

201024018B

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

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20～22年度 **総合** 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

1. 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

2. 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
東京歯科大学 市川総合病院 内科
野川 茂
 - 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 脳神経外科部長
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 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
- ⑪ 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
- ⑫ 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
- ⑬ 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
- ⑭ 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
- ⑮ 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
- ⑯ 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

- ⑰ 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
- ⑱ 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
- ⑲ 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
- ⑳ 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

3. 平成 21 年度、平成 22 年度研究成果の刊行に関する一覧

4. 研究班構成員名簿

5. ウィリス動脈輪閉塞症診断基準 改定案

6. ウィリス動脈輪閉塞症臨床調査票 改定案

7. 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（英訳版）

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

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）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、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。引き続き、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。

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ったことを報告している。北川は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。

2010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。

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

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 回を行い、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。

E. 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。

F. 文献

2009 年度発表論文なし。

G. 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

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、術後プロトコー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ー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。

E. 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。

F. 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

G. 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

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

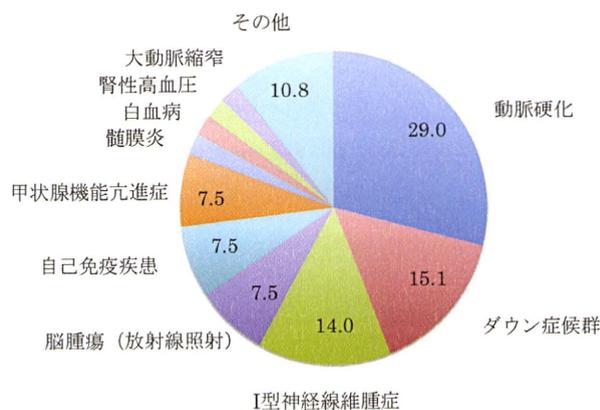
1次調査で片側もやもや病および類もやもや病を診療していた241施設を対象に症状、画像所見、治療、経過について2次調査を施行した。2次調査は114施設より回答があり、類もやもや病108例の情報が得られ、集計した。

C. 研究結果

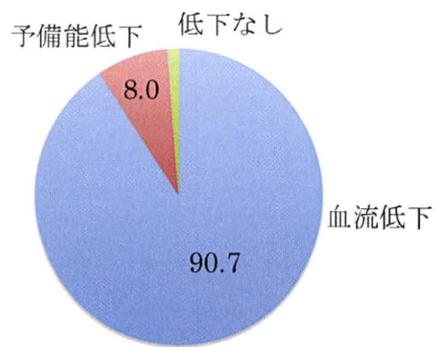
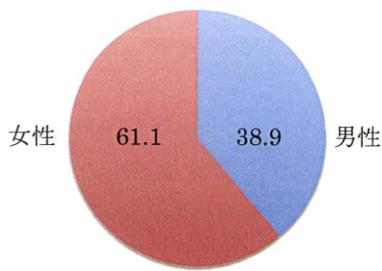
男性42例（38.9%）、女性例118例（69.1%）であった。平均年齢は30.6歳で0-9歳に高いピークと50歳前後になだらかなピークを有する2峰性の分布を示した。基礎疾患は動脈硬化（27例）が多く、ダウン症候群（14例）、神経線維腫症（13例）、脳腫瘍／放射線照射後（7例）、自己免疫疾患（7例）、甲状腺機能亢進症（7例）の順であった。もやもや病の家族歴は7.0%にみられた。初発症状は運動麻痺（36.5%）が最も多く、一過性脳虚血発作（19.2%）、頭痛（9.6%）、てんかん（9.6%）であった。MRI/CTにて、脳梗塞（63.4%）、脳出血（6.9%）を認め、36.7%には異常所見はみられなかった。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。

