

め、再建術のあり・なし群の間に疾患重症度の差異がはじめから存在している可能性が十分考えられる。従って、再建術自体が血行動態や血管評価の変化にどう影響するかについては、本検討からは言及できないと思われる。

E. 結論

2003年度から、2007年度までに集計した全国調査データベースの結果から280症例・535血管において、初回検査時とフォローアップ時の2回のMRA検査の比較を行なうことができた。そのうち95血管(17.8%)においてMRA上の血管評価所見の悪化を認めた。

血管所見の悪化を認める症例において、再発作は有意に多かったが、最終診察時のADLとの相関は認めなかった。また血管重症度の変化と性別、発症年齢、初回発作病型の間にも相関は認めなかった。

血管重症度の変化は、予後予測因子として一定の有用性はあるが、同時にそれ以外のさまざまな因子を複合的に検討する必要があると考えられた。

F. 文献

1. Houkin, K., et al., Novel magnetic resonance angiography stage grading for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis*, 2005. 20(5): p. 347-54.
2. ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班, 平成6年度研究報告書. 1995: p. 137.

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

もやもや病における頭痛 —頭痛学会会員へのアンケート調査 第1報—

東京歯科大学市川総合病院 内科 准教授
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

本研究班データベースでは頭痛型は7.3%を占め、本疾患における重要な臨床徴候と考えられる。しかし、その臨床特徴、発症機序、治療法に関しては、ほとんど明らかにされていない。そこで今回、日本頭痛学会会員1530名にアンケートを送付し、その実態を調査した。医師106名（平均卒後年数：21.4±8.0年、1カ月に診察する平均頭痛患者数：116.1±230.8人）が、計229例の「頭痛を訴えるもやもや病患者」を報告した。これらをもとに試算すると、頭痛患者10万人当たりのもやもや病患者数は8.9人と推計された。このうち性別が明らかな174例について検討すると、男女比は3.05で従来の報告より女性に多かった。また、平均年齢は33.0±17.3歳で、後期の虚血型の発症のピークに相当した。今後、さらに頭痛の部位、性質、発症機序、有効な治療法に関して検討を進める予定である。

A. 研究目的

従来、もやもや病患者における“頭痛”はあまり注目されず、本研究班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もやもや病患者が多く報告されるようになり、平成15年度に改訂された本研究班のデータベース(DB)より“頭痛型”という病型が新たに加えられた¹⁻³⁾。平成18年度までに本研究班のデータベースに登録された653例を対象とした検討では、頭痛型は全体の7.3%を占める。頭痛は一般健常人でも認められるため看過されてきた可能性が高く、本疾患の有病率は従来の報告より高い可能性が指摘されている。

しかし、一般頭痛患者のなかに、どの程度本疾患患者が含まれているのか、単なる偶然の合併なのか、本疾患に特徴的な頭痛が存在するのかが不明である。また、頭痛が本疾患の特徴であるとする、その発症機序は何か、有効な治療法が存在するのかなどを検討する必要がある。

そこで本年度は、頭痛患者を多く診療している日本頭痛学会会員全員にアンケートを送付し、「頭痛を訴える本疾患患者」がどれくらいいるのか、国際頭痛分類のどのタイプに最も近いのか、症状の特徴（部位、性質）、有効な治療法に関して質問した。これらを明らかにすることは、頭痛を訴えるもやもや病患者のQOLを改善し、治療ガイドライン作成に寄与するばか

りでなく、本疾患の病態および機序の解明にもつながる可能性があると考えた。

B. 研究方法

対象は日常多くの頭痛患者を診療している日本頭痛学会会員 1,530 名である。頭痛学会の協力を得て、会員全員にアンケートを送付し、以下の項目に関して回答してもらった。また、任意で専門科も記載してもらった。

本年度はこのうち、Q1-4 に関して解析した。

Q1. 卒後年数をお答えください。

また、頭痛患者を 1 か月に何人ご診察されていますか？

Q2. これまでに、「頭痛を訴える“もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）”患者」をご診察された経験はお有りですか？

Q2 が Yes の場合：

Q3. 頭痛を訴える“もやもや病”患者をこれまで何人診察されましたか？

Q4. もし年齢、性別がお分かりになれば、お答えください

Q5. あえて国際頭痛分類に従って分類を行うと、どのタイプに該当しますか（複数回答可）

ア. 前兆のある片頭痛, イ. 前兆のない片頭痛, ウ. 緊張型頭痛, エ. 群発頭痛, オ. 三叉神経痛, カ. その他, 具体的に, キ. いずれともいえない

Q6. 頭痛の部位は（複数回答可）？

ア. 眼窩部, イ. 前頭部, ウ. こめかみ, 側頭部, エ. 頭頂部, オ. 後頭部, カ. その他, 具体的に

Q7. 頭痛の性質は（複数回答可）？

ア. 拍動痛, イ. しめつけ（圧迫）感, ウ. 頭重感, エ. えぐられる様な激しい痛み, オ. その他, 具体的に

Q8. 有効な治療法があれば、お答えください（複数回答可）

ア. 消炎鎮痛薬（NSAIDs）, イ. エルゴタミン製剤, ウ. トリプタン製剤, エ. カルバマゼピン, オ. バルプロ酸, カ. Ca 拮抗薬, キ. β 遮断剤, ク. 筋弛緩薬, ケ. 外科的血行再建術, コ. その他, 具体的に

C. 研究結果

1. 回答者のプロフィール

1530 名の会員のうち、580 名より回答を得た（回答率 37.9%）。このうち、Q2 で Yes と答えた回答者は 111 名、No と答えた回答者は 468 名、無回答が 1 名であった。今回の「頭痛を訴えるもやもや病患者」に関するアンケートの趣旨は、出血による頭痛ではないため、出血例における頭痛を報告した 2 名と Q3 に記載がなかった 3 名を除く 106 名の回答について解析した。

106 名の医師の専門科の内訳は、脳神経外科 50 名（47.2%）、神経内科 35 名（33.0%）、不明 16 名（15.1%）の他、内科、小児科、麻酔科が各 2 名（1.9%）、歯科、救急科、漢方が各 1 名（0.9%）であった。

平均卒後年数は 21.4 ± 8.0 (SD) 年、1 か月に診察する頭痛患者は平均 116.1 ± 230.8 人であった。研修期間を 4 年間としてこれを除外し、その後 1 月に診察する頭痛患者数が同じであると仮定すると、これらの医師が研修期間以降に診察した総頭痛患者数は 257 万人と概算された。

2. 頭痛を訴えるもやもや病患者のプロフィール

106 名の医師が報告した「頭痛を訴えるもやもや病患者」の総数は 229 例で、最も多い医師では 15 例であった。

229 例の頭痛を訴えるもやもや病患者のうち、性別が判明しており特定された患者は 174 例であった。このうち男性は 43 名、女性は 131 名で、男女比は 3.05 であった。また、年齢が判明している患者の平均年齢は 33.0 ± 17.3 歳で

あった。

D. 考察

1. 頭痛患者全体に占めるもやもや病患者の割合

106名の回答者の多くは、脳外科医と神経内科医で、このうち毎月多くの頭痛患者を診察している医師は、頭痛クリニックなどを標榜する勤務医、開業医であった。その他の回答者は、頭痛患者を診察する機会のある関連各科の医師であった。いずれも頭痛診療に熟練している専門医で、正確な情報が提供されたと考えた。

これらの医師は計229例の「頭痛を訴えるもやもや病患者」を経験したが、これまでに診察した総頭痛患者数は257万人と概算されるため、頭痛患者10万人当たりのもやもや病患者数は8.9人と推計される。この試算には多くの仮定を含んでいるが、一般人口10万人当たりの本疾患の有病率は3.16と報告されており⁴⁾、この頻度は妥当であるように思われる。

2. 頭痛を訴えるもやもや病患者のプロフィール

性別が記載され個人が特定された患者174例の男女比は3.05で、従来⁴⁾あるいは最近⁵⁾報告された本疾患の男女比1:1.8よりも女性に多い傾向があった。これは一般に頭痛が女性に多いことと関連があるように思われる。

また、年齢が判明している患者の平均年齢は33.0±17.3歳であった。この年齢は後期の虚血型の発症のピークに相当し、頭痛の背景に虚血状態が何らかの影響を及ぼしていることを示唆するものである。

E. 結語

今回の頭痛学会会員へのアンケート調査により、多くの専門医が頭痛を呈するもやもや病

患者を経験していることが明らかになった。頭痛自体が若年女性に多いことから、このなかには偶然の合併も存在すると思われるが、本疾患の病態と関係づけて考えている医師が多い。今後、このアンケートの結果をさらに調査し、頭痛の部位、性質、発症機序、有効な治療法などに関して検討してゆく予定である。

最後に、アンケートにご協力頂きました日本頭痛学会会員の皆様、理事長の坂井文彦先生に深謝致します。

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 —. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィ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 ウィ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年度総括研究報告書: 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) 野川 茂: Willis 動脈輪閉塞症(もやもや病). 講義録神経学. 鈴木則宏, 荒木信夫・編. メディカルレビュー社, 大阪, 2007, p.p. 200-203.
- 5) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M, et al:

Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan. Stroke 2008; 39: 42-47.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病における『高次脳機能障害』の診断 —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

記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害が認められ、MRIなどで器質的病変が確認されない成人もやもや病において、長期の血行力学的脳虚血が原因と思われる前頭葉の皮質神経細胞脱落（不完全脳梗塞）が¹²³I-IMZ SPECT 統計画像により確認された。¹²³I-IMZ SPECT は、もやもや病の『高次脳機能障害』（行政的）の診断に有用と考えられる。

A. 研究目的

高次脳機能障害支援事業（2001～2005年度：厚労省）に基づき、脳血管障害を含む脳損傷による記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害を『高次脳機能障害』（行政的）、これにより生活に困難をきたす者を『高次脳機能障害者』と呼び、精神障害者保険福祉手帳の対象としての診断基準が示された¹⁾（表1）。しかし、この診断基準には、MRI、CT、脳波などの検査により原因と考えられる脳の器質的病変が確認されることが要件とされ、もやもや病などでしばしば見られる脳の器質的病変の存在を明らかに出来ない『高次脳機能障害』（行政的）の診断が問題となる。そこで、神経心理学的検査にて、行政的診断基準により『高次脳機能障害』と診断される成人もやもや病患者を対象として、皮質神経細胞のマーカである¹²³I-Iomazenil (IMZ) SPECT

を用いて『高次脳機能障害』（行政的）に相応する虚血性の皮質神経細胞脱落の局在診断を試みた。

B. 研究方法

成人もやもや病 12 症例を対象として、¹²³I-IMZ SPECT を施行し、皮質神経細胞密度の相対分布を表す投与後 3 時間画像に対して、すでに統計画像解析法として確立している 3D-SSP (Z-score) 画像解析法²⁾を用いて、虚血性脳皮質神経損傷を定位定性的に画像化した。MRI 上脳梗塞の見られない皮質領域でかつ Z-score > 2(S.D.) の低下を示すピクセルの集合領域を、脳皮質神経細胞の脱落を伴う脳損傷領域（器質的病変）と定義した。また、同時に脳血流トレーサーである¹²³I-Iodoamphetamine (IMP)を用いた Dual table ARG 法³⁾による安静時脳血流量および

acetazolamide 負荷脳血流量を測定し、SEE-JET 解析⁴⁾により血行力学的脳虚血の重症度⁵⁾を定位定量的に画像化し、¹²³I-IMZ SPECT の 3D-SSP (Z-score) 画像と対比した。

神経心理学的検査については、WAIS-III (Wechsler 成人知能検査)、記憶検査：WMS-R (Wechsler 式記憶検査)、前頭葉機能検査として、(1) Trail Making Test Part A, Part B, (2) Verbal Fluency Test、(3) 浜松式かなひろいテスト、などを施行した。

C. 研究結果

成人もやもや病 12 症例中 3 症例において、記憶検査である WMS-R (Wechsler 式記憶検査)や前頭葉機能検査である浜松式かなひろいテストなどを用いた神経心理学的評価により、行政的診断基準を満たす『高次脳機能障害』と判定された (図 1a、2a)。また、これらの症例では、MRI では異常所見が捉えられなかった前頭葉の内側あるいは外側に、¹²³I-IMZ SPECT の 3D-SSP 解析によって、脳皮質神経細胞の脱落を伴う脳損傷領域が認められた。

一方、SEE-JET 解析により、これらの領域における血行力学的脳虚血の重症度は、Stage0-1 と判定された (図 1b、2b)。また、同領域の安静時 ¹²³I-IMP SPECT に対する 3D-SSP 解析では Z-score > 2(S.D.) の有意な脳血流の低下は見られなかった。

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し、中枢性 BZR に特異的に結合する ¹²³I-IMZ を用いた SPECT によって画像化される。脳虚血症例では、脳梗塞が回避された

皮質領域における皮質神経細胞の脱落については『不完全脳梗塞』⁶⁾として報告されている。

もやもや病の ¹²³I-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 と判定される領域ではなく stage0~1 と判定される領域内に認められ、皮質神経細胞の脱落と重症度との関連は必ずしも明確ではなかった。特に、前頭葉の内側・外側に認められる脳皮質神経細胞の脱落は、もやもや病の前方循環における軽度ではあるが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可能性を示唆するものである。

成人もやもや病における行政的診断基準を満たす『高次脳機能障害』については、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¹⁾では、行政的な判定基準により『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、社会的行動障害などからなる『高次脳機能障害』は行政的に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診断根拠とされている。

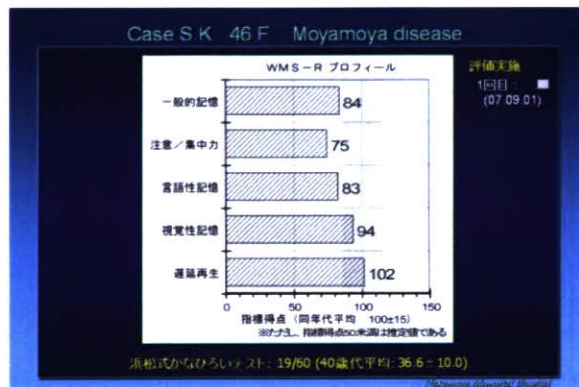
今回、行政的診断基準により『高次脳機能障害』と判定されたもやもや病症例において、血行力学的脳虚血の程度が軽度であっても ¹²³I-IMZ SPECT により前頭葉円蓋部および内側部に不完全脳梗塞の存在が観察されたが、これらの所見は、行政的診断基準による『高次脳機能障害』の判定に際して、器質的障害の客観的検査所見として注目される。

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皮質神経細胞脱落（不完全脳梗塞）が生じることが確認されており、¹²³I-IMZ SPECTによる前頭葉の皮質神経細胞脱落の画像化は、MRI などにより脳の器質的病変が確認されない『高次脳機能障害』（行政的）の診断や精神障害者福祉保健手帳の交付の際の根拠となる画像診断法として今後検証される必要がある。

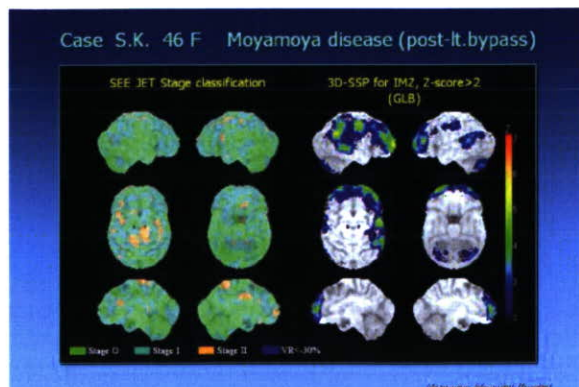
図表の説明

図 1 a. 46 歳女性、もやもや病 左側脳血管再建術後の高次脳機能検査



WMS-R のプロフィールでは、一般的記憶、注意/集中力、言語性記憶のスコアが低下していた。浜松式かなひろいテストでは、19/60 (40 歳代平均: 36.6±10.0) と低下していた。

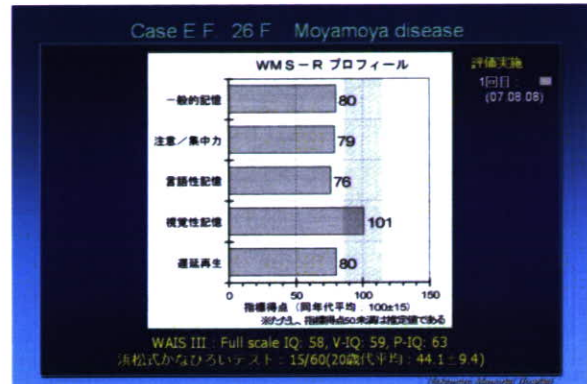
図 1b. 46 歳女性、もやもや病 左側脳血管再建術後の ¹²³I-IMP SPECT(SEE 解析: 左) と ¹²³I-IMZ SPECT(3D-SSP 解析: 右)



¹²³I-IMP SPECT では血行力学的脳虚

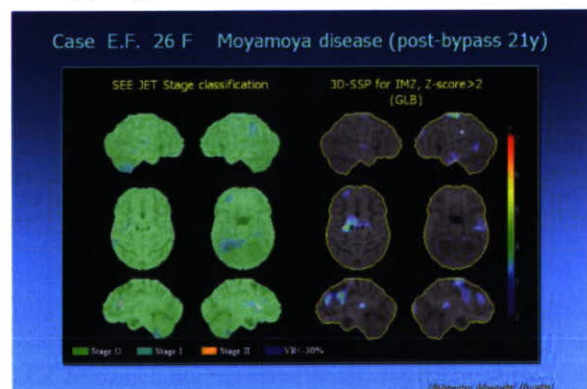
血 Stage 1 と評価される両側前頭葉極部領域の円蓋部および内側部に、¹²³I-IMZ SPECTでは不完全脳梗塞と評価される領域が広範囲に見られた。

図 1a. 26 歳女性、もやもや病 5 歳時に両側脳血管再建術後の高次脳機能検査



WMS-R のプロフィールでは、一般的記憶、注意/集中力、言語性記憶、遅延再生のスコアが低下していた。WAIS III では Full scale IQ: 58, V-IQ: 59, P-IQ: 63 であった。浜松式かなひろいテストでは、15/60(20 歳代平均: 44.1±9.4) と低下していた。

図 1b. 26 歳女性、もやもや病 5 歳時に両側脳血管再建術後の ¹²³I-IMP SPECT(SEE 解析: 左) と ¹²³I-IMZ SPECT(3D-SSP 解析: 右)



¹²³I-IMP SPECT では血行力学的脳虚血 Stage 0 と評価される両側前頭葉の内側部に、¹²³I-IMZ SPECT では不完全脳梗塞と評価される領域が見られた。

表 高次脳機能障害診断基準（行政的）（文献

1より)

高次脳機能障害診断基準 (行政的)

「高次脳機能障害」という用語は、学術用語としては、脳損傷に起因する認知障害全般を指し、この中にはいわゆる健忘症としての失語・失行・失認のほか記憶障害、注意障害、実行機能障害、社会的行動障害などが含まれる。

一方、平成13年度に開始された高次脳機能障害支援モデル事業において集積された脳損傷者のデータを調査に分析した結果、記憶障害、注意障害、実行機能障害、社会的行動障害などの認知障害を主たる要因として、日常生活及び社会生活への適応に困難を有する一群が存在し、これらについては診断、リハビリテーション、生活支援等の手法が確立しておらず早急な対応が必要ことが明らかとなった。そこでこれらの者への支援対策を推進する観点から、行政的に、この一群が示す認知障害を「高次脳機能障害」と呼び、この障害を有する者を「高次脳機能障害者」と呼ぶことが適当である。その診断基準を以下に提案する。

診断基準

I. 主要症状等

1. 脳の器質的病変の病因となる事故による発症や発症の事実が確認されている。
2. 現在、日常生活または社会生活に制約があり、その主たる原因が記憶障害、注意障害、実行機能障害、社会的行動障害などの認知障害である。

II. 検査所見

MR、CT、脳波などにより認知障害の原因と考えられる脳の器質的病変の存在が確認されているか、あるいは診断書により脳の器質的病変が存在したと確認できる。

III. 除外項目

1. 脳の器質的病変に基づく認知障害のうち、身体障害として認定可能である症状を有するが上記主要症状(1-2)を欠く者は除外する。
2. 診断にあたり、発症または発症以前から有する症状と検査所見は除外する。
3. 先天性疾患、同発症における脳損傷、発達障害、進行性疾患を原因とする者は除外する。

IV. 診断

1. 1～Ⅲをすべて満たした場合に高次脳機能障害と診断する。
2. 高次脳機能障害の診断は脳の器質的病変の病因となった外傷や発症の急性期症状を顧した後にあて行われる。
3. 神経心理学的検査の所見を参考にすることができる。

なお、診断基準の1とⅢを満たす一方で、Ⅱの検査所見で脳の器質的病変の存在を明らかにできない事例については、慎重な評価により高次脳機能障害者として診断されることがあり得る。また、この診断基準については、今後の医学・医療の発展を踏まえ、適時、見直しを行うことが適当である。

F. 文献

- 1) 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
- 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) Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose ¹²³I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* 33: 1126-1135, 2006.
- 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) 中川原譲二: SPECT と PET. 山口武典ら編, 脳卒中学 *The Frontiers of Strokeology*. 東京, 医学書院, 1998, pp. 139-154.
- 6) 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

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、17q25.3にLOD Score 8.07と強い連鎖領域を認めた。さらに2家系を追加し、連鎖解析を行ったところ、D17S1806(7473322)-BAHCC1(76987561)に絞り込まれた。この領域には約30の遺伝子が存在する。

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、全ゲノム解析研究は、2つが報告されており、連鎖領域は3p24.2-26 (Ikeda et al.1999)および8q23 (Sakurai et al.2004)である。また一つの染色体に限った探索では、17q25 (Yamauchi 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、遺伝解析を行なってきた。昨年度には17q25-terに候補領域を見出したが、本年度はさらに家系を追加し、領域を絞り込んだ。

B. 研究方法

先年に引き続き、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、北海道および兵庫県で集中的にモヤモヤ病のスクリーニングを行なった。見出された、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1cMの解像度で連鎖領域を絞り込んだ。

C. 研究結果

29家系で合計、178名の参加を得た。このうち、74名の参加者は既にモヤモヤ病の診断の確定があった。これらの家系を用いて連鎖解析を行った。家系収集の過程で、内頸動脈終末部の狭窄から片側モヤモヤ病に進展した家系を認めため、狭義のモヤモヤ病の診断基準と広義のモヤモヤ病（内頸動脈の閉塞病変が存在し、モ

ヤモヤ血管および両側性は必ずしも必須ではない) の2つの診断基準で発症者を定義した。狭義の定義では、17q25 の D17S1806(7473322)-BAHCC1 (76987561)に LOD score 6.57 の連鎖をみとめた。また、広義の基準でも同一領域に 8.07 の領域を認めた。以上の結果から、物理地図で 74.7Mbp-77Mbp の候補領域が見出された。この領域にはおおよそ 30 の遺伝子が存在している。

D. 考察

以上から、家系の追加により、家族性のモヤモヤ病の責任遺伝子座は、17q25 の D17S1806(7473322)-BAHCC1 (76987561)に絞り込まれ、この領域に原因遺伝子が存在する。この領域には約 30 の遺伝子が存在し、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。また、本年度の検討により、同一連鎖領域に狭義および広義のモヤモヤ病の形質が連鎖したことから、これら形質は同一遺伝的要因を持つ一連の連続した臨床像である可能性が示唆された。

E. 結論

常染色体優性遺伝形式の狭義および広義のモヤモヤ病では、連鎖領域として 17q25 D17S1806(7473322)-BAHCC1 (76987561)に存在する。

F. 文献

Mineharu, Y; Liu, W; Inoue, K, Matsuura N. Inoue S, Takenaka, K, Ikeda, H, Houkin, K, Takagi, Y, Kikuta K, Nozaki, K, Hashimoto, N, Koizumi, K. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome

17q25.3. Neurology In press

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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神経内科学・准教授

北川 一夫

研究要旨

動脈硬化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発達程度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、もやもや血管の観察された7例では、もやもや血管の発達程度と中大脳動脈領域での脳酸素摂取率が有意な関連性を示した。類もやもや病におけるもやもや血管発達程度は脳血行不全状態と密接な関連を有している。

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、動脈硬化に基づく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の発達程度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、中大脳動脈に動脈硬化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、脳血管造影でもやもや様血管の観察された7例を対象とした。脳血管造影正面像で、脳基底核部でのもやもや様血管発達程度を、もやもや血管 index=(頭蓋底部からもやもや様血管上端までの距離/頭蓋底部—頭蓋頂部までの距離)として評価した。PET では、酸素摂取率を基底核レベル、放線冠レベル大脳皮質で算出し、もやも

や血管 index と OEF との関連性を検討した。

C. 研究結果

もやもや血管 index は、中大脳動脈皮質 OEF と $r>0.99$, $p<0.01$ の密接な関連性を示した。

D. 考察

動脈硬化を基盤として発生するもやもや血管の発達程度の経時的な変化、脳循環動態推移との関連性を検討することは、類もやもや病におけるもやもや様血管の意義を理解する上で重要と考えられる。

E. 結論

動脈硬化を基礎疾患として発生する類もやもや病でのもやもや血管発達程度は、脳血行動態不全状態と密接な関連を有していた。

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）
永田泉、林健太郎

研究要旨

全国の脳神経外科，神経内科，小児科施設を対象にした1次調査に引き続き，片側もやもや病および類もやもや病について2次調査を施行し，その病態の特徴について検討した．2次調査では片側もやもや病203例，類もやもや病108例の情報が得られた．また，自験例とこれまでの報告を参考に類もやもや病の診断・治療指針を作成した．類もやもや病では原疾患は先天性のものから後天性のものまで様々であり，複雑な病態を呈した．脳虚血がみられる症例においては血行再建術が有効であり，予後は原疾患の影響を受けた．

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，診断基準および治療指針を作成することを目的とした．

B. 研究方法

1次調査で片側もやもや病および類もやもや病を診療していた241施設を対象に症状，画像所見，治療，経過について2次調査を施行した．さらに，類もやもや病の自験例とこれまでの報告例を検討し，類もやもや病の診断・治療指針を作成した．類もやもや病は基礎疾患に合併して内頸動脈終末部付近に閉塞性病変がみられ，異常血管網を伴うものと定義した．

C. 研究結果

2次調査は114施設より回答があり，回答率は47.3%であった．片側もやもや病203例，類もやもや病108例について情報が得られた．類もやもや病自験例9例の原疾患は狭頭症，小人症，

Recklinghausen病，Proteus症候群，脳腫瘍／放射線照射，動脈硬化，甲状腺機能亢進症がみられた．症状は原疾患による症状と脳血管障害による症状がみられ，複雑な病態を呈した．治療では脳虚血がみられる症例においては血行再建術が有効であった．類もやもや病の予後は原疾患の影響を受けた．

D. 考察

片側もやもや病の検討では画像上，もやもや血管は少ない傾向がみられ，片側例では確診例と同じ因子によるものと別の原因によるものが混在していると考えられた．脳虚血を呈していれば血行再建術は有効であった．類もやもや病では，その定義があいまいであり，混乱を生じていたため，冒頭に定義を示した．類もやもや病の原疾患は先天性のものから後天性のものまで様々で，多彩な症状を来した．放射線照射例では外頸動脈よりの側副血行が発達しており，疾患により特徴がみられた．治療は脳虚血を来している症例に対しては血行再建術が有効であったが，予後は基礎疾患の影響を受けた．

