200936175A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の実態把握と治療指針に関する研究

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　宮　本　　享

京都大学大学院医学研究科脳神経外科　教授

目次

I.　主任研究者　総括報告

II.　分担研究報告

1.　東北大学脳神経外科、広南病院 脳神経外科
　　冨永悌二、藤村　幹
2.　京都大学脳神経外科
　　高橋　淳
3.　中村記念病院脳神経外科
　　中川原譲二
4.　長崎大学脳神経外科
　　永田　泉、林健太郎
5.　北海道大学脳神経外科
　　寶金清博、黒田　敏

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の実態把握と治療指針に関する研究
総括研究報告

宮本　享（主任研究者）、髙橋　淳

小児の虚血性脳血管障害（脳梗塞、一過性脳虚血発作）の機序は、①心臓疾患等による頭蓋外からの塞栓機序、②頭蓋内血管異常によるもの、に大別される。後者の原因疾患として、本邦においてはもやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)がその大半を占めており、その他自己免疫疾患や遺伝疾患（神経線維腫症など）を基礎疾患とする類もやもや病、あるいはもやもや病特有の血管異常を片側のみに生じる片側性もやもや病（もやもや病疑診例）が知られている。しかし臨床現場では稀に、これらいずれにも当てはまらない小児頭蓋内血管狭窄・閉塞例に遭遇する。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業のもやもや病研究班の作成したもやもや病診断診断基準は下記のとおりである。

(1)　頭蓋内内頸動脈終末部，前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。

(2)　その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。

(3)　①と②の所見が両側性にある。

もやもや病は**狭窄・閉塞病変が内頸動脈終末部に及んでいること**、さらに**異常血管網を伴っていること**が原則であるが、たとえば何ら基礎疾患を有しない小児において、頭蓋内内頸動脈C2部のみの狭窄や、内頸動脈終末部に及ばない中大脳動脈近位部の狭窄、内頸動脈終末部狭窄をみるものの異常血管網を全く欠く例などをみることがある。これらの症例群はおそらく、様々な異なる病態から構成されると推定されるが、臨床経過も当然もやもや病とは異なるであろう。治療に際しても、もやもや病とは違った対応が必要であるが、これらの治療指針は確立されておらず、またこのような病態を示す小児頭蓋内血管狭窄・閉塞例の疫学データも存在しない。小児もやもや病に対しては1960年代以降特に本邦において精力的な研究が重ねられ、種々の外科的血行再建術をはじめとする治療方針が確立された。画像診断技術の普及とこれら治療方針の確立によってもやもや病患児の予後は飛躍的に改善したと考えるが、本邦でもやもや病のカテゴリーに属さない非典型的頭蓋内血管狭窄・閉塞に焦点が当てられたことは、ほぼ皆無であった。

もやもや病の発生が極めて稀な欧米においては、近年小児脳梗塞に関する一定の知見が得られつつある。しかしもやもや病が非常に多い本邦とは全く疾患分布が異なり、さらに本邦にほとんど存在しない疾患（鎌形赤血球症による脳梗塞など）が多く含まれ、これらの知見を本邦に適用することはできず、本邦独自の調査が必要である。

今回、もやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病以外の小児頭蓋内血管閉塞・狭窄に対して「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」の呼称を採用した。外傷や放射線照射の既往などは当然除外される。本研究の目的は、これらの臨床経過を明らかにし、さらには治療指針を確立することである。

研究方法

非もやもや病小児閉塞性脳血管障害について、悉皆性の高いモデル地域疫学研究と全国脳外

科・小児科施設へのアンケート調査を行う。
具体的には下記の方法をとる。

（1）もやもや病診療を多く行っている基幹施設の医師を分担研究者とし、その施設（可能であれば所属地域）の小児閉塞性脳血管障害(もやもや病、非もやもや病)の現状を把握し、高い悉皆性での疫学テータ収集を行う。

（2）全国脳神経外科施設および小児科施設に対して過去 3 年間のもやもや病および非もやもや病小児閉塞性脳血管障害患者の治療状況に関する調査を行い、広く本邦における現状を把握するとともに（1）のモデル地域疫学研究と対比させて実態解明に資する。