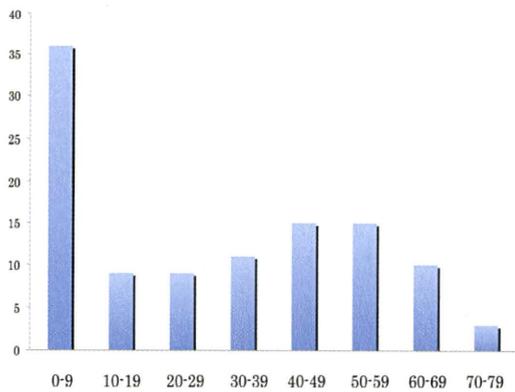
基礎疾患（%）



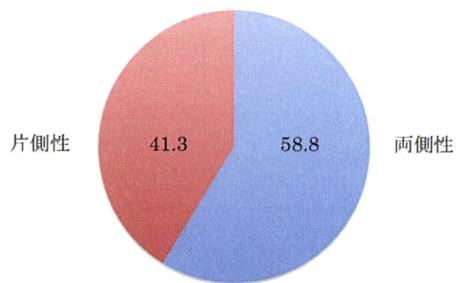
男女比（%）



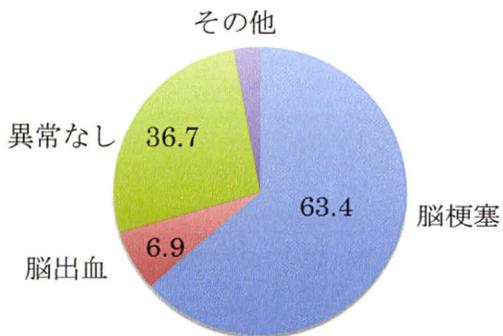
年齢分布



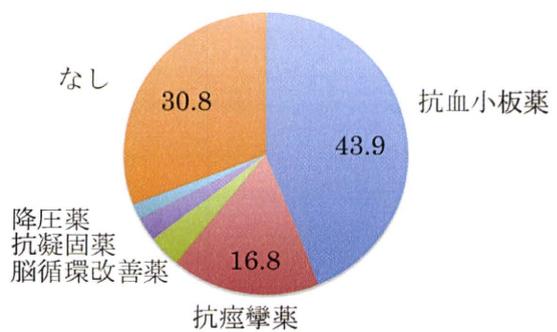
病変 (%)



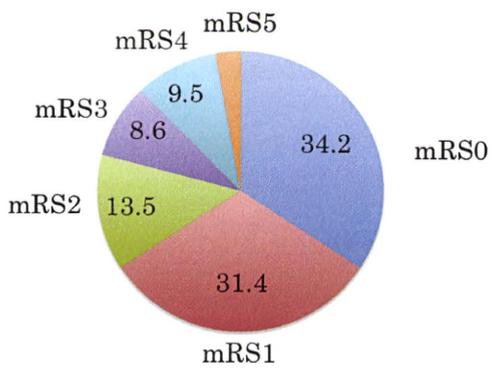
CT/MRI 所見 (%)



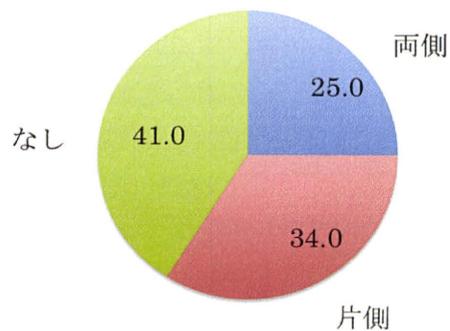
内科治療 (%)



初発時 modified Rankin Scale (%)

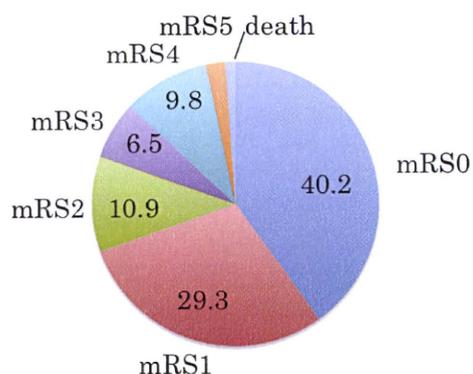


外科治療 (%)



脳血流検査 (%)

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

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。

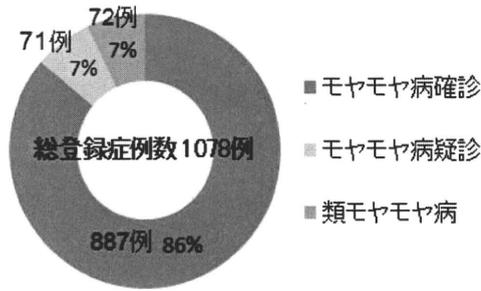


図-1 全登録例における診断分類ごとの割合

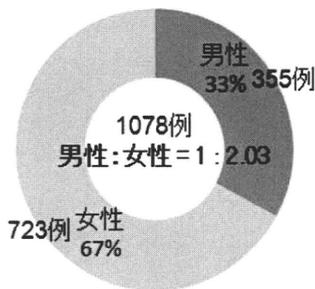


図-2 全登録例における性別の割合

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定 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。

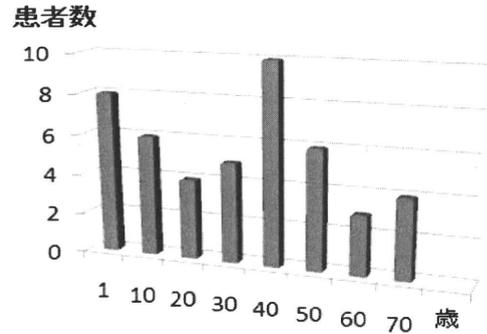


図-3 新規登録症例の年齢分布

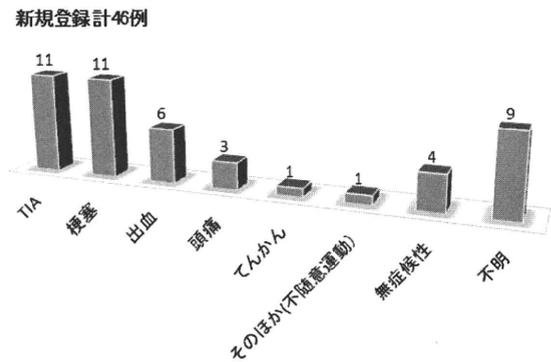


図-4 新規登録症例の病型分類

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たのが 2 例、微小出血が確認されたのは 3 例であった。

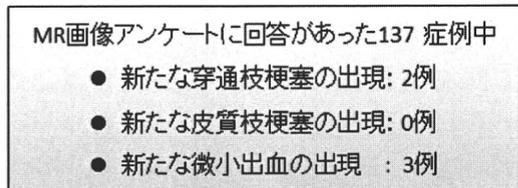


図-5 MRI で新たな病変が確認された症例数

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。

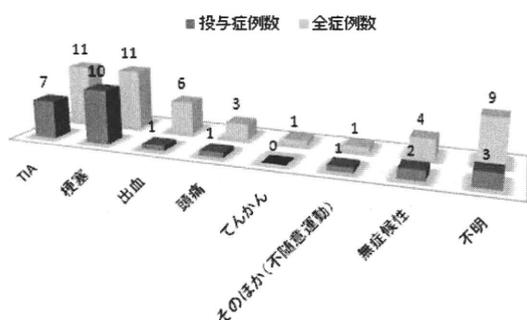


図-6 病型分類毎の抗血小板薬の投与症例数

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、昨年の研究報告書(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

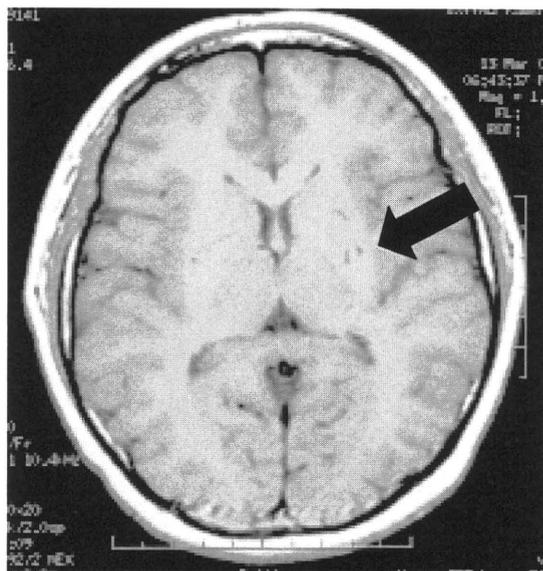
A. 研究目的

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。



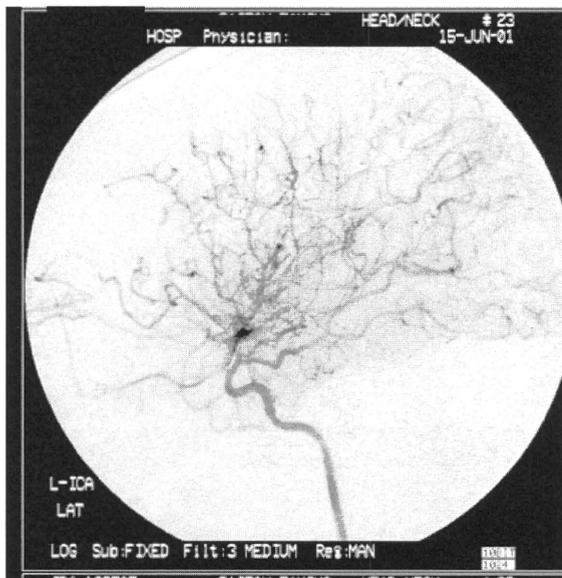
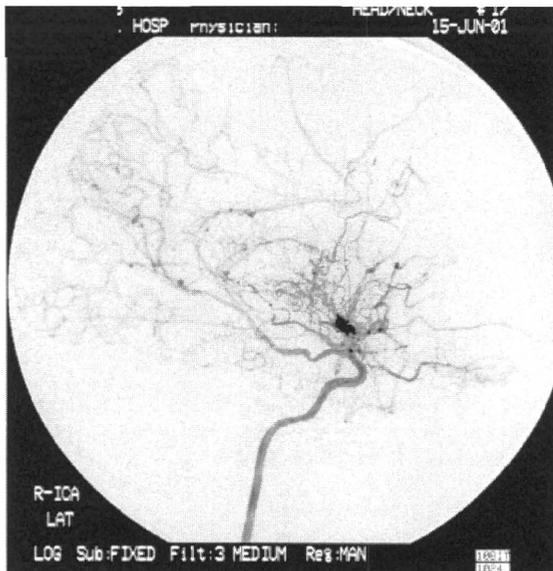


図1. 31歳女性（頭痛初発型）。

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. 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

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）パルプロ酸（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，脑梗塞の発症が認められた。また，外科的血行再建術は，直接的両側血行再建術（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。間接的血行再建術（EDASなど）の効果は明らかで