E. 結論

もやもや病患者実態調査を施行した。片側もやもや病および類もやもや病の病態を検討し、類もやもや病の診断・治療指針を作成した。

F. 文献

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
黒田 敏、中山若樹

研究要旨

平成 19 年度は、これまで 4 年間にわたって実施してきた、無症候性もやもや病の全国調査の結果をもとに、国際誌に新たなエビデンスを呈示した。さらに、これらのデータをもとに、本研究班で新たに作成したもやもや病のガイドラインの中に無症候性もやもや病の治療指針を盛り込んだ。

A. 研究目的

無症候性もやもや病に関する多施設調査によりエビデンスの構築し、無症候性もやもや病の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 15～18 年度に実施した全国調査の臨床情報を解析して、本学会議で新たに上梓したもやもや病の診断・治療ガイドラインの中で、無症候性もやもや病の治療指針を呈示した。

C. 研究結果

本研究班で得られた研究成果をもとに、もやもや病の診断・治療ガイドラインの中で、無症候性もやもや病の治療指針を呈示した。以下に、その全文を示す。

『近年、非侵襲的画像診断法の進歩と普及によって、発症以前にもやもや病と診断される症例が増加している。最近、本研究班が実施した追跡調査では、加齢に伴って病期が進行していること、脳梗塞、脳循環障害を有していた症例

はそれぞれ 20%、40%と少なからず潜在的な脳虚血を有していることが判明した。

無症候性もやもや病の予後には不明な部分が多い。これまでの報告によれば、33 例のうち 4 例が TIA をきたし、2 例の死因が頭蓋内出血と考えられ、10 例のうち 1 例で病期の進行に伴って脳梗塞をきたしている⁶³⁾。最近の追跡調査では、未治療の 34 例のうち 5 例で病期が進行し、脳梗塞・頭蓋内出血が発生するリスクは年間 3.2%である。診断時に脳虚血を有している例で脳梗塞をきたしやすい。これに対して、脳血行再建術を実施した 6 例では脳血管イベントは生じなかった。

したがって、無症候性もやもや病は脳血管イベントをきたす可能性を潜在的に有していると考えられ、保存的に経過観察する場合も MRI/MRA を用いた注意深い経過観察が長期にわたって必要である (B)。また、高度の脳虚血を有する例や病期が進行する例では、十分なインフォームド・コンセントの上で脳血行再建術を考慮すべきである (C1)。』

D. 考察

「無症候性」もやもや病の定義は、現時点でも確立していない。本研究では、「TIA、脳梗塞、頭蓋内出血などの明らかな脳血管イベントをきたしていない」もやもや病とした。そのため、筋緊張型頭痛などを契機に発見された症例も含まれている。

山田ら(2005)は、平成6年度に実施した全国アンケート調査の結果をもとに、もやもや病2193例のうち33例(1.5%)が無症候性であったと報告している。また、本研究班の鈴木ら(2006)は、全国22施設のデータをもとに、もやもや病566例のうち23例(4%)が無症候性であったと報告した。しかしながら、馬場ら(2007)は、2002-2006年の5年間にわたる新規登録患者のデータをもとに、北海道全域で登録されたもやもや病267例中42例(15.7%)が無症候性であったと報告した。近年、無症候性もやもや病に関する認識が高まるにつれて、無症候性もやもや病が発見される頻度が今後も増加してくると考えられる。

今回、無症候性もやもや病におけるMRI、DSA、SPECT/PET所見について整理したが、潜在的に脳梗塞や脳虚血を有する例が少なからず存在することが判明した。頭蓋内出血を有する例はなかったが、今後、T2*-MRIの普及によりmicrobleedsを有する例が発見される可能性は否定できない。

無症候性もやもや病の自然歴に関してもエビデンスが少ないのが現状である。難波ら(2003)は、10例のうち1例が平均4.1年間に脳

梗塞をきたしたと報告した(annual stroke risk = 2.4%)。さらに、山田ら(2005)は28例のうち2例が脳出血で死亡、4例がTIAを発症したと報告した(同 = 1.9%)。今回の結果も総合すると、無症候性もやもや病では年間2-3%のstroke riskがあると考えられる。しかし、本研究の結果を見ると、TIAや無症候性の画像変化を含めた場合、さらにリスクは高く算出されると考えられる。

E. 結論

平成15-18年度に実施した全国調査をもとに、無症候性もやもや病の治療指針を本疾患の新たなガイドラインに上梓した。

F. 文献

Kuroda S et al.: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. Stroke 38:1430-1435, 2007

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病における潜在性微小出血の病理組織学所見

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）助教
菊田 健一郎

研究要旨

MRIT2*強調画像により検出される微小出血巣は出血性脳血管症における血管脆弱性の指標と考えられる。65歳男性のもやもや病患者において脳血行再建術の際に同時に近傍の脳微小出血巣を摘出し病理組織学的検討を行った。本患者の微小出血には周囲に微小血管が集合しており一部に内弾性板の断裂が認められた。もやもや病における微小出血はこのような微小血管の破綻により生ずる可能性がある。

A. 研究目的

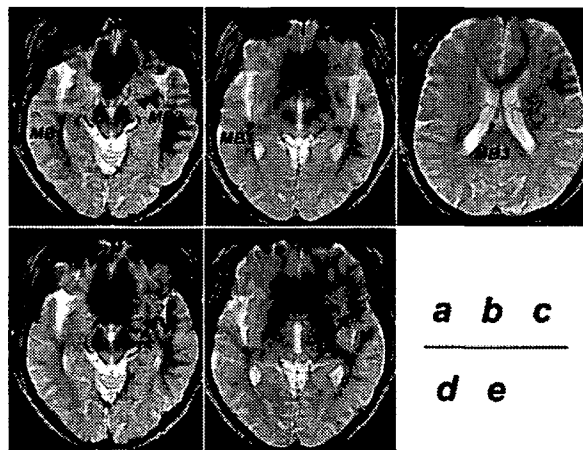
脳出血はもやもや病における最大の予後不良因子のひとつで出血型もやもや病における再出血率は33-66%、虚血型モヤモヤ病に対する脳血行再建術後にも10-20%の出血発生が報告される³。近年MRI T2*強調画像により脳内の微小出血巣(MB)が検出可能となりもやもや病患者においても健常人に比して高頻度にMBが検出されることが既に報告されている³。またもやもや病患者における前向き研究においても、複数のMBはもやもや病の出血発生の独立した危険因子であることが示唆されている⁵。今回もやもや病における微小出血を外科的摘出する機会を得たため、病理組織学的検討を行った⁴。

B. 研究方法

<症例>対象症例は65歳男性。幼少時に繰り返す両上肢の脱力発作が認められたが自然軽快し、50年以上無症状であった。1978年に娘が虚血型もやもや病と診断された際、MR検査をうけ、自らもやもや病と診断された。2001

年より喘息を罹患し、喘息発作に伴うTIAを連日生じるようになった。抗血小板治療を開始されたが効果がなく2005年脳血行再建術目的に京大病院に入院となった。本患者は当科で行われている3 tesla MRIを用いた前向き追跡研究に2003年より参加していた。2003年11月の初回検査で3箇所(MB1, MB2, MB3)が指摘されたが、2004年11月の追跡検査において左島回のMB2近傍の左シルビウス裂内において無症候性出血が確認された。

(図1)



a, b, c 初回検査時、三ヶ所の微小出血(MB1, MB2, MB3)を認めた

- d 初回検査時、左シルビウス裂内出血なし
- e 1年後の検査で左シルビウス裂内出血を認める

MB が血管脆弱性の指標であることが既に報告されていたため血行再建術は右側から施行することとなった。しかし右側頭葉弁蓋部にも微小出血 (MB1) が認められレシピエント近傍であった。また本患者の娘は小児時に脳血管バイパス術を受けたが成人後出血を生じたことから、患者はバイパス後の遅発性出血を心配した。そのため十分な術前検討を行った上で、**Informed consent** を得た後に右バイパス術時に微小出血巣 (MB1) を摘出することとした。

<手術>

MB1 は右視放線近傍に存在していたため、**diffusion tensor tractography** を事前に行い視放線を描出した。これを用いたニューロナビゲーションを準備し術中の位置確認に用いた。手術は仰臥位で頭部を左に約 60 度回旋し、**STA parietal branch** を剥離した。**transylvian transindular approach** により MB1 に接近した⁶。MB1 周囲には多数の脆弱な小血管が認められた。約 5mm 直径の褐色の **old hamatoma** を **en bloc** に摘出し、その後に、**STA-MCA** 吻合を行った。**EMS** は併用しなかった。

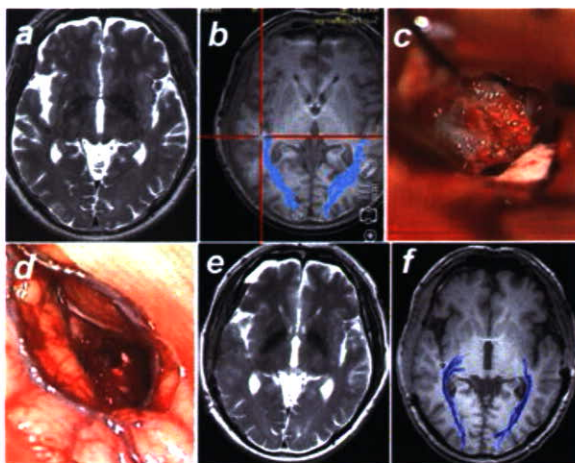
摘出標本はホルマリン固定の後、**HE** 染色、**Elastica-van-Giesson** 染色および抗ヒト第 8 因子抗体、抗ヒト α -smooth muscle actin 抗体を用いた免疫染色を行い、病理組織学的検討を行った。

<術後経過>

術後視力視野障害を含め神経学的悪化は認めなかった。2 ヶ月後に左側バイパス術を行い、虚血発作は消失した。術後血管撮影ではバイパスの開存が確認された。術後 **MR** 検査において MB1 の摘出と **MR tractography** により視放線の温存が確認された。患者は 2008 年 2 月

現在虚血発作および脳出血の発生なく経過している。

(図 2)



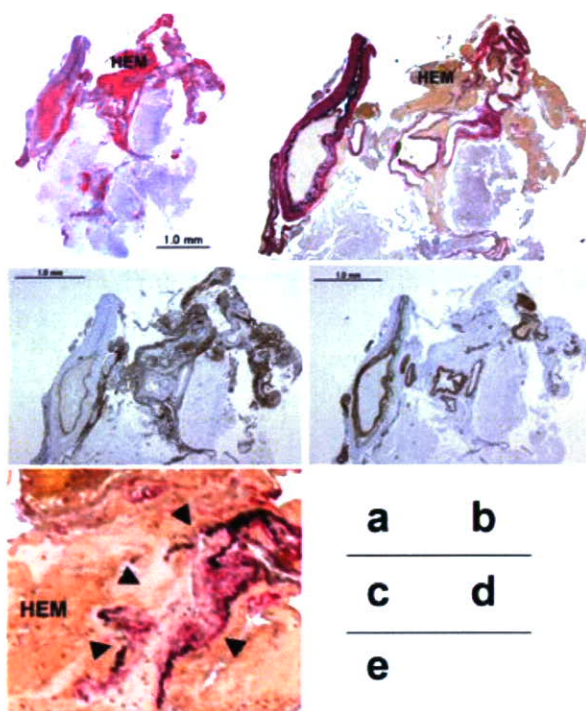
- a 右側頭葉弁蓋部に MB を認める
- b 視放線 MR tractography を用いたナビゲーションを施行
- c, d **transylvian-transisular approach** により MB を摘出
- e 術後 MR。MB1 の摘出を確認
- f 術後 MR tractography により視放線の温存を確認

C. 研究結果

微小出血巣の病理学的所見

HE 染色標本では MB1 は被膜を持たない血腫であり、周辺に多数の微小血管を伴っていた。**Elastica-van-Giesson** 染色標本では周囲に多数の赤血球沈着を伴った微小血管の集簇が認められ内弾性板が明瞭に描出された。抗ヒト第 8 因子抗体による染色では血管内皮が染色され、抗ヒト α -smooth muscle actin 抗体による免疫染色ではこれらの微小血管に比較的厚い平滑筋層が染色された。これらの所見から微小血管は微小動脈であることが示唆された。一部の微小血管においては内弾性板の **fragmentation** が示された。

(図 3)



- a HE 染色、5mm 直径の mass
- b EvG 染色。血腫(HEM)周囲に小血管集簇
- c 抗ヒト第 8 因子抗体による染色。血管内皮が染色
- d 抗ヒト α -smooth muscle actin 抗体による染色。集簇血管は比較的厚い平滑筋層が認められ微小動脈を示唆している。
- e EvG 染色。小血管の一部に内弾性板断裂(矢頭)が認められる。

D. 考察

MBは一般的にMR T2*強調画像において直径5mm以下でvascular flow voidや軟膜ヘモジデロシス、皮質下ミネラル沈着と区別される病変と定義される⁷。これまでにMBを血管脆弱性の指標とする報告が多数なされている^{1, 8}。我々は先の報告で3テスラMRIを用いもやもや病患者における潜在性(無症候性)MBを検出したが、そこではMBをT2*強調画像において直径10mm未満のhypointense lesionで、同時に撮像したT1, T2強調画像およびMRAによりvascular flow voidや海綿状血管腫などの出血性疾患を除外したものと定義し

た。また出血の既往のある患者においては先行出血およびその進展部位と連続のない病変と定義した。^{3, 5}

微小出血巣の病理学的所見についての報告は極めて少ない。FazekasらはT2*強調画像で示されたMBの部位にヘモジデリン沈着を認めたと報告したが、病理学的詳細は不明である²。本報告はもやもや病における微小出血の病理学所見報告として最初のものである。本例においては微小出血の周囲に微小血管が集簇しており、その一部には内弾性板の断裂が認められた。術中所見でも周囲血管は容易に破綻し、血管脆弱性が示唆された。もやもや病におけるMBはこのような脆弱な微小血管の破綻により生じるのかもしれない⁴。

もやもや病においては潜在性微小出血が健常人に比して高頻度に検出され、複数のMBが出血危険因子となりうることを示唆されている^{3, 5}。しかしMBに対するinterventionや外科的摘出がその後の脳出血を予防するか否かについては今後十分に検討する必要があると考えられる。本例においては3つのMBのうち一つが出血転化を示した可能性があったこと、バイパス術のレシピエント近傍にMBが存在していたことと、および患者の娘がバイパス後の遅発性出血を経験していたことなどの背景から外科的摘出を施行した。幸いMR tractographyを用いたナビゲーション技術を併用することによりtransylvian transinsular approachにより安全にMBを摘出することが可能であった。しかしもやもや病のMBは脳室近傍の深部白質に好発することが示唆されているため³、常に安全に摘出が可能とは限らない³。本例の成功は幸運と考えるべきであり、本例は実験的治療に相当する。今後同様の試みを行うに際しては、施設倫理委員会の承認が必要であろう⁴。

E. 結論

もやもや病における微小出血を外科的摘出し病理組織学的検討を行った。微小出血周囲には一部内弾性板断裂を伴う微小血管の集簇が認められた。

F. 文献

1. Fan YH, Zhang L, Lam WWM, Mok VCT, Wong KS: Cerebral microbleeds as a risk factor subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 34:2459-2462, 2003.
2. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, Hartung H-P: Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhages: Evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR* 20:637-643, 1999.
3. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hanakawa T, Okada T, Mikuni N, Miki Y, Fushimi Y, Yamamoto A, Yamada K, Fukuyama H, Hashimoto N: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 102:470-475, 2005
4. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Okada T, Hashimoto N: Histological analysis of microbleed after surgical resection in a patient with moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47:564-567, 2007
5. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Fushimi Y, Okada T, Mori N, Miki Y, Harada K, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N:

The presence of multiple microbleeds as a predictor of subsequent cerebral hemorrhage in patients with moyamoya disease. *Neurosurgery* 2008, in press

6. Nagata S, Sasaki T: Lateral transsulcal approach to asymptomatic trigonal meningiomas with correlative microsurgical anatomy: technical case report. *Neurosurgery* 56(2 Suppl):E438, 2005
7. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P: MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:573-578, 1996.
8. Viswanathan A, Chabriat H: Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 37:550-557, 2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし