳血管造影検査、O-15PET 検査を施行した 21 例中、もやもや血管の観察された 7 例では他の 14 例に比し、中大脳動脈領域全域で脳血液容量が、大脳皮質領域では脳酸素摂取率が有意に高値を示した。類もやもや病におけるもやもや血管は脳血行不全状態を反映している。

A. 研究目的

動脈硬化など基礎疾患による脳動脈狭窄、閉塞が存在する場合、基底核領域にもやもや血管を観察する場合がある。もやもや血管は脳虚血に伴い代償的に発生すると考えられるが、類もやもや病での解析は十分ではない。本研究ではもやもや血管と脳循環動態との関連を検討した。

B. 研究方法

脳 MRI 検査で頭蓋内内頸、中大脳動脈に基礎疾患に基づく狭窄性病変が疑われ、脳血管造影、O-15 ガス持続吸入法 PET を施行した 21 例（20 例は動脈硬化、1 例は血管炎）を対象とした。脳血管造影では主幹動脈病変の有無に加え、脳基底核部でのもやもや血管を観察した。O-15 ガス持続吸入法 PET では、脳血流量、脳血液量、酸素消費量、酸素摂取率を基底核、基

底核レベル、放線冠レベル大脳皮質で算出し、もやもや血管有り、無しの両群で比較した。

C. 研究結果

もやもや血管有り群(n=7)ではなし群 (n=14) に比し、中大脳動脈全域で脳血液容量が増加していた(5.03 vs. 3.79 ml/100g)。また脳酸素摂取率は基底核では両群間に差を認めなかったが、大脳皮質ではもやもや血管有り群で有意な上昇を認めた(54.8 vs. 45.9%)。

D. 考察

動脈硬化を基盤として発生するもやもや血管と脳血行不全状態との関連は、もやもや病での検討と同様であり、もやもや血管は脳主幹動脈閉塞に伴う普遍的な代償機転と考えられる。

E. 結論