

200936026A

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の診断・治療に
関する研究

The Research Committee on Spontaneous Occlusion of
the Circle of Willis (Moyamoya Disease)

by

Science Research Grants of Ministry of Health, Labour
and Welfare, Japan

総括

平成 21 年度 研究報告書

平成 22 年 (2010 年) 5 月

主任研究者 橋 本 信 夫

国立循環器病研究センター 総長

目次

- I. 主任研究者 研究報告
主任研究者 国立循環器病研究センター 橋本 信夫

- II. 分担研究報告
 1. マイクロ RNA アレイを用いたもやもや病分子マーカーの探索
札幌医科大学脳神経外科
宝金 清博
 2. 治療指針に基づいた もやもや病に対する血行再建術の治療成績について
東北大学 脳神経外科、広南病院 脳神経外科
富永悌二、藤村幹
 3. 片側もやもや病・類もやもや病に関する全国調査結果
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
 4. 2009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
伊澤良兼，星野晴彦，鈴木則宏
 5. 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3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
伊澤良兼，星野晴彦，鈴木則宏
 6. もやもや病における『高次脳機能障害』の SPECT 診断 3D-SSP 統計画像の
SEE (Level 3) による脳回レベル解析
中村記念病院 脳神経外科
中川原譲二
 7. 類もやもや病の病態—慢性中大脳動脈閉塞症の血管造影所見に関する検討—
大阪大学大学院医学系研究科神経内科
田中 真希子，北川 一夫
 8. 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
 9. もやもや病の特定疾患申請書の改訂について
北海道大学病院 神経外科
黒田 敏

10. 難病支援からみたモヤモヤ病 福井県におけるモヤモヤ病の現状と当院での治療経験

福井大学医学部 脳脊髄神経外科

新井良和、菊田健一郎

11. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

京都大学脳神経外科

宮本享、高橋淳

1. 平成 21 年度研究成果の刊行に関する一覧

2. 研究班構成員名簿

総括

主任研究者

国立循環器病研究センター 総長

橋本 信夫

まとめ

平成 21 年度は、申請年度の二年目に当たる。本年度は、昨年度に完成した、もやもや病（ウリス動脈輪閉塞症）ガイドラインが脳卒中の外科誌に掲載された（脳卒中の外科 37: 321-337, 2009）。このガイドラインが日本脳卒中の外科学会誌に掲載されたことは、この研究班の非常に重要な業績の一つであり、今後このガイドラインが、もやもや病治療のエビデンスに基づいた標準化に役立つことが考えられる。また、本年度より、診断基準の改定作業に着手している。これについては、次年度以降に診断基準の改定を確定する見込みである。また、ガイドラインの英訳化も予定しており、日本のみならず世界においても、この研究班がもやもや病の臨床および研究をリードしていくことが期待できる。

2009 年度 研究成果

寶金はもやもや病患者の脳脊髄液中から miRNA を抽出し、正常人との発現の差を網羅的に見ることで、miRNA の疾患マーカーとしての役割と疾患原因解明の可能性を探索した。富永は、治療指針に基づいたもやもや病の血行再建術の成績を検証した。2008 年以降に統一した手術適応、術後管理の下に STA-MCA 吻合術を行った連続症例について後方視的に検討し、術後は 92.3%で脳虚血症状の消失を認め経過

観察期間中に脳梗塞を呈した症例は見られないこと。8.1%で一過性の症候性過灌流を認めたことを報告している。永田は片側性もやもや病および類もやもや病に関する 2 次調査で得られた類もやもや病 108 例について集計した。男性 42 例、女性例 66 例で男女比は 1:1.57 であり、平均年齢は 30.6 歳で 2 峰性の分布を示し、小児期に高いピークがみられたことを報告した。また初発症状は運動麻痺が最も多く、画像上、63.4%に脳梗塞を、6.9%に脳出血を認め、ほぼ全例に脳血流障害を認められ、約 6 割に血行再建術が行われていたとしている。鈴木は 2003 年度から 2009 年度までのモヤモヤ病データベースを集計するとともに、昨年に引き続き、画像データベースの構築を念頭として画像に関するアンケート調査を行った。2003 年度～2009 年度までに 1078 症例が登録されたが、2008 年 10 月 1 日～2009 年 9 月 31 日までの 1 年間に診察が確認された症例は、新規症例を含め 202 例であったことを報告した。中川原はもやもや病では、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を行い、IMZ SPECT 3D-SSP 統計画像の SEE Level 3 による脳回レベルでの解析により、両側内側前頭回の皮質神経細胞の 10%以上の脱落が、高次脳機能障害（行政的）と関連する特異的所見である可能性を示した。

野川は本疾患の“頭痛”の有効な治療法を検討するため、日本頭痛学会会員にアンケート調査を施行し、「頭痛を訴えるもやもや病患者」229例の治療法について解析した。注意すべきは、トリプタンを使用していた2例で、脳梗塞を発症していたことが見いだされた。また、外科的血行再建術（12.6%）、特に直接的両側血行再建術が有効であったとするものがあつたことを報告している。北川は一侧の中大脳動脈に慢性閉塞を認めた23例について、血管造影上もやもや血管を有する群（15例）と有さない群（8例）に分類し、血管造影所見や臨床背景に差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と比較して、同側または対側の前大脳動脈の狭窄・閉塞病変を伴うことが多く、前大脳動脈からの軟髄膜動脈を介する側副血行が不十分な割合が高く。もやもや血管は、大脳の前方循環不全を示していると考えたと報告している。小泉はモヤモヤ病の遺伝的素因を解明するため、Positional cloning を行っ

た。その結果、未登録のSNPsとして、ss179362673およびss161110142の2つを見出した。前者は、新規遺伝子 *mysterin* 上に存在し、後者は、*Raptor* の promoter 上に存在した。これらについて家系で参加している41名と、個人で参加している120名について相関研究を行い、SNPsで強い相関 ($\log p=105.3$ および 56.6) を得たと報告した。黒田は、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前年度に検討した結果をもとに、本疾患の診断基準の改訂とともに改訂すべき事項をピックアップした。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にも言及した。菊田は福井県難病支援センターのデータをもとに福井県におけるモヤモヤ病の現状を報告し、当院での治療症例を提示した。以上の様に、2009年度の研究は進展した。今後、引き続いて重要な研究成果がこの研究班より報告されていくことが期待される。

マイクロ RNA アレイを用いたもやもや病分子マーカーの探索

札幌医科大学脳神経外科
宝金 清博

研究要旨

もやもや病の発症には遺伝的要素が関係すると考えられているが、疾患原因となる単独の遺伝子はまだ同定されていない。マイクロ RNA (miRNA) は遺伝子をコードしない 18-25 ヌクレオチドの RNA で、転写後の調節因子として働き、その異常は多くの疾患に関わることが知られている。本研究は、もやもや病患者の脳脊髄液中から miRNA を抽出し、正常人との発現の差を網羅的に見ることで、miRNA の疾患マーカーとしての役割と疾患原因解明の可能性を探索する。

A. 研究目的

もやもや病患者の脳脊髄液中のマイクロ RNA (miRNA) 発現パターンを網羅的に解析し、疾患マーカーとしての役割と病態解明の可能性を探索することを目的とする。

B. 研究方法

札幌医科大学附属病院脳神経外科入院中の患者から遺伝子研究の同意書を取得し、髄液検査時または手術時に 3-6mL の脳脊髄液を採取した。患者の内訳は、もやもや病患者 7 名の他、正常コントロールとして顔面痙攣と三叉神経痛の患者 1 名ずつ、他疾患として悪性リンパ腫の患者 2 名、合計 11 名の脳脊髄液を用いた。

脳脊髄液は-80 度で凍結保存しておき、外部業者に委託して脳脊髄液から miRNA の抽出を行った。miRNA の抽出は Ambion 社のキットを用い、続けて逆転写反応、PreAmp 反応を行って、RT-PCR 用の template を作成した。Applied Biosystems 社の miRNA アレイ

(TaqMan® Human MicroRNA A and B Array v2.0) を用い、768 種の miRNA について網羅的な発現解析を行った。

結果の解析は、Applied Biosystems 社の解析システム (ABI PRISM 7900HT Sequence Detection System) と解析ソフト (ABI PRISM SDS 2.1) を使用し、内部標準遺伝子として MammU6 を用いて、比較 Ct 法 ($\Delta\Delta Ct$ 法) による相対発現定量での解析を行い、スチューデント t テストを用いて検定した。

C. 研究結果

平成 21 年 4 月より札幌医科大学での症例集積を開始し、10 月までに合計 11 名の脳脊髄液を採取した。脳脊髄液からの miRNA 抽出方法はまだ確立されていなかったが、組織や血液からの miRNA 抽出法に準じ、全ての検体から 2-22 ng/ μ l の濃度の miRNA を抽出できた。miRNA アレイでは合計 768 種の miRNA を同定可能であるが、脳脊髄液中には 1 検体につき平均約 120 種類の miRNA が存在していた。発現している

miRNAの種類は、疾患や検体間で差が見られた。

脳脊髄液を採取した11症例の内訳は、もやもや病7例、悪性リンパ腫2例、正常コントロールとして機能性疾患2例であった。このうち最初にもやもや病2例、悪性リンパ腫2例、コントロール1例を用いてmiRNAアレイによる発現解析を行い、もやもや病2検体の両方で他の3検体よりも発現が6.9倍以上となっているmiRNAを7種類同定した。次に、残りのもやもや病5例、コントロール1例を加え、もやもや病7例、コントロール2例で、配列特異的なプローブを用いて7種類のmiRNAの発現レベルをRT-PCR法で定量した。RT-PCRは3回行い、内部標準遺伝子のMammU6と比較した定量値の平均値を、もやもや病群とコントロール群との間で相対発現値として比較した(表1)。

表1. もやもや病における脳脊髄液miRNAの発現

	もやもや群 n = 7	コントロール群 n = 2	P値
miRNA A	2.92	1	0.27
miRNA B	3.21	1	0.18
miRNA C	1.92	1	0.50
miRNA D	2.02	1	0.31
miRNA E	4.25	1	0.20
miRNA F	0.88	1	0.91
miRNA G	-	-	-

表1のように、結果の得られた6種のうち、5種類のmiRNAで発現の上昇が見られたが、有意差は得られなかった(miRNAの詳細は非開示とする)。miRNA Gについては、RT-PCRの結果が3回分揃わなかったため、解析を行わなかった。

D. 考察

体液中のmiRNAは、疾患特異的な分子マーカーとしての役割も証明されるようになってきた。し

かし、中枢神経系疾患におけるmiRNAの発現はまだ十分に解明されておらず、特に脳脊髄液中のmiRNAについては未知な部分が多い。一方で、もやもや病についても未だ原因遺伝子が特定されておらず、多遺伝子性疾患の可能性の他、miRNAを含むエピジェネティックな作用の関係している可能性がある。

本研究において、脳脊髄液中からmiRNAを抽出できたこと、もやもや病患者の脳脊髄液中で発現の亢進している可能性のあるmiRNAを複数同定できたことは、もやもや病の分子マーカーの同定と病態解明に大きな一歩となったと考えられる。有意差は出なかったものの、サンプル数を増やすことで、さらなるエビデンスを得られるものと思われる。

結論

もやもや病患者の脳脊髄液からmiRNAを抽出し、その発現パターンをmiRNAアレイを用いて網羅的に調べた。もやもや病で発現が亢進していると考えられたmiRNAを7種類同定し、配列特異的なプローブを用いて発現レベルをRT-PCR法で定量した。もやもや病7例、コントロール2例で相対発現値を比較したが、結果の得られた6種のうち5種類のmiRNAでは発現上昇が見られたものの、有意差は得られなかった。今後はサンプル数を増やすことで、もやもや病に特異的な発現を示すmiRNAを同定できるものと考えられる。

E. 文献

2009年度発表論文なし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

治療指針に基づいた もやもや病に対する血行再建術の 治療成績について

東北大学 脳神経外科、広南病院 脳神経外科
富永悌二、藤村幹

研究要旨

治療指針に基づいた、もやもや病に対する血行再建術の短期治療成績を検証することを目的に、2008年以降に統一した手術適応、術後管理の下に STA-MCA 吻合術を行った連続症例について後方視的に検討した。術後は 92.3%で脳虚血症状の消失を認め経過観察期間中に脳梗塞を呈した症例は見られなかった。8.1%で一過性の症候性過灌流を認めた。STA-MCA 吻合術は脳虚血症状を呈し循環不全が証明されているもやもや病に対する有効な治療と考えられた。

A. 研究目的

一定の治療指針に基づいたもやもや病手術例の短期治療成績を検証することを目的とした。

B. 研究方法

対象は 2008 年 1 月から 2009 年 12 月の期間に東北大学ならびに広南病院脳神経外科にて、以下の手術適応、術式、術後管理下に血行再建術を施行したもやもや病 26 例 37 半球側（男/女=8/18）。発症形式は一過性脳虚血発作（TIA）11 例、脳梗塞 13 例、脳室内出血 2 例（2 例いずれも後に脳梗塞、TIA 頻発を呈した）。年齢は 9 歳から 64 歳（平均 35.8 歳）で、成人例 21 例と小児例 5 例を含んでいた。

手術適応は以下のすべてを満たすものとした。(1)脳虚血症状（6ヶ月以内の脳梗塞、TIA）を有すること、(2)IMP-SPECTにて脳血流低下（施設基準値の 80%以下）または脳循環予備能の低下（10%以下）を症候側に認めること、

(3)ADL が自立していること(mRS=0-2)、(4)1 血管支配領域に及ぶような大梗塞がないこと。手術は中大脳動脈 M4 への STA-MCA 吻合術（single）と EMS を行った。術直後は収縮期血圧を 140mmHg 以下に厳格にコントロールし術翌日 SPECT と 2 日以内の MRI/MRA にて高灌流を認めないことを確認後、段階的に血圧管理を解除した。術後 7 日目前後に SPECT と MRI/MRA を再検した。

C. 結果

術後脳虚血症状は 24 例（92.3%）にて認めず、2 例（7.7%）にて術前と比較して軽減した。平均 14 ヶ月の観察期間中に脳梗塞を呈した症例はなかった（0%）。梗塞発症で両側血行再建術を施行した若年女性 1 例で、術後 4 ヶ月時に軽微なくも膜下出血を認めたが（3.8%）予後に影響なかった。術後急性期の合併症としては症候性過灌流が 3 半球側（8.1%）で見られたが血圧管理にて過灌流症状は全例で改善した。過

灌流を呈した1例で降圧管理中に同側後頭に脳梗塞を生じ視野障害が後遺した(2.7%)。この1例以外に術後に永久的神経脱落症状が残った症例はなかった。

D. 考察

脳虚血症状を有するもやもや病に対するSTA-MCA 吻合術を含めた血行再建術の有効性は数多く報告され、確立されたものとなっている。一方、動脈硬化性の閉塞性疾患におけるJET criteriaのような明確な手術適応基準は存在しないのが実情である。本研究では一定期間に、脳虚血症状を有しかつ一定以上のhemodynamic compromiseが証明されたもやもや病患者のみに対して一定の術式、術後プロトコル下に治療を行った。結果としてはこれまでの報告どおりに、高率に脳虚血発作の消失が得られ、経過観察期間中に脳梗塞を呈した症例を認めなかった。一方、14ヶ月という短期の観察期間中に1例(3.8%)にて軽微なくも膜下出血を認めており、血行再建術の出血予防効果に関してはJAM trialの結果が待たれる。脳虚血以外にも過灌流病態への対処をつよく意識した術後プロトコルを適応することにより、今回のシリーズで症候性過灌流を呈した症例は8.1%と従来の報告¹より低率であった。一方、降圧中に64歳類もやもや病(動脈硬化を合併)症例にて、後頭葉梗塞を認めたことより、過灌流病態に対する降圧療法に当たっては反対側病変や遠隔病変における脳虚血に更なる配慮を要するものと考えられた。

結論

治療指針に基づいたもやもや病に対する血行再建術の短期治療成績を検証した。STA-MCA 吻合術は脳虚血症状を有し、脳循環不全が証明されているもやもや病に対する有効な治療法と考えられた。周術期には脳虚血のみならず過灌流病態への配慮が重要である。血行再建術の出血イベント予防効果についてはJAM trialの

結果も含めて今後の検証を要するものと思われた。

E. 文献

2009年度発表論文

1. Fujimura M, Mugikura S, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T. Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion following superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* 71:442-447, 2009
2. 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* 111:123-126, 2009
3. Fujimura M, Watanabe M, Narisawa A, Shimizu H, Tominaga T. Increased expression of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* 72:476-480, 2009
4. 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* 32:245-249, 2009
5. Nakagawa A, Fujimura M, Arafune T, Sakuma I, Tominaga T. Clinical implications of intraoperative infrared brain surface monitoring during superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. *J Neurosurg* 111:1158-1164, 2009
6. Mori N, Mugikura S, Higano S, Kaneta T, Fujimura M, Umetsu A, Murata T, Takahashi S. The leptomeningeal 'ivy sign' on fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in moyamoya disease: A sign of decreased cerebral vascular reserve? *AJNR Am J Neuroradiol* 30:930-935, 2009

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

片側もやもや病・類もやもや病に関する全国調査結果

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

片側性もやもや病および類もやもや病に関する2次調査で得られた類もやもや病108例について集計した。男性42例，女性例66例で男女比は1:1.57であった。平均年齢は30.6歳で2峰性の分布を示したが，小児期に高いピークがみられた。初発症状は運動麻痺が最も多く，画像上，63.4%に脳梗塞を，6.9%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。ほぼ全例に脳血流障害を認めた。約6割に血行再建術が行われていた。

A. 研究目的

類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

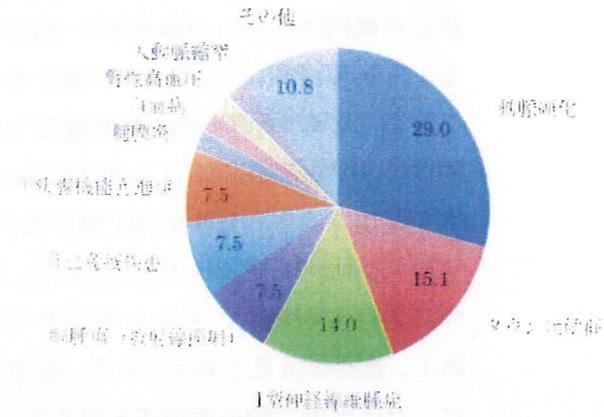
1次調査で片側もやもや病および類もやもや病を診療していた241施設を対象に症状，画像所見，治療，経過について2次調査を施行した。2次調査は114施設より回答があり，類もやもや病108例の情報が得られ，集計した。

C. 研究結果

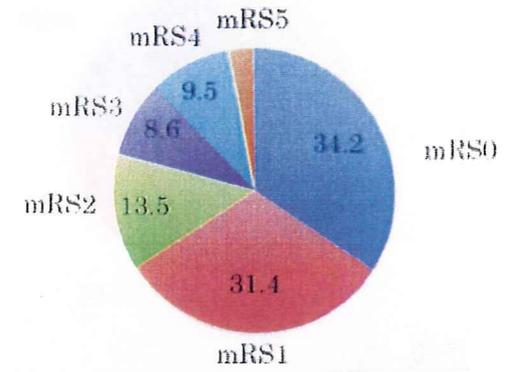
男性42例（38.9%），女性例118例（69.1%）であった。平均年齢は30.6歳で0-9歳に高いピークと50歳前後になだらかなピークを有する2峰性の分布を示した。基礎疾患は動脈硬化（27例）が多く，ダウン症候群（14例），神経線維腫症（13例），脳腫瘍／放射線照射後（7例），自己免疫疾患（7例），甲状腺機能亢進症

（7例）の順であった。もやもや病の家族歴は7.0%にみられた。初発症状は運動麻痺（36.5%）が最も多く，一過性脳虚血発作（19.2%），頭痛（9.6%），てんかん（9.6%）であった。MRI/CTにて，脳梗塞（63.4%），脳出血（6.9%）を認め，36.7%には異常所見はみられなかった。病変は58.8%が両側性であり，41.3%が片側性であった。病期は約6割が第III期であり，病側の閉塞性病変は内頸動脈終末部が約6割を占め，もやもや血管の発達程度は軽度（約4割），中等度（約1割），重度（約2割），なしであった。外頸動脈よりの側副血行は約3割にみられた。90.7%に脳血流低下を認め，8.0%で脳血管予備能の低下を認めた。内科治療では抗血小板薬（43.9%），抗凝固薬（16.3%）が多く，外科手術は25.0%に両側性に，34.0%に片側性に行われ，手術方法は49.4%に直接血行再建術，50.6%に間接血行再建術が行われていた。平均6年7ヵ月間の予後では20.2%で症状は改善していたが，約9割がmodified Rankin scale（mRS）は初発時と著変なかった。特定疾患受給に関しては60.0%が受給していた。

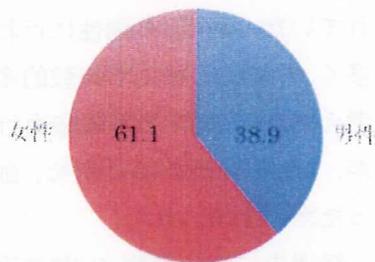
基礎疾患 (%)



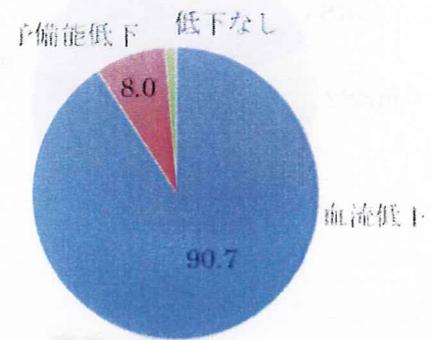
初発時 modified Rankin Scale (%)



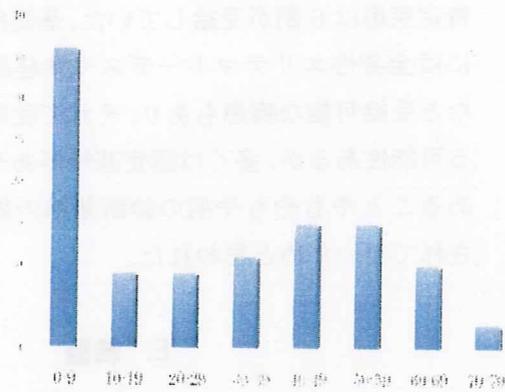
男女比 (%)



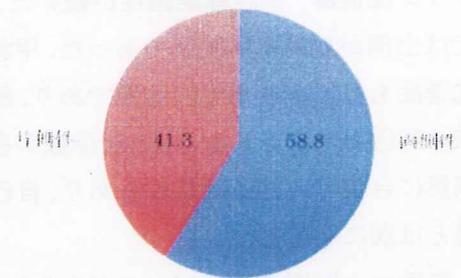
脳血流検査 (%)



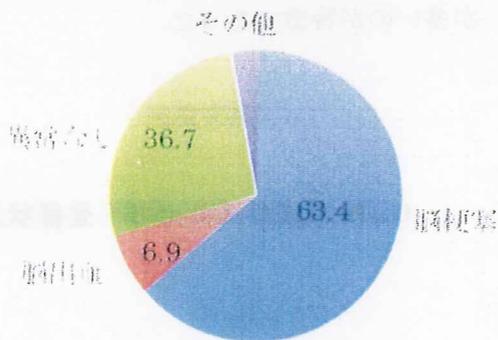
年齢分布



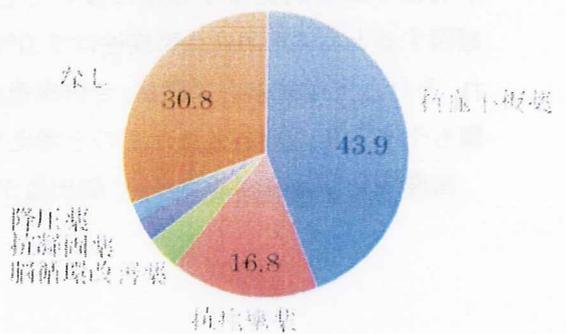
病変 (%)



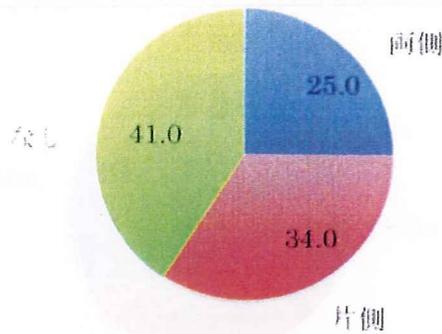
CT/MRI 所見 (%)



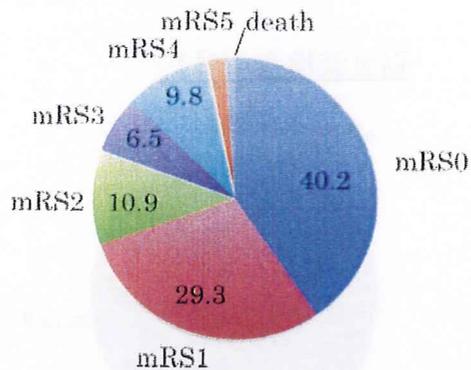
内科治療 (%)



外科治療 (%)



予後 (%)



D. 考察

基礎疾患としては動脈硬化が約 30%を占め、ダウン症候群、神経線維腫症が続いた。脳腫瘍では全例が放射線照射後であった。甲状腺機能亢進症も自己免疫疾患の一種であり、脳血管障害の原因となることもあるが、母数が多いため、偶然に合併している可能性もあり、自己免疫疾患とは別に集計した。

年齢は小児期に高いピークがみられ、確診例と同様の分布を示した。これは先天性疾患を合併では発症年齢が低いことや脳腫瘍／放射線照射後の血管病変は小児期に多いことなどに起因すると考えられた。家族性は 7.0%にみられ、それらでは確診例に偶然、合併疾患があり、類もやもや病に分類されたものと考えられた。

画像所見では脳梗塞が多く、脳出血が少なか

った。脳血管造影では片側例は 4 割を超え、一般に片側例はもやもや病全体の 10%前後であることから、類もやもや病の特徴と考えられた。これまでの報告でも神経線維腫症やダウン症候群における血管病変は片側性の割合が多い。病期分類ではもやもや病 III 期が多かったが、もやもや血管の発達は不良であった。もやもや病における両側性のもやもや血管の新生は診断上、重要な所見と考えられた。脳血流評価では、ほぼ全例で脳血流障害を認めた。

内科治療では抗血小板薬、抗凝薬などの投与が多く、ごく一部ではワーファリンが使用されていた。手術は片側性に行われていることが多く、片側性の病変が比較的多いことが一因と考えられた。約半数が間接血行再建術であったが、これは小児が多いため、血管吻合が困難だったためと思われる。

経過中に症状は約 2 割で改善しているものの、mRS はあまり変化がなく、基礎疾患があるために ADL の改善は困難であると思われた。特定疾患は 6 割が受給していた。基礎疾患の中には全身性エリテマトーデスや神経線維腫症など受給可能な疾患もあり、それで受給している可能性あるが、多くは認定基準があやふやであることやもやもや病の診断基準の周知がなされてないためと思われた。

E. 結論

類もやもや病に関する全国調査結果を集計した。類もやもや病では脳出血が稀で片側性病変が多いのが特徴であった。

F. 文献

G. 知的財産権の出願・登録状況

2009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
伊澤良兼, 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

研究要旨

2003年度から2009年度までのモヤモヤ病データベースを集計するとともに、昨年を引き続き、画像データベースの構築を念頭として画像に関するアンケート調査を行った。2003年度～2009年度までに1078症例が登録されたが、2008年10月1日～2009年9月31日までの1年間に診察が確認された症例は、新規症例を含め202例であった。1年間で臨床症状あるいは画像での変化を認める症例はごく少数であり、外科・内科的治療の種類、画像上の変化、症状の変化(再発の有無)の関連を長期的に観察するデータ集計が必要である。現在、診断基準の改定が検討されており、データベースについても評価項目の改定を検討する方針である。

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、毎年班員およびその協力施設による全国調査を行ってきた。本年度は、2003年度から2009年度までの全国調査結果を集計するとともに、昨年を引き続き、画像データベースの構築を念頭として画像に関するアンケートを各施設に依頼し、検討を行った。

B. 研究方法

1. データベース集計

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2008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式で集計を行った。

2. 画像検査アンケート集計

班員ならびに協力施設に対して、モヤモヤ病データベースとは別に、2008年度研究で作成した画像に関するアンケートを送付し、集計を行った。

質問内容はMRについての項目を主とし、撮像日、MR磁場強度、脳梗塞の部位(穿通枝領域・皮質枝領域)、1年間での新たな脳梗塞の発症、1年間での新たな脳出血の発症、T2*

画像での微小出血の有無、1年間での新たな微小出血の出現、血管造影またはMRAでの血管所見(MCA閉塞の有無、PCA狭窄の有無、モヤモヤ血管の有無、1年間での狭窄度の進行)について調査を行った。

C. 研究結果

1. データベース集計結果

2003年から2009年度までの総登録症例数は1078例となり、内訳はモヤモヤ病確診887例、モヤモヤ病疑診71例、類モヤモヤ病72例、記載なし48例であった。性別では男性355例、女性723例で男女比は1:2.03であった。今回の調査期間中である2008年10月1日から2009年9月31日の間に観察が行われた症例は202例であり、既存登録症例の2割程度であった。

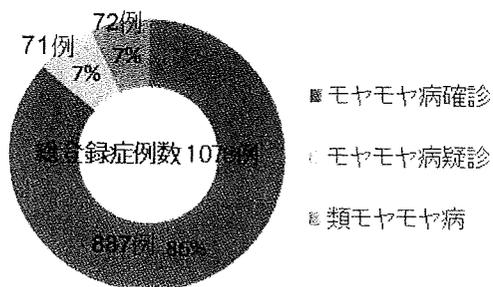


図-1 全登録例における診断分類ごとの割合

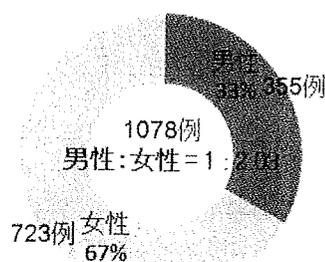


図-2 全登録例における性別の割合

2009年度調査で新規に登録された症例は46例であった。発症年齢は幼少時と40歳代の2峰性のピークを認め、これまでの報告と矛盾

しない結果であった。

新規症例について、診断分類による内訳はモヤモヤ病確診36例、モヤモヤ病疑診5例、類モヤモヤ病5例であった。性別では男性21例、女性25例であった。

病型としては、脳梗塞11例(24%)、一過性脳虚血発作11例(24%)、脳出血6例(13%)、頭痛3例(6.5%)、てんかん1例(2.1%)、不随意運動1例(2.1%)、無症候性4例(8.7%)の順に多く、9例については確認ができなかった。また、初発時の症状としては、運動障害23例(50%)、頭痛9例(20%)、感覚障害7例(15%)、意識障害6例(13%)の順に多かった。

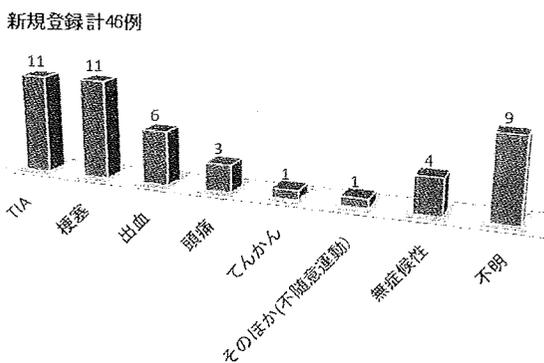
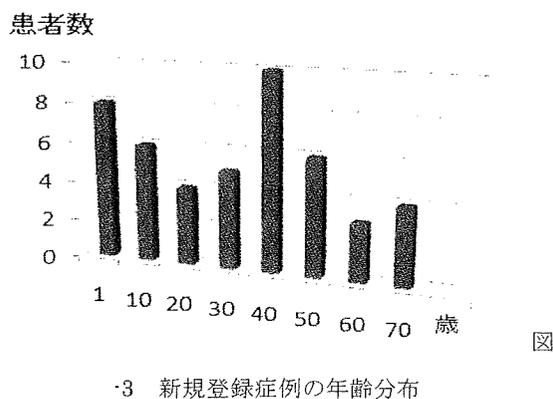


図-4 新規登録症例の病型分類

2. 画像検査アンケート集計

画像検査アンケートの登録症例数は137例、平均年齢39.5歳で、2008年10月1日から2009年9月31日までの間に撮像されたMR画像について回答が得られた。なお、MR磁場強度は1.5T:128例、3T:4例、不明:5例であった。

結果、137 例中、新たに穿通枝梗塞の出現を認められたのが 2 例、微小出血が確認されたのは 3 例であった。

- MR画像アンケートに回答があった137 症例中
- 新たな穿通枝梗塞の出現: 2例
 - 新たな皮質枝梗塞の出現: 0例
 - 新たな微小出血の出現 : 3例

図-5 MRI で新たな病変が確認された症例数

3. 新規登録症例における内科的治療の解析

新規登録症例 46 例について、内科的治療の有無、投薬内容について確認を行った。

初発病型が一過性脳虚血発作、脳梗塞であった症例については、それぞれ 11 例中 7 例、11 例中 10 例で抗血小板薬が投与されていた。抗血小板薬の種類については、記載がなかった。一方、脳出血(1 例/6 例中)、頭痛(1 例/3 例中)、無症候性(2 例/4 例中)、不随意運動(1 例/1 例中)を認めた症例においても抗血小板療法が行われていた。

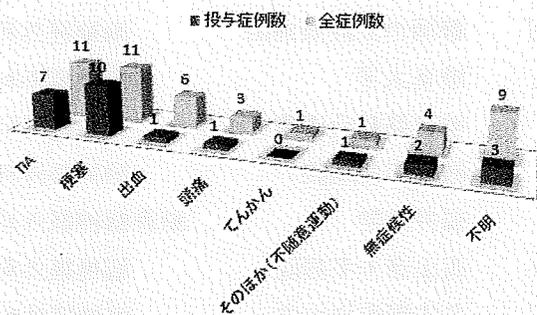


図-6 病型分類毎の抗血小板薬の投与症例数

血管拡張薬については、新規登録 46 例のうち、一過性脳虚血発作を認めた 1 例のみで、投与が行われていた。一方、脳出血、頭痛などの病型を呈した症例では、抗血小板薬、血管拡張薬が投与されていない症例が多かった。

抗血小板薬、血管拡張薬の有効性については投与後の追跡期間が 1 年未満であることから、評価は困難であった。

D. 考察

脳卒中治療ガイドライン 2009 によれば、モヤモヤ病の内科的治療として、抗血小板薬の服用が勧められるとしているが、グレード C1 の推奨となっている。虚血発作で発症したモヤモヤ病では、再発予防を目的として、外科治療の適応がまず検討されるべきで、モヤモヤ病脳梗塞患者の慢性期の再発予防として、アスピリンの内服が推奨されるが、長期投与の場合、出血の危険性があるため注意を要するとされている。また、無症候性患者では、成人では出血発症が半数近くを占めるため、抗血小板薬の使用を考慮しないと記載されている。

今回の新規登録例は脳卒中治療ガイドライン 2009 が出る前のデータになるが、脳梗塞、一過性脳虚血発作により発症したケースについては、抗血小板薬の投与が選択される確率は 77%と高かった。一方、無症候性でも 4 例中 2 例に抗血小板薬が投与されていた。

当データベースの過去の解析では、2007 年度報告の中で、外科的治療の有無と抗血小板薬の投与の有無で 4 群に分けて解析を行い、内科的治療選択群の方が非選択群より、出血性・虚血性イベントの発生が多い傾向を認めている。後ろ向き研究であるため、中枢神経系イベントの生じやすい高リスク症例に抗血小板薬が投与された可能性など、背景因子が各治療群間で異なる可能性を念頭に置く必要があるが、手術群、非手術群いずれにおいても、脳出血が増加する傾向にあったことが確認されている。

一方、2008 年度から行っている画像変化に関する調査に関して、昨年(2007 年 10 月 1 日から 2008 年 9 月 31 日までのデータ)では、1 年間の MR 画像上の変化は、新たな穿通枝梗塞の出現が 124 例中 0 例、新たな皮質枝梗塞の出現は 121 例中 1 例、新たな微小出血の出現は 77 例中 3 例であった。このよ

うに 1 年間で MR 画像上観察される変化は僅かであるが、2 年間の追跡が終了し、微小出血が観察される症例が多い傾向にある。

以上から、抗血小板療法の適応、薬剤選択、投与量などについては、特に無症候性患者においては慎重に考える必要がある。

MR 画像による経時的観察は、モヤモヤ病の予後を推測する手段として重要になると考えられ、2008 年度のデータベースの解析でも、初発時の鈴木分類による血管評価と梗塞巣の有無・もやもや血管の有無には相関があり、特に第 3 期以下と第 4 期以上の群の間に梗塞巣の有無に関して顕著な差異が認められたことを報告した。しかし、これまでのところ外科的治療あるいは抗血小板薬、血管拡張薬の投与など内科的治療の有無に分けての解析は行われていない。現在、モヤモヤ病（ウィリス動脈輪閉塞症）調査研究班において、モヤモヤ病の診断基準の改定が検討されており、それにあわせ、本データベースについても、調査項目について変更を予定している。これまでの研究で不十分であった、病型、鈴木分類、画像変化、外科的・内科的治療の内容と予後の関連性の評価が可能となるよう、改定の検討を行う予定である。

E. 結論

脳血管造影、MRI に基づく血管評価と、外科的治療、抗血小板薬・血管拡張薬などによる内科的治療、予後の関連について評価を行うため、今後モヤモヤ病の診断基準の改定にあわせ、長期的な観察が可能な画像検査も包括したデータベースへの改定を検討していく。

F. 文献

脳卒中治療ガイドライン 2009. 篠原幸人、小川彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男 編集.

脳卒中合同ガイドライン委員会.

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。

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
岐阜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
福井大学	脳脊髄神経外科
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3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
伊澤良兼, 星野晴彦, 鈴木則宏

研究要旨

本疾患の“頭痛”の有効な治療法を検討するため、日本頭痛学会会員にアンケート調査を施行し、「頭痛を訴えるもやもや病患者」229例の治療法について解析した。内科的治療としては、アスピリンを含む消炎鎮痛薬（56.9%）の他、筋弛緩薬（13.8%）、抗不安薬などの緊張型頭痛治療薬、トリプタン（4.6%）、カルシウム拮抗薬（8.0%）、バルプロ酸（4.6%）などの片頭痛治療薬が使用されていた。注意すべきは、トリプタンを使用していた2例で、脳梗塞を発症していた。外科的血管再建術（12.6%）、特に直接的両側血管再建術が有効であったとするものがあった。今後、治療ガイドラインを作成するためには、発症機序をさらに検討する必要がある。

A. 研究目的

MRIの普及により、頭痛を呈するもやもや病患者が多く報告されるようになった。このため、平成15年度より、本研究班のデータベースにも“頭痛型”（図1）という初発病型がつけ加えられ^{1,4)}、臨床症状として注目されている。しかし、本疾患における頭痛はどのような性質のものなのか、その発症機序は何か、またいかなる治療が有効なのかに関しては、ほとんど明らかにされていない。

本研究では、平成20年度日本頭痛学会会員1,530名を対象に、本疾患に合併した頭痛患者に関するアンケート調査を行った。その結果、580名より回答を得（回答率37.9%）、106名の医師が「頭痛を訴える本疾患患者」229例を経験していた⁵⁾。年齢および性別が特定できた

患者174例の男:女比は1:3.05と、女性に多かった⁵⁾。そして、頭痛の性質は、圧迫感・頭重感（44.3%）、拍動痛（31.6%）、およびその両者（13.8%）であり、部位としては、側頭部・こめかみ（21.8%）、全体（16.1%）、前頭部（12.6%）、後頭部（12.1%）の順に多かった⁶⁾。また、あえて国際分類に従って分類すると、緊張型（45.4%）、前兆のない片頭痛（32.8%）、前兆のある片頭痛（10.9%）、混合型（2.9%）に分けられた⁶⁾。

そこで、本年度は、本疾患の頭痛にはどのような治療が有効であるのかを、アンケートを用いて解析した。これにより、頭痛を訴えるもやもや病患者の治療ガイドライン作成に寄与し、病態機序の解明にもつながる可能性があると考えた。

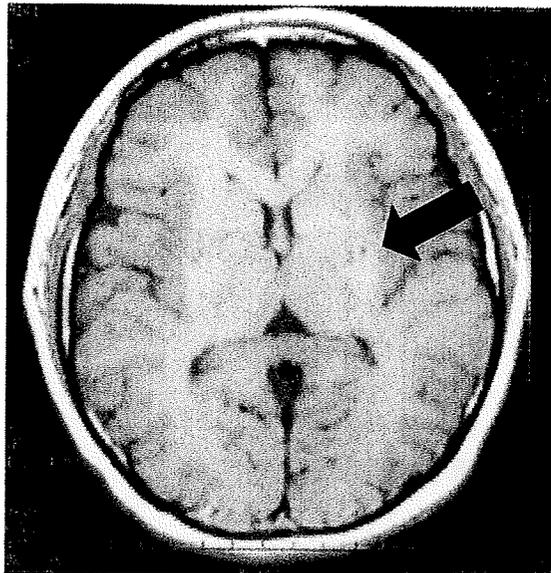


図 1. 31 歳女性 (頭痛初発型).

上段: T1 強調画像. 拡張した基底核もやもや血管 (矢印) を認める. 中段: 右内頸動脈造影, 下段: 左内頸動脈造影. いずれも増生した基底核もやもや血管を認める.

経過: 中学生の頃より, 前駆症状のない非拍動性頭痛を認めていた. また, ときに過換気時に意識消失あり.

27 歳時, 頭痛精査のため施行された MRI でもやもや病と診断された. 頭痛にはロキソプロフェンが有効であった.

B. 研究方法

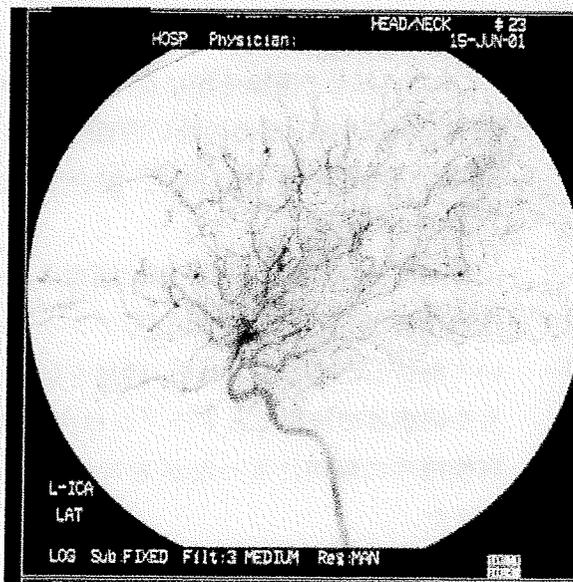
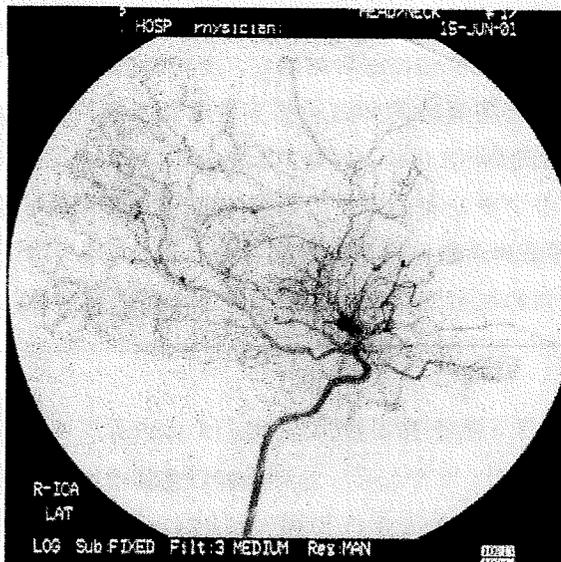
対象は, 日本頭痛学会会員 106 名が経験した計 229 例の「頭痛を訴えるもやもや病患者」である. このうち, 性別が判明している 174 名の男女比は 3.05, 年齢が判明している患者の平均年齢は 33.0 ± 17.3 歳であった. 本年度はアンケートの質問のうち, Q8 (以下参照) に関して, 詳細に解析した.

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

アンケート調査では, 複数の治療法が併用された症例もあったが, 頻度が高い順に治療薬あるいは治療法を挙げると, 1) アスピリンを含む消炎鎮痛薬 (NSAIDs) (56.9%), 2) 筋弛緩薬 (13.8%), 3) 外科的血行再建術 (12.6%),



4) 塩酸ロメリジン, 5) 塩酸ベラパミルを含むカルシウム・チャンネル・ブロッカー(CCB) (8.0%), 6) トリプタン製剤 (4.6%), 7) バルプロ酸 (4.6%), 8) 抗不安薬 (2.9%), カルバマゼピン(CBZ) (1.7%), 9) 五苓散, 呉茱萸湯, 加味逍遙散などの漢方薬 (1.7%), 10) エルゴタミン (1.1%) の順であった(図2). このうち, 片頭痛の特効薬であるトリプタンを使用していた2例で, 脳梗塞の発症が認められた. また, 外科的血管再建術は, 直接的両側血管再建術(EC-IC バイパス) 施行後に頭痛が消失したとする例が多かった. 間接的血管再建術(EDAS など) の効果は明らかではないものも認められた.

D. 考察

前回までの調査で, 本疾患では明らかに頭痛を合併する患者が多く, 1:3 と女性に多いこと, しかし, その性質および部位は必ずしも一定ではなく, 片頭痛あるいは緊張型の特徴を有するものが相半ばして存在することが明らかにされた. 今回, 頭痛診療を専門とする日本頭痛学会会員が, これらの頭痛患者にどのような治療を行ったかを詳細に検討した.

内科的治療としては, アスピリンを含む消炎鎮痛薬の他, 筋弛緩薬, 抗不安薬などの緊張型頭痛治療薬, トリプタン, カルシウム拮抗薬, バルプロ酸などの片頭痛治療薬が使用されていた(図1).

この中で, その使用の是非が問題となるのはトリプタン製剤である. 本疾患における頭痛の発症機序として, 側副血行路の拡張に伴う頭痛が予想され, 本検討でも本剤が有効であった症例も認められた. また, 明らかに前兆を伴う片頭痛を認めることもあり, 虚血に伴うspreading depression が通常の片頭痛を引き起こす可能性も否定できない. このような病態に対しては, 片頭痛の特効薬であるトリプタン

が有効である可能性もあるが, 本検討では本剤の使用と脳梗塞発症との因果関係が否定できない症例が2例認められた. トリプタンは血管収縮作用を有し脳梗塞症例には禁忌とされており, 頭蓋内狭窄病変を有する本疾患においても脳梗塞を誘発する可能性が否定できないことから, 極めて慎重に使用すべきと考えられる.

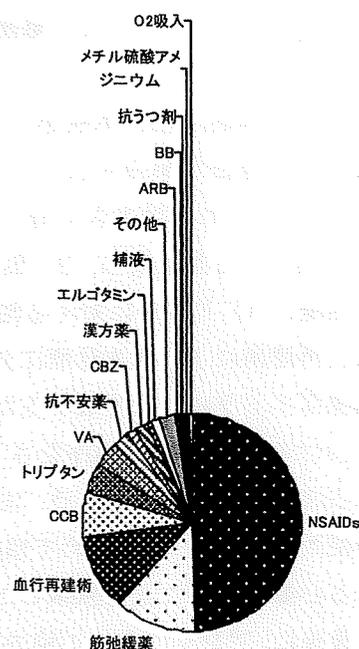


図2. 治療法

外科的血管再建術は, NSAIDs, 筋弛緩薬に次いで第3番目に使用されていた. 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。従って、日常生活に視床を来すような頭痛が持続する症例においては、将来の脳血管障害の発症を予防する意味も込めて、外科的血行再建術（特に直接的血行再建術）を試みても良いのではないかと考える。

E. 結語

今回の検討では、本疾患の頭痛に対して、種々の治療法が試みられていることが明らかにされた。これらは大きく分けて、1) NSAIDsに代表される対症療法、2) 緊張型頭痛に対する治療、3) 片頭痛に対する治療、4) 外科的血行再建術による根本治療に分類される。今後、治療ガイドラインを作成するためには、本疾患における頭痛の発症機序をさらに詳細に検討する必要があると思われる。また、トリプタンの使用に当たっては、極めて慎重に症状を観察する必要があることを強調したい。

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 一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—頭痛学会会員へのアンケート調査 第 1 報—. 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.
- 6) 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—頭痛学会会員へのアンケート調査 第 2 報—. 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 20 年度総括研究報告書: 16-19, 2009.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし