

overuse headache, MOH)を誘発する可能性もあり、注意を要する。

## E. 結語

今回の頭痛学会会員へのアンケート調査により、「頭痛を訴えるもやもや病患者」は女性に多く、頭痛の部位・性質には特徴的なものはなく、片頭痛、緊張型頭痛、その他の頭痛のいずれのタイプの頭痛も認められた。治療には種々の薬剤が用いられていたが、トリプタンを使用していた症例で脳梗塞を発症していたことについては、注意を喚起する必要がある。

本疾患の発症機序に関して、患者のプロフィールが片頭痛の好発群に近いことから、これらの患者の一部は偶発的なものである可能性も考えられる。しかし、外科的血行再建術、特に直接的両側血行再建術が有効である症例が認められたことから、本疾患の脳循環動態が頭痛に関与していると考えるのが妥当と思われる。その機序としては、側副血行路の血管拡張、あるいは局所の虚血状態の関与が考えられるが、不明の点が多く今後の症例の蓄積が必要と思われた。

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、坂井文彦先生をはじめとする理事の先生方に深謝致します。

## 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一. 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) 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.
- 3) 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 鈴木則宏: 2004 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. 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 16 年度総括・分担研究報告書: 7-11, 2005.
- 4) 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.
- 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.
- 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一頭痛学会会員へのアンケート調査 第 2 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 20 年度総括研究報告書: 16-19, 2009.

- 7) 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3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 21 年度総括研究報告書: 14-17,  
2010.
- 8) Sakai, F, Igarashi, H: Prevalence of  
migraine in Japan: a nationwide survey.  
Cephalalgia 17: 15-22, 1997.
- 9) Nogawa, S, Yoshii, N: Hemodynamics. In:  
Spontaneous Occlusion of the Circle of  
Willis -Moyamoya Disease. Ed: Yoshii. N,  
The Press Publishing Company, Tokyo,  
2010, p. p. 94-103.

#### G. 知的財産権の出 願・登録状況

なし

## 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

### 研究要旨

もやもや病における頭痛の特徴, 発症機序, 安全で有効な治療法は不明である。そこで, 「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。

### A. 研究目的

近年 MRI の普及に伴い, 頭痛を契機に, あるいは無症候で脳ドック受診時に発見される本疾患患者が数多く報告されるようになった<sup>1,2)</sup>。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)は 7.4%を占め, 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た<sup>2)</sup>。また, 頭痛型は女性に多く, かつ女性において重症であることも示された<sup>2)</sup>。しかし, 本疾患における頭痛の頻度, 特徴, 発症機序はほとんど明らかにされておらず, 安全で有効な治療法も不明である。

そこで, 昨年度まで我々は, 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, 106 名の医師が 229 例の「頭痛を訴える本疾患患者」を経験していた。これらの患者における頭痛の部位および性質はまちまちで<sup>4)</sup>, 治療法も様々であったが, (直接的) 血行再建術により頭痛が軽減した症例が確認された<sup>5)</sup>。

しかし, アンケート調査では, 症状の詳細や脳循環動態と頭痛の部位との関係などに関しては, 特に記載されない限り不明であった。そこで本年度は, 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。

### B. 研究方法

表 1. 自験例 5 例のまとめ

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
年齢 (歳)	31	45	71	36	23
性別	女	女	女	男	女
初発病型	頭痛型	TIA 型	頭痛型	頭痛型	片側型 (頭痛型)
部位	全体	?	左後頭部	左眼窩部	右後頭部
国際頭痛学会分類	MsA+TTH	McA	TTH	TTH	MsA+TTH
脳血流低下優位側	—	左	右	左	右
発作時治療薬	ロキソブ ロフェン	カフェルゴット®	ボルタレン	(ナロンエース®)	NSAIDs
予防薬	—	ロメリジン	セロクラー	—	—

McA : 前兆のある片頭痛、MsA:前兆のない片頭痛、TTH : 緊張型頭痛

対象患者は、平成 12 年より慶応義塾大学病院および当院で経験された「頭痛を伴うもやもや病患者」5 例である (表 1)。このうち、症例 1, 2 は、既に本研究班でも報告した<sup>6)</sup>。症例 3, 4, 5 については、以下に示す。これらの症例について、頭痛の部位と性質、脳血流低下部位との関連、有効な治療薬に関して検討した。

症例 3: K.N., 女性, 71 歳, 頭痛型

主訴 : 左後頭部痛, めまい

経過 : 高校生時に、時に失神発作あり。

1994 年(56 歳時), 頭重感, 視力障害を訴え, 他院を受診し, もやもや病と診断された。

2009 年(71 歳時), 左後頭部痛とめまいを訴え, 当院を紹介受診した。頭痛は, 持続的で前駆症状はなく, 非拍動性で, 頭部全体のしめつけられるような感じであった。

治療 : ジクロフェナック・ナトリウム, 酒石酸イフェンプロジルが有効だが, 症状は完全には緩解しなかった。

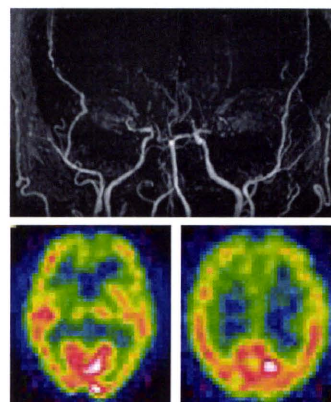


図 1. 症例 3. 頭部 MRA (上段) では, 両側内頸動脈は終末部で閉塞. Tc-99m ECD SPECT (下段) では, 両側前頭側頭葉皮質, 右側頭葉内側, 右基底核で血流低下がみられた。

症例 4: Y.U., 男性, 36 歳, 頭痛型

主訴 : 頭痛

経過 : 2007 年, 突然右手がしびれた。

2010 年 5 月 (35 歳時), 左眼窩部に拍動性のずきずきする痛みが出現。毎日, 起床時に頭痛があり, 昼にかけてピークとなる。肩こりもある。CT/MRI では, 陳旧性左被核出血あり。家族歴 : 母親もやもや病

治療 : ナロンエース®を服用するが効果は弱かった。

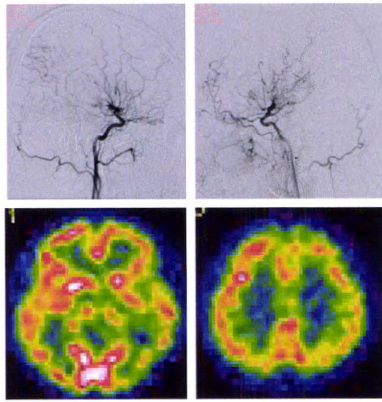


図 2. 症例 4. 脳血管造影（上段）では、鈴木  
の脳血管写像分類で両側 stage3 であり、左  
では ethmoidal moyamoya を認めた。また、  
Tc-99m ECD SPECT（下段）では、左側頭・頭  
頂葉皮質に血流低下がみられた。

症例 5: K.T., 女性, 23 歳, 片側型 (頭痛型)  
主訴: 頭痛  
経過: 2007 年, 頭痛のため K 大学病院を受診  
し, 頭部 MRI で右 IC 終末部および MCA 起  
始部に軽度の狭窄を指摘された。SPECT では,  
CBF に左右差なし。妊娠を契機に同院より紹  
介された。時に右後頭部に拍動性頭痛あるいは  
圧迫感を認めるが, 前兆はない。  
MRA: 右 IC 終末部および MCA 起始部に軽度  
の狭窄あり。  
治療: 消炎鎮痛薬(NSAIDs)で対処している。

### C. 結果および考察

#### 1. 性差および年齢

自験例 5 例の年齢は 23~71 歳とばらつきが  
あり, 性別は女性 4 例, 男性 1 例と女性に多か  
った。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%)  
7)。また, 頭痛学会会員へのアンケート調査に  
おける「頭痛を訴える本疾患患者」の男:女比  
は 1:3.05 と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り, 平均年齢は  $35.0 \pm 17.3$   
歳であった<sup>3)</sup>。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, 頭痛学会会員に対するアンケ  
ート調査では, 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(12.6%)が存在し, 本疾患に起  
因する血流不全が頭痛に関連している可能性  
が高いと考えられる<sup>5)</sup>。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。

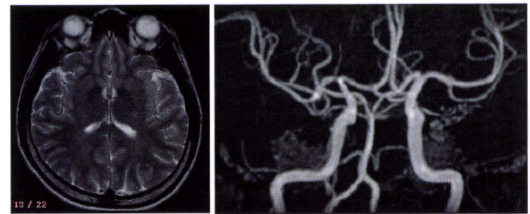


図 3. 症例 5. 頭部 MRI (左) では, あきら  
かな異常を認めないが, MRA で右中大脳動脈  
(MCA)起始部に狭窄部を認める。

#### 2. もやもや病の頭痛の性質・国際頭痛分類

自験例では頭痛を契機に頭部 MRI を施行さ  
れ本疾患と診断された症例 (頭痛型) が 4 例と  
多かったが, TIA で発症し頭痛を呈した症例も  
1 例みられた。頭痛の性質としては, 緊張型頭  
痛でみられるような, 全体的あるいは後頭部,  
眼窩部に限局した圧迫感を呈した症例のほか,  
典型的な前兆 (閃輝性暗点) を認めた症例もあ  
った。これらを国際頭痛分類 (第 2 版)  
(ICHD-II)に沿って分類すると, 緊張型 2 例,  
混合型 2 例, 前兆のある片頭痛 1 例とされた。

頭痛学会会員へのアンケート調査によれば,



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、ICHD-II では、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%）に分類されていた<sup>4)</sup>。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4例(2.3%)報告されており、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. 治療

治療としては、自験例では発作時に NSAIDs が用いられていたが、予防薬として片頭痛に用いられる塩酸ロメリジン（テラナス<sup>®</sup>、ミグシス<sup>®</sup>）、酒石酸イフェンプロジル（セロクラール<sup>®</sup>）が1例ずつで有効であった。トリプタンを使用された症例はなく、外科的血行再建術も行われていなかった。

頭痛学会会員へのアンケート調査では、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、塩酸ペラパミル、バルプロ酸なども使用されていた<sup>5)</sup>。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、原則禁忌とすべきであろう。

### 4. 発症機序

頭部 MRA は全例に、5例のうち3例に脳血流検査（SPECT あるいはキセノン CT）が施行されており、このうち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。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<sup>8)</sup>、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ある。

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、頭痛を増悪させることも考えられる（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なく、これらがトリガーとなり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、このような片頭痛あるいは緊張型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 overuse headache, MOH）を誘発する可能性もある。

## D. 結語

頭痛学会会員に対するアンケート調査に引き続き、自験例5例の検討を行った。その結果、

成人女性に多く、ICHHD-II では緊張型のみならず、前兆のある片頭痛もみられた。脳血流低下側の側副路が発達した部位に痛みを生じることがあった。頭痛の予防薬として、塩酸ロメリジン、酒石酸イフェンプロジルが有効であった。頭痛の発症機序に関しては、不明の点が多く、今後の症例の蓄積が必要と思われた。

## E. 文献

- 1) 長倉克江：脳の血流足りないモヤモヤ病。日本経済新聞，2011年2月25日夕刊。p. 7.
- 2) 福内靖男，野川 茂，高尾昌樹，傳法倫久，鈴木則宏：2004年度モヤモヤ病（ウイルス動脈輪閉塞症）調査研究班データベース集計。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16年度総括・分担研究報告書：7-11，2005.
- 3) 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.
- 4) 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2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20年度総括研究報告書：16-19，2009.
- 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3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21年度総括研究報告書：14-17，2010.
- 6) 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.
- 7) Sakai, F, Igarashi, H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 17: 15-22, 1997.
- 8) Nogawa, S, Yoshii, N: Hemodynamics. In: *Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis -Moyamoya Disease*. Ed: Yoshii. N, The Press Publishing Company, Tokyo, 2010, p. p. 94-103.

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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

### 研究要旨

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えられた。

### A. 研究目的

もやもや病に特徴的なもやもや血管は破綻しやすく、成人もやもや病は出血発症例が半数を占めている。また、もやもや病患者では健常群と比較して微小出血の頻度が多いと報告されている。一方、動脈硬化性頭蓋内脳血管閉塞症でももやもや病類似の異常血管網を呈することがあるが、その出血リスクは明らかでない。

本研究の目的は、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明らかにすることである。

### B. 研究方法

対象：脳主幹動脈精査を目的に当科で脳血管造影検査を行い、頭蓋内血管狭窄・閉塞を認めた連続症例で EC-IC バイパス術施行例や頭蓋外内頸動脈の 60%以上狭窄例は除外した 59 名のうち、脳 MRI で Gradient-echo T2\*強調

画像（T2\*WI）を含む検査を行っている患者は 49 例だった。そのうちもやもや病確診・疑診例（N = 12）やアレルギー性血管炎（N = 1）、自己免疫疾患（バセドウ病 N = 2）と診断された患者を除外し、最終的に原因が動脈硬化性と診断された頭蓋内血管狭窄・閉塞症患者 33 名（平均年齢 61.7±12.1 歳、男性 21 名、女性 12 名）を対象とした。患者背景を表 1 に示す。画像評価法：脳血管造影検査では、(1) 頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞部（50%以上を有意狭窄とする）、(2) 基底核領域のもやもや血管の有無を脳卒中専門医 2 名で評価した。

頭蓋内病変は 1.5-Tesla 脳 MRI で評価した。脳梗塞、陳旧性脳出血病変の部位や大きさは T1 強調画像、T2 強調画像で評価した。微小出血は T2\*WI で直径 10mm 未満の円形~卵円形低信号域として検出される病変のうち、鉄沈着や石灰化、flow void と鑑別されるものとし、部位や個数を評価した。直径 10mm 以上の病変は陳旧性脳出血として区別した。微小出血の



有無については脳卒中専門医 2 名が別々に判定し、結果が一致しない場合は第三者と協議の上最終判定した。また、脳白質病変については FLAIR 画像で評価し、Fazekas 分類 Grade 2 以上のものを有所見とした。

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、出血性病変（陳旧性脳出血、微小出血）の有無、出血性病変の部位について比較した。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

もやもや血管を認めた群は 15 例、認めない群は 18 例だった。脳血管障害既往に関しては、もやもや血管あり、なし両群とも症候性脳出血の既往のある患者はいなかった（表 2）。もやもや血管あり群 15 例中 12 例、もやもや血管なし群 18 例中 14 例で虚血性脳血管障害の既往がみられた。出血性病変は 1 例に無症候性脳出血、11 例で無症候性微小出血が見られた。もやもや血管と出血性病変の関連については、もやもや血管あり群 33%、もやもや血管なし群 38% で検出され、両群間で有意差はみられなかった（P = 1.0、表 3）。その他、もやもや血管あり群は女性の割合が多く、虚血性心疾患の合併が多い傾向がみられた。

一方出血性病変あり群となし群を比較した結果、年齢、高血圧、糖尿病などは両群で差はみられなかったが出血性病変がみられた群では脳深部白質病変が高度な割合が高かった（P = 0.02、表 4）。

出血性病変のみられた部位を表 5 で示す。もやもや血管あり群では 1 箇所の微小出血がもやもや血管の増生する基底核領域にみられたが、他は視床や対側の基底核、皮質や皮質下など様々だった。

表 1. 患者背景 (N = 33)

年齢, 歳	61.7±12.1
性別 (男性 / 女性, N)	21 / 12
高血圧, N	29
糖尿病, N	13
脂質異常症, N	26
喫煙 (現在), N	9
血管閉塞・狭窄部位	
中大脳動脈	28
前大脳動脈	8
内頸動脈サイフォン部	6
脳卒中・TIA 既往, N	26

表 2. 脳血管障害既往

	もやもや血管 (+) N = 15	もやもや血管 (-) N = 18
アテローム血栓性 脳梗塞	6	10
ラクナ梗塞	1	1
一過性脳虚血発作	5	3
脳出血	0	0
無症候性	3	4

表 3. もやもや血管の関連因子

	もやもや血管 +	もやもや血管 -	P
N	15	18	
年齢	65.2±7.2	58.8±13.0	0.10
男性, %	42.4	77.8	0.08
出血性病変, %	33.3	38.8	1.00
高血圧, %	93.3	83.3	0.60
糖尿病, %	33.3	44.4	0.72
脂質異常症, %	86.6	72.2	0.41
喫煙, %	13.3	38.9	0.13
虚血性心疾患, %	33.3	5.6	0.07
脳卒中・TIA, %	80.0	77.8	1.00
抗血小板薬, %	73.3	83.3	0.67

表 4. 出血性病変の関連因子

	出血性病変	出血性病変	P
	+	-	
N	12	21	
年齢	62.3±12.6	61.4±10.5	0.84
男性, %	75	57	0.45
高血圧, %	83	90	0.61
糖尿病, %	42	38	1.00
脂質異常症, %	92	71	0.22
喫煙, %	17	33	0.43
虚血性心疾患, %	17	19	1.00
脳卒中・TIA, %	83	76	1.00
抗血小板薬, %	75	81	0.69
脳白質病変, %	67	24	0.02
もやもや血管, %	42	48	1.00

表 5 出血性病変部位

	出血部位	個数	主幹動脈病変
もやもや血管(+)			
1	65M 右視床、左被殻	2	右 M1
2	70F 右被殻	1	右 M1
3	74F 右視床	1	右 M1
4	73M 左上前頭回	1	両側 ICA サイフ オン部
5	69M 右側頭葉皮質下	1	左 M1, 左 ICA サ イフオン部
もやもや血管(-)			
6	62M 左視床、左側脳室 前角部	2	左 M1
7	72M 右被殻、左側脳室 後角部	2	左 M1
8	55M 橋、両側視床、被 殻、放線冠	14	左 M1, 左 A1
9	74M 右頭頂-後頭葉皮 質下、右視床	2	右 M1
10	58M 左視床、左被殻	3	左 M1, 左 A1
11	38M 右視床	1	右 M1
12	72M 左尾状核 (陳旧性 出血 1.5cm)	1	左 M1

