

(13.8%) がみられた (図3)。

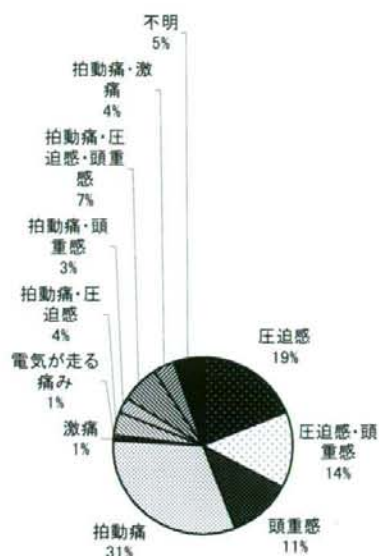


図3. 頭痛の性質

D. 考察

本疾患の頭痛の部位は片側側頭部に多かったが、様々であった。性質としては、圧迫感・頭重感といった緊張型の特徴を有するもの、拍動痛を認め片頭痛と診断されるものが拮抗していた。

本疾患では、内頸動脈系の血流が低下しているため、外頸動脈系や眼動脈などの側副血行路

は最大限に拡張していることが多い。本疾患における頭痛が、外科的血行再建術後にしばしば消失することは、側副血行路の血管拡張が頭痛に関与している可能性を示唆している。また、本検討では、明らかに前兆を伴う片頭痛を認めることもあり、虚血による spreading depression が片頭痛を引き起こす可能性も否定できない。

E. 結語

今後は、さらにアンケートの内容を検討し、本疾患における頭痛の機序は何か、どのような治療法が有効であるのか、について検討する予定である。

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：もやもや病（Willis 動脈輪閉塞症），必携 脳卒中ハンドブック，田中耕太郎，高嶋修太郎・編，診断と治療社，東京，2008, p.p. 123-127.
- 5) 野川 茂，大木宏一，星野晴彦，鈴木則宏：もやもや病における頭痛一頭痛学会会員へのアンケート調査 第1報一，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 19 年度総括研究報告書：19-22，2008.

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 SPECT 診断

中村記念病院 脳神経外科部長
中川原 譲二

研究要旨

もやもや病では、前方循環の長期にわたる血行力学的脳虚血により、両側前頭葉に不完全脳梗塞が生じる可能性があるが、IMZ SPECT 検査の導入によって、MRI で脳の器質的病変の存在が明らかでない皮質神経細胞の脱落領域の画像化が可能となった。IMZ SPECT による両側前頭葉内側の神経細胞脱落領域の同定は、高次脳機能障害（行政的）や精神障害者福祉保健手帳の交付の際の認定根拠となる画像診断として有用と考えられる。

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た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。

B. 研究方法

MRI にて大脳皮質障害がないかあるいは軽度と判断される成人もやもや病 13 症例を対象として、IMZ SPECT を施行し、統計画像解析である 3D-SSP を用いて Z-score 解析²⁾を行った。健常者データベースとして 20～36 歳の 18 例で構成された汎用データベースを用いた。解析画像として全脳で正規化された GLB 画像を用いた。MRI 上脳梗塞の見られない前頭葉領域の内側および外側について、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領域と定義した。

また、安静時の脳血流分布との対比のため同時期に ¹²³I-Iodoamphetamine (IMP) SPECT を施行し、前頭葉領域について 3D-SSP による同様の解析を行い、GLB 画像にて Z-score > 2(S.D.)の低下を示すピクセルの集合領域を脳血流の有意な低下領域と定義した。

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、高次脳機能障害(行政的)の有無を診断した。

IMZ SPECT の 3D-SSP 解析については、高次脳機能障害と判定された群、および判定されなかった群についてそれぞれ健常群との間で、群間比較を行った。GLB 画像にて Z-score > 1(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領域と定義した。

C. 研究結果

対象成人もやも病 13 症例中 4 症例が、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。

13 症例の両側前頭葉における IMZ SPECT および IMP-SPECT 所見は以下の表のようにまとめることができた。表の上から 4 例目までが、高次脳機能障害と判定された症例である。

Case	Type	Neuron loss in FL(IMZ)	CBF reduction in FL(IMP)
M.F. 55F	TIA	Bil. med. frontal	Bil. med. frontal
E.F. 26F	TIA	Bil. med. frontal	Bil. med. frontal
S.K. 46F	TIA	Bil. med. & lat. frontal	Bil. med. & lat. frontal
K.H. 26M	TIA	Bil. med. & lat. frontal	Bil. med. & lat. frontal
M.F. 38F	TIA	Rt. Lat. frontal	(-)
Y.K. 18F	TIA	(-)	Bil. med. frontal pole
M.M. 30F	TIA	Rt. med. high frontal	Bil. Lat. frontal
A.N. 51F	TIA	Lt. lat. frontal	Lt. lat. frontal
A.T. 40F	IVH	(-)	(-)
M.T. 31F	IVH	(-)	Bil. med. frontal base
S.M. 32F	TIA	(-)	Rt. med. frontal
M.M. 36F	TIA	(-)	(-)
Y.T. 55F	ICH	(-)	(-)

FL: frontal lobe

表：対象 13 例の前頭葉における IMZ および IMP 所見

高次脳機能障害と判定された症例では、両側前頭葉の内側に、IMZ-SPECT の 3D-SSP 解析によって脳皮質神経細胞の脱落領域と IMP

-SPECT の 3D-SSP 解析によって脳血流低下領域がともに認められた。また、IMZ SPECT の健常群との群間比較では、GLB 画像にて両側前頭葉内側(前部帯状回を含む)に皮質神経細胞の脱落領域が認められた(図 1)。

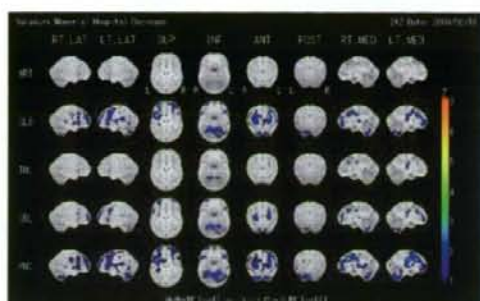


図 1：高次脳機能障害と判定された 4 例と健常群との群間比較

一方、高次脳機能障害と判定されなかった 9 例では 3 症例の一侧前頭葉に軽度の皮質神経細胞の脱落領域が見られたが、前頭葉の両側前頭葉の内側において皮質神経細胞の脱落領域と脳血流低下領域がともに認められる症例はなかった。また、IMZ SPECT の健常群との群間比較では、GLB 画像にて両側後部帯状回に皮質神経細胞の有意な脱落領域を認めたが、両側前頭葉内側には皮質神経細胞の有意な脱落領域は認められなかった(図 2)。

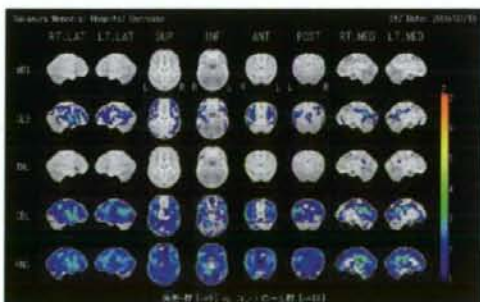


図 2：高次脳機能障害を判定されなかった 9 例と健常群との群間比較

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 IMZ を用いた SPECT によって皮質神経細胞の脱落が画像化される。脳虚血症例では、MRI で脳梗塞が見られない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』³⁾として報告されている。

もやもや病の IMZ-SPECT を 3D-SSP を用いて Z-score 解析を行った結果、高次脳機能障害（行政的）が見られる症例では、両側前頭葉の内側・外側に皮質神経細胞の脱落が認められたが、その機序として、もやもや病の前方循環における血行力学的脳虚血の重症度および長期にわたる持続期間が関与すると考えられた。

成人もやもや病患者における行政的診断基準を満たす高次脳機能障害例の発症頻度については、これまでのところ十分な調査は行われていないが、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『高次脳機能障害』についても行政的に器質性精神障害として障害認定（精神障害者保険福祉手帳）の対象となり得るが、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、IMZ SPECT により両側前頭葉内側部（前部帯状回を含む）に不完全脳梗塞によると考えられる皮質神経細胞の脱落領域が認められたが、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、器質的障害の診断根拠として用いることが出来ると考えられるが、その有用性の確立には多施設共同研究による検証が必要である。

E. 結論

もやもや病では、前方循環の長期にわたる血行力学的脳虚血により、両側前頭葉に不完全脳梗塞が生じる可能性があるが、IMZ SPECT 検査の導入によって、MRI で脳の器質的病変の存在が明らかでない皮質神経細胞の脱落領域の画像化が可能となった。

IMZ SPECT による両側前頭葉内側の神経細胞脱落領域の同定は、高次脳機能障害（行政的）や精神障害者福祉保健手帳の交付の際の認定根拠となる画像診断として有用と考えられるが、その有用性の確立には多施設共同研究による検証が必要である。

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) 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我が国の39家系、孤発例83名、計288名、韓国4家系8名孤発例38名、計46名、中国孤発例23名、ヨーロッパ29名、合計43家系213名、孤発例175名、系387名のご協力を得た。また、候補領域の配列決定を行い未登録SNPを約70見出し、特に集中している17q25.3についてBAC cloningに着手し、順次候補領域のShotgun sequencingを行いつつある。

A. 研究目的

モヤモヤ病は、日本人を含むアジア人に多く、ヨーロッパ人に少ない。アジア人の中でも、日本人および韓国人に多い。従って何らかの共通の遺伝的背景が想定される。

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、浸透率の低い単一遺伝性疾患が示唆される。我々は現在まで、遺伝解析の結果、17q25に連鎖を見出した。しかしこの領域にはなお広く多くの遺伝子が存在する。そこで、昨年度はさらに家系を追加し、領域を絞り込んだ。

本年度は、絞り込んだ17q25のD17S1806(7473322)-BAHCC1(76987561)について、さらに領域を絞こむために、配列決定を行った。また、絞られた領域については、BAC cloningを行いShotgun sequencingを開始した。同時に、日韓中およびヨーロッパの症例の拡大を図った。

B. 研究方法

昨年絞り込まれた、染色体17番の74.7Mb-

76.9Mbについて、日本人家系5家系の発端者について、*DD48*, *CARD14*, *SGSH*, *SLC26A11*, *LOC728697*, *KIAA1618*, *C17orf27*, *FLJ35220*, *LOC728991*, *NPTX1*, *LOC728720*, *LOC201259*, *KIAA1303*, *LOC729005*, *FLJ46026*, *CHMP6*, *FLJ90957*, *BAIAP2*, *AATK*, *MINR657*, *MIRN338*, *FLJ44861*, *AZIL1*, *C17orf56*, *LOC284184*, *MGC15523*, *C17orf55*, *TMEM105*, *LOC728756*の29個の遺伝子の全coding exonの配列決定を行った。モヤモヤ病の国内外の症例について、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い研究への協力を依頼した。

上記候補領域で、候補遺伝子として想定される、75Mb-76.5MbについてBAC libraryの樹立とShotgun Sequencingを試みた。

家系について詳細に既往歴を評価した。

C. 研究結果

上記29の遺伝子の配列決定で変異は見出されなかった。しかし、未登録SNPが見いだ

された。これら未登録の SNPs は、領域 75.4Mb-76.5Mb に集中しており、この領域をさらに、詳細に配列決定を行うことにした。また、配列決定により 1 家系の proband が全アレルで homozygous であることが見いだされたため、詳細に検討したところ近親婚であることが判明し、この家系を中心に配列決定を行っている。現在大よそ 70 の未知の SNPs を見出し、これらについて、現在対照集団における遺伝子頻度を検討している。

また、これらの領域に未登録の SNPs が集中していたため、BAC Cloning することにした。BAC Cloning は一部完成し、得られた Clone については、配列決定が進行している。

家系および症例の拡大を試みた。その結果、日本で 39 家系の参加を得て、孤発例については、83 名、韓国では 4 家系 8 名、孤発例 38 名、中国例では孤発例 24 名、ヨーロッパでは 29 名の孤発例を得た。合計 43 家系で 387 名の参加を得た。

家系例での追跡では、一卵生双生児の頻度が 264 出生に対して 5 例が認められ、我が国の頻度である 1000 出生あたり 4.2 のおよそ 5 倍であり、有意に高いことが見いだされた ($p<0.001$)。また、既往歴の中で、35 歳から 54 歳までの年齢階層の女性において、虚血性心疾患の既往を有する症例が、同年齢層の期待値の大よそ 30 倍の高頻度で認められた ($p<0.001$)。

D. 考察

D17S1806(7473322)-BAHCC1 (76987561 に絞込み込まれた領域において、網羅的に全遺伝子の coding 領域の配列決定を行い、約 70 の未登録 SNPs がある領域に集中して見出された。この領域に原因遺伝子が存在する可能性を考えて、BAC cloning を行いつつある。また、アジアを中心に症例の拡大を行った。その結果

東アジアおよびヨーロッパで症例の拡大を得た。興味あることに、家系例は我が国と韓国に集中しており遺伝的な均質性が示唆された。

また、本年度家系の詳細な検討により一卵生双生児の頻度が高く、若年女性で比較的风险要因の少ない年齢層で虚血性心疾患の頻度が有意に高いことを見出した。以前の研究で既に報告されているように、冠動脈の狭窄が同時に生じている可能性が示唆され、今後さらに検討が必要である。

E. 結論

D17S1806(7473322)-BAHCC1 (76987561 に存在する遺伝子群の配列決定を行い、未登録 SNPs を多数見出した。この領域について網羅的配列決定を行った。類膵を除くモヤモヤ病の家族例は、我が国と韓国で見出された。また家系の既往歴の調査で、モヤモヤ病に、一卵生双生児および虚血性心疾患の合併の可能性が示唆された。

F. 文献

1. 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* 70 : 2357-63
2. Hashikata H, Liu W, Mineharu Y, Inoue K, Takenaka K, Ikeda H, Houkin K, Kuroda S, Kikuchi K, Kimura M, Taki T, Sonobe M, Ban S, Nogaki H, Handa A, Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A. Current knowledge on the genetic factors involved in moyamoya disease *Brain Nerve*. 2008 Nov;60(11):1261-9.

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

頭蓋内もやもや血管を有する症例の 内頸動脈血流波形の特徴

大阪大学医学部附属病院脳卒中センター
坂口 学
大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
北川 一夫

研究要旨

内頸動脈遠位部に MRA で閉塞所見を認めた 21 例について、血管造影上もやもや血管を有する群(14 例)と有さない群(7 例)に分類し、頸動脈超音波検査で内頸動脈波形に特徴的な所見があるかを検討した。もやもや血管を有する群では有さない群に比し内頸動脈拡張末期血流速度が有意に高く、Pulsatility index は有意に低かった。内頸動脈遠位部閉塞例でのもやもや血管の有無を鑑別する上で非侵襲的な頸動脈超音波検査は有用な手段になる可能性がある。

A. 研究目的

成人でもやもや病や類もやもや病を最初に疑わせる検査所見は、現在脳ドックや一般臨床でも汎用されるようになった MRA での内頸動脈遠位部閉塞所見であることが多い。その際にもやもや血管を有するかどうかまでは通常の MRA や CTA では判断がつかない場合も多く、最終的には侵襲的な脳血管造影で確定することが多い。

今回、我々は非侵襲的な頸動脈超音波検査法を用いて、MRA での内頸動脈遠位部閉塞例がもやもや血管を有するかどうかのスクリーニング法として有用かどうかを検討するため、内頸動脈遠位部閉塞例をもやもや血管の有無で 2 群に分け、超音波所見に特徴的な差がないかを検討した。

B. 研究方法

[対象] 阪大病院で MRA により内頸動脈遠位部閉塞が疑われ、脳血管造影によりもやもや血管の有無が判別され、同時期に頸動脈超音波検

査が施行された成人 21 例を対象とした。男性 9 名、女性 12 名、年齢は 33-74 (平均 57 ± 12 歳)。

[方法] MRA で内頸動脈遠位部閉塞所見を有し脳血管造影を施行した 21 例のうち、もやもや血管を有する 14 例 17 血管を M 群(平均年齢 56.9 ± 12.7 歳、女性 10 例/男性 5 例)、もやもや血管を有さず閉塞している 7 例 8 血管を O 群(平均年齢 57.7 ± 12.9 歳、女性 2 例/男性 5 例、動脈硬化性 3 例、動脈解離 2 例、血管炎 1 例、心原性塞栓 1 例)、これら 21 例中の対側内頸動脈で閉塞所見がない 15 血管を N 群(平均年齢 59.9 ± 11.7 、女性 7 例/男性 8 例)とした。また M 群のうち診断基準よりもやもや病と診断された 6 例 9 血管を MM 群(平均年齢 46.8 ± 12.8 歳、女性 4 例/男性 2 例)、類もやもや病とされた 8 例 8 血管を QM 群(平均年齢 64.5 ± 5.3 歳、女性 6 例/男性 2 例、動脈硬化性 7 例、血管炎 1 例)とした。(図 1,2)

全 21 例に頸動脈超音波検査が施行され、総頸動脈拡張末期血流速度(CCEDV)、Pulsatility index (CCPI)と血管径(CCD)、内頸動脈拡張末

期血流速度(ICEDV)、Pulsatility index(ICPI)と血管径(ICD、頸動脈球部の遠位ではぼ一定となった部分の径)およびプラークスコア(PS)を比較検討項目とした。

まず、M群とO群間で上記項目を比較し、内頸動脈遠位部閉塞症例でもややも血管の有無について頸動脈超音波検査上の鑑別点を検討した。次にMM群とQM群においても頸動脈超音波検査上の鑑別点を検討した。

それぞれの2群間比較は、unpaired t-testで行った。

(図1)もややも血管を有する内頸動脈遠位部閉塞症例(M群、QM群)



(図2) もややも血管を有さない内頸動脈遠位部閉塞症例(O群)



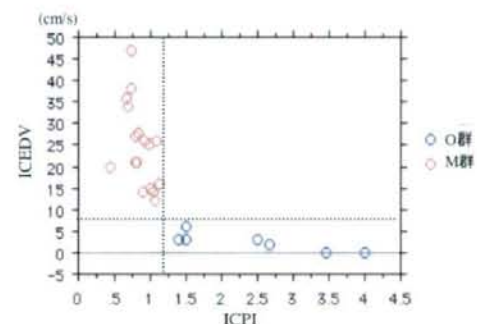
C. 研究結果

(表1)

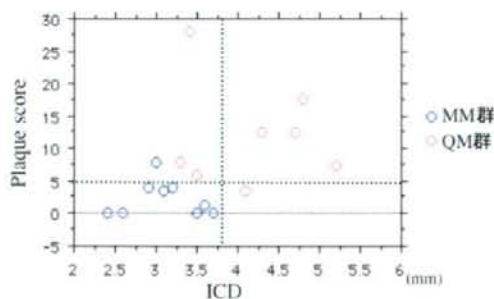
内頸動脈遠位部閉塞の頸動脈超音波検査所見

	M群	O群	P値	MM群	QM群	P値	N群
CCEDV (cm/s)	25.4 ± 8.3	11.4 ± 5.4	<0.01	28.6 ± 9.1	21.9 ± 6.1	n.s.	32.4 ± 11.2
CCPI	1.58 ± 0.57	1.18 ± 0.35	<0.05	1.67 ± 0.73	1.47 ± 0.30	n.s.	1.25 ± 0.18
ICEDV (cm/s)	5.10 ± 0.65	5.11 ± 0.30	n.s.	4.86 ± 0.21	5.38 ± 0.86	n.s.	5.75 ± 0.64
ICEDV (mm)	24.7 ± 9.7	2.13 ± 2.1	<0.001	27.7 ± 10.5	21.4 ± 8.2	n.s.	30.1 ± 8.9
ICPI	0.86 ± 0.18	3.88 ± 4.20	<0.01	0.83 ± 0.22	0.89 ± 0.14	n.s.	0.93 ± 0.15
ICD (mm)	3.61 ± 0.78	3.25 ± 0.67	n.s.	3.11 ± 0.44	4.16 ± 0.71	<0.01	4.33 ± 0.73
PS	7.50 ± 7.71	0.02 ± 8.13	n.s.	2.78 ± 3.05	12.0 ± 7.89	<0.01	9.97 ± 8.32

(図3)内頸動脈遠位部閉塞例でもややも血管の有無と超音波ドプラ所見



(図4)もややも血管を有する群でもややも病と類もややも病症例での超音波所見の差違



もややも血管を有するM群と有さないO群との頸動脈超音波検査上の比較では、総頸動脈、内頸動脈のドプラ所見であるCCEDV、CCPI、ICEDV、ICPIに有意差を認めた(表1)。特に内頸動脈の拡張末期血流速度ICEDVに顕著な差を認め、M群はICEDV>8cm/sかつICPI<1.2であり、O群はICEDV<8cm/sかつICPI>1.2であ

った(図3)。もやもや血管を有するM群の中でのMM群とQM群には、B-mode所見の内頸動脈血管径(ICD)とPSで有意差を認め、もやもや病(MM)群では、類もやもや病(QM)群に比し、内頸動脈血管径が小さく、PSが低値であった(PS<5かつICD<3.8mm)(図4)。

D. 考察

内頸動脈遠位部閉塞症例は、我が国では普及が進んでいるMRAでまず診断されることが多い。MRAで内頸動脈閉塞所見を示した症例で脳血管造影を施行してみると、もやもや血管を有している場合がある。通常、内頸動脈遠位部閉塞例において、頸動脈超音波検査で内頸動脈近位部の血流を計測した場合、末梢血管抵抗が上昇し拡張末期血流速度が低下しPIが上昇する。しかし閉塞部にもやもや血管を有する症例では、末梢血管抵抗が低下していることを反映しているためか拡張末期血流が正常に近い形で残り、PIは正常例よりもやや低下した値を呈することが示された。以上の結果を用いて、MRAと脳血管造影の間に頸動脈超音波検査を行うことで、もやもや血管の有無をスクリーニングできる可能性があることが示唆された。またもやもや血管を有する結果となった場合、内頸動脈径とプラークスコアを用いてももやもや病と類もやもや病の鑑別にも利用できることも示唆された。

(図5)もやもや病に関する頸動脈超音波検査のフローチャート試案



もやもや病に関する頸動脈超音波検査所見

については、これまでに日本からの報告がある。YasakaらはBottle neck sign(ICA近位部径がCCA遠位部径の1/2以下)やDiameter reversal sign(ICA径がECA径よりも細い)を提唱し、Bモード検査上の内頸動脈径の低値を指摘している¹。Takekawaらは、内頸動脈end-diastolic flow velocityが上昇し、両側の外頸動脈の末梢血管抵抗が低いことを指摘している。これらの報告と今回の結果とは矛盾しない。

E. 結論

内頸動脈遠位部閉塞例においてもやもや血管を有しているかどうかを、頸動脈超音波検査所見を活用してスクリーニングするための試案を提示した。今後、この方法でもやもや病の鑑別が可能かどうかを症例数を増やして検討する必要がある。

F. 文献

- Yasaka M, Ogata T, Yasumori K, Inoue T, Okada Y: Bottle neck sign of the proximal portion of the internal carotid artery in moyamoya disease. J Ultrasound Med. 25:1547-52, 2006
- Takekawa H, Ebata A, Arai M, Suga T, Ishihara T, Hirata K: Usefulness of carotid duplex ultrasonography in a patient with moyamoya disease. No To Shinkei. 55:983-7, 2003.

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）
永田 泉，林健太郎

研究要旨

片側性もやもや病に関する 2 次調査で得られた片側もやもや病 203 例について集計した。男性 85 例，女性例 118 例で男女比は 1:1.4 であった。平均年齢は 40.2 歳で 2 峰性の分布を示したが，50 歳台が最も多かった。初発症状は運動麻痺が最も多く，画像上，32.5%に脳梗塞を，25.9%に脳出血を認めた。病側の閉塞性病変は内頸動脈終末部が多く，もやもや血管の程度は比較的軽度であった。約 8 割に病側の脳血流低下や血管反応性の低下を認めた。約半数に血行再建術が行われており，平均 5.1 年間の経過では約 9 割が自立していた。

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。2 次調査は 114 施設より回答があり，片側もやもや病 203 例の情報が得られ，集計した。

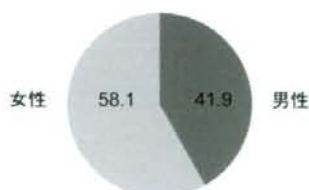
C. 研究結果

男性 85 例（41.9%），女性例 118 例（58.1%）であった。平均年齢は 40.2 歳で 0-9 歳と 50-59 歳にピークを有する 2 峰性の分布を示したが，比較的高齢に偏っていた。もやもや病の家族歴は 10.7%にみられた。初発症状は運動麻痺（26.8%）が最も多く，頭痛（17.4%），一過性脳虚血発作（16.4%）が続いた。MRI/CT にて，

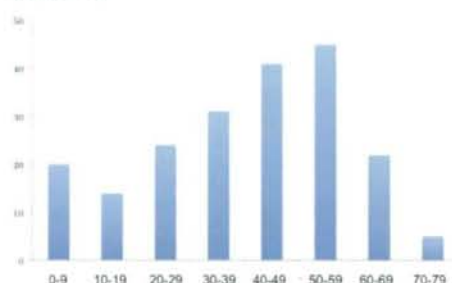
脳梗塞（32.5%），脳出血（25.9%）を認め，41.6%には異常所見はみられなかった。

病側の閉塞性病変は内頸動脈終末部が 70.2%を占め，もやもや血管の発達程度は軽度（43.9%），中等度（26.3%），重度（32.6%）であった。外頸動脈よりの側副血行は 13.0%にみられた。63.5%は脳血流が低下しており，17.6%で血管反応性の低下を認めた。内科治療では抗血小板薬（40.0%），抗凝薬（9.8%），降圧薬（9.3%）が多く，外科手術は 44.3%に直接血行再建術，10.4%に間接血行再建術が行われていた。平均 5.1 年後の予後では 23.3%で症状は改善しており，約 9 割が modified Rankin scale 0-2 で自立していた。特定疾患受給に関しては 54.5%が受給していた。

男女比（%）



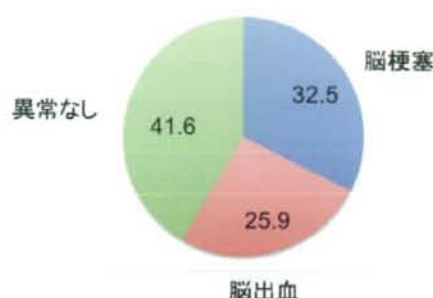
年齢分布



予後 (%)



CT/MRI 所見 (%)



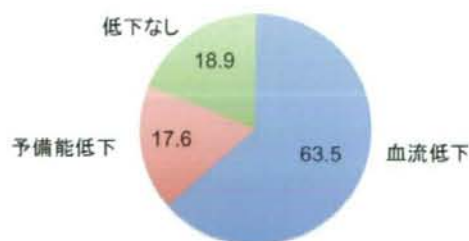
D. 考察

もやもや病確診例における男女比は1:2といわれているが(1),片側例では1:1.4であった。年齢分布では2峰性を示したものの,50歳台にピークがみられ,確診例と異なる傾向がみられた(1)。動脈硬化は中高年の男性に多く,類もやもや病の原因の一つであるが,男女比や年齢分布を考慮すると片側例にはそのような原因によるものが含まれていると思われた。もやもや血管の評価ではもやもや病確診例にみられる典型的なもやもや血管を重度として例示したところ,約2/3は軽度~中等度であり,もやもや血管は比較的少なかった。家族歴は約10%といわれているが(2),片側例においても同様の割合であった。もやもや病の原因としては遺伝子異常などが報告されているが(3),片側例でも同じ原因によるものが含まれていると考えられ,約8割で脳虚血を認め,血行再建術や抗血小板薬などによる内科治療が行われていた。経過中の症状は23.3%が改善しており,治療の効果によるものと考えられた。病側の症状の進行や健側の症状の進行はまれであり,片側性のものは両側性の初期像というわけではなかった。特定疾患受給に関しては片側性もやもや病ではもやもや病疑診例となるため,受給できないはずであるが,現状では約半数が受給していた。これは,診断基準の周知が徹底されていないことや判定が不明朗であることに起

もやもや血管の程度 (%)



脳血流検査 (%)



因し、今後の課題と考えられた。

E. 結論

片側性もやもや病はもやもや病確診例と異な
った傾向がみられ、確診例と同じ原因によるも
のと動脈硬化といった他の原因によるものが
混在しているものと考えられた。

F. 文献

1) 大木宏一 他：ウィリス動脈輪閉塞症に
おける病態・治療に関する研究. 平成 17-19
年度総括研究報告書 p15-20, 2008

2) Fukui M *et al.*: Moyamoya disease.
Neuropathology, 20: S61-S64, 2000

3) 小泉昭夫：ウィリス動脈輪閉塞症におけ
る病態・治療に関する研究. 平成 17-19 年度
総括研究報告書 p29-30, 2008

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病の特定疾患申請書の現状と課題について

北海道大学病院 神経外科
黒田 敏

研究要旨

平成 20 年度は、これまで使用されてきた本疾患の特定疾患申請における現状と課題について検討した。いくつかの課題は、本疾患の診断基準に関して踏み込まなければならない要素を含有しており、数多くの議論と意見聴取が必要になると考えられた。また、本疾患の特定疾患認定のプロセスを全国的に標準化する必要性も明らかとなった。

A. 研究目的

これまで使用されてきた本疾患の特定疾患申請における現状と課題について検討した。

B. 研究方法

これまでにもやもや病の特定疾患認定のための申請書は、少なくとも昭和 61 年、平成 5 年、平成 11 年、平成 13 年、平成 17 年に改訂を重ねてきた。過去と現在の申請要件を比較検討するとともに、今後、本疾患の罹患患者が過不足なく医療補助を給付できるためのシステム作りのための課題について検討した。

C. 研究結果

1) 申請書について

少なくとも昭和 61 年に改訂された申請書では、確実例、疑い例を区別する概念そのものが存在していなかった。また、動脈硬化症、ダウン症候群などに合併する類もやもや病に関して記載すべき部分も存在していなかった。

しかし、平成 11 年に改訂された申請書からは、「診断」の項が新たに設けられて明確に確実例と疑い例両者を区別して記載する様式に変化している。また、「病型分類」の項に「無症状型」が追加された。

また、平成 17 年に改訂された現行の申請書では、自己免疫疾患、脳腫瘍、レックリングハウゼン病などの類もやもや病関連疾患の有無について記載する様式が確立している。

さらに、脳波、脳血管撮影、MRI/MRA など、時代の変遷とともに記入が要求される検査モダリティが大きく変化してきたことも分かる。

現時点での最も大きな混乱と問題は、片側型（＝疑い例）の取り扱いであろう。都道府県によって認定の基準が大きく二分していることが明らかとなっている。診断基準においてすら、確実例と疑い例の定義は記載されているものの、もやもや病の認定基準は記載されていない。

2) 認定更新の際の問題点

新規申請の場合は、各都道府県で指定された医師が認定作業を実施していると考えられるが、数人の医師からの聞き取りでは更新の判定

には医師は関与していないようである。数年前から新たに「軽快者」という定義が特定疾患全体で設けられた。しかし、その解釈と判定はきわめて曖昧であり、無症状型としてもやもや病と診断された確実例の症例が、厳格な定期観察を継続されているにもかかわらず、内服治療も外科治療も実施していないという記載のみを根拠に、各都道府県指定の医師の判断を介さずに「軽快者」と判定されている例が全国にわたって多く見受けられている。本来、「軽快者」は術後に病状が長期間安定しており、ごく少ない頻度での通院のみで十分な症例に適用されるべきものと考えられるが、その運用に混乱が生じていると考えられる。

D. 考察

医療現場、監督官庁で見られる上述した混乱は、全てがこれまで放置されてきた診断基準の曖昧さ、特定疾患認定の運用方法の曖昧さに起因していると考えられる。特定疾患を有する患者が必要かつ十分な医療補助を受けることができるようにするためには、両側例、片側例いずれも「真の」もやもや病と考えるのか？別の疾患概念と考えるのか？を早急にはっきりさせることが必要である。また、類もやもや病の位置づけもより明らかにすべきであろう。したがって、特定疾患の申請書類の記載要項を変更するだけの改訂では、混乱した現状を何も改善できないのは明白である。今年度の議論を来年

度に発展させて、「もやもや病とはなんなのか？」を明確に打ち出して診断基準をよりはっきりとしたものに改訂する必要があると考えられる。

また、各都道府県で審査を実施している医師の判断基準にも大きな隔たりが存在している可能性があることも重要な問題である。診断基準を明確にすることで判定基準をより分かりやすくして、担当医師の意思統一を図ることも大切なミッションを考えられ、本研究班から厚生労働省を通して各都道府県に勧告すべき時期に来ていると考えられる。

最後に、「軽快者」の判定基準についても、誰がどのような根拠を以て判断するのかを明確にすべきである。

E. 結論

特定疾患認定にまつわる医療現場、監督官庁での混乱を改善するためには、最終的に本疾患の診断基準をより明確なものに改訂する必要がある。

F. 文献

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病における微小脳出血：Susceptibility-weighted imaging (SWI)と T2*-weighted imaging (T2*WI)の比較

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座（画像診断学・核医学科）

森 暢幸、三木幸雄

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）

菊田 健一郎

研究要旨

もやもや病患者 50 例において 3 テスラ MR 磁化率強調画像（Susceptibility-weighted imaging）を用いて微小脳出血を検出した。これを従来のゴールドスタンダードである T2*強調画像と比較検討した。SWI は T2*WI に比べて、より鋭敏にかつ明瞭に微小脳出血が検出可能であった。今後のもやもや病微小出血研究において有用となる可能性がある。

A. 研究目的

もやもや病において脳出血は最大の予後不良因子であるが、その機序、予測法、対処法についてはいまだ十分解明されてはいない¹。

微小脳出血は一般的に MR T2*強調画像において直径 5mm 以下の小病変で 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²。

T2*強調画像は、組織内の磁化率不均一性を著明な低信号として描出する撮像法であり、微小脳出血検出に汎用されてきた。しかし T2*強調画像で検出できない小さな病理学的変化の存在も指摘されている^{3,4}。

微小脳出血は血管脆弱性の指標とする報告が多数なされ、我々はこれまで、3 テスラ MRI を用いて、もやもや病に微小出血の潜在率が高いこと¹、病理学的に内弾性板の破綻した細小動脈の存在が認められること⁵、多因子解析による検討で、複数の微小出血はもやもや病の出血発作の独立した危険因子であること⁶などを報告してきた。

磁化率強調画像（Susceptibility weighted

imaging：以下 SWI）は、高分解能の T2*強調画像をベースとした新しい MR 撮像法であり、水素原子スピンの位相情報の利用を最大の特徴とする。本撮像法は微小脳出血を T2*WI に比してより鋭敏に描出可能であることが指摘されてこれまで静脈性疾患、腫瘍内出血、出血性梗塞、多発性硬化症、びまん性軸索損傷などの診断における有用性が報告されている^{7,8}。そこで本研究においては 3 テスラ MRI 撮像装置を用いた SWI を用いてもやもや病における微小脳出血を検出し、T2*WI と比較することにより、有用性を検討した

B. 研究方法

[対象] 1997 年改訂のもやもや病診断基準を満たし、京大病院で MR を撮像されたもやもや病連続 50 名症例を対象とした。男性 8 名、女性 42 名、年齢は 9-68 歳（平均 39±15 歳）、出血発作の既往がないものは 37 名。

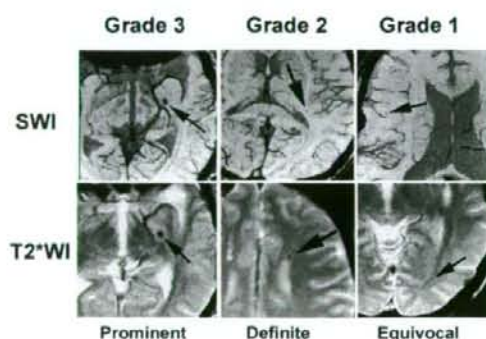
既往のあるものは 13 名であった。確定診断は全例血管撮影によって行われた。

[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)を用いて撮像した。SWIの撮像条件は、TR/TE = 27 / 20 ms、Flip angle 15 度、マトリクス 352 x 448、FOV 176mm x 224mm、スライス厚 1.2mm、スライス間ギャップなし、スライス枚数 88 枚を用い、T2*WIはTR/TE = 612 / 18 ms、Flip angle 20 度、マトリクス 512 x 512、FOV 256mm x 256mm スライス厚 5mm、スライス間ギャップ 1.5mm、スライス枚数 19 枚を用いた。

微小脳出血の診断は、2 人の神経放射線科医により判定した。SWI と T2*WI の間で、□各患者で検出された微小脳出血の個数、および□各微小脳出血の確からしさを Grade 0 (not visualized)、Grade 1 (equivocal)、Grade 2 (definite)、Grade 3 (prominent) の 4 段階に視覚的分類し(図 1) 比較検討した。統計検定には Wilcoxon 順位検定を用い $p < 0.05$ を有意な差とした。

(図 1) 微小脳出血の視覚的グレーディング



(Investigative Radiology 43:574-579, 2008)

C. 研究結果

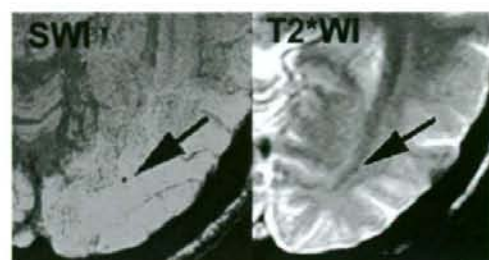
微小脳出血の個数

SWI において 21 名の患者で総数 37 個の微小脳出血が検出され、T2WI では 16 名の患者において 27 個の微小脳出血が検出された。各患者において、SWI の方が統計学的に有意に多数の微小脳出血が同定された($p=0.002$)。

微小脳出血の視覚的グレーディング

視覚的グレーディングも全ての微小出血において、SWI の方が、T2*WI に比して高いグレーディングで判定された($p < 0.0001$)。SWI で検出されず、T2*強調画像でのみ検出された病変はなかった(図 2)

(図 2) SWI と T2*WI の比較



64 歳女性、もやもや病。SWI では grade 3 と判定された微小脳出血が T2*WI では grade 1 と判断された。

(Investigative Radiology 43:574-579, 2008)

D. 考察

もやもや病に患者において、出血発作は最大の予後不良因子であり、特に再出血は致死率が約 4 倍に上昇すると報告されている。我々はこれまで、もやもや病の微小脳出血が健常人よりも有意に多いこと、脳室近傍に多く分布すること、病理学的に内弾性板の破綻した脆弱細小動脈が関与していること、また、少数例ではあるが、前向き追跡の解析において多発微小脳出血(二個以上)はその後の出血発作に有意に関連することや新しく出現した微小脳出血が、その後増大し出血発作を来たしうることなどを報告してきた^{1,5,6}。

本研究により SWI は T2*WI と比して、より鋭敏かつ明瞭にもやもや病における微小脳出血を検出できることが明らかとなった⁹。

T2*WI は現在でも微小脳出血の検出におけるゴールドスタンダードであるが、高感度な SWI によって、より早期に新しく出現した病変を検出し、その後の出血発作の予測や対処が可能となる可能性がある。またもやもや病は本邦に約

7000 人と試算される有病率の低い疾患であるため、さらなる微小脳出血の病態解析のためには多施設間共同研究が必要となる。その際にも equivocal lesion が少ない SWI は有用となる可能性がある。

E. 結論

もやもや病における微小出血の検出において、SWI は T2*WI に比してより鋭敏かつ明瞭に描出可能である。

F. 文献

7. 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
8. 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.
9. Viswanathan A, Chabriet H: Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 37:550-557, 2006.
10. 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.

11. 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
12. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki 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*. 62:104-111, 2008.
13. Reichenbach JR, Venkatesan R, Schilling DJ, Kido DK, Haacke EM: Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology* 20:272-277, 1997
14. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR: Susceptibility weighted imaging (SWI) *Magn Reson Med*.52:612-618, 2004
15. Mori N, Miki Y, Kikuta K-I, Fushimi Y, Okada T, Urayama S-I, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K: Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility-weighted imaging vs. T2*-weighted imaging at 3T. *Investigative Radiology* 43:574-579, 2008

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧

	著者名	題名	書名	巻：頁（西暦年号）
寶金清博				
1	Osanai T, Kuroda S, Nakayama N, Yamauchi T, Houkin K, Iwasaki Y	Moyamoya disease presenting with subarachnoid hemorrhage localized over the frontal cortex: case report.	Surg Neurol.	Feb;69(2):197-200, 2008
2	Baba T, Houkin K, Kuroda S	Novel epidemiological features of moyamoya disease.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	Aug;79(8):900-904, 2008
3	Houkin K	Expression of vascular endothelial growth factor in dura mater of patients with moyamoyadisease	Neurosurg Rev	31;77-81,2008.
4	宝金清博	最近のモヤモヤ病の傾向と再生医療について	もやの会々報	94;7-28,2008.
5	宝金清博	もやもや病	太田富雄・松谷雅生編集,脳神経外科学(金芳堂, 京都)	pp622-645,2008
6	宝金清博	DSAとMRAによる病期分類.	中川原譲二,佐々木真理編集,見て学ぶ脳卒中の画像診断,永井書店,大阪	35:907-912, 2007.
7	宝金清博, 野中 雅, 飯星智史	脳血行再建術の現状と将来	No Shinkei Geka	17;572-577,2008.
8	飯星智史, 宝金清博	神経疾患治療ノート-もやもや病	Clinical Neuroscience	26;1399-1401,2008.
富長 悌二				
9	Fujimura M, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T	Cerebral ischemia owing to compression of the brain by swollen temporal muscle used for encephalo-myo-synangiosis in moyamoya disease.	Neurosurg Rev	Apr;32(2):245-249, 2009

10	Fujimura M, Watanabe M, Narisawa A, Shimizu H, Tominaga T	Increased expression of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with moyamoya disease	Surg Neurol	2009 Jan 13. [Epub ahead of print]
11	Hayashi T, Shirane R, Tominaga T	Additional surgery for postoperative ischemic symptoms in patients with moyamoya disease: the effectiveness of occipital artery-posterior cerebral artery bypass with an indirect procedure: technical case report	Neurosurgery	2009 Jan;64(1):E195-6; discussion E196.
14	Narisawa A, Fujimura M, Tominaga T	Efficacy of the revascularization surgery for adult-onset moyamoya disease with the progression of cerebrovascular lesions	Clin Neurol Neurosurg	2009 Feb;111(2):123-6. Epub 2008 Nov 7
15	Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Sakuma I, Tominaga T	Intraoperative infrared brain surface blood flow monitoring during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with childhood moyamoya disease	Childs Nerv Syst	Nov;24(11):1299-305, 2008
16	Kohama M, Fujimura M, Mugikura S, Tominaga T	Temporal change of 3-T magnetic resonance imaging/angiography during symptomatic cerebral hyperperfusion following superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a patient with adult-onset moyamoya disease	Neurosurg Rev	Oct;31(4):451-5; discussion 455, 2008
17	Fujimura M, Mugikura S, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T	Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease	Surg Neurol	2008 May 29. [Epub ahead of print]
18	Fujimura M, Shimizu H, Mugikura S, Tominaga T	Delayed intracerebral hemorrhage after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a patient with moyamoya disease: possible involvement of cerebral hyperperfusion and increased vascular permeability.	Surg Neurol.	Feb;71(2):223-227; discussion 227, 2009
19	Januscheck E, Fujimura M, Mugikura S, Tominaga T	Progressive moyamoya syndrome associated with de novo formation of the ipsilateral venous and contralateral cavernous malformations: case report	Surg Neurol	Apr;69(4):423-427, 2008