

血小板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 2 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

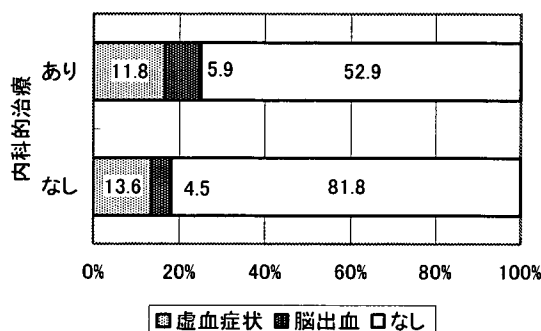


図 4 中枢神経系イベント発生前の内科的治療

3. MRA における血管評価の経時変化調査

初回検査時とフォローアップ検査時の最低 2 回以上 MRA にて経過を観察した症例は、280 症例・535 血管であり、このうち 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。

性別・発症年齢による MRA の変化を図 5、図 6 に示す。これらの因子による血管評価の変化に差異は認めなかった。

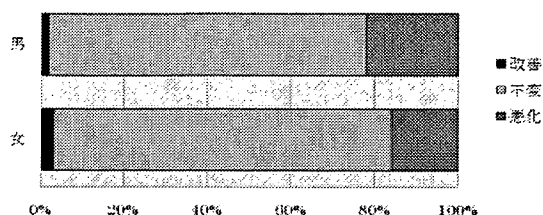


図 5. 性別による血管評価の変化

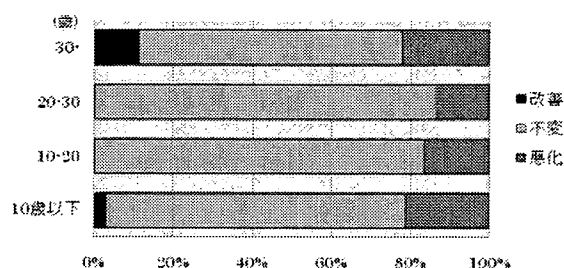


図 6. 発症年齢による血管評価の変化

初回発作病型別にみると (図 7)、有意差は認めないものの TIA 型と頭痛型においてやや MRA 上の評価が悪化する血管が多い傾向を認めた。

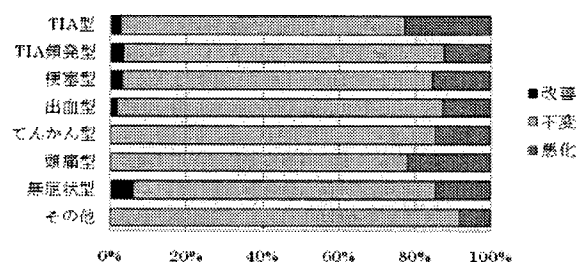


図 7. 初回発作病型による血管評価の変化

予後については、再発作の頻度 (再発作の病型毎) と最終診察時 ADL を modified Rankin Scale (mRS) を用いて比較を行なった。再発作の頻度 (図 8) については、血管評価が悪化した症例での再発作率は 12.4%、悪化のない症例での再発作率は 7.1% であり、有意に血管評価の悪化した症例で再発作が多かった ($P < 0.05$)。一方、ADL (図 9) については血管評価変化の有無による有意な違いは認められず、むしろ非悪化症例群で ADL が悪い症例が若干多い傾向にあった。