D. 考察

脳微小出血は健常高齢者の約 5%に認められ、加齢とともに増加する (Fiehler J et al. Int J Stroke 1 2006)。住民レベルを対象とした Rotterdam Scan Study では、60-69 歳で 17.8%、80 歳以上で 38.3%に微小出血が検出された (Vernooij MW et al. Neurology 2008)。また、脳梗塞患者を対象を限定すると 34%に検出されるという報告がある (Cordonnier C et al. Brain 2007)。脳卒中病型の中では、アテローム血栓性、心原性脳塞栓症に比べて脳出血、ラクナ梗塞例に高頻度に微小出血が認められ、高血圧性細小血管症との関連が強い (Kato H et al. Stroke 2002)。本研究の対象は平均年齢 61.7 歳、虚血性脳血管障害の既往を有する患者が多く、微小出血検出率 33%は従来の報告と合致する。

成人もやもや病でも微小出血が観察され、MRI の解像度により頻度は異なるものの 15-44%に検出されるという報告がある (Ishikawa T et al. Neurol Med Chir [Tokyo] 2005, Kikuta K et al. J Neurosurg 2005)。ただし、患者の平均年齢は 40 歳台と若く、高血圧性細小血管症とは年齢分布が異なる。成人もやもや病の微小出血の組織学的所見では、脆弱なもやもや血管が微小出血の原因になっていることが示唆されている (Kikuta K et al. Neurol Med Chir [Tokyo] 2007)。また、もやもや病でみられる多発性微小出血は脳出血発症の危険因子であるという報告があり、微小出血は脳出血リスクの指標となりうる (Kikuta K et al. Neurosurgery 2008)。

一方、本研究の結果、もやもや血管を伴う動脈硬化性頭蓋内動脈閉塞症で見られる微小出血は、もやもや血管の部位との関連は認めず、またもやもや血管を伴わない症例と比較して頻度も変わらなかった。これらの微小出血は成

人もやもや病で見られる微小出血とは異なり動脈硬化による細動脈病変を反映したものと推定される。成人もやもや病と比較して出血リスクが異なる理由は不明であるが、両疾患のもやもや血管の相違点として、主要な脳血管閉塞部位の違い、もやもや血管の発達度、形成時期の違いがあげられる。

成人もやもや病では内頸動脈終末部の狭窄・閉塞により多彩な側副血行が発達し、もやもや血管が広範囲に見られるのに対し、動脈硬化性頭蓋内血管閉塞症で見られるもやもや血管は、中大脳動脈や前大脳動脈など分枝血管の閉塞に伴う側副血行であることが多く、もやもや血管の発達は限局的である。もやもや血管の発達の程度が出血リスクの違いと関連している可能性がある。また、成人もやもや病では小児期から閉塞病変が徐々に進行し、長期間経過することでもやもや血管の脆弱性が高まるのかもしれない。

本研究の症例の大半に虚血性脳血管障害の既往が見られたが、症候性脳出血の既往のある患者は認めなかった。また、もやもや血管と出血性病変の関連も認めなかったことから、もやもや血管の有無に関わらず動脈硬化性頭蓋内脳血管閉塞患者では抗血栓薬を含む治療を考

慮することが望ましいと考えられた。

## E. 結論

もやもや血管を伴う動脈硬化性頭蓋内血管閉塞・狭窄症例は虚血発症が多く、出血発症例は少ない。また、出血性病変ともやもや血管の局在については有意な関連は認めなかった。動脈硬化性頭蓋内血管閉塞症に伴うもやもや血管と出血リスクの関連性は低いと考えられた。

## F. 文献

2010 年度発表論文

Mechanism of Moyamoya Vessels Secondary to Intracranial Atherosclerotic Disease: Angiographic Findings in Patients with Middle Cerebral Artery Occlusion. Tanaka M, Sakaguchi M, Kitagawa K. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010 Nov 24. [Epub ahead of print]

## 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。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。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。

### 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。また昨年度は、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、mysterin の内部の SNP s である ss179362673 に有意な相関を見出した。この変異は、日本人では 80% 程度有しており、創始者変異が考えられた。従って、この創始者変異が、家族性もやもや病の原因と考えられた。この一方ヨーロッパにおける報告では家族例は少なく、病像も異なることが報告されている。そこで本研究では、ヨーロッパに症例について遺伝的背景を検討する

ことにした。

### B. 研究方法

Illumina 製の GeneChip 610K を用い全ゲノムで SNP s の相関を求めた。対象者は、東ヨーロッパ人種からなる症例 42 例と対象 38 例である。症例はいずれももやもや病の診断基準を満たすものである。解析内容は、ゲノムワイドの相関研究と Copy number variations である。

