

はないものも認められた。

D. 考察

前回までの調査で、本疾患では明らかに頭痛を合併する患者が多く、1:3 と女性に多いこと、しかし、その性質および部位は必ずしも一定ではなく、片頭痛あるいは緊張型の特徴を有するものが相半ばして存在することが明らかにされた。今回、頭痛診療を専門とする日本頭痛学会会員が、これらの頭痛患者にどのような治療を行ったかを詳細に検討した。

内科的治療としては、アスピリンを含む消炎鎮痛薬の他、筋弛緩薬、抗不安薬などの緊張型頭痛治療薬、トリプタン、カルシウム拮抗薬、バルプロ酸などの片頭痛治療薬が使用されていた（図1）。

この中で、その使用の是非が問題となるのはトリプタン製剤である。本疾患における頭痛の発症機序として、側副血行路の拡張に伴う頭痛が予想され、本検討でも本剤が有効であった症例も認められた。また、明らかに前兆を伴う片頭痛を認めることもあり、虚血に伴う spreading depression が通常の片頭痛を引き起こす可能性も否定できない。このような病態に対しては、片頭痛の特効薬であるトリプタンが有効である可能性もあるが、本検討では本剤の使用と脳梗塞発症との因果関係が否定できない症例が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も脳梗塞を誘発する可能性が否定できないことから、極めて慎重に使用すべきと考えられる。

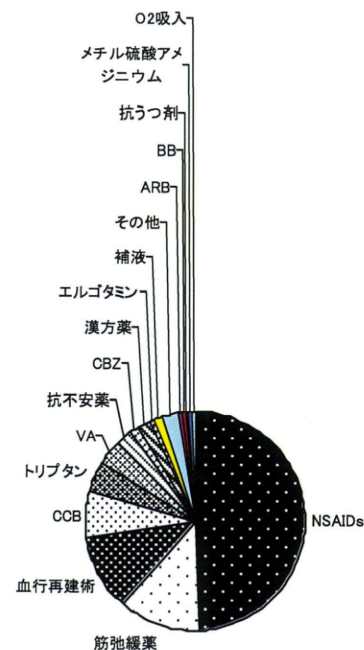


図2. 治療法

外科的血管再建術は、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、外科的血管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、日常生活に視床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込めて、外科的血管再建術（特に直接的血管

再建術)を試みても良いのではないかと考える。

E. 結語

今回の検討では、本疾患の頭痛に対して、種々の治療法が試みられていることが明らかにされた。これらは大きく分けて、1) NSAIDs に代表される対症療法、2) 緊張型頭痛に対する治療、3) 片頭痛に対する治療、4) 外科的血行再建術による根本治療に分類される。今後、治療ガイドラインを作成するためには、本疾患における頭痛の発症機序をさらに詳細に検討する必要があると思われる。また、トリプタンの使用に当たっては、極めて慎重に症状を観察する必要があることを強調したい。

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) 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.
- 3) 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.

- 4) 野川 茂: もやもや病 (Willis 動脈輪閉塞症). 必携 脳卒中ハンドブック. 田中耕太郎, 高嶋修太郎・編. 診断と治療社, 東京. 2008, p.p. 123-127.
- 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

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。

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。本例の実測値は左 4.7%、右 10.7%であった。

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』⁴⁾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. モヤモヤ病では、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

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)。

軟髄膜動脈の発達に関して、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)。

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 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	なし	P
	(N = 15)	(N = 8)	
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

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様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。

E. 結論

類もやもや病でみられるもやもや血管は、中大脳動脈単独病変でみ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。

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

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

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、関連研究を行った (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, 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

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

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

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

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-myosynangiosis (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 により局所的高灌流を認め、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だ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 hemoglobinuria. **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

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。

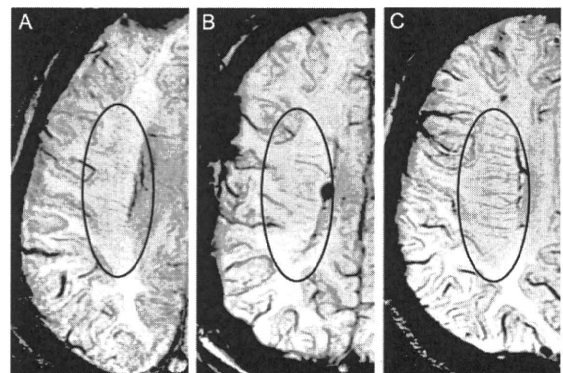


図 1：明瞭な deep medullary vein に基づいた stage 分類。
Stage 1: mild (<5 shown in A), Stage 2: moderate (5-10 shown in B), Stage 3: severe (>10 shown in C).

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

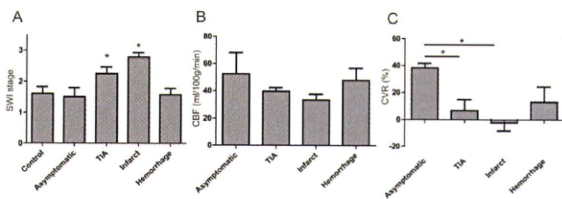


図2：各発症群における SWI stage (A)、CBF (B)、CVR (C)。

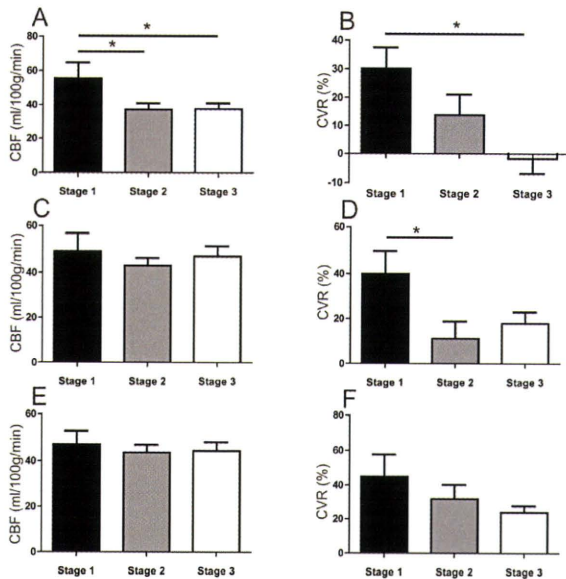


図3：各 SWI stage における CBF (A, C, E)、CVR (B, D, F)。ROI を MCA 領域(A, B)、basal ganglia (C, D)、thalamus (E, F) に設定。

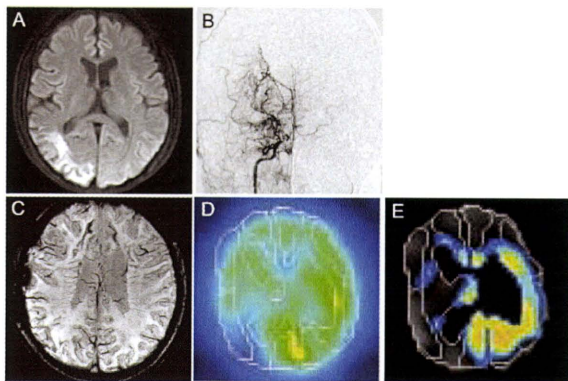


図4：代表症例。37才男性で右後頭葉の脳梗塞で発症 (A)。脳血管撮影では Suzuki stage 3 (B) のもやもや病を認め、SWI stage 3 (C) であった。SPECT では CBF (D)、CVR (E) の低下を認めた。

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、酸素摂取率上昇と関連していることから、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

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

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

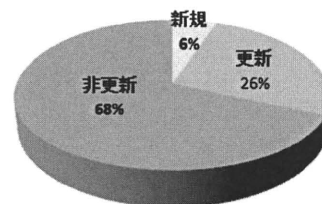


図-1 全登録例のデータ更新・追跡状況

【対象】2003年度～2010年度・全症例

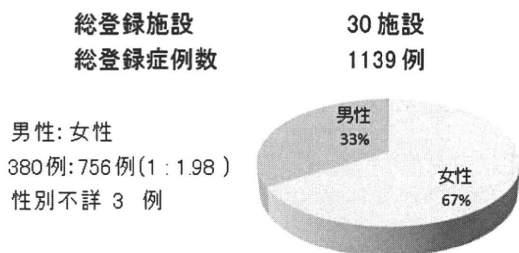


図-2 全登録例における性別割合

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

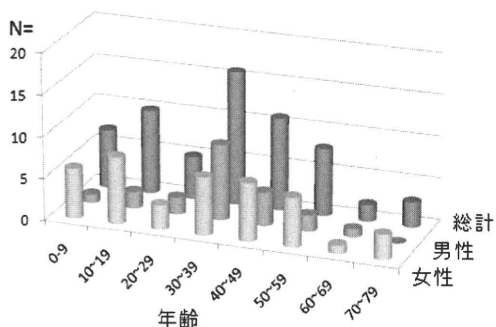


図-3 本年度新規登録症例の年齢分布

新規登録 62 例 初発時病型

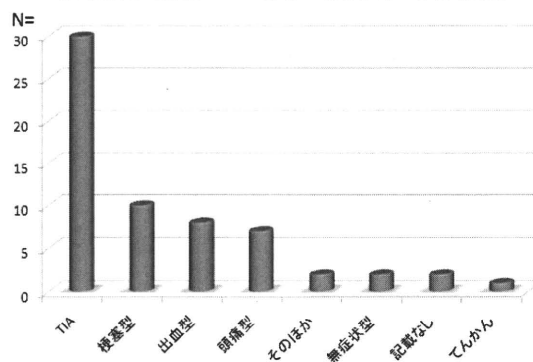


図-4 本年度新規登録症例の初発時・病型分類

全登録症例 1139 例 初発時病型

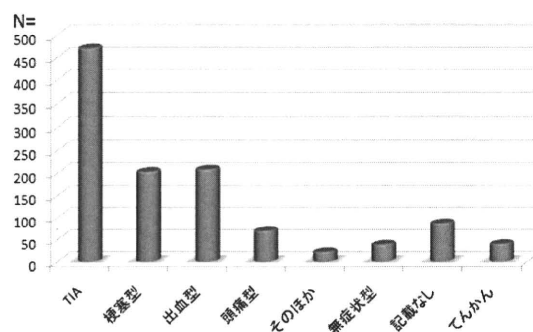


図-5 全登録症例の初発時・病型分類

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)。