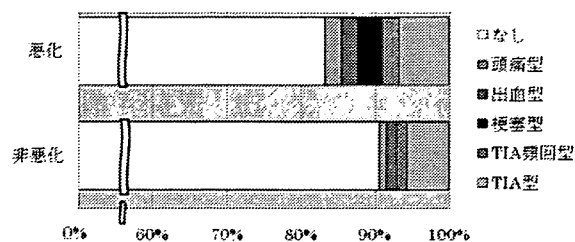


図8. 血管評価の変化による再発作の頻度

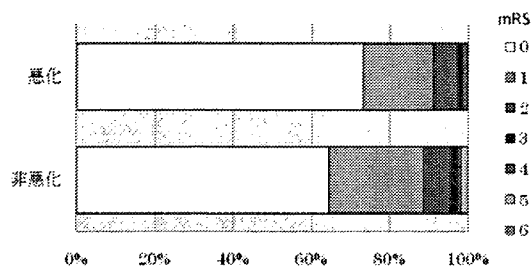


図9. 血管評価の変化による最終ADLの比較

J. 考察

2003年度～2007年度までに1007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183例であり、全ての症例のフォローアップは困難な状況であると考えられる。

初発年齢に関しては従来の報告と同様に、2峰性のピークを認め、初回発作病型としては虚血発症が最多であった。また出血発症に関しては成人での1峰性のピークのみを認める点も従来の報告と同様である。

虚血型モヤモヤ病における内科的治療の状況と中枢神経系イベントの調査では、データベースを用いた解析においては、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った。しかしデータベースからの情報では内科的治療を行なった期間が不明であり、内科的治療とイベント発生間の時間的關係が不明である。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。しかしこ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科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。

MRAにおける血管評価の経時変化調査では、性別、発症年齢、初回発作病型の3つに関してはいずれの因子も、血管評価の変化とは有意な相関は認められなかった。しかし虚血・出血といった血管障害型ではない頭痛型発症例において血管評価が悪化する例が若干多い傾向がある点は、頭痛型の発症機序の面からも非常に興味深いといえる。一方血管評価の変化と予後の相関に関しては、再発作の頻度と最終診察時ADL(mRS)の2つの検討を行なった。このうち再発作に関しては血管評価が悪化した症例において有意に再発作が多かったが、ADLに関しては有意差を認めなかった。また再発作についても、血管評価が悪化した群のうち83%では再発作はなく、血管重症度の変化は再発作の予測因子のひとつである可能性はあるが、それ以外の因子の影響も十分に検討する必要があると考えられた。

K. 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変化が把握しにくく、また全ての症例のフォローアップも難しい状況である。今回行なった虚血型モヤモヤ病における内科的治療の状況と中枢神経系イベントの調査、及びMRAにおける血管評価の経時変化調査において得られた知見に対しても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。

L. 文献

- 1) Takao M: Moyamoya Disease. In: Kalimo H, editor. Cerebrovasc Dis, 2005. ISN Neuropath Press, Basel, p169-74, .
- 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
- 4) 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
- 5) Houkin K. et al., Novel magnetic resonance angiography stage grading for moyamoya disease. Cerebrovasc Dis, 2005. 20(5): p. 347-54.

M. 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
県立県総合医療センター	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 —データベースおよびアンケート調査からみた疫学—

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

従来，もやもや病患者における“頭痛”はあまり注目されていなかったが，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（“頭痛型”）の報告が多く認められるようになった。しかし，その頻度，臨床特徴，頭痛の発症機序，治療法などは不明である。そこで本研究班のデータベースおよび頭痛学会会員へのアンケート調査の結果をもとに，頻度，臨床特徴を検討した。本研究班データベースでは頭痛型は 7.3%を占め，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った。“無症状型”との比較では，脳血管写像分類で頭痛型は第 3 期に集中していたのに対し，無症状型は第 3 期と第 4 期に分布していた。再発率は無症状型で 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。アンケート調査で特定された「頭痛を訴えるもやもや病患者」は 174 例で，男女比は 3.05，平均年齢は 33.0 ± 17.3 歳であった。頭痛に悩む本疾患患者は多く，今後発症機序を解明し，治療方針を確立する必要があると思われた。

A 研究目的

これまでもやもや病患者における“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¹⁾。

最近では，片頭痛は脳梗塞の危険因子と考えられているが，モヤモヤ病における頭痛の頻度，あるいはその発症機序は，明らかにされてい

ない。平成 17 年度には，初発病型のなかの“頭痛型”がどれくらいの割合を占めるのか，また各病型の患者が“頭痛”を訴える頻度を検討した^{2,3)}。

また，近年無症状のまま MRI などでも偶然発見される“無症状型”のもやもや病患者も多く報告されているが，“頭痛型”と頭痛のない“無症状型”を比較することにより，頭痛発症の手がかりがつかめるかもしれないと考えた。そこで，平成 18 年度には，“頭痛型”と“無症状型”の臨床特徴を明らかにした⁴⁾。

さらに，頭痛は多くの健常人にも認められる症状であるが，実際の頭痛患者の中にどの程度

もやもや病患者が発見されるのかを調べるために、日本頭痛学会会員にアンケートを送付し、その頻度を推計した。また、「頭痛を訴えるもやもや病患者」の臨床特徴を検討した。

B 研究方法

平成 17, 18 年度には、本研究班のもやもや病データベースを用い、初発病型としての“頭痛型”および各病型の患者の“頭痛”について検討した^{2, 3)}。

また、平成 18 年度には、頭痛型と無症状型に関し、比較検討を行った。

平成 19 年度には、日本頭痛学会会員 1,530 名にアンケートを送付し、頭痛患者におけるもやもや病の頻度を推計し、「頭痛を訴えるもやもや病患者」の具体的な臨床特徴を検討した。

C 研究結果

1. もやもや病における頭痛の頻度

1) “頭痛型”の頻度

平成 18 年度のデータによると、全初発病型に占める“頭痛型”の頻度は 7.3% (うち女性 72.1%)であった (図 1)。

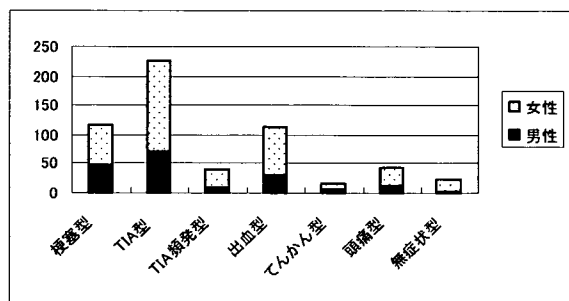


図 1. 各初発病型の累積数

2) 各病型における“頭痛”の頻度と性差

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)。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%)

2. “頭痛型”と“無症状型”の比較

全初発病型のうち、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)。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 (図 2)。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。

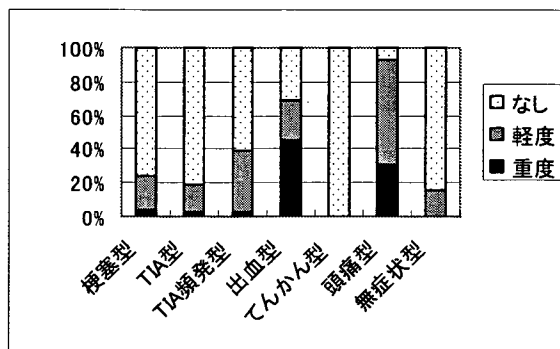


図 2. 各病型における頭痛の頻度および重症度

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

るものもみられた。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。

3. 頭痛学会会員へのアンケート調査

日本頭痛学会会員 1530 名のうち、580 名より回答を得た (回答率 37.9%)。このうち、「頭痛を訴えるもやもや病患者」を経験した 106 名の回答について解析した。

医師の平均卒後年数は 21.4 ± 8.0 (SD) 年、1 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、106 名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。これらの医師より報告された「頭痛を訴えるもやもや病患者」の合計は 229 例であったため、頭痛患者 10 万人当たりのもやもや病患者数は 8.9 人と推計された。

229 例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. “頭痛型” と各病型における “頭痛” の頻度

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 (7.3%)、 “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。女性の方が男性に比し、 “頭痛” を呈する頻度が高かった。