### C. 研究結果

#### ゲノムワイドの相関研究

下図に示すように、ゲノムワイドで有意な相関となる  $p=10^{-7}$  を示す有意な SNP s は認められなかった。



れなかった。

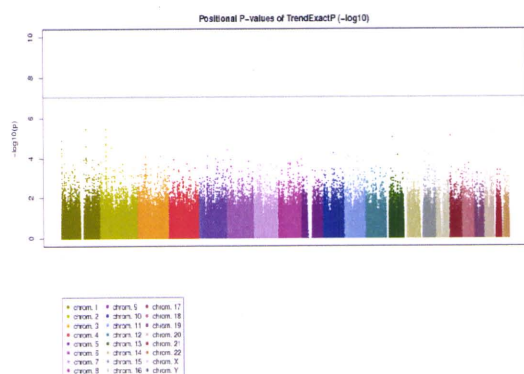


図 1. 全ゲノムの相関研究の結果

#### D. 候補領域

そこで、p 値を  $10^{-5}$  に設定し候補領域を求めたところ、5 領域が候補となった(表 1)。

表 1

染色体	物理地図(Mb)	候補遺伝子
1	15.92-15.93	F11R, USF1
2	38.88-39.08	DHX57
13	42.05-42.13	TNFSF11
17	55.37-55.77	-
20	61.37-61.38	BIRC7 NKA1N4, COL20A

#### E. 考察

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 に相関しない。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。

この一方、弱いながらも、5 領域に相関が認められ、候補遺伝子として興味ある、F11R, TNFSF11, COL20A などが見出された。今後これらの配列決定により新たな遺伝子の発見が期待される。

#### F. 結論

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

我々は、もやもや病の遺伝的素因を解明するため、昨年の日本人に引き続き東ヨーロッパ人における相関解析を行った。患者 42 名、対照 38 名でゲノムワイドの相関研究を行い、候補遺伝子座として 5 つの遺伝子座(染色体 1 番、2 番、13 番、17 番、20 番)を見出した。この領域に我々が昨年見出した日本人のもやもや病遺伝子と相互作用する新たな遺伝子の存在が示唆される。

#### G. 文献

Hashikata H, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Yamada S, Nanayakkara S, Matsuura N, Hitomi T, Takagi Y, Hashimoto N, Miyamoto S, Koizumi A. Confirmation of an association of single-nucleotide polymorphism rs1333040 on 9p21 with familial and sporadic intracranial aneurysms in Japanese patients. Stroke. 2010 Jun;41(6):1138-44. Epub 2010 Apr 15.

#### H. 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

### 研究要旨

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。

#### A. 研究目的

本研究班では、主として専門医向けのガイドラインを作成し、公表してきたり。このガイドラインは、これまでに蓄積されてきた疫学知見・診断・治療をエビデンスに基づいてまとめ、標準的なレベルを示したもので、今後の本疾患の研究・診療にとって、重要な milestone になると期待される。

一方で、本疾患においては他の難病と同様に、患者・家族の協力と理解が、治療上も、あるいは医療行政上も、不可欠であることは明らかである。こうした患者・家族への情報提供は、各主治医の医学的判断や知識に基づいて行われ、その基盤には、患者・医師間の信頼関係が必須であることは言うまでもないことである。しかし、患者・家族の持つ不安を十分に解消するためには、ある程度標準化された説明が、ハンドアウトの形式で存在することが望ましい。

本研究では、まず、他の難病において、①どの程度のガイドブックが作成され、②それがどのような媒体を介して公表され、③どんな内容

のものであるか、を検索した。これに基づいて、本疾患のガイドブックがどのようなデザインであるべきかを検討した。

#### B. 研究方法

対象疾患は基本的に、難病情報センター（財団法人難病医学研究財団；<http://www.nanbyou.jp/about/meibo.html>）のホームページで紹介されている、難治性疾患克服研究事業臨床調査研究対象疾患とした。各疾患において、有料・無料に関わらず患者家族会や学会などからハンドアウトの形で発行されている書籍またはパンフレットを検索した。なお、今回は基本的にインターネットで簡単に無料で入手可能、または有料でも現在販売が確認できたガイドブックのみを対象とした。

また、上記対象疾患以外でも疾患ガイドブックの存在がよく知られているものは対象に含めた。一方、特定の企業や病院が発行しているガイドブックは除外した。

第一に、ガイドブックの内容について、疾患

名・タイトル・発行形式・発行元および掲載項目などをまとめた。

続いて、もやもや病患者・家族に有用なガイドブックの掲載項目を検討した。

### C. 研究結果

#### i) もやもや病以外の難病ガイドブック

難病情報センターのホームページで紹介されている難治性疾患克服研究事業(臨床調査研究対象)130疾患のうち、9疾患の疾患ガイドブックが確認された。他にフォンヒッペルリンドウ病のガイドブックも入手可能であった。一覧を【表1】にまとめる。

掲載項目は、共通していたのが疾患概念・病態/病因・症状・診断・治療についてであった。他に疫学的な面・類縁疾患について触れたものや、研究の進歩と将来展望、公的助成や相談窓口について、医療費や入院期間および生活上の注意についての項目が設けられているガイドブックが見られた。

#### ii) もやもや病ガイドブックについて

もやもや病のガイドブックとして入手可能なハンドアウトは確認できなかった。ただし、国立循環器病センター(大阪府吹田市)のホームページからもやもや病ガイドブックに準ずる循環器病情報サービスが公開されていた(<http://www.nccv.go.jp/cvrdinfo/pamphlet/brain/pamph70.html>)。

以上の結果をまとめ、本疾患のガイドブックがどのようなデザインであるべきかを検討した結果を【表2】に示す。

### D. 考察

もやもや病に限らず、こうした難病では、長期にわたる診療が行われ、患者・医師間の信頼関係は、極めて強いものとなる。ただ、一方で、

特定の医療情報や up-date されていない知見に依存した、説明と指導がなされる危惧がないわけでもない。あるいは、多忙な外来診療の中では、十分な説明が行えないという現実もある。こうした状況で、適切なガイドブックの存在は、本疾患の診療をサポートするものと期待される。特に、本疾患は、小児が多く、口頭説明だけでは十分な理解が得にくい小児学童では、平易なガイドブックは、病気の理解と日常生活の安心を与えるためには必須とも思われる。ただ、ガイドブックは、それぞれの主治医の適切な診療や個々の患者・家族の治療歴や経緯を阻害するものであってはならない。その意味では、そのコンテンツに関しては、十分に慎重である必要があると考える。

また、公表の方法、あるいは配布の方法なども費用対効果の観点から熟慮が必要である。今後、本研究班を中心に専門家の知見を集約し、さらに、患者・家族の要望に応えることのできる最良のガイドブックの作製を目指すものとする。

### E. 結論

もやもや病の患者・家族のためのガイドブックの作製の試案を作成した。今後、早期にコンテンツ作成、公表の方法を決定し、診療の場に提供する。

### F. 文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班: もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科 37:321-337, 2009

### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. もやもや病以外の難病ガイドブック

の一覧

疾患	タイトル	発行形式	発行元
再生不良性貧血	再生不良性貧血のハンドブック	パンフレット	
閉塞性血栓性血管炎(ビュルガー病)	バージャー病の手引き (療養手帳)	パンフレット	茨城県バージャー病患者と家族の会
家族性アミロイドーシス	milestone	有料書籍	道しるべの会
脊髄小脳変性症・多系統萎縮症	改訂「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症 Q&A156」	有料書籍	全国 SCD・MSA 友の会
重症筋無力症	「患者と家族のために・・・難病ヘルスノート」	パンフレット	神戸市 NPO 神戸市難病団体連絡協議会
筋萎縮性側索硬化症	Live Today for Tomorrow プログラム (小冊子シリーズ)	無料小冊子	ALS 疾患啓発委員会
リンパ脈管筋腫症	『LAM Handbook 日本版 - 患者と家族のための手引き』	有料書籍	LAM Foundation
脊柱靭骨化症	患者さんのための頸椎後縦靭帯骨化症 ガイドブック	有料書籍	「脊柱靭帯骨化症に関する研究」班 ほか
脊髄性筋萎縮症	『SMA (脊髄性筋萎縮症) ってなに?』	無料小冊子	SMA (脊髄性筋萎縮症) 家族の会
フォン・ヒッペル・リンドウ病	VHL ハンドブック	無料小冊子	VHL Family alliance



表 2. もやもや病ガイドブックのコンテンツ（提案）

医学的な説明（ガイドライン書下ろし）

疾患概念	疾患概念 診断基準 診断の判定
疫学	患者数・男女比 発症年齢 初回発作の病型別発症年齢 無症候性もやもや病 世界におけるもやもや病の分布
病態・病因	病態生理 家族性もやもや病 遺伝的要因
症状	初回発作の病型 各症状の頻度 年齢及び病型による症状の特徴
類縁疾患	類もやもや病について 片側例について
診断	脳血管撮影・MRI など 脳血流 SPECT・PET など
治療	外科治療 内科治療 出血発症例に対する治療
予後（自然歴）	小児もやもや病 成人もやもや病 無症候性もやもや病

その他（医療的な側面など）

研究の進歩・将来展望	
公的助成・相談窓口	
医療費・入院期間（各病型別）	
生活上の注意	就学・就労 妊娠・出産

食事

脳・脳血管の生理・解剖

(病気を理解する上で必要なもの)

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

## 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

### 研究要旨

平成 22 年度は、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。

#### A. 研究目的

近年の非侵襲的画像診断法の普及にともなう、もやもや病が発症以前に発見される機会は確実に増加している。しかしながら、その治療方針は未だに確立されておらず、各施設によって異なるのが現状である。

当研究班では過去に、無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする目的で観察型の多施設共同研究を実施した。その結果、集積された 40 例の無症候性もやもや病では、① 40%で脳循環動態の異常が、20%で脳梗塞が存在していること、②加齢とともに病期が進行すること、③平均 43.7 ヶ月間の経過観察期間中、年間 3.2%の脳卒中の発症リスクがあること、④脳循環動態の異常が脳梗塞発症と密接に関連していること、⑤約 20%で病期の進行や脳梗塞の新たな出現が認められることが判明した[1]。結論として、無症候性もやもや病は決して安定した病態ではなく、脳卒中の発症リスクは、脳動脈瘤の破裂や脳動

静脈奇形の再出血リスクよりもはるかに高いことが判明した。一方、脳血行再建術が実施された無症候性もやもや病 6 例は経過観察期間中、脳血管イベントをきたさなかったことも明らかとなったが、症例数が少ないため、その効果に関しては明らかにはできなかった[1]。

一方で、ごく最近、経過観察期間中に病期が進行して脳循環動態が悪化した無症候性もやもや病 2 例に対して、STA-MCA バイパスを含む脳血行再建術を実施したところ、脳血管イベントの発生を予防することができたとの報告もなされている[2]。

以上の経緯から、本年度は無症候性もやもや病の予後をさらに改善することを目的として、新たな介入型の多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリー（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）を計画・立案した。

#### B. 研究方法

本研究は前方視的な介入型の多施設共同研究である。全国を北海道、東北、関東、北陸・中部、近畿、中国・四国、九州の7ブロックに分けて、各ブロックにてもやもや病の診療経験が豊富な脳神経外科の施設に AMORE 研究への参加を依頼する。平成 23 年度以降 3 年間、参加施設で確定診断がなされた無症候性もやもや病を、インフォームド・コンセントを得た上で悉皆的に登録する。

各症例の臨床データ、神経放射線学的データ(DSA, MRI/MRA, PET/SPECT)を電子データとして中央委員会に集積する。6ヶ月ごとに参加施設において脳血管イベントの有無、MRI/MRA による画像評価を繰り返す。

5 年間の経過観察期間中に①脳血管イベント(TIA、脳梗塞、脳出血)が出現した場合、②病期が進行した場合、画像上、③無症候であっても新たに脳梗塞や脳出血が出現した場合には、これらのうちのいずれかが発生した大脳半球に対して、STA-MCA バイパスを含む脳血行再建術を実施する。術後 3~6ヶ月後に手術の効果を DSA, MRI/MRA, PET/SPECT にて評価する。その後、再び6ヶ月ごとに外来で経過観察する。

最終的には、この AMORE 研究によって無症候性もやもや病における自然経過をより多い症例数で再確認するとともに、病期の進行、脳血管イベントの発生を契機に実施した脳血行再建術が自然歴を改善することができるかどうかを明らかにしたい。

### C. 研究結果

本年度は研究班において AMORE 研究の目的や計画の概要を審議し、平成 23 年度からの開始が承認された。現在、詳細なプロトコールの作成したのち、中央委員会を結成して最終的なプロトコール案を決定し、北海道大

学病院の倫理委員会での審議を通過させる予定である。

### D. 考察

先人達の膨大な努力によって、もやもや病の病態、診断、治療のかなりの部分が解明されてきたのは事実である。しかしながら、この疾患概念が確立して 40 年以上が経つ現在においても、無症候性もやもや病の治療指針が未だに確立していないのが現状である。これは非侵襲的な検査法である MRI/MRA が一般に普及したのはたかだか 15 年ほどであることに起因すると考えられる。AMORE 研究は計画通り順調に進んだとしても 8 年あまりを要する長期間の研究であり、長大な時間を無為に費やさず、無症候性もやもや病の新たな治療指針を後世に残すべく、慎重な研究の計画と迅速な組織作りが必須であると考えている。

### E. 結論

無症候性もやもや病を対象とした新たな多施設共同研究(AMORE)について報告した。

### F. 文献

1. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. *Stroke* 38:1430-1435, 2007
2. 川合かがり、黒田 敏、川堀真人、中山若樹、寺坂俊介、岩崎喜信：病期が進行した無症候性成人もやもや病に対する脳血行再建術—2 例報告。脳外 38:825-830, 2010

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし