

201024018A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ウイルス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究

ウイルス動脈輪閉塞症

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

平成22年度 研究報告書

平成23年(2011年)5月

主任研究者 橋本信夫

国立循環器病研究センター 理事長

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. 周術期管理に基づいたもやもや病に対する血行再建術-急性期脳血流評価と予防的降圧の効果と限界-
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
 2. もやもや病における MRI Susceptibility Weighted Image (SWI) の有用性について
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，堀江信貴
 3. 2010 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
 4. 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—
東京歯科大学市川総合病院 内科
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
 5. 頭痛を伴うもやもや病—自験例5例のまとめ—
東京歯科大学市川総合病院 内科
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. 動脈硬化性頭蓋内血管閉塞症に伴うもやもや血管の出血リスク
大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
田中 真希子、北川 一夫
 7. 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
 8. もやもや病患者・家族用ガイドブックの作製試案
北海道大学病院 脳神経外科
宝金清博、伊東雅基、中山若樹、黒田 敏

9. 無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究(AMORE)について
北海道大学病院 脳神経外科
黒田 敏、宝金清博
10. もやもや病血行再建術における 3 テスラ MRI を用いた周術期評価～CASL 法の有用性について
福井大学医学部医学科感覚運動医学講座脳脊髄神経外科領域¹
同 病態解析医学講座放射線医学領域²
新井良和¹、木村浩彦²、菊田健一郎
11. もやもや病における『高次脳機能障害』の SPECT 診断—SEE Level 3 解析で捉えられる特異的画像所見—
中村記念病院 脳神経外科
中川原譲二
12. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究
京都大学医学研究科脳神経外科
宮本 享、高橋 淳

III. 平成 22 年度研究成果の刊行に関する一覧

IV. 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 理事長

橋本 信夫

まとめ

平成 22 年度は、診断基準の改定作業に着手し、診断基準の改定を確定した。これについては現在、厚生労働省における診断基準改定の認定を待っているところとなっている。また、前年度に作成したもやもや病治療ガイドラインの英訳作業が行われた。この完成した英訳ガイドラインは、今後脳神経外科の学会誌に投稿予定であるが、日本初のこのガイドラインが、世界の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。以上のように、これまで通り、日本のみならず世界において、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。

平成 22 年度 研究成果

富永は、もやもや病に対する直接血行再建術における周術期管理指針の確立を目的として、昨年度報告した周術期管理指針に基づいた急性期治療成績について、プロトコール導入前と比較検討を行った。すなわち、周術期管理について、前期（2004 年～2007 年：93 半球側）では術直後は normo-tension にて管理し術翌日 SPECT で高灌流を認めた場合に緩徐な降圧を行った。また、症候性過灌流を呈した場合は対側病変に留意しながら積極的な降圧を行った。一方、後期（2008 年～2010 年：59 半球側）には術直後より積極的な降圧（収縮期血圧 130 または 140mmHg 以下）を厳格に行った。対側と同側遠隔部病変の虚血性合併症を予防する

目的で抗血小板剤（シロスタゾール 200mg/日またはアスピリン 100mg/日）を術翌日から使用した。術翌日の SPECT にて高灌流を認めた場合は対側病変に留意しつつ、さらなる降圧を行った。その結果、もやもや病に対する直接血行再建術直後からの積極的・予防的降圧により症候性過灌流のリスクを軽減することが可能との報告を行った。

永田は、術前の連続 33 症例を対象とし、新しい MR 撮像法である Susceptibility-weighted imaging (SWI) における deep medullary vein の描出を stage 分類し、SPECT における CBF, CVR との相関性につき評価を行った。その結果、TIA 群、梗塞群においては無症候群と比較して有意 ($p<.01$) に SWI stage が高く、それらの症例は特に MCA 領域において CBF, CVR の低下がみられた ($p<.05$)。以上の結果より、MRI SWI を用いることでもやもや病の血行力学的重症度評価を予測することが可能であることを報告した。また、鈴木は、2003 年から 2010 年までのモヤモヤ病データベースを集計し解析を行った。2003 年～2010 年までに、総登録施設 30 施設より、総計 1139 症例が登録された。2009 年 10 月 1 日から 2010 年 9 月 30 日までの 1 年間に新規登録された症例は 62 例となり、また同期間中に診察、あるいは画像検査によるフォローが行われた症例は、新規症例を含め 295 例（総症例中 32%）であった。この 295 例の解析からは、STA-MCA バイパス術後

に梗塞・出血イベントが、術前に比較し大幅に減少する傾向することが確認された。また、野川は、「頭痛を伴うもやもや病」自験例 5 例について、頭痛の性質、脳循環動態、治療法などに関して検討を行った。年齢は 23~71 歳とばらつきがあり、女性 4 例、男性 1 例と女性に多かった。このうち 4 例は、頭痛を契機に頭部 MRI を施行され本疾患と診断された。また、国際頭痛分類第 2 版では、前兆のない片頭痛 2 例、混合型 2 例、前兆のある片頭痛 1 例と診断された。2 例では脳血流低下側の側副路が発達した部位に痛みを認めた。発作時の薬剤としては、NSAIDs が用いられたが、予防薬として塩酸ロメリジン、酒石酸イフェンプロジルが 1 例ずつで有効であった。北川は、動脈硬化性頭蓋内脳血管閉塞症に伴うもやもや血管と頭蓋内出血性病変の関連について検討した。脳血管造影検査を行い、頭蓋内血管に動脈硬化性の狭窄・閉塞を認めた患者 33 例で脳 MRIT2*強調画像でみられる出血性病変の有無、個数、部位を比較した。もやもや血管あり群となし群で微小出血、陳旧性脳出血の有無に有意差はなかった。微小出血の部位は、もやもや血管の局在と関連を認めなかった。動脈硬化性頭蓋内血管閉塞に伴うもやもや血管と出血リスクの関連性は否定的と考察している。小泉は、我が国のもやもや病の遺伝子座として 17q25.3 が報告されているが、我が国の家族歴を有するものでは、ほぼ全例が 17q25.3 に連鎖しており座位の異質性がない。一方海外症例では、家族例が少なく、遺伝的に異なると考えられるとして、本年度は、ヨーロッパにおける症例について、高密

度 SNP アレイを用いて遺伝的背景を検討した。その結果、ヨーロッパにおけるもやもや病は、明らかに我が国のもやもや病と異なり、17 番染色体 25.3 に相関しことが判明した。また、ゲノムワイドの解析において有意な相関を示すものが認められず、創始者変異はないと考えられると報告した。宝金は、平成 22 年度は、すでに作成された医師向けのガイドラインに準拠した形で、本疾患の患者・家族用の平易なガイドブック作成案を計画した。他の難病班で作成されているガイドブックを review し、本疾患患者・家族に有用なガイドブックのデザインを行った。また、黒田は、無症候性もやもや病の治療指針を確立すべく、新たな介入型の多施設共同研究 (Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE) を計画・立案した。過去の当研究班での研究を前進させて、無症候性もやもや病の予後を改善するための方策を明らかにするとしている。菊田はもやもや病患者 21 例に対して施行した 27 側の脳血行再建術の術前後で 3 テスラ MR を用いて周術期評価を行った。FLAIR, DWI, T2*, MRA および CASL の 5 種類の撮像法をルーチンとして各々、脳浮腫、急性期脳虚血、脳出血、バイパス開存、脳血流を評価した。CASL 法を含めた 3 テスラ MR は周術期神経症状の診断において有用である可能性が示唆されたと報告している。以上の様に、平成 22 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。

周術期管理に基づいたもやもや病に対する血行再建術 -急性期脳血流評価と予防的降圧の効果と限界-

東北大学 大学院 神経外科学分野
富永悌二 藤村幹

研究要旨

もやもや病に対する直接血行再建術における周術期管理指針の確立を目的に、2008 年より、術直後からの積極的・予防的降圧を行っている。本管理指針導入前は軽微な神経脱落症状を含めた症候性過灌流が 24.7% (23/93：半球側)で認められたが、指針導入後ではその頻度は 6.7% (4/59：半球側)と有意な低下を認めた ($p=0.0047$)。もやもや病に対する直接血行再建術直後からの積極的・予防的降圧により症候性過灌流のリスク軽減が可能と考えられた。

A. 研究目的

脳虚血症状を呈するもやもや病の患者に対しては浅側頭動脈・中大脳動脈(STA-MCA)吻合術を含めた頭蓋外内血行再建術が有効な治療法として確立している。一方、術後急性期には虚血性合併症のみならず過灌流症候群が留意すべき合併症として報告されているが、もやもや病に対するバイパス術の周術期管理法については確立されたものはない。本研究ではもやもや病に対する直接血行再建術における周術期管理指針の確立を目的として、昨年度報告した周術期管理指針に基づいた急性期治療成績について、プロトコール導入前と比較検討を行った。

B. 研究方法

対象は 2004 年 3 月以降、東北大学病院ならびに広南病院において 152 半球側に対して血行再建術を行ったもやもや病連続手術例 108

例 (2~69 歳：平均年齢 33.3 歳)である。術式としては全例に対して中大脳動脈 M4 に対する STA-MCA 吻合術と encephalo-duro-myo-synangiosis (EDMS)を行った。全症例において術翌日と 7 日目に ^{123}I -IMP SPECT、ならびに術後 2 日に MRI/MRA を施行した。

周術期管理については前期 (2004 年~2007 年：93 半球側) では術直後は normo-tension にて管理し術翌日 SPECT で高灌流を認めた場合に緩徐な降圧を行った。症候性過灌流を呈した場合は対側病変に留意しながら積極的な降圧を行った。一方、後期 (2008 年~2010 年：59 半球側) には術直後より積極的な降圧 (収縮期血圧 130 または 140mmHg 以下) を厳格に行った。対側と同側遠隔部病変の虚血性合併症を予防する目的で抗血小板剤 (シロスタゾール 200mg/日またはアスピリン 100mg/日) を術翌日から使用した。術翌日の SPECT にて高灌流を認めた場合は対側病変に留意しつつ、さらなる降圧を行った。術後急性期の虚血性合併症ならびに症候性過灌流の頻度について前期と後

期で比較検討した。尚、症候性過灌流の定義としては、SPECTにより局所の高灌流を認め、同部位を責任病巣とする局所神経脱落症状(軽微なものも含める)や症候性の出血を認めたものとした。

C. 研究結果

前期では93半球側に対する手術のうち23半球側(24.7%)において症候性過灌流を認めたが積極的降圧を行った後期では59半球側のうち4半球側(6.7%)のみで症候性過灌流を認め、後期で有意に頻度が低かった($p=0.0047$)。過灌流による症候性出血は前期で3.2%(3/93:半球側)、後期で1.7%(1/59:半球側)であり有意差を認めなかった($p=0.66$)。虚血性合併症は前期で3.2%(3/93:半球側)、後期で1.7%(1/59:半球側)であり有意差を認めなかった($p=0.66$)。術翌日の収縮期血圧は前期で133.9mmHg、後期で120.9mmHgと後期において有意に低かった($p<0.0001$)。年齢、性別、手術半球側には有意差を認めなかった。過灌流による症状は全例で改善し、過灌流による永続的神経脱落症状を残したものは認めなかった。

D. 考察

脳虚血症状を呈するもやもや病に対する血行再建術の有効性は確立されており、長期的な脳卒中予防効果が期待できる。一方で、術後急性には稀ならず神経症状が変動することも知られており、良好な治療成績を得る上での最重要課題は急性期合併症回避といっても過言ではない。近年の麻酔技術の発達や対側病変も含めた術前脳循環動態の評価方法の確立などにより、術後急性期の虚血性合併症は多くの例で回避可能となった。一方、術後過灌流症候群による神経脱落症状や出血性合併症が、もやもや

病特有の周術期合併症として報告されている。本研究では、術直後からの積極的・予防的降圧と抗血小板剤の併用という1指針を提起し前向きに急性期治療成績について検証した。結果として、積極的・予防的降圧により症候性過灌流は有意に抑制されたが、虚血性合併症の頻度を上昇させることはなかった。一方、個々の症例を検証すると、積極的・予防的降圧群では同側遠隔部に虚血巣を生じた症例や無症候性の出血を呈した症例も認められ、降圧のみによる管理の限界も示唆された。今後はもやもや病血行再建術後の過灌流病態の機序を解明することにより、より選択的な過灌流病態の制御が期待されるものと考えられた。

E. 結論

もやもや病に対する直接血行再建術直後からの積極的・予防的降圧により症候性過灌流のリスクを軽減することが可能と考えられた。降圧に当たっては対側病変・同側遠隔部病変の虚血性合併症に対する留意が必須であると考えられた。

F. 文献

2010年度発表論文

1. Fujimura M, Mugikura S, Shimizu H, Tominaga T. Asymptomatic moyamoya disease subsequently manifesting as transient ischemic attack, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage in a short time-Case Report - **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50:316-319, 2010
2. Hayashi T, Shirane R, Fujimura M, Tominaga T. Postoperative neurological deterioration in the pediatric moyamoya disease watershed shift and hyperperfusion. **J Neurosurg Pediatr** 6:73-81, 2010
3. Mugikura S, Higano S, Fujimura M, Shimizu H,

- Takahashi S. Unilateral moyamoya syndrome involving the ipsilateral anterior and posterior circulation associated with paroxysmal nocturnal hemoglobliuria. **Jpn J Radiol** 28:243-246, 2010
4. Endo H, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Paradoxical association of moyamoya syndrome with large middle cerebral artery aneurysm and subarachnoid hemorrhage: a case report. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50:1088-1091, 2010
 5. Mugikura S, Higano S, Shirane R, Fujimura M, Hitachi S, Takahashi S. Posterior circulation and high prevalence of ischemic stroke among young pediatric patients with moyamoya disease: Evidence of angiographic-based differences according to diagnostic age. **AJNR Am J Neuroradiol** 32:192-198, 2011
 6. Endo H, Fujimura M, Niizuma K, Shimizu H, Tominaga T. Efficacy of revascularization surgery for moyamoya syndrome associated with Graves' disease **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50:979-985, 2010
 7. Fujimura M, Shimizu H, Inoue T, Mugikura S, Saito A, Tominaga T. Significance of focal cerebral hyperperfusion as a cause of transient neurologic deterioration after EC-IC bypass for moyamoya disease: Comparative study with non-moyamoya patients using 123I-IMP-SPECT. **Neurosurgery** 68:957-965, 2011
 8. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. **J Human Genet** 56:34-40, 2011

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

もやもや病における MRI Susceptibility Weighted Image (SWI) の有用性について

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，堀江信貴

研究要旨

Susceptibility-weighted imaging (SWI) は新しい MR 撮像法で磁化率変化を強調した画像であり、局所脳虚血においては酸素摂取率の上昇を反映するものと報告されている。本研究では MRI SWI がもやもや病における血行力学的重症度を反映するかにつき検討を行った。術前の連続 33 症例を対象とし、SWI における deep medullary vein の描出を stage 分類し、SPECT における CBF, CVR との相関性につき評価を行った。その結果、TIA 群、梗塞群においては無症候群と比較して有意 ($p < .01$) に SWI stage が高く、それらの症例は特に MCA 領域において CBF, CVR の低下がみられた ($p < .05$)。以上の結果より、MRI SWI を用いることでもやもや病の血行力学的重症度評価を予測することが可能であることが示唆された。

A. 研究目的

もやもや病の血行力学的重症度を評価する際の MRI SWI の有効性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

術前の連続症例を対象とし、SWI における deep medullary vein の描出を stage 分類 (stage 1: mild (<5), stage 2: moderate (5-10), stage 3: severe (>10), 図 1) し、SPECT IMP-Split dose 法における CBF, CVR との相関性につき評価を行った。

C. 研究結果

33 症例 (男性 12 例、女性 21 例) を登録した。

平均年齢は 31 才 (8-66 才) であり、発症形式は無症候 4 例、TIA 13 例、梗塞 9 例、出血 7 例であった。各群における年齢、Suzuki stage、CBF は差を認めなかったが、CVR では有意差を認めた (表 1、図 2)。SWI stage においては TIA 群、脳梗塞群は無症候群と比較して有意 ($p < .01$) に SWI stage が高く、それらの症例は特に MCA 領域において CBF, CVR の低下がみられた ($p < .05$, 図 3)。

代表症例を図 4 に提示する。

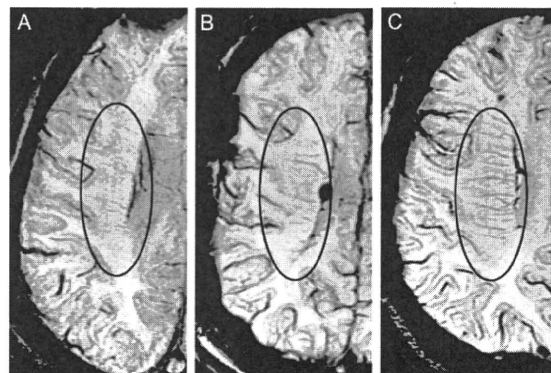


図1：明瞭な deep medullary vein に基づいた stage 分類。
 Stage 1: mild (<5 shown in A), Stage 2: moderate (5-10 shown in B), Stage 3: severe (>10 shown in C).

Table 1: Patient characteristics in each presentation in MMDs

	Asymptomatic	TIA	Infarct	Hemorrhage	p value
N	4	13	9	7	
Age	19±9.5	27±18.3	33±14.5	37±21.0	0.31
Suzuki's Stage	3±0.0	3.3±0.5	3.1±0.3	3±0.0	0.37
CBF					
MCA	52.3±26.8	39.7±8.3	33.4±10.6	47.8±20.1	0.2
Basal ganglia	54.1±19.8	44.7±8.0	45.9±13.9	37.7±5.0	0.32
Thalamus	52.7±13.8	43.7±7.1	42.0±12.6	38.9±4.3	0.3
CVR					
MCA	38.29±5.6	2.49±21.0*	-2.16±14.5*	13.1±20.0	0.02
Basal ganglia	59.3±0.0	13.04±20.4*	14.07±8.5*	22.17±14.2	0.03
Thalamus	70.47±0.0	32.89±17.1*	21.8±7.6**	26.4±10.4*	0.006

表 1

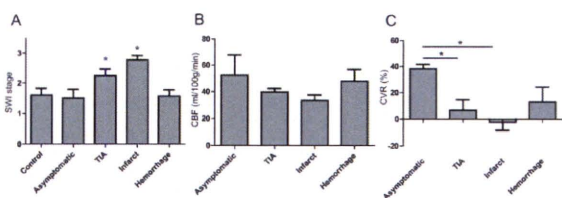


図2：各発症群における SWI stage (A)、CBF (B)、CVR (C)。

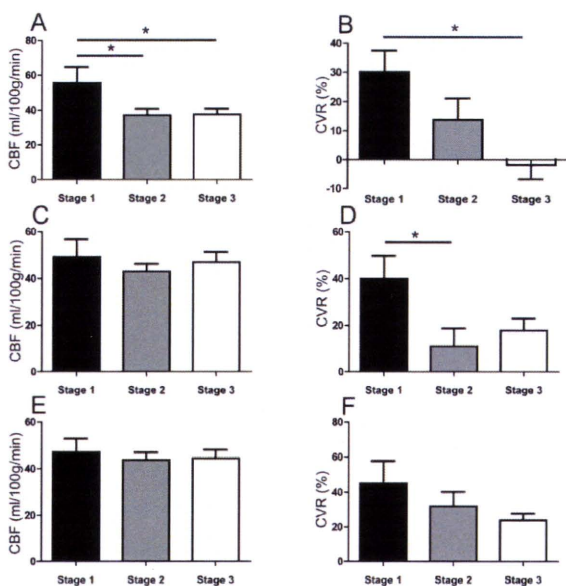


図3：各 SWI stage における CBF (A, C, E)、CVR (B, D, F)。ROI を MCA 領域 (A, B)、basal ganglia (C, D)、thalamus (E, F) に設定。

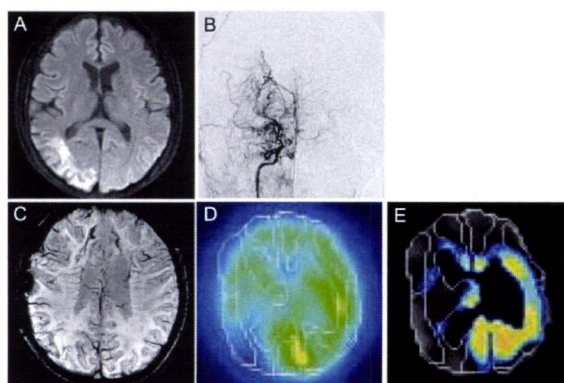


図4: 代表症例. 37才男性で右後頭葉の脳梗塞で発症 (A). 脳血管撮影では Suzuki stage 3 (B) のもやもや病を認め、SWI stage 3 (C) であった. SPECT では CBF (D), CVR (E) の低下を認めた。

D. 考察

本研究はMRI SWIを用いてもやもや病における血行力学的評価を行った初の報告である。SWIは磁化率を強調することで脳(血管)内 deoxyhemoglobin, methemoglobin, hemosiderin の分布をもとにした評価が可能であり、microbleeds, developmental venous anomaly, sinus thrombosis, dural AVF などにおける有効性が報告されている。興味深いことに、局所脳虚血においては低灌流領域の血管が SWI にて hypo intensity を呈し、酸素摂取率上昇と相関していることから、misery perfusion の一部をMRI SWIは反映しているものと推測されている。我々は慢性低灌流の病態を持つもやもや病に対しても SWI による評価が有効である可能性を考え検討を行った。その結果、予想されたとおり SWI stage は TIA、梗塞群において有意に高かった(図2)。さらに SPECT での血行動態との相関性を検討すると、CBF においては MCA 領域において有意に相関し(図3A)、CVR においては MCA 領域において有意であり(図3B)、基底核、視床においても同様の傾向が見られた。以上の結果より MRI SWI はもやもや病において血行力学的重症度を評価する modality

として有用であり、stage の高いものは misery perfusion の一部を反映しているものと考えられた。近年 MRI を用いた評価方法は目覚ましい発展があり、特に脳血流評価として arterial Spin labeling (ASL) や Dynamic susceptibility Contrast (DSC) はその有用性が報告されているが、ASL の場合はもやもや病のような側副血行が発達しているものには血流量定量の正確性に欠け、また両者の撮像法も CVR の評価は困難である。一方、MRI SWI は定量評価が困難であるものの、ある程度の血行力学的重症度、misery perfusion を簡便に予測でき、非常に有用であると考えられる。

さらに発症様式別に再度検討を行うと、出血群は CBF, CVR とともに TIA, 梗塞群ほど低下をきたしておらず、SWI stage もさほど高いわけではなかった。もやもや病においては成人例、小児例それぞれに発症様式の差がみられるが、これまでの脳血流による検討では、より小児例において血行動態が障害されていると報告されており、我々の結果をサポートするものであった。すなわち、出血発症においては必ずしも血行力学的重症度が関与しているわけではないことが示唆された。

本研究にはいくつかの limitation がある。第一に、本研究は血行再建術前における SPECT との相関をみたものであり、治療方針の decision making には使われていない点、第二に、術前術後の評価ができていない点がある。今後の検討課題と考えられる。さらに、MRI SWI は定量ができないため、脳血流評価の gold standard とはなりえない点がある。それでも、MRI SWI を用いることで簡便に血行力学的重症度を判定する利点は大きいと考えられ、今後の応用が期待される。

E. 結論

もやもや病における MRI SWI の有用性につき検討した。MRI SWI は有意に虚血発症と相関し、SPECT での血行動態とも相関していた。SWI での deep medullary vein 明瞭化はもやもや病における血行力学的重症度を反映している可能性が示唆された。

F. 文献

Horie et al. "Brush Sign" on Susceptibility-weighted MR Imaging Indicates the Severity of Moyamoya Disease. *American Journal of Neuroradiology in press*

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

2010 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 2010 年度までのモヤモヤ病データベースを集計し解析を行った。2003 年度～2010 年度までに、総登録施設 30 施設より、総計 1139 症例が登録された。2009 年 10 月 1 日から 2010 年 9 月 30 日までの 1 年間に新規登録された症例は 62 例となり、また同期間中に診察、あるいは画像検査によるフォローが行われた症例は、新規症例を含め 295 例（総症例中 32%）であった。この 295 例の解析からは、STA-MCA バイパス術後に梗塞・出血イベントが、術前に比較し大幅に減少する傾向することが確認された。今後、モヤモヤ病の診断基準の改訂にあわせ、本データベースにおける解析・調査事項の大幅な改訂を検討する予定である。

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。本データベース集計の協力を得られた施設は延べ 30 施設に及ぶ。本年度は新規登録症例 62 例を含め、2003 年度から 2010 年度までの全国調査結果を集計し解析を行った。

B. 研究方法

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 2009 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。

C. 研究結果

1. 2010 年度データベース集計結果

本年度のデータベース作成にあたり、全国 12 施設より、新規症例登録、既登録症例更新の返答が得られた。これにより、2003 年から 2010 年度までの総登録症例数は 1139 例となり、性別では男性 380 例、女性 756 例で男女比は 1:1.98 となった。今回の調査期間中である 2009 年 10 月 1 日から 2010 年 9 月 30 日の間に、新規登録された症例は 62 例であった。また、同期間中に診察、頭部 MRI などによる

経過観察が行われた症例は新規登録例を含め 295 例で、既存登録症例の 32%であった。

総登録症例 1139 例のうち、ウィリス動脈輪閉塞症の家族歴を認めたものは 154 例(13%)を占め、807 例(71%)では家族歴は無かった(16%は不明)。家族歴がある場合の初発時年齢は 0-20 歳の若年発症が多い傾向にあった。

新規症例および既登録の更新症例

本年度(2010年度)登録施設	12 施設
2009年10月1日以降診察がある症例	295 例
本年度(2010年度)新規登録	62 例

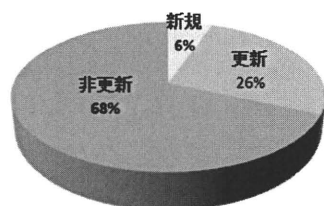


図-1 全登録例のデータ更新・追跡状況

【対象】2003年度～2010年度・全症例

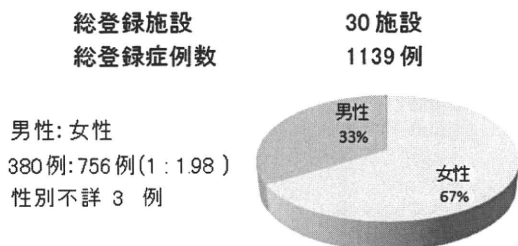


図-2 全登録例における性別割合

2010 年度調査で新規登録された 62 症例(男性 21 例、女性 41 例)について、発症年齢は 10 歳代と 30 歳代の 2 峰性のピークを認めた。

病型としては、一過性脳虚血発作 30 例(48%)、脳梗塞 10 例(16%)、脳出血 8 例(12%)、頭痛 7 例(11%)、無症候性 2 例(3.2%)、てんかん 1 例(1%)の順に多く、4 例については確認ができなかった。

本年度(2010年度)新規登録 62 例

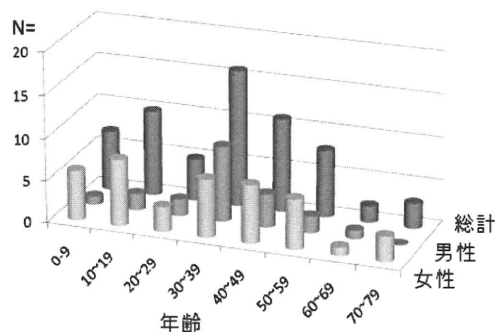


図-3 本年度新規登録症例の年齢分布

新規登録 62 例 初発時病型

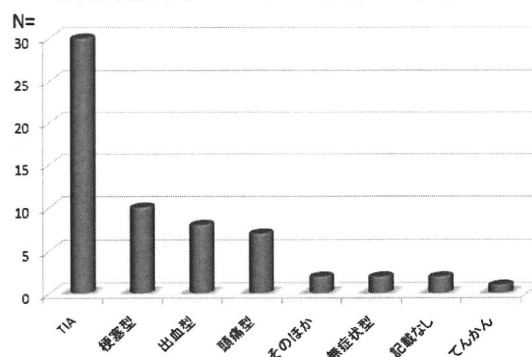


図-4 本年度新規登録症例の初発時・病型分類

全登録症例 1139 例 初発時病型

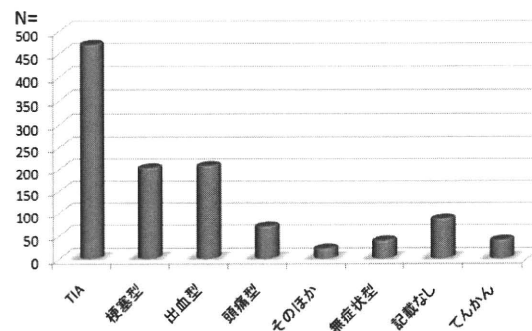


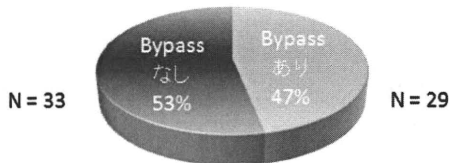
図-5 全登録症例の初発時・病型分類

2. 総登録症例における内科的治療の解析

総登録症例 1139 例について、内科的治療の有無、投薬内容を集計した。内科的治療が行われた症例は 589 例、行われていない症例は 340 例で、210 例については不明であった。投薬内

容としては、抗血小板薬(375例)、抗けいれん薬(193例)、血管拡張薬(37例)の順に多かった(一部重複あり)。

新規登録 62 症例中 STA-MCA bypass 施行症例



周術期合併症

Bypass 術施行 29 例中

脳梗塞 3 症例

TIA 1 症例

てんかん 1 症例

計 5 症例(17%)

* 新規および更新症例

295 症例中

144 症例(48.8%)

でBypass 術施行。

図-6 新規登録症例におけるバイパス術施行状況

新規登録 62 症例中 STA-MCA bypass 施行症例

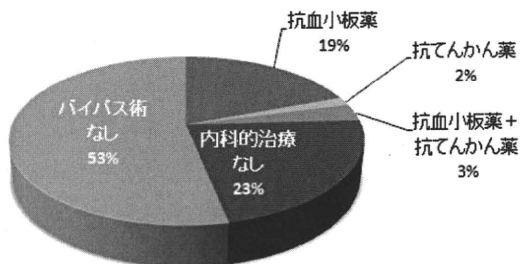


図-7 バイパス治療症例における内科治療施行状況

3. 新規登録症例における外科的治療の評価

本年度の調査期間に新規登録された 62 症例について、STA-MCA bypass の施行状況を集計した。新規登録 62 例中、バイパス術は 29 症例(47%)で行われていた。新規および既登録更新症例の 295 症例中では、144 症例(48.8%)でバイパス術が行われていた。

周術期合併症としては、脳梗塞が 3 例、一過性脳虚血発作が 1 例、てんかんが 1 例報告されている。バイパス部位は、右側のみ、左側だけのケースがそれぞれ 33%、両側バイパスが

33%となっており、左右差は無かった。

また、新規登録症例のほか、現在の形でデータベースが集計されるようになった 2003 年以降に登録され、登録日以降にバイパス術が施行された症例(初発日・再発の有無および再発日・最終診察日・Bypass 術日が記載されている症例のみを抽出)において、脳血管障害の再発リスクを評価した。結果、術前と比較し、術後では梗塞・出血イベントのリスクが 95%近く低下することが示された。

2010年度新規・更新症例 バイパス前後における再発リスク

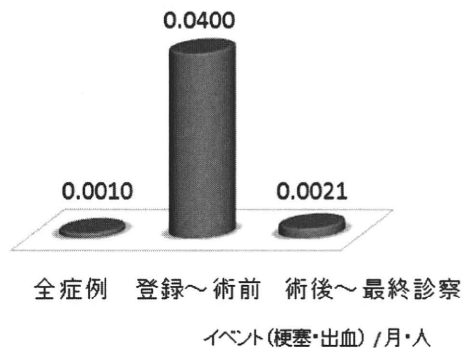


図-8 バイパス術前後の再発リスク比較

D. 考察

本年度の調査では、新規に 62 例が登録され、1 年間の調査期間中に診察、頭部 MRI などによる経過観察が行われた症例は新規登録例を含めると 295 例で、既存登録症例の 32%であった。この 295 例の解析からは、STA-MCA バイパス術後に梗塞・出血イベントが、術前に比較し大幅に減少する傾向があることが確認された。これは、過去の大規模研究と矛盾しない結果ではあるが、当データベースの解析は retrospective に行われており、かつ初発時からデータベース登録時点までのイベントが考慮されていない点を考慮する必要がある。

昨年のデータベース研究までは、モヤモヤ病

確診、モヤモヤ病疑診、類モヤモヤ病に分類したうえで、外科的治療、内科的治療の有効性の評価などを行ってきたが、診断基準が変更されることから、本年度は上記の分類による評価は行っていない。また、2009年度は、モヤモヤ病データベースとは別に、画像に関するアンケートを送付し集計を行ったが、1年という短期間の追跡で画像上、経時変化を認める症例が137例中5例とわずかであったことから、画像検査アンケートは行わず、今後診断基準が改定され次第、画像上の変化についての追跡調査を行う方針とした。

これまでウィリス動脈輪閉塞症データベースは調査協力施設の多大な労力のもと作成され、本年度も当疾患の発症年齢、性別、家族内発症の割合、初発症状、治療内容、病状経過などを知る上で貴重なデータが集積された。一方で、外科的治療と内科的治療の集学的治療の有効性、内科的治療として用いるべき薬剤の選択など、これまでに解決されていない臨床上の問題点の解決の一助となるように、新たな知見を得るべく、データベースにおける解析・調査事項の大幅な改訂が求められており、診断基準の変更に合わせて、本データベースを変更する方針で検討を進める。

E. 結論

STA-MCA バイパスによる梗塞・出血イベントのリスク低減が改めて確認された。今後、脳血管造影、MRI に基づく血管評価・経時変化と、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、モヤモヤ病の診断基準の改訂にあわせ、本データベースの改訂を検討していく。

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

F. 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
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—

東京歯科大学市川総合病院 内科

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（男女比 1:3.05, 年齢 33.0±17.3 歳）について解析した。頭痛に特定の部位はなく、性質も圧迫感・頭重感、拍動痛と様々であった。治療には、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が、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。

A. 研究目的

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、頭痛を契機に発見される本疾患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”という初発病型がつけ加えられた^{1,2)}、平成16年度の本研究班のデータによれば、頭痛を初発症状とする本疾患患者（頭痛型）の頻度は7.4%であり³⁾、またその他の初発病型でも多くの患者が頭痛を訴えることが明らかにされている⁴⁾。すなわち、本疾患患者の多くが、脳血管障害やてんかんのみならず、頭痛に苦しんでいると考えられる。

しかし、頭痛は本疾患が好発する若年女性で多く見られる症状でもあるため、単なる偶然の合併なのか、本疾患に特徴的な頭痛が存在するのかが不明である。また、頭痛が本疾患の特徴であるとする、その発症機序はどのようなも

のか、安全で有効な治療法は存在するのかを検討する必要がある。

そこで、我々は頭痛の診断に精通し、また多くの頭痛患者を診察している日本頭痛学会員にアンケート調査を行ない、「頭痛を訴える本疾患患者」がどれくらいいるのか、国際頭痛分類のどのタイプに最も近いのか、症状の特徴（部位、性質）、有効な治療法に関して質問した。これらを明らかにすることは、頭痛を訴えるもやもや病患者のQOLを改善し、治療ガイドライン作成に寄与するばかりでなく、本疾患の病態および機序の解明にもつながる可能性がある。

B. 研究方法

対象は日常多くの頭痛患者を診療している日本頭痛学会会員1,530名である。頭痛学会の協力を得て、会員全員にアンケートを送付し、表1の項目に関して回答してもらった。

表 1. アンケート内容

Q1. 卒後年数をお答えください。

また、頭痛患者を1か月に何人ご診察されていますか？

Q2. これまでに、「頭痛を訴える“もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）患者」をご診察された経験はお有りですか？

Q2がYesの場合：

Q3. 頭痛を訴える“もやもや病”患者をこれまで何人診察されましたか？

Q4. もし年齢、性別がお分かりになれば、お答えください

Q5. あえて国際頭痛分類に従って分類を行うと、どのタイプに該当しますか（複数回答可）

ア. 前兆のある片頭痛, イ. 前兆のない片頭痛, ウ. 緊張型頭痛, エ. 群発頭痛, オ. 三叉神経痛, カ. その他, 具体的に, キ. いずれともいえない

Q6. 頭痛の部位は（複数回答可）？

ア. 眼窩部, イ. 前頭部, ウ. こめかみ, 側頭部, エ. 頭頂部, オ. 後頭部, カ. その他, 具体的に

Q7. 頭痛の性質は（複数回答可）？

ア. 拍動痛, イ. しめつけ（圧迫）感, ウ. 頭重感, エ. えぐられる様な激しい痛み, オ. その他, 具体的に

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. パルプロ酸, 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

1530名のうち、580名より回答を得（回答

率 37.9%）、Q2でYesと答えた回答者は111名、Noと答えた回答者は468名、無回答が1名であった。今回の「頭痛を訴えるもやもや病患者」に関するアンケートの趣旨は、出血による頭痛ではないため、出血例における頭痛を報告した2名とQ3に記載がなかった3名を除く106名の回答について解析した⁵⁾。

これら106名の医師の専門科の内訳は、脳神経外科50名(47.2%)、神経内科35名(33.0%)、不明16名(15.1%)の他、内科、小児科、麻酔科が各2名(1.9%)、歯科、救急科、漢方が各1名(0.9%)であった。卒後年数は 21.4 ± 8.0 (SD)年、1カ月に診察する頭痛患者は 116.1 ± 230.8 人であった。

106名の医師により報告された「頭痛を訴えるもやもや病患者」の総数は229例で、最も多い医師では15例であった。これらのもやもや病患者のうち、性別が判明し特定された患者は174例であった。以下、この174名の患者について、Q4以下の項目を解析した。

C. 結果

1. 患者の性差および年齢

このうち男性は43名、女性は131名で、男女比は1:3.05であった。また、年齢が判明している患者の年齢は 33.0 ± 17.3 歳であった⁵⁾。

2. 頭痛の部位・性質・国際頭痛分類

頭痛の部位としては、側頭部・こめかみ(21.8%)、全体(16.1%)、前頭部(12.6%)、後頭部(12.1%)の順に多く、特定の部位は指摘できなかった(図1)⁶⁾。

頭痛の性質としては、圧迫感・頭重感(44.3%)、拍動痛(31.6%)、およびその両者(13.8%)がみられた(図3)⁶⁾。

頭痛が本疾患によるとすると、国際頭痛分類(第2版)(ICHD-II)では、正確には「6.9他

の血管障害に伴う頭痛」に分類されることになる（1名回答有り）。しかし、ここではその性質を明らかにする目的から、あえて一般的な頭痛に分類していただいた。その結果、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%）とされた（図4）⁶⁾。

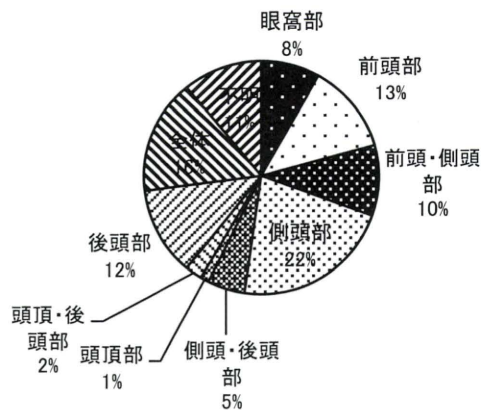


図1. 頭痛の部位

3. 治療法の選択と有効性

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) 外科的血管再建術 (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4）⁷⁾。

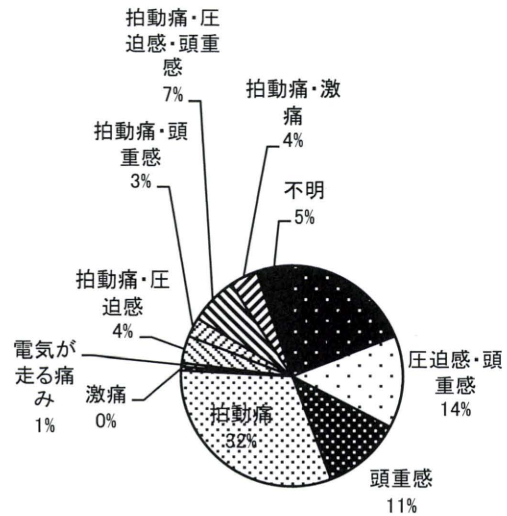


図2. 頭痛の性質

このうち、片頭痛の特効薬であるトリプタンは有効症例もみられたが、使用していた2例で脳梗塞を発症していた。また、外科的血管再建術では、直接的両側血管再建術施行後に頭痛が消失したとする例が多かった。特に、比較的典型的な前駆症状のある片頭痛であっても、直接血管再建術が有効であった症例が4例(2.3%)認められた。一方、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あった。

頭痛学会会員の属する医療施設は病院のみならず診療所も多く、主に成人患者を対象としていることから、本検討における患者の年齢は 35.0 ± 17.3 歳と、班会議登録症例全体より高かった。また、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の関与が示唆された¹⁾。

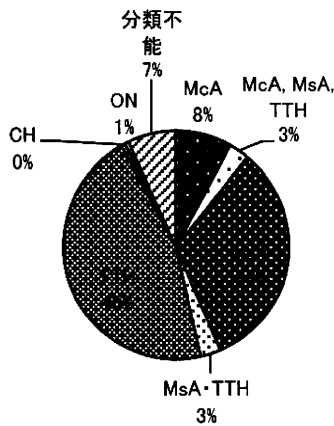


図 3. 国際頭痛分類

McA：前兆のある片頭痛，MsA：前兆のない片頭痛，TTH：緊張型頭痛，CH：群発頭痛，ON：後頭神経痛。

D. 考察

1. 患者の特徴

本検討における「頭痛を訴える本疾患患者」の男:女比は 1:3.05 で、班会議登録症例全体の男女比 1:1.8 よりさらに女性に偏っていた。頭痛、特に片頭痛の発症には女性ホルモンが関与することが知られており、片頭痛の有病率は女性に高い（女性 12.9%，男性 3.6%）⁶⁾。これらのことから、若年女性に多い本疾患では、たまたま頭痛を合併しやすいという可能性は完全には否定できない。しかしながら、本検討では外科的血行再建術、特に直接的両側血行再建術が施行された後に明らかに頭痛が改善した者が多くみられ、本疾患の病態と関係づけて考えている医師が多い⁷⁾。従って、頭痛は、その全てではないにしろ、本疾患に特徴的な所見のひとつであると考えるのが妥当である。

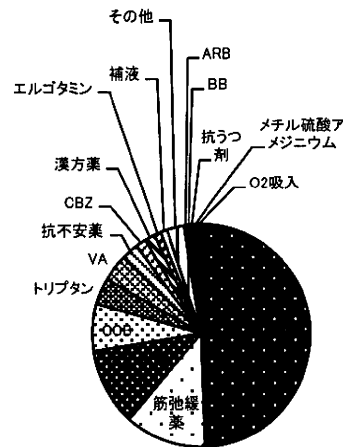


図 4. 治療

2. 頭痛の特徴

本疾患の頭痛の部位は、片側側頭部に多かったが、必ずしも一定の傾向はみられず様々であ

った。また、頭痛の性質としては、圧迫感・頭重感といった緊張型の特徴を有するものから、典型的な片頭痛にみられる拍動痛を有するもの、群発頭痛、後頭神経痛様のものまで様々であった。ICHD-II 分類では、緊張型 (45.4%)、片頭痛 (43.7%) (うち前兆のない片頭痛 32.8%、前兆のある片頭痛 10.9%) が多く、拮抗していた⁶⁾。

これらの異なるタイプの頭痛のうち、全てが本疾患に由来するのか、あるいは一部 (例えば前兆のある片頭痛) は偶然の合併であるのかは重要な問題である。しかし、緊張型のみならず、比較的典型的な前駆症状のある片頭痛であっても、血行再建術が有効であった症例があり、現時点で本疾患に伴う頭痛の症状を特定することは困難である。

3. 内科的・外科的治療の効果とトリプタン使用の是非

内科的治療としては、アスピリンを含む NSAIDs が半数以上に用いられ、片頭痛予防のために塩酸ロメリジン、塩酸ベラパミル、バルプロ酸なども使用されていた⁵⁾。発作時にトリプタン製剤も用いられていたが、脳梗塞を発症した症例が 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は原則禁忌、やむ得ず使用する場合でも極めて慎重に使用すべきと考えられる。

外科的血行再建術は、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、日常生活に支障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含めて、外科的血行再建術 (特に直接的血行再建術) を考慮しても良いのではないかと考える。

4. 発症機序

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く⁹⁾、頭痛が直接的血行再建術後にしばしば消失することから、硬膜、あるいは脳実質、脳表の側副血行路の血管拡張が頭痛に関与している可能性が考えられる。

特に硬膜動脈には三叉神経が分布していることから、硬膜動脈の拡張は三叉神経の興奮をもたらし、順行性に脳幹部の三叉神経核、視床、大脳皮質に伝わり、片頭痛を引き起こす可能性がある。また、逆行性に三叉神経終末に伝わり、血管周囲の neurogenic inflammation を惹起し、頭痛を増悪させる (trigeminovascular theory)。同様に、翼口蓋神経節からの副交感神経が、脳実質あるいは脳表の血管拡張を介して頭痛に関与している可能性もある。さらに、Willis 動脈輪の閉塞に伴う脳実質の血流低下や脳幹部、視床下部の興奮は spreading depression をもたらし、片頭痛を引き起こす可能性がある。このような片頭痛の予防には、ロメリジンやバルプロ酸などが有効であると考えられるが、トリプタン製剤は血管収縮作用を有するため、脳梗塞を惹起する可能性がある。

また、脳血管障害のリスクがある本疾患患者では、不安、うつ、あるいは精神的なストレスが高まっている状態にあることは想像に難しく、これらがトリガーとなる緊張型頭痛を引き起こす可能性がある。その場合、筋弛緩薬、抗不安薬、抗うつ薬などが有効であろう。一方、このような頭痛に対して過量の NSAIDs を連用した場合、いわゆる薬物乱用頭痛 (medication