2. “頭痛型” と “無症状型” の比較

全初発病型のうち、頭痛型のみならず、無症

状型も 4.3%を占め、重要な病型である。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。

脳血管写像 6 期相分類の分布から、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、無症状型はむしろある程度虚血が側副血管より代償された “もやもや血管消退期” に移行しつつある病態が多いと考えられた。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、無症状型は虚血型と出血型の両者の再発がみられた。

3. 頭痛を呈するもやもや病患者の特徴

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⁷⁾、この頻度は妥当であるように思われる。

アンケート調査では、頭痛を呈するもやもや病患者の男女比は 3.05 で、従来⁶⁾あるいは最近⁷⁾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 結論

本検討により、頭痛に悩む本疾患患者は多く、今後治療方針を確立することが急務であると思われた。無症状型との比較では、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。今後、頭痛学会会員のアンケート調査の結果をさらに分析し、頭痛の発症機序、有効な治療法などに関して検討してゆく予定である。

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 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, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: もやもや病の頭痛について一頭痛型と無症状型の比較一. 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 18 年度総括研究報告書: 26-30, 2007.

- 5) 野川 茂: 遺伝子異常と脳卒中. 医学のあゆみ. 212(6): 557-567, 2005.
- 6) 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.
- 7) 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。

N. 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ーである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。

0. 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。

P. 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。

Q. 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。

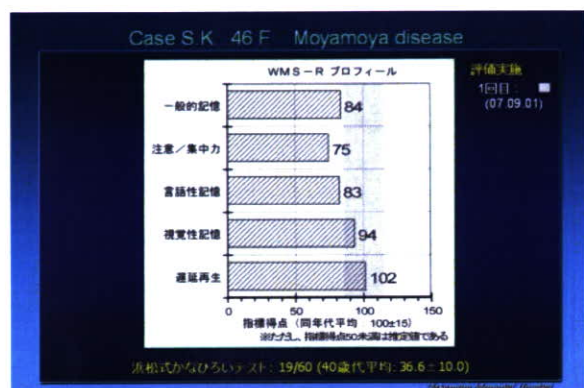
今回、行政的診断基準により『高次脳機能障害』と判定されたもやもや病症例において、血行力学的脳虚血の程度が軽度であっても ¹²³I-IMZ SPECT により前頭葉円蓋部および内側部に不完全脳梗塞の存在が観察されたが、これらの所見は、行政的診断基準による『高次脳機能障害』の判定に際して、器質的障害の客観的検査所見として注目される。

R. 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。

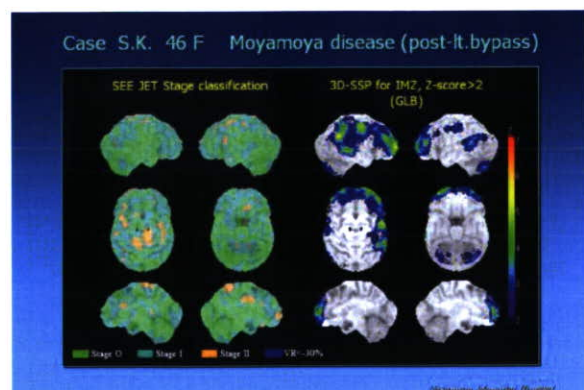
図表の説明

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。

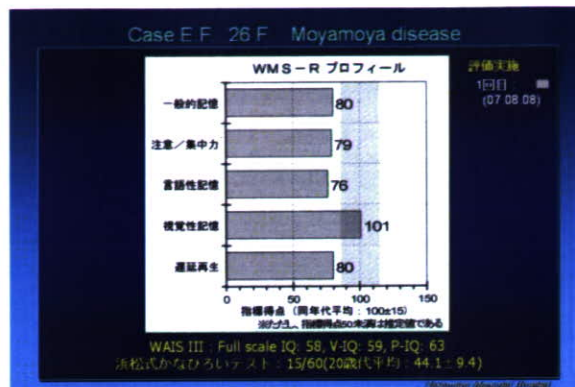
図 1b. 46 歳女性、もやもや病 左側脳血管再建術後の ¹²³I-IMP SPECT (SEE 解析: 左) と ¹²³I-IMZ SPECT (3D-SSP 解析: 右)



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

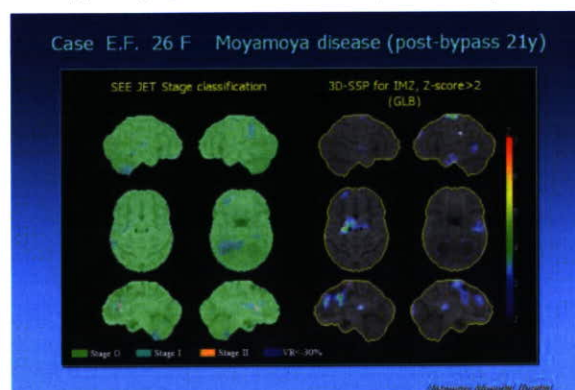
の円蓋部および内側部に、¹²³I-IMZ SPECT では不完全脳梗塞と評価される領域が広範囲に見られた。

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単症状としての失語・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原因として、日常生活及び社会生活への適応に困難を有する一帯が存在し、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緊急な検討が必要となった。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、この一帯を認知障害を「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. 脳の器質的病変の原因となる事故による受傷や疾病の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を制約があり、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

MRI、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が、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、受傷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、閉塞期における脳損傷、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. I～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原因となった外傷や疾病の急性期症状を顧みただけに行う。
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IとIIを満たす一方で、目的検査所見で脳の器質的病変の存在を明らかにできない症例については、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。

S. 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

T. 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。もやもや血管発達程度と脳酸素摂取率は密接な関連性を有した。類もやもや病におけるもやもや様血管の有無、発達程度は脳血行不全状態を密接に反映している。

A. 研究目的

動脈硬化など基礎疾患による脳動脈狭窄、閉塞に伴って観察され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、もやもや様血管の有無、発達程度と脳循環動態各指標との関連性を詳細に検討した報告はない。本研究では動脈硬化による主幹動脈閉塞を基礎疾患とした類もやもや病におけるもやもや様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 を施行した 21 例を対象とした。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。ま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。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。もやもや様血管の観察された症例では、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%)。もやもや血管有り群 7 例での検討で、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。またもやもや様血管の発達している症例では、脳酸素摂取率が有意に高値を示した。今後もやもや様血管発達程度の経時的な変化と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

動脈硬化による脳主幹動脈狭窄、閉塞を基礎疾患として発生する類もやもや病でのもやもや様血管の有無、発達程度は、脳血行不全状態と密接な関連を有していた。

F. 文献

Kato H, Shimosegawa E, Oku N, Kimura Y, Kajimoto K, Tanaka M, Hori M, Kitagawa K, Hatazawa J. Cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in patients with moyamoya syndrome associated with atherosclerotic steno-occlusive arterial lesions. Cerebrovasc Dis, in press, 2008

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

片側もやもや病は現在の診断基準では疑診例とされている。片側もやもや病は症例数が少ないため十分な検討がなされていない。全国の脳神経外科、神経内科、小児科施設を対象にもやもや病患者数および手術件数について調査した。さらに片側もやもや病および類もやもや病を診療していた施設を対象に2次調査を行い、片側もやもや病と類もやもや病の病態の特徴について検討した。1次調査ではもやもや病 2635 例、片側もやもや病 332 例、類もやもや病 170 例が確認された。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。

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

脳神経外科専門医訓練施設（A 項，C 項）1221 施設，神経内科教育施設・教育関連施設 760 施設，小児科研修プログラム参加施設 1017 施設，合計 2998 施設を対象に患者数調査のアンケートを送付した。1年間に診療したもやもや病，片側もやもや病，類もやもや病の患者数（初診，再診）および手術数を調査した。さらに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，経過について調査した。

C. 研究結果

1次調査では 1183 施設より回答があり，回答率は 39.5%であった。534 施設でもやもや病患者の診療が行なわれており，365 施設は脳神経外科施設であった。もやもや病初診 571 例，再診 2064 例，片側もやもや病初診 118 例，再診 214 例，類もやもや病初診 53 例，再診 117 例であった。手術件数は合計 367 件であった。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。

D. 考察

1989 年，1994 年に全国的なもやもや病調査が行われ，本邦ではもやもや病は年間 400-500 人程度発症し，常に約 4000 人の患者がいると考えられてきた。今回の全国調査ではもやもや病初診例は 571 人であり再診例を合わせると

2635 人であった。回答率などを考慮すると妥当なものと考えられた。片側もやもや病の患者は全体の 10.6%であり、類もやもや病は 5.4%と、いずれも非常に稀な疾患であることが明らかとなった。片側もやもや病では、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。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、多彩な症状を来した。治療では片側例および類もやもや病は共に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。

を作成した。

E. 結論

もやもや病患者実態調査を施行し、患者概数を把握した。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

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 17～19 年度の 3 年間に、無症候性もやもや病の治療指針を確立するために全国の施設から集積したデータをもとに、無症候性もやもや病の病態、放射線学的所見、予後などについてエビデンスの構築を行なった。その結果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で、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 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、経過観察期間が短いことが難点と考えられた。そこで、平成 17～18 年度に追跡調査を追加、実施した。データベースへの臨床情報を解析して、無症候性もやもや病の病態を整理した。これらの結果をもとに、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

2 回にわたる全国調査により無症候性もや

もや病 40 例の臨床データが集積された。内訳は男性 13 例、女性 27 例、年齢は平均 41.4 歳（13～67 歳）であった。両側例 37 例、片側例 3 例、計 77 半球であった。診断のきっかけは、頭痛 14 例、めまい 5 例、頭部外傷 4 例、脳ドック 5 例、家系内発症のスクリーニング 5 例、他臓器疾患のスクリーニング 7 例であった。

診断時の MRI にて脳梗塞を 16 半球（20.8%）に認められた。頭蓋内出血は認められなかった。DSA では年齢と病期間に有意な相関が認められた（ $P=0.0134$ ）。脳 SPECT/PET では、正常 39/70（55.7%）、中等度の脳循環障害 24/70（34.3%）、高度の脳循環障害 7/70（10%）であった。

40 例のうち、脳血管再建術が 6 例で実施された。経過観察期間は平均 43.7 ヶ月（1～150 ヶ月）であった。

経過観察期間中、脳血管イベントが 7 例に発生した。TIA が 3 例、脳梗塞が 1 例、脳出血が 3 例であった。TIA・脳梗塞 4 例のうち、3 例で病期の進行が発症に関与していた。TIA を除外した場合、annual stroke risk は 3.2%であった。TIA も含めた場合には、annual event

riskは5.6%であった。

脳 SPECT/PET 所見と脳虚血イベントとの関連を検討すると、高度虚血5例中1例で、中等度虚血15例中1例で、正常36例中2例でTIA・脳梗塞が出現していた。脳循環動態が正常にも関わらず脳虚血イベントをきたさひた2例では、いずれも病期の進行が発症に關与していた。その結果、潜在的な脳虚血が脳虚血イベントに關与していると考えられた(P<0.05)。

また、無症候性ではあるものの、3例で画像上の変化が確認された。すなわち、1例ではmicrobleedsの出現、1例では病期の進行、1例では病期の進行、脳梗塞の出現であった。

これらの研究成果をもとに、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、脳血管再建術を実施した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管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關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ことが考えられる。

なし

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病態や予後を解析した。平成19年度は、今回の結果と過去の報告を総括することで、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