

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 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が判明した。

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。

今回は、IMZ-SPECT の 3D-SSP の局在解析手法として開発された stereotactic extraction estimation(SEE) 法の Level 3 解析³⁾を用い

て脳回毎における皮質神経細胞の脱落の程度 (%Extent) を解析し、高次脳機能障害 (行政的) と関連する所見について検討した。

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。

C. 研究結果

対象成人もやもや病 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。

高次脳機能障害と判定された 4 症例では、両側前頭葉の内側に、IMZ-SPECT の 3D-SSP 解析によって皮質神経細胞の脱落領域が認められた。これらの症例について、SEE 法の Level 3 解析を用いて脳回毎に皮質神経細胞の脱落の程度を解析したところ、4 例全例において両側内側前頭回 (medial frontal gyrus)、2 例において両側前部帯状回 (anterior cingulate gyrus) に、Z-score>2, Extent>10% の皮質神経細胞の脱落が認められた (図 1)。

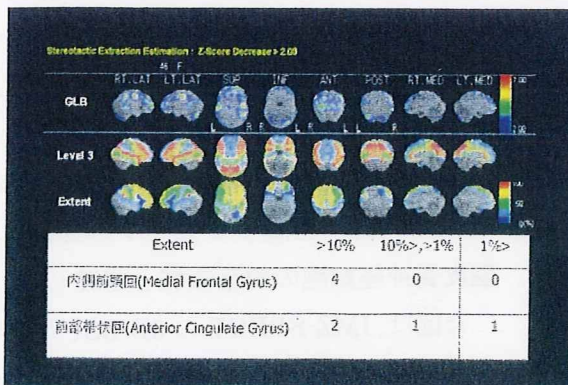


図 1 : 高次脳機能障害と判定された 4 例の SEE

法の Level 3 解析

高次脳機能障害と判定された 4 症例での実際の測定値は、第 1 例目 (左 24.5%、右 23.7%)、第 2 例目 (左 39.9%、右 37.9%)、第 3 例目 (左 37.7%、右 36.5%)、第 4 例目 (左 23.3%、右 26.7%) であった。

一方、高次脳機能障害と判定されなかった 9 例では 3 症例の一側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が認められる症例はなかった。IMZ-SPECT の 3D-SSP について、SEE 法の Level 3 解析を用いて脳回毎に皮質神経細胞の脱落の程度を解析したところ、1 例で一側内側前頭回 (medial frontal gyrus) に Z-score>2, Extent>10% の皮質神経細胞の脱落が認められた (図 2)。本例の実測値は左 4.7%、右 10.7% であった。

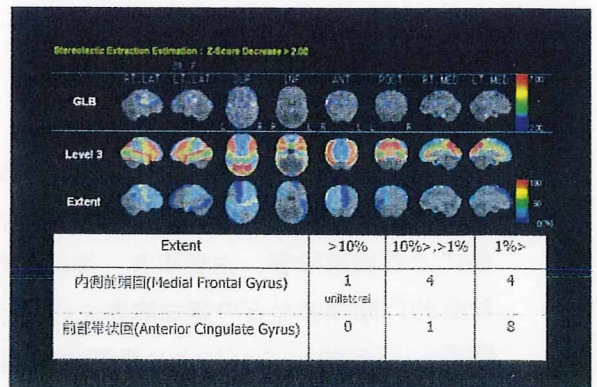


図 2 : 高次脳機能障害を判定されなかった 9 例の SEE 法の Level 3 解析

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』⁹⁾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。

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 3D-SSP統計画像(Z-score>2)をSEE法のLevel 3解析を用いて毎に皮質神経細胞の脱落の程度を解析したところ、いずれの症例でも両側内側前頭回(medial frontal gyrus)に10%以上(実際には20~40%の範囲)の皮質神経細胞の脱落所見が見出されたが、高次脳機能障害と判定されない症例では、1例において一側の内側前頭回に10%以上の皮質神経細胞の脱落所見が見出されたものの、概してその程度は軽度であった。両側内側前頭回における10%以上の皮質神経細胞の脱落所見は、特異的所見と考えられ、行政的診断基準による高次脳機能障害の判定において、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

1. 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り、IMZ SPECTの導入によって、MRIなどでは明らかに診断出来ない両側前頭葉における皮質神経細胞の脱落領域の画像化が可能である。

2. 3D-SSP統計画像のSEE Level 3による脳

回毎の解析により、両側内側前頭回の10%以上の皮質神経細胞脱落が、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が高く、診断を確定する画像診断法として有用と考えられる。

3. 今後は、IMZ SPECTの有用性の確立を目指した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) Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, et al. Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: Assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 289-295.
- 4) 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

特になし

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

研究要旨

一側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かった。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られた。

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、基底核領域に異常血管網（もやもや血管）を認めることがある。もやもや病において、もやもや血管は脳虚血により代償的に発達すると考えられるが、類もやもや病での解析は十分ではない。本研究は、慢性中大脳動脈閉塞症におけるもやもや血管の有無について、脳血管造影所見や臨床背景との関連を検討した。

B. 研究方法

対象：当施設で脳血管造影を施行し、片側性に慢性中大脳動脈 M1 近位部閉塞を認めた 23 例（男性 13 例、女性 10 例、 60.3 ± 9.7 歳）を対象とした。対象は症候性 17 例（脳梗塞 9 例、一過性脳虚血発作 8 例）、無症候性 6 例だった。脳血管造影と同時期に施行した脳 MRI

において、全例で梗塞最大径は 3cm 未満だった。慢性閉塞の定義は、無症候性で偶然閉塞を認めた場合、症候性で発症から 1 カ月以上経過している場合、症候性で発症以前から中大脳動脈の閉塞を指摘されていた場合のいずれかとした。もやもや病疑診例に相当する発症機序不明の症例は除外した。閉塞機序は全例で動脈硬化性と推定された。患者背景を表 1 に示す。

脳血管評価法：脳血管造影検査では、(1) 基底核領域のもやもや血管の有無、(2) 頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞（50%以上を有意狭窄とする）、(3) 前交通動脈・後交通動脈の有無、(4) 患側の脳軟髄膜血管を介した中大脳動脈領域への逆行性造影の程度を評価した。(4)は、逆行が M1（水平部）まで、M2（島部）まで、M3（下皮質枝）まで、または造影なしの 4 段階に分けて分類した。

解析方法：対象を基底核領域に血管造影でもやもや血管がみられる群とみられない群に分けて、臨床背景、脳主幹動脈病変の有無、脳

軟髄膜血管の発達度について比較した。2群間の平均の比較は unpaired t-test を用い、割合の比較は Fisher's exact test を用いた。P < 0.05 を統計学的有意と定義した。

C. 研究結果

もやもや血管を有する群は 15 例、有さない群は 8 例だった。臨床背景では、もやもや血管を有する群は女性の割合が有意に高かった (P = 0.003) が、年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、脳卒中や虚血性心疾患既往の有無については 2 群で差は認めなかった (表 2)。

脳主幹動脈病変に関しては、もやもや血管を有する群で中大脳動脈閉塞側と同側または対側の前大脳動脈病変を有する割合が有意に高かった (P = 0.001、表 3)。

軟髄膜動脈の発達程度に関しては、前大脳動脈からの逆行がほとんどない、あるいは M3 までにとどまる例がもやもや血管を有する群で 8 例見られたのに対し、もやもや血管を有さない群では 0 例だった (表 4)。逆行が M1-2 まで見られるものを発達良好、M3 または造影が見られないものを発達不良として解析すると、もやもや血管を有する群では有意に発達不良の割合が高かった (P = 0.019)。

表 1. 患者背景

年齢 (歳)	60.3 ± 9.7
性別 (男性 / 女性)	14 / 9
高血圧 (N)	19
糖尿病 (N)	6
脂質異常症 (N)	15
喫煙 (N)	4
脳卒中既往 (N)	17
脳梗塞	9
一過性脳虚血発作	8
脳出血	0
梗塞サイズ (N)	
なし	7
15mm 未満	8
15-30mm	8

表 2. もやもや血管と臨床背景の関連

もやもや血管	あり (N = 15)	なし (N = 8)	P
年齢	62.0 ± 6.7	57.0 ± 13.6	0.35
性別 (男性 / 女性)	5 / 10	8 / 0	0.003
高血圧	14	5	0.10
糖尿病	3	3	0.62
脂質異常症	10	5	1.00
喫煙	1	3	0.10
脳卒中既往	10	7	0.37
虚血性心疾患既往	3	1	1.00

表 3. もやもや血管と脳主幹動脈病変

症例	同側	対側	同側	対側	対側
	ACA	ACA	PCA	PCA	MCA
もやもや血管あり					
1	○	閉塞	○	○	狭窄
2	○	閉塞	○	○	○
3	狭窄	狭窄	○	○	○
4	狭窄	○	○	○	○
5	○	閉塞	○	○	狭窄
6	狭窄	○	○	○	○
7	○	狭窄	閉塞	○	○
8	閉塞	○	○	○	○
9	狭窄	閉塞	○	○	○
10	狭窄	○	○	○	○
11	○	狭窄	○	○	○
12	○	○	○	○	○
13	○	○	○	○	○
14	○	○	○	○	○
15	○	○	○	○	○
もやもや血管なし					
16	○	○	○	○	○
17	○	○	○	○	狭窄
18	○	○	○	○	○
19	○	○	○	○	○
20	○	○	○	○	○
21	○	○	○	○	狭窄
22	○	○	○	○	○
23	○	○	○	○	○

表 4. 前大脳動脈からの逆行性造影の程度

最大到達度	M1	M2	M3	造影なし
もやもや血管あり (N=15)	2	5	5	3
もやもや血管なし (N=8)	3	5	0	0

D. 考察

もやもや病において、もやもや血管は、内頸

動脈終末部の狭窄の進行に伴い二次的に生じる拡張した穿通枝の集合体で新生血管と既存の血管の複合と考えられている (Scott RM et al. *N Engl J Med.* 2009)。Positron-emission tomography (PET) や perfusion MRI の研究では、もやもや血管の発達は強い脳循環不全を反映していることが示唆されている (Piao R et al. *Ann Nucl Med.* 2004, Togao O et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006)。一方、動脈硬化などの基礎疾患を有する類もやもや病においては、もやもや血管の発達する機序は明らかではない。しかし過去の PET を用いたわれわれの報告では、脳主幹動脈閉塞症で基底核領域のもやもや血管が発達しているほど閉塞領域の局所酸素摂取率が上昇しており、類もやもや病においてももやもや血管は血行力学的障害の強い例で見られると考えられる (Kato H et al. *Cerebrovasc Dis.* 2008)。

本研究は、もやもや血管が前大脳動脈の狭窄・閉塞の有無と強く関連することを示した。また、過去の PET の報告では、慢性中大脳動脈閉塞症において局所の酸素摂取率が高い群では側副血行路となる頭蓋内主幹動脈の閉塞・狭窄病変を有する割合が高いことが示されている (Tanaka M et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008)。中大脳動脈閉塞症の場合、側副血行路に相当する前大脳動脈が正常であれば、一次的な側副血行である軟髄膜動脈が十分発達してくるが、前大脳動脈に狭窄病変があると軟髄膜動脈からの側副血行が不十分なため二次的な側副血行としてもやもや血管が発達しやすいと考えられた。類もやもや病では、もやもや病に特徴的な内頸動脈終末部に病変がなくても、複数の頭蓋内主幹動脈の病変の進行に伴いもやもや血管が発達してくると推測される。

今回の症例を個々に解析すると、側副血行路に相当する主幹動脈に血管病変を有さないにもかかわらずもやもや血管を有する症例が 7

例みられた。このような例でもやもや血管が発達する機序については不明である。高血圧や糖尿病などの動脈硬化危険因子に関してはもやもや血管を有さない群と差は見られなかったが、遺伝的要因など未知の要因が関与している可能性がある。また、本研究ではもやもや血管を有する群で有意に女性の割合が高かったが、類もやもや病の病態は一樣でないため一般的な性差の有無は不明である。対象例が少ないため、集団の偏りによるものかもしれない。

結論

類もやもや病で見られるもやもや血管は、中大脳動脈単独病変で見られることは少なく、前大脳動脈病変を伴うときにきたしやすい。もやもや血管は、大脳の前方循環不全を示唆している。

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

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、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。

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15%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、領域を絞り込んできた。

本年度は、絞り込んだ17q25のD17S1806(7473322)-BAHCC1(76987561)について、さらに領域を絞り込み、配列決定を行い感受性遺伝子を特定した。

B. 研究方法

2009年までに絞り込まれた、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、配列決定を行った。その後、家系で参加の得られたモヤモヤ病の41症例および個人参加の120名に変異を検索した。

研究結果

候補領域において2つの未登録SNPsである、ss179362673 および ss161110142 を見出した。

前者は、未知の遺伝子 *mysterin* (DDBJ登録: AB537889) 上に存在していた。後者は、*Raptor* のプロモーター上に見いだされた。

これらのSNPを用い、相関研究を行った (Table 1)。

Table 1 | Association of two rare variants with MMD

SNP		No. of subjects	Allelic OR (95%CI)	"-log ₁₀ P value"
ss179362673	Case	161	63.9	
Gene: <i>mysterin</i>	Ctrl	384	(33.9-120.4)	84.6
ss161110142	Case	161	48.6	
Gene: <i>Raptor</i>	Ctrl	384	(23.3-101.3)	56.6

OR: odds ratio; CI: confidence interval; Ctrl: control; ? indicates that value could not be calculated.

その結果、両SNPsにおいて強い相関がみられた。Haplotype 解析の結果、*Mysterin* 遺

伝子を含む断片を共有しており、Mysterin を感受性遺伝子として特定した。

考察

D17S1806(7473322)-BAHCC1 (76987561 に絞り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、日本人家系において、Mysterin 遺伝子の ss179362673 をモヤモヤ病の感受性多型として特定した。

また、参加した41家系においてもすべての家系で、表現型と ss179362673 は分離しており、感受性を与える遺伝子と考えられた。今後、東アジアにおける広がりを理解するため、韓国および中国における患者での ss179362673 の確認が必要である。

C. 結論

我々は、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。

D. 文献

Liu W, Hashikata H, Inoue K, Matsuura N, Mineharu Y, Kobayashi H, Kikuta KI, Takagi Y, Hitomi T, Kirschek B, Zou LP, Fang F, Herzig R, Kim JE, Kang HS, Oh CW, Tregouet DA, Hashimoto N, Koizumi A. A rare Asian founder polymorphism of Raptor may explain the high prevalence of Moyamoya disease among East Asians and its low prevalence among Caucasians. *Environ Health Prev Med* 2010, 15:94-104

E. 知的財産権の出願・登録状況

出願番号：特願 2009-244938

発明の名称：モヤモヤ病関連遺伝子及びその利用

特許出願人：国立大学法人京都大学

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

研究要旨

平成 21 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。

A. 研究目的

本疾患における特定疾患申請（新規および継続）において、診断基準の改訂とともに改訂すべき点を検討した。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ついて言及した。

B. 研究方法

平成 17 年に改訂されて以来、現在まで使用されているもやもや病の特定疾患認定のための申請書（新規・継続）をもとに、今後、改訂すべき点を抽出した。また、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) 新規および継続申請書の書式について

申請書の第 1 頁（表紙）では脳血管撮影も脳 MRA もフィルムとともに提出するように記載されているが、第 4 頁では脳 MRA

のみがフィルムを提出が必要であると誤解されかねない記載がなされており、脳血管撮影、脳 MRA いずれもフィルムあるいは電子データの提出が必要である旨を明記すべきであると考えられた。

申請書の第 3 頁では「診断」の項で「確実」、「疑い」いずれかにチェックをするようになっていたが、今後の診断基準の改訂に伴って削除する、あるいは、「両側例」、「片側例」いずれかを選択するように変更する必要が生じると考えられた。また、「既往症」の項では、自己免疫疾患、髄膜炎、動脈硬化、脳腫瘍、ダウン症候群、レックリングハウゼン病、頭部外傷、頭部放射線照射、その他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となっていたが、これも今後の診断基準の改訂に伴って修正する必要が生じると考えられた。

申請書の第 3 頁では「脳血管撮影」および「脳 MRA」の項で、今後の診断基準の改訂に伴って選択肢の文面を改訂する必要が生じると考えられた。さらに、これまでいずれの項にも選択肢として記載されていた「1 と 2 の所見が両側性にある」という記

載そのものが、今後の診断基準の改訂に伴って不要になると可能性があると考えられた。

2) 認定プロセスの際の問題点について

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。本研究班の調査により都道府県によって認定の基準が二分していることが明らかとなっている。近年の研究によって片側例の病態や予後が次第に明らかになっていることから、今後の診断基準の改訂に伴って、認定プロセスにおける片側例の取り扱いを明確にすべきであると考えられた。

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、班員からの聞き取りでは各自治体から委嘱されて認定を担当している医師は公表されていないようである。また、更新の判定にはその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、本疾患の診断基準をより明確な形で改訂する必要があると考えられた。

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、今後、診断基準や申請書の書式が改訂されるのをよい機会と捉えて、本研究班から厚生労働省を通して各都道府県に認定のあり方を勧告すべきであると考えられた。

E. 結論

本疾患の認定プロセスの問題点を掲げるとともに、本疾患の診断基準や申請書の書式を改訂する必要性について報告した。

F. 文献

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究要旨

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。今後、北陸 3 県（富山、石川、福井）における厚生労働省難治性疾患申請報告書をベースにした詳細な疫学的調査を行っていく予定である。

A. 研究目的

福井県におけるモヤモヤ病の現状を明らかにするため、平成 18 年度の認定患者数、有病割合、性差と年齢分布、加入保険の割合について報告し、最近の当院での治療症例を提示した。

B. 研究方法

平成 18 年度福井県難病支援センターからのデータを抜粋・報告し、平成 22 年 4 月から 12 月末までの当院におけるモヤモヤ病の治療症例を提示した。

C. 研究結果

平成 18 年度における福井県のモヤモヤ病認定患者数は、男性 31 名、女性 53 名計 84 名で、年齢別では、男性は 30 歳台と 60 歳台、女性は 15 歳以下と 50 歳台から 60 歳台にピークが見られた（図 1、2）。福井県人口 81 万人での有病割合は 0.10 で

あり、全国レベル(0.08)とそれほど大差がないと判明した。モヤモヤ病認定者の加入保険の割合をみると、国民健康保険（国保）の割合が 30%、健康保険（健保）本人の割合が 20%であった（図 3）。特定疾患のなかでも神経・筋疾患は、就労割合が低いといわれており、福井県もその傾向にあると考えられた。

福井大学医学部脳脊髄神経外科では、2009 年 4 月から 12 月末までにモヤモヤ病データベース新規登録症例 4 例（うち 1 例は疑診例）の手術加療を行った（図 4）。全例症候性（梗塞型 3 例、TIA 型 1 例）で症候側の浅側頭動脈—中大脳動脈吻合術が行われ（2 例で、EMS を追加）、術後経過は良好である。

D. 考察

平成 18 年度モヤモヤ病認定患者数をもとに福井県における現状を報告したが、過

去に福井県、ひいては北陸3県での疫学的調査に基づいた報告がない。今後は厚生労働省難治性疾患申請書をベースにした詳細な調査が必要と考えられた。

合について報告した。厚生労働省難治性疾患申請書をベースにした詳細な疫学的調査が必要と考えられた。

E. 結論

福井県におけるモヤモヤ病の現状を明らかにするため、平成18年度の認定患者数、有病割合、性差と年齢分布、加入保険の割

E. 文献

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

	男	女	総計
全国	3,651	7,161	10,812
福井	31	53	84

図1. 平成18年度モヤモヤ病認定患者数

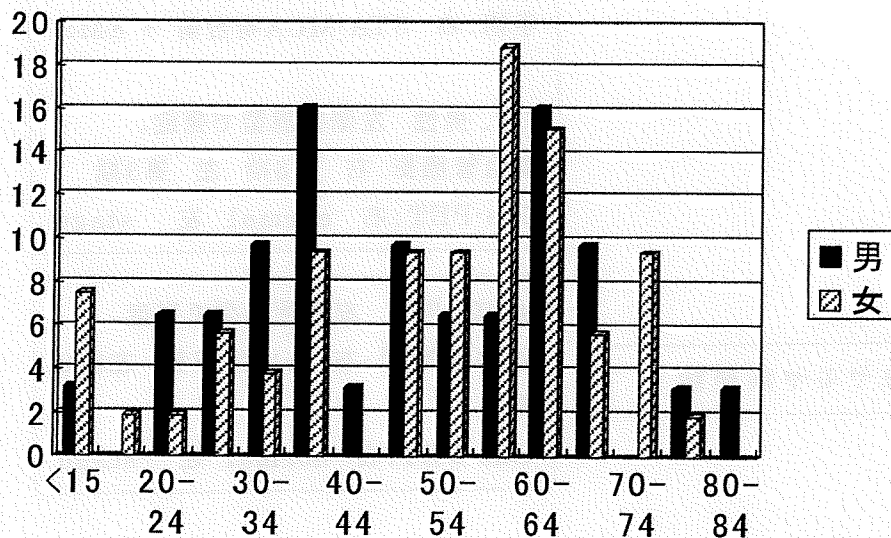


図2. 平成18年度福井県モヤモヤ病年齢別認定者の割合

	健保本人	国保
モヤモヤ病	20%	30%
パーキンソン 関連疾患	5%	58%
ALS	14%	69%

図 3. 平成 18 年度福井県モヤモヤ病認定者の加入保健の割合

モヤモヤ病 確診 3

58歳、女性 右側TIA型で発症。
脳血管撮影:右 第3期 左 第2期
Gas-PET : 右 stage II 左 normal
手術:右 STA-MCA吻合術

46歳、女性 右側梗塞型で発症。
脳血管撮影:右 第3期 左 第3期
IMP-SPECT:両側CBF低下(定性)
手術:右 STA-MCA吻合術 + EMS

9歳、男性 左側梗塞型で発症。
脳血管撮影:右 第3期 左 第3期
Gas-PET:右 normal 左 stage

モヤモヤ病 疑診 1

46歳、男性 左側梗塞型で発症。
脳血管撮影:右 A1 壁不整 左第3期
Gas-PET:右 normal 左 stage

図 4. 当院での治療症例(2009.4 - 12)

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

研究要旨

出血発症もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすることを目的に、2001年度から無作為振分け試験（JAM trial）を行っている。平成20年6月に目標登録症例数80例（手術群42例、非手術群38例）に到達した。平成22年4月現在、手術群5例、非手術群11例が primary end point に達した（到達率：手術群2.8%/年、非手術群7.5%/年）。観察期間は5年間であり、今後も引き続き登録症例を経過観察する予定である。

G. 研究目的

出血発症もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすることを目的とする。

H. 研究方法

多施設間共同臨床試験として登録5年・追跡5年の prospective randomized trial を行う。[倫理面への配慮] 参加各施設の医の倫理委員会の審議と登録前の informed consent を必須とする。

頭蓋内出血発作を1年以内に認めたモヤモヤ病確定診断例で、ADL が modified Rankin disability scale 0~2 のものを対象とし、事務局による登録条件のチェックの後、保存的治療を行う「非手術群」と STA-MCA anastomosis を行う「手術群」への randomization を行う。登録時、登録6ヶ月後、1年後、その後1年毎に規定の諸検査（脳循環測定を含む）を行いながら臨

床経過を観察する。「再出血発作」、「ADL を悪化させる虚血発作」、「その他の死亡ならびに重篤な ADL 悪化」、「内科医の判断による手術への移行（虚血発作頻発等）」が研究の end point である。目標症例数は160例（手術群、非手術群各80例）とするが、研究開始より5年経過時点で見直しを行う。

I. 研究結果

平成13年1月より11の症例登録施設により症例登録を開始し、本症の呼称として Japan Adult Moyamoya (JAM) trial を採択した。登録施設数はその後増加し平成20年1月現在23施設となった。登録開始から5年が経過した平成18年1月時点で目標症例数の見直しが行われ、新たな目標症例数は80例に再設定されたが、平成21年6月にこの症例数に到達し新規登録を終了した。80症例の内訳は手術群42例、非手術群38例であり、平成22年4月時点で手術群5例、非手術群11例が primary end point に到達

した。観察期間を加味して算出された primary end point 到達率は手術群 2.8%/年、非手術群 7.5%/年である。登録状況を表 1 に、また end point 到達症例の詳細を表 2 に示す。

表 1. JAM trial 登録状況 20.1.1 現在

	A 群	P 群	計
手術群	24	18	42
非手術群	21	17	38
計	45	35	80

表 2. Primary end point 到達症例

(1) 手術群

性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	A	3ヶ月	再出血
F	A	1.4年	再出血
M	P	8ヶ月	脳幹梗塞死
M	A	9ヶ月	再出血
F	A	2.31年	再出血

(2) 非手術群

性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	P	2.4年	再出血
F	P	1.2年	再出血
F	P	7ヶ月	再出血
F	A	3.5年	再出血
M	P	8ヶ月	再出血
F	P	3.3年	再出血
F	A	4.5年	虚血発作増強
F	P	7ヶ月	再出血
F	P	1.7年	再出血
M	A	1.95年	再出血
M	P	4.98年	再出血

○Mean follow-up period: 4.03年

○Primary end point 到達率

手術群 : 0.028/patient-year

非手術群 : 0.075/patient-year

○再出血 (secondary end point) 率

手術群 : 0.023/patient-year

非手術群 : 0.068/patient-year

副次研究について

平成 14 年度からは副次研究である

JAM (supplement) および non-randomized data base の登録が開始されている。さらに片側性モヤモヤ病出血発症例を対象とした non-randomized data base への登録研究も開始されている。

1) JAM(supplement)

JAM(supplement) はより重篤な出血発症例において再出血予防に関する bypass の効果を解明するための、補完的な別立ての prospective randomized controlled trial である。study design は JAM trial とほぼ同一であるが、対象は modified Rankin disability scale 3 のみを対象として同様に randomization を行い、再出血発作とそれによる morbidity/ mortality だけを end point とする研究である。

なお、統計学的な解析にあたっては JAM trial および JAM(supplement) を独立して個別に検討するが、再出血率について両者を加えてで解析することとした。

JAM(supplement) は各施設医の倫理委員会での承認が得られた施設から登録可能となり、現在 3 症例が登録されている。

3) non-randomized data base

modified Rankin disability scale 4 ないし 5 は本人の意思確認が難しく randomized trial の実施には問題があり、また exclusion を含めて JAM trial の

preallocation bias を少しでも少なくするために、本 data base を作り informed consent を得て登録後、神経症状、再発作などについての年次報告を行うこととした。現在 28 症例が登録されている。

4) Unilateral moyamoya non-randomized data base

片側性モヤモヤ病においても出血発症例があり上記の non-randomized data base に準じて臨床経過を観察する。現在の登録例はない。

[研究参加施設]

平成 21 年 3 月現在の研究参加施設は以下の 23 施設である。

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

J. 考察

もやもや病は日本で多く報告されてきたが、

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

目標症例数である 80 例に到達し、現在登録症例の経過観察を続けている。現在までに 16 例の primary end point 到達が確認され、観察期間を加味した年間出血率は前述の如く非手術群のほうが手術群よりも高い傾向にある。今後統計学的有意差が証明されるか否かが注目される。

結論

平成 22 年 4 月現在、JAM trial に 80 症例（手術群 42 例、非手術群 38 例）の登録が行われ、手術群 5 例、非手術群 11 例が primary end point に達した。現時点での到達率は手術群 2.8%/年、非手術群 7.5%/年である。登録事業開始 5 年後にあたる平成 18 年 1 月に目標症例数の再設定が行われ、現在すでにこれに到達して新規登録を終了している。また JAM(supplement)に 3 症例、non-randomized data base に 28 例が登録され、研究全体は順調に進行している。

K. 文献

発表論文

- 1) Takahashi JC, Ikeda T, Iihara K, Miyamoto S: A nationwide survey on the management of pregnancy and delivery in association with moyamoya disease. Jpn J Neurosurg (Tokyo) 18:367-375, 2009 (Jpn, with Eng abstract)

研究成果の刊行に関する一覧

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
7. Liu W, Hashikata H, Inoue K, Matsuura N, Mineharu Y, Kobayashi H, Kikuta KI, Takagi Y, Hitomi T, Krschek B, Zou LP, Fang F, Herzig R, Kim JE, Kang HS, Oh CW, Tregouet DA, Hashimoto N, Koizumi A. A rare Asian founder polymorphism of Raptor may explain the high prevalence of Moyamoya disease among East Asians and its low prevalence among Caucasians. **Environ Health Prev Med** 2010, 15:94-104
8. Murakami T, Ueno M, Takeda A, Yakuwa S, Kuroda S: Multiple coronary stenosis in moyamoya disease. **Circulation** 119:1689, 2009
9. Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Nakayama N, Iwasaki Y: Novel bypass surgery for moyamoya disease using pericranial flap – Its impacts on cerebral hemodynamics and long-term outcome. **Neurosurgery** (in press)
10. Kuroda S: Cognition and quality of life. Cho BK and Tominaga T (eds) **Moyamoya Disease Update**. pp281-284, Springer 2010
11. Kuroda S: Asymptomatic moyamoya disease. Cho BK and Tominaga T (eds) **Moyamoya Disease Update**. pp336-340, Springer 2010
12. Kuroda S: New data on surgical therapy for pediatric moyamoya disease. **Nat Rev Neurol** (in

press)

13. 黒田 敏、川堀真人、宮本倫行、笹森 徹、遠藤将吾、中山若樹、石川達哉、宝金清博、岩崎喜信：側頭葉から後頭葉にかけて高度の虚血を有するもやもや病に対する脳血行再建術。脳卒中の外科 37:345-349, 2009
14. 宮本倫行, 黒田 敏, 中山若樹, 岩崎喜信：脳血行再建術後に後大脳動脈に可逆的な狭窄を認めた類もやもや病の一例。脳外 (in press)
15. 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.
16. 野川 茂：もやもや病 (ウィリス動脈輪閉塞症)。In: 神経疾患・診療ガイドライン—最新の診療指針—。鈴木則宏・編。総合医学社, 東京。p.p.34-39, 2009.
17. Shigeru Nogawa and Norihiro Suzuki: Involuntary Movement. In: **Moyamoya Disease Update**. Ed by Byung-Kyu Cho, Teiji Tominaga. Springer, Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, 2010, p.p.114-117.

ウイルス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究班 名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	橋本 信夫	国立循環器病研究センター	総長
分担研究者	寶金 清博	札幌医科大学脳神経外科学講座 (現籍 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座脳神経外科)	教授
	富永 悌二	東北大学大学院医学系研究科神経外科学神経科学	教授
	宮本 享	京都大学大学院医学研究科脳神経外科	教授
	鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科学	教授
	野川 茂	東京歯科大学市川総合病院内科学	准教授
	中川原 穰二	中村記念病院脳神経外科	診療本部長
	小泉 昭夫	京都大学医学研究科社会医学専攻系環境衛生学分野	教授
	北川 一夫	大阪大学大学院医学研究系研究科神経内科学	准教授
	永田 泉	長崎大学医歯薬学総合研究科病態解析制御学	教授
	黒田 敏	北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座脳神経外科	講師
菊田健一郎	福井大学大学院脳脊髄神経外科	教授	