各分担研究者は当該施設および関連施設における、非もやもや病小児閉塞性脳血管障害患者の受診、治療に関する後ろ向きおよび前向きデータ収集を行う。データ収集施設は①北海道大学、②中村記念病院、③東北大学、④京都大学、⑤国立循環器病研究センター、⑥長崎大学、の６施設およびその関連施設である。各分担研究者はこれまで長期にわたってもやもや病の多大な診療実績を有しており、もやもや病および非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の診断、鑑別、病態把握において正確な判断が可能と期待される。収集されたデータベースを解析することで、各地域における疫学、治療の実態を明らかにする。

全国調査については、アンケート郵送・回収・解析という過程を経るが、これらは主任研究者がとりおこなう。アンケート調査である以上、未返送等が見込まれ悉皆性は低下するが、小児科を含めて全国幅広い施設からデータを収集することで、（1）のモデル地域疫学研究とは異なった実態が見えてくる可能性が期待される。どの規模の施設まで対象にするかに関しては現在検討中であり、早急に至適調査対象施設数を決定する。

平成２１年度においては、（1）に関してまず分担研究者の所属施設における後ろ向きおよび前向きの非もやもや病小児閉塞性脳血管障害データベースを作成し、これに基づいて次年度以降のモデル地域疫学研究デザインを構築する。またこれらのデータベースに基づき当該疾患症例の臨床経過の概要を把握した上で、調査票に収載すべき内容を吟味し、平成２２年度に全国調査を行う。

倫理面への配慮

症例情報の収集の段階において、個人情報が特定されないよう最大限の配慮を行う。
調査にあたっては厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」（平成１９年文部科学省・厚生労働省告示第１号）に従い、事前に調査の主旨を調査対象施設に十分に説明した上で実施する。この疫学研究に関する倫理指針」によれば、所定の要件を満たす場合には調査対象へのインフォームド・コンセントを簡略化もしくは免除することができると記されているが、本研究における調査はこれら要件を満たすと考えられる。
また今回の研究は非もやもや病小児脳血管障害の実態調査であり、その検査・治療への介入はない。したがって、上記個人情報に関する完全性が担保される限りにおいて、患者への不利益はないものと考える。

平成２２年度研究成果および考察

「1998 年 4 月以降に入院治療を受けた小児閉塞性脳血管障害患者」は各施設で合計 218 例であり、明らかな心原性脳塞栓症や他疾患確定診断がなされているもの（高安動脈炎や FMD など）を除外すると 212 例であった。このうち「もやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病」と診断されない「非もやもや小児閉塞性脳血管障害」は 24 例（全体の 11.3%、男：女＝1.6:1、平均年齢 10.0 歳）渉猟された。75%が完成梗塞（うち穿通枝領域梗塞 61%）で発症、責任血管が検出された 22 例中両側病変は 2 例のみ、他はすべて片側病変。部位は ICA:4, ICA-M1:5, M1:8, M2-4:1, その他 4。もやもや血管の描出は全例なかった。
20 人(83.3%)は保存的に治療され、外科治療介

入を行ったのは４例のみであった（bypass3、頭蓋内 stent 留置術１）。初回発作により種々の神経学的脱落症状の後遺が発生したが、内科治療のみの例でも観察期間中の再発作は確認されなかった。また頭蓋内血管狭窄が進行性に増悪し続けた例は報告されず、自然寛解例があることも判明した。症例の詳細に関しては、各分担研究者報告書に記載されている。

もやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病に属さない、いわゆる「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」はバイパス手術等の外科的治療介入を行わなかった例においても虚血発作が再発しておらず、初回発作を厳重な管理・治療でしのぎきればその後の中長期予後は比較的良好である可能性が示唆された。これは小児虚血型もやもや病の多くが進行性であり積極的なバイパス手術が勧められるのとは対照的である。従ってどのような疾患カテゴリーに属するかの鑑別が、その後の治療方針を決定する上で極めて重要と推察される。ただし、再発発作は少ないものの初回発作で重篤な後遺症を負う事例が確認されており、この病態自体を過小評価することは危険である。

近年、もやもや病が非常に少ない欧米での小児閉塞性脳血管障害において「transient cerebral ariteriopathy (TGA)」という概念が提唱されている。TGA は片側 ICA 遠位部または proximal MCA/ACA の壁病変に起因するレンズ核線状体梗塞で発症し、狭窄病変がその後進行停止または寛解する症例群であり、欧米における小児脳梗塞の主流を占めるとされる。今回渉猟し得た例の中にもこれに極めて類似するものが存在した。もやもや病が欧米と比較して非常に多い本邦においてこれら患者群はマイノリティーであるが、非もやもや病小児頭蓋内血管狭窄例の中に TGA に相当する例が含まれる可能性が示唆された。他の原因としては頭蓋内血管解離を疑う症例がみられる。いずれにせよ、的確な治療法選択のためにはもやもや病との鑑別診断を慎重に行う必要がある。

平成２２年度の課題

平成２１年度の調査により、小児頭蓋内血管狭窄・閉塞には様々な様式があることが明らかとなった。平成 22 年度は調査対象を大きく全国へ広げ、国内の脳神経外科施設、小児科施設への調査を予定している。これにより多数の症例における臨床経過および治療の実態、そして患児の予後を把握し、もやもや病およびその類縁疾患とは異なる管理指針を確立したいと考えている。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の実態把握と治療指針に関する研究

東北大学　脳神経外科、広南病院脳神経外科
冨永悌二、藤村幹

研究要旨

小児閉塞性脳血管障害は、本邦ではもやもや病（および片側性もやもや病・類もやもや病）がその大半を占め、これまで多くの研究が行われてきた。一方、初発症状や検査所見がもやもや病に類似しながらも同疾患診断基準を満たさず同疾患とは明らかに異なる疾患群が存在し、もやもや病とは異なる対応が必要となる。しかしその治療指針は確立されておらず、またその疫学データも存在しない。本研究は、非もやもや病小児閉塞性脳血管障害に関して疫学データ収集と病態および予後調査を行うことを目的とした本邦初の研究である。

A. 研究目的

もやもや病（および片側性もやもや病、類もやもや病）の診断基準に当てはまらない、小児閉塞性脳血管障害（頭蓋内血管狭窄・閉塞）の頻度、病態及び予後について調査する。

B. 研究方法

本研究は「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」についての、（１）悉皆性の高いモデル地域疫学研究と（２）全国脳外科・小児科施設へのアンケート調査からなる。（１）では、もやもや病診療を多く行っている基幹施設の医師を分担研究者とし、当該施設の小児閉塞性脳血管障害（もやもや病、非もやもや病）の現状を把握し、高い悉皆性で疫学テータを収集する。（２）については、全国脳神経外科施設および小児科施設に対して過去のもやもや病および非もやもや病小児閉塞性脳血管障害患者の治療状況に関するアンケートを郵送し、広く本邦における現状を把握するとともに（１）と対比させて実態解明に資する。

平成２１年度においては、（１）に関して東北大学脳神経外科ならびに広南病院脳神経外科における当該疾患患者の有無について調査を行った。１９９８年以降に当該施設において入院治療を行った小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞のうち、もやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）に分類されない患者についての検討を行った。

C. 研究結果

１９９８年以降に東北大学脳神経外科ならびに広南病院脳神経外科で入院加療を行った小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞患者は３４名であった。そのうちもやもや病は２３例、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）は２例、いずれにも分類されない患者は９名であった。これらの症例（非もやもや病小児閉塞性脳血管障害）の概要は、年齢が７歳から１７歳（平均12.3歳）、男女比は5:4。発症形式は全例で前方循環系の脳梗塞であった。原因は６例が動脈解離（疑いも含む）、２例が不明、そして１例が放射線照射後であった。治療は５例に対して保存療法、３例に対して頭

蓋外内血行再建術（STA-MCA bypass）、１例に対して頭蓋内ステント術が施行された。転機は minor completed stroke にて発症し慢性期に STA-MCA bypass を施行した１例で良好(mRS=0)であったが、他の８例は何らかの神経脱落症状を後遺した。

症例の概要を記す。

症例１（１０歳女児）：内頚動脈から中大脳動脈・前大脳動脈にかけての動脈解離による右基底核梗塞にて発症し保存的に加療。左片麻痺を残し転院。

症例２（１５歳男児）：運動中の頭痛にて発症、内頚動脈から中大脳動脈・前大脳動脈にかけての動脈解離によると思われる右大脳半球の梗塞を呈した。保存的に加療し装具歩行にて退院。

症例３（１４歳女児）：運動中の頭痛と左片麻痺にて発症。右内頚動脈解離による皮質梗塞の診断にて緊急 STA-MCA bypass を施行するも梗塞は進行し左完全麻痺で転院。

症例４（１１歳女児）：運動中の頭痛と左片麻痺にて発症。右前方循環系の動脈解離による基底核梗塞あり。不全片麻痺を残し転院となった。

症例５（１１歳男児）：高度肥満あり。右片麻痺にて発症。右内頚動脈解離による梗塞が進行したため急性期に STA-MCA bypass と内頚動脈閉塞を施行。その後に麻痺の進行なく装具歩行にて転院。失語は改善した。

症例６（７歳男児）：突然の左片麻痺にて発症。右中大脳動脈閉塞による基底核梗塞あり保存的に加療。その後進行を認めなかった。

症例７（１３歳男児）：スポーツ中に軽度片麻痺にて発症。基底核梗塞と右中大脳動脈閉塞あり。慢性期に紹介となり脳循環不全を認めたため STA-MCA bypass を施行した。神経脱落症状なく退院した。

症例８（１３歳女児）：Craniopharingioma に対する摘出術と術後放射線照射歴あり。慢性期に内頚動脈狭窄による脳梗塞にて左片麻痺を生じた。

症例９（１７歳男児）：運動中に頭痛と左片麻痺にて発症。右内頚動脈解離による梗塞あり。MRI にて diffusion/perfusion mismatch あり急性期に頭蓋内ステントによる血管形成術を施行した。神経症状は改善し mRS=2 にて転院となった。

D. まとめ

もやもや病（および片側性もやもや病、類もやもや病）の診断基準に当てはまらない、小児閉塞性脳血管障害（頭蓋内血管狭窄・閉塞）の頻度、病態及び予後については不明な点が多い。今回の我々の症例は全例前方循環系の梗塞で発症し、９例中６例（66.6%）において動脈解離が原因と考えられた。頭蓋外内血行再建術や血管内治療を行った症例の中に比較的良好な結果が得られたものが含まれていた。以上、急性期脳卒中を扱う当該施設における入院患者というバイアスがかかっていることは否定できないが、非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の臨床像を考える上で興味深い知見と考えられた。

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の実態把握と治療指針に関する研究

京都大学脳神経外科
髙橋　淳

研究要旨

小児閉塞性脳血管障害は、本邦ではもやもや病（および片側性もやもや病・類もやもや病）がその大半を占め、これまで多くの研究が行われてきた。一方、初発症状や検査所見がもやもや病に類似しながらも同疾患診断基準を満たさず同疾患とは明らかに異なる疾患群が存在し、もやもや病とは異なる対応が必要となる。しかしその治療指針は確立されておらず、またその疫学データも存在しない。本研究は、非もやもや病小児閉塞性脳血管障害に関して疫学データ収集と病態および予後調査を行うことを目的とした本邦初の研究である。

A. 研究目的

小児閉塞性脳血管障害は、本邦においてはもやもや病がその大半を占めるが、その初発症状および検査所見がもやもや病に類似しながらも同疾患診断基準を満たさず、同疾患とは明らかに異なるものが存在することが知られている。長期的な臨床経過も異なり、違った対応が必要であるが、治療指針は確立されておらず、またこのような病態の疫学データも存在しない。本研究は、**本邦における「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」の実態を把握し、治療指針を確立すること**を目的とする。

B. 研究方法

本研究は「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」についての、（1）悉皆性の高いモデル地域疫学研究と（2）全国脳外科・小児科施設へのアンケート調査からなる。（1）では、もやもや病診療を多く行っている基幹施設の医師を分担研究者とし、当該施設の小児閉塞性脳血管障害（もやもや病、非もやもや病）の現状を把握し、高い悉皆性で疫学テータを収集する。（2）については、全国脳神経外科施設および小児科施設に対して過去のもやもや病および非もやもや病小児閉塞性脳血管障害患者の治療状況に関するアンケートを郵送し、広く本邦における現状を把握するとともに（1）と対比させて実態解明に資する。

平成２１年度においては、（1）に関して分担研究者所属施設における当該疾患のデータベースの作成を試みた。分担研究者として研究申請当時所属施設であった国立循環器病センターの過去症例を検討した。

C. 研究結果

「1998 年 4 月以降に入院治療を受け、かつ最低 12 ヶ月以上のフォローアップがなされている 18 歳未満の内頸動脈系頭蓋内閉塞性脳血管障害患者」は現時点で 108 人がリストアップされた。内訳は①もやもや病および片側性もやもや病 97 人、②類もやもや病（基礎疾患を有するもやもや症候群）3 人、③いずれにも属さない小児 8 人であり、この③を非もやもや病小児閉塞性脳血管障害患者として今回の精査対象とした（男 4 例、女 4 例、平均 7.6 歳）。全例症候性（完成梗塞 6 例、一過性脳虚血発作 2

例)。

脳血管造影所見：全例頭蓋内血管狭窄を認める。

1例を除き全例片側性病変。もやもや血管は全例で存在していない。病変部位は頭蓋内内頸動脈 C1～C2 部限局（終末部正常）2例、内頸動脈～中大脳動脈 M1 部連続病変 2 例、M1 部のみ 3 例、M3～4 部 1 例。

脳梗塞発生部位：大脳基底核 4、内包 1、大脳皮質 1。

治療法の選択およびその中長期予後：SPECT で Powers の血行力学的分類 stage2(貧困灌流)に達する例はなく、本邦におけるこれら患児の自然予後が不明であるため、全例で抗血小板剤による保存的治療が選択された。平均 5.5 年（0.8 年～9.8 年）の観察期間中に虚血発作再発例はなく、血管画像上狭窄自然寛解 2、不変 4、一旦進行後長期不変 1，未検 1 であり、もやもや病のような進行性経過をたどらず中長期予後は良好であった。

D. 考察

現調査段階においては、もやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病に属さない、いわゆる「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」はバイパス手術等の外科的治療介入なしに虚血発作が再発しておらず、初回発作を厳重な管理・治療でしのぎきれば中長期予後は比較的良好である可能性が示唆された。これは小児虚血型もやもや病の多くが進行性であり積極的なバイパス手術が勧められるのとは対照的である。従って病態の鑑別が、その後の治療方針を決定する上で極めて重要と推察される。

E. 結論

当該施設で経験した「非もやもや病小児脳血管障害」8 例の臨床経過を報告した。

F. 文献

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の実態把握と治療指針に関する研究

中村記念病院　脳神経外科
中川原　譲二

研究要旨

小児閉塞性脳血管障害は、本邦ではもやもや病（および片側性もやもや病・類もやもや病）がその大半を占め、これまで多くの研究が行われてきた。一方、初発症状や検査所見がもやもや病に類似しながらも同疾患診断基準を満たさず同疾患とは明らかに異なる疾患群が存在し、もやもや病とは異なる対応が必要となる。しかしその治療指針は確立されておらず、またその疫学データも存在しない。本研究は、非もやもや病小児閉塞性脳血管障害に関して疫学データ収集と病態および予後調査を行うことを目的とした本邦初の研究である。

A. 研究目的

もやもや病（および片側性もやもや病、類もやもや病）の診断基準に当てはまらない、小児閉塞性脳血管障害（頭蓋内血管狭窄・閉塞）の頻度、病態及び予後について調査する。

B. 研究方法

本研究は「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」についての、（１）悉皆性の高いモデル地域疫学研究と（２）全国脳外科・小児科施設へのアンケート調査からなる。（１）では、もやもや病診療を多く行っている基幹施設の医師を分担研究者とし、当該施設の小児閉塞性脳血管障害（もやもや病、非もやもや病）の現状を把握し、高い悉皆性で疫学テータを収集する。（２）については、全国脳神経外科施設および小児科施設に対して過去のもやもや病および非もやもや病小児閉塞性脳血管障害患者の治療状況に関するアンケートを郵送し、広く本邦における現状を把握するとともに（１）と対比させて実態解明に資する。

平成２１年度においては、（１）に関して分担研究者所属施設における当該疾患のデータベースの作成を試みた。１９９８年以降に治療を行った小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞のうち、もやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）に分類されない患者についての検討を行った。

C. 研究結果

１９９８年以降に当院で治療を行った小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞患者は１９名であった。そのうちもやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）に分類されない患者は５名である。これらの症例の概要を下記に示す。

症例１　８歳女児　右中大脳動脈狭窄症
経過：1998 年 9 月 6 日遊んでいて頭をぶつけ、嘔吐が見られたため当院を受診。MRI(T1WI)にて、基底核部に low signal spots を認めたため、MRA を施行したところ、右 MCA 狭窄が認められた。無症候性のため経過観察となった。

症例２　15歳　男　右後大脳動脈狭窄
経過：1998年7月2日自転車で転倒し、他院を受診。MRAにて右後大脳動脈狭窄と診断されたため、7月5日精査を希望し当院受診となった。MRA,CTAにて右後大脳動脈（P2）狭窄と診断されたが、脳血流SPECT検査にて異常なく保存的に経過観察となった。
症例３　4歳男児　左脳梗塞（抗リン脂質抗体症候群）
経過：2003年1月2日15時頃は通常どうりにそり遊びをしていた際は異常を認めず。夜19時半頃突然の右口角偏倚・右上下肢麻痺・傾眠が出現し救急車にて当院に搬入。頭部CTでは明らかな異常所見を認めないが、明らかに麻痺を認めるため入院し、就寝後にMRIを施行。拡散強調画像で左尾状核に高信号域を認めた。脳梗塞と診断し、両親の同意のもと(父親が薬剤師)カタクロット40mgx2ラジカット1/3Ax2の点滴加療と、パナルジン100mgの内服を開始。梗塞巣は徐々に拡大し、基底核全体に広がったため、1/4全身麻酔下に脳血管撮影を施行。主要血管に狭窄・閉塞なく原因不明の脳梗塞と診断。念のために施行した抗リン脂質抗体のうち抗カルジオリピンIgGが21と陽性。ホルター・心エコーで判るような塞栓源も認められず、抗カルジオリピンI抗体陽性が何らかの関与をしている脳梗塞と考えられた。症状は、意識障害は1／8頃より改善したが、麻痺は進行し一時完全麻痺となる。しかしのリハビリをにより、上肢3/5手指3/5下肢4/5と回復傾向を示す。発達医療センターでの外来リハビリを依頼し退院。
症例4　左脳梗塞（左中大脳動脈解離）
経過：2007.8.20　昼頃　校庭で走っていて突然の頭痛と右麻痺を認め中村記念南病院搬入された。搬入時　失語と右麻痺(4/5)を認め、DWIでHIAを認めていたが、補液のみ実施。髄液検査では異常無く、8.21頭部MRIで解離を疑い当院転院となった。左中大脳動脈解離と診断しスロンノンにて治療を開始。内服はバイアスピリンを使用したが、アレルギー症状はなし。神経症状は点滴を開始し、徐々に改善。失語も無くなり、歩行もほぼ問題が無くなった。原因としては採血、心臓系等色々検索したがはっきりとした原因はつかめず。MRAでは左M1の不整は残存しているが、症状はrecoverしたため、以後外来での経過観察となった。
症例5　16歳男　一過性脳虚血発作（右内頚一中大脳動脈狭窄症、左内頚動脈狭窄症）
経過：2008.1.18 PM4:30より体がだるいとのことで横になっていた。PM7:00起き上がろうとすると左半身の脱力発作が出現。救急車にて市立江別病院に搬送された。数分で症状は改善し帰宅。1.19当院外来を受診し、MRAで右内頚一中大脳動脈狭窄症および左内頚動脈狭窄症が疑われ本日検査入院となった。脳血管造影検査の結果上記と診断されたが、脳血流SPECT(DTARG)でstage Iと判明。保存的に経過観察となった。

D. 考察

小児閉塞性脳血管障害は、本邦ではもやもや病（および片側性もやもや病・類もやもや病）がその大半を占め、これまで多くの研究が行われてきた。一方、初発症状や検査所見がもやもや病に類似しながらも同疾患診断基準を満たさず同疾患とは明らかに異なる疾患群が存在し、もやもや病とは異なる対応が必要となる。しかしその治療指針は確立されておらず、またその疫学データも存在しない。本研究は、非もやもや病小児閉塞性脳血管障害に関して疫学データ収集と病態および予後調査を行うことを目的とした本邦初の研究である。

１９９８年以降に当院で治療を行った小児

（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞患者は１９名であった。そのうちもやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）に分類されない患者は５名で、全体の２５％程度に相当した。５例に共通する臨床的な特徴は見出されないものの、脳動脈の閉塞や狭窄が進行性とは思われない症例が存在し、脳動脈硬化を基盤とする成人の脳血栓症とは異なる脳血管の狭窄・閉塞機序を想定する必要がある。また、成人とは異なる脳梗塞の病型分類が、必要となる可能性もある。

E. 結論

１９９８年以降に当院で治療を行った「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」（初診時１８歳未満）５例の概要について報告した。５例に共通する臨床的な特徴は見出されないものの、成人の脳血栓症とは異なる脳血管の閉塞機序、脳梗塞の病型分類が、必要となる可能性がある。

F. 文献

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の実態把握と治療指針に関する研究

長崎大学　脳神経外科
永田　泉、林健太郎

研究要旨

小児閉塞性脳血管障害は、本邦ではもやもや病（および片側性もやもや病・類もやもや病）がその大半を占め、これまで多くの研究が行われてきた。一方、初発症状や検査所見がもやもや病に類似しながらも同疾患診断基準を満たさず同疾患とは明らかに異なる疾患群が存在し、もやもや病とは異なる対応が必要となる。しかしその治療指針は確立されておらず、またその疫学データも存在しない。本研究は、非もやもや病小児閉塞性脳血管障害に関して疫学データ収集と病態および予後調査を行うことを目的とした本邦初の研究である。

A. 研究目的

もやもや病（および片側性もやもや病、類もやもや病）の診断基準に当てはまらない、小児閉塞性脳血管障害（頭蓋内血管狭窄・閉塞）の頻度、病態及び予後について調査する。

B. 研究方法

本研究は「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」についての、（1）悉皆性の高いモデル地域疫学研究と（2）全国脳外科・小児科施設へのアンケート調査からなる。（1）では、もやもや病診療を多く行っている基幹施設の医師を分担研究者とし、当該施設の小児閉塞性脳血管障害（もやもや病、非もやもや病）の現状を把握し、高い悉皆性で疫学テータを収集する。（2）については、全国脳神経外科施設および小児科施設に対して過去のもやもや病および非もやもや病小児閉塞性脳血管障害患者の治療状況に関するアンケートを郵送し、広く本邦における現状を把握するとともに（1）と対比させて実態解明に資する。

平成２１年度においては、（1）に関して分担研究者所属施設における当該疾患のデータベースの作成を試みた。１９９８年以降に治療を行った小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞のうち、もやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）に分類されない患者についての検討を行った。

C. 研究結果

１９９８年以降に当院で治療を行った小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞患者は25名であった。そのうちもやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）に分類されない患者は１名である。これらの症例の概要を下記に示す。

14 歳女性．ジョギング中に右頸部痛があり，その後に左片麻痺が出現した．頭部 MRI にて右中大脳動脈領域に梗塞巣を認め，血管造影にて右内頸動脈は起始部より狭小化し，頭蓋内部は描出されなかった．保存的に加療し，１ヵ月後の MRA では内頸動脈は描出され，内頸動脈起始部の血管解離による脳梗塞と診断された．

D. 考察

小児脳梗塞は稀であり，1998年より当院にて診療された18歳未満の症例は25例であり，もやもや病確診例（両側性）20例，片側例1例，類もやもや病3例であった．類もやもや病はProteus症候群，狭頭症，放射線照射後の症例であった．その他は1例で内頸動脈起始部の血管解離により頭蓋内内頸動脈は虚脱していたもの，もしくは解離部からの塞栓により閉塞したものと考えられた．1ヵ月後のMRIでは狭窄は改善し，頭蓋内動脈の描出も良好となっていた．その後10年経過観察しているが再発はみられていない．本例はジョギング中の発症であり，軽微な外傷で血管解離が生じることが特徴的であり，学術誌に発表した．

E. 結論

小児の虚血性脳血管障害の大半はもやもや病であり，その他の原因によるものは稀であった．

F. 文献

軽微な外傷が原因と考えられた頸部内頸動脈解離の3例．No Shinkei Geka 35:1175-1181, 2007

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の実態把握と治療指針に関する研究

北海道大学　神経外科
宝金　清博、黒田　敏

研究要旨

小児閉塞性脳血管障害は、本邦ではもやもや病（および片側性もやもや病・類もやもや病）がその大半を占め、これまで多くの研究が行われてきた。一方、初発症状や検査所見がもやもや病に類似しながらも同疾患診断基準を満たさず同疾患とは明らかに異なる疾患群が存在し、もやもや病とは異なる対応が必要となる。しかしその治療指針は確立されておらず、またその疫学データも存在しない。本研究は、非もやもや病小児閉塞性脳血管障害に関して疫学データ収集と病態および予後調査を行うことを目的とした本邦初の研究である。

A. 研究目的

もやもや病（および片側性もやもや病、類もやもや病）の診断基準に当てはまらない、小児閉塞性脳血管障害（頭蓋内血管狭窄・閉塞）の頻度、病態及び予後について調査する。

B. 研究方法

本研究は「非もやもや病小児閉塞性脳血管障害」についての、（１）悉皆性の高いモデル地域疫学研究と（２）全国脳外科・小児科施設へのアンケート調査からなる。（１）では、もやもや病診療を多く行っている基幹施設の医師を分担研究者とし、当該施設の小児閉塞性脳血管障害（もやもや病、非もやもや病）の現状を把握し、高い悉皆性で疫学データを収集する。（２）については、全国脳神経外科施設および小児科施設に対して過去のもやもや病および非もやもや病小児閉塞性脳血管障害患者の治療状況に関するアンケートを郵送し、広く本邦における現状を把握するとともに（１）と対比させて実態解明に資する。

平成２１年度においては、（１）に関して分担研究者所属施設における当該疾患のデータベースの作成を試みた。１９９８年以降に北海道大学病院で治療を行った小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞のうち、もやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）に分類されない患者についての検討を行った。

C. 研究結果

１９９８年以降に当院で治療を行った小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞患者は３２名であった。そのうちもやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）に分類されない患者は８名である。これらの症例の概要を下記に示す。

【症例１】２歳女児。右室型単心室症にて当院小児科で加療中のところ、左中大脳動脈領域の脳塞栓症のため当科にコンサルトあり。保存的治療にて軽快した。

【症例２】13 歳男児。頭痛にて当院小児科を受診した。脳 MRA にて左中大脳動脈に狭窄を認めたため、当科を紹介された。画像上、もやもや病とは診断できず、経過観察とした。その後、

病状の変化は認められていない。

【症例３】８歳女児。Down 症候群、心房細動のため小児科で加療中のところ、突然の意識障害、右片麻痺にて発症し、当科にコンサルトあり。左中大脳動脈領域への脳塞栓症と診断し保存的治療を実施した。経過中、右中大動脈領域に脳塞栓症を再発し脳ヘルニア徴候を呈したが、保存的治療により軽快した。

【症例４】12 歳女児。突然の右片麻痺にて発症した。精査にて左内頚動脈の FMD に起因する artery-to-artery embolism による脳梗塞(左被殻)と診断した。保存的治療にて軽快した。

【症例５】６歳女児。心室中隔欠損症のため小児科にて加療中のところ、左片麻痺が出現したため当科にコンサルトあり。右頭頂葉の脳塞栓症と診断して保存的治療を実施、軽快した。

【症例６】２歳男児。公園で遊んでいて頭部を打撲した。数時間後に左片麻痺が出現したため当科を受診した。脳 MRA では異常を認めなかったが、右レンズ核線条体動脈領域に急性期脳梗塞を認めた。保存的治療により完全回復した。

【症例７】９歳女児。発熱などを主訴に小児科を受診した。精査にて大動脈炎症候群と診断されて当科を紹介された。精査にて両側鎖骨下動脈、右内頚動脈、左外頚動脈に閉塞を、両側椎骨動脈に狭窄を認めたが、脳循環動態に異常はなく保存的治療を実施中である。

【症例８】１歳女児。生下時より両大血管右室起始、心房＋心室中隔欠損を認めて段階的に開心手術を実施中のところ、突然の左片麻痺をきたして当科にコンサルトあり。脳塞栓症による右中大脳動脈分枝閉塞を認め、保存的治療を実施した。軽度の片麻痺を後遺した。

D. 考察

1998 年以降、当院において経験した小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞のうち、もやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）に分類されない症例８例について報告した。当院における特徴としては、小児科で治療中の心疾患に関連した虚血性脳血管疾患が多いことである。３次救急を担当している当院の性格上、基礎疾患を有さない軽度～中等度の神経症状を呈する小児は市中病院に搬入されている可能性が高く、このような傾向があったと考えられる。

E. 結論

1998 年以降、当院において経験した小児（初診時１８歳未満）の頭蓋内血管狭窄・閉塞のうち、大部分はもやもや病、片側性もやもや病、類もやもや病（基礎疾患のあるもやもや症候群）であり、その範疇に分類されない症例は８例のみであった。その概要について報告した。

F. 文献

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧

非もやもや病小児閉塞性脳血管障害の実態把握と治療指針関する研究班
名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	宮本　享	京都大学大学院医学研究科脳神経外科	教授
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）	教授
	冨永　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
	中川原　穣二	中村記念病院脳神経外科	診療本部長
	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
	髙橋　淳	京都大学大学院医学研究科脳神経外科	講師