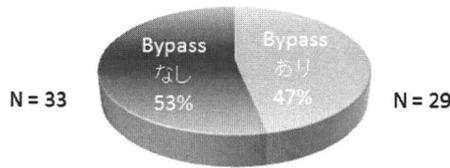


新規登録 62 症例中 STA-MCA bypass 施行症例



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

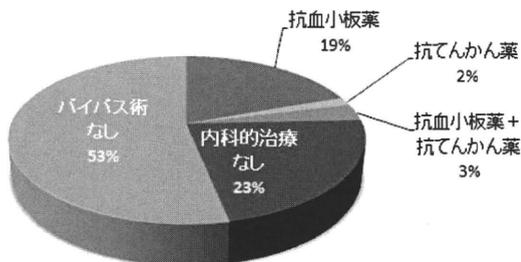


図-7 バイパス治療症例における内科治療施行状況

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

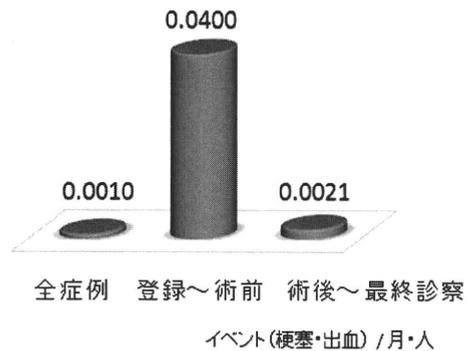


図-8 バイパス術前後の再発リスク比較

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的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。

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

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は不明である。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⁾。

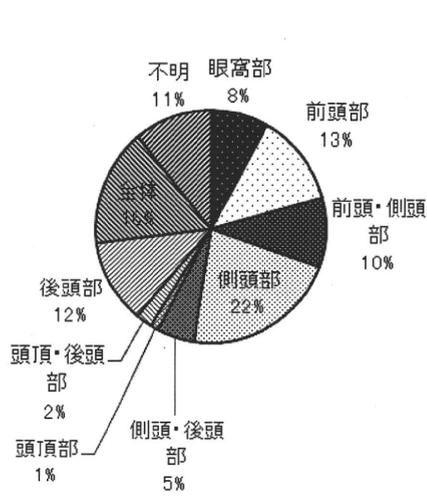


図1. 頭痛の部位

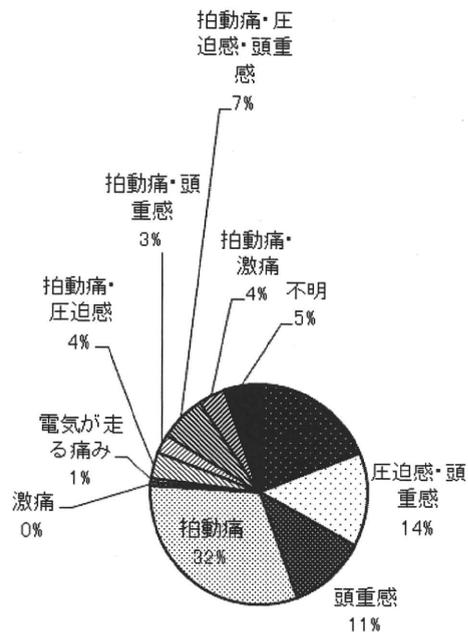


図2. 頭痛の性質

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) 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⁾.

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、外科的血行再建術では、直接的両側血行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、直接血行再建術が有効であった症例が4例(2.3%)認められた。一方、間接的血行再建術(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⁾。

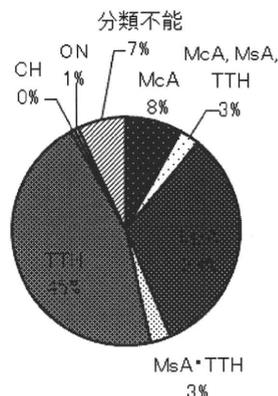


図3. 国際頭痛分類

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%）⁸⁾。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。

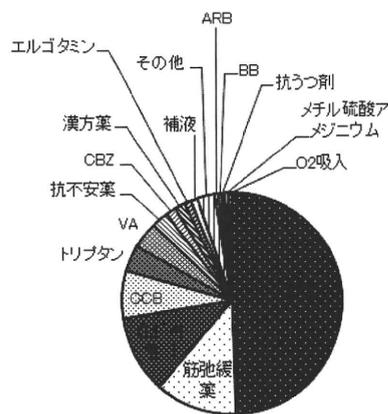


図4. 治療

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、逆向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

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

- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) 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.
- 14) Sakai, F, Igarashi, H: Prevalence of
migraine in Japan: a nationwide survey.
Cephalalgia 17: 15-22, 1997.
- 15) 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

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^{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）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²⁾。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²⁾。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

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

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⁴⁾、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⁵⁾。

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

脳血流低下優位側	—	左	右	左	右
発作時治療薬	ロキソプロフェン	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	セロクラーレ	—	—

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⁶⁾。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。

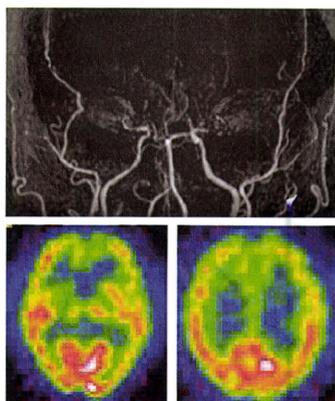


図1. 症例3. 頭部MRA(上段)では, 両側内頸動脈は終末部で閉塞. Tc-99m ECD SPECT(下段)では, 両側前頭側頭葉皮質, 右側頭葉内側, 右基底核で血流低下がみられた。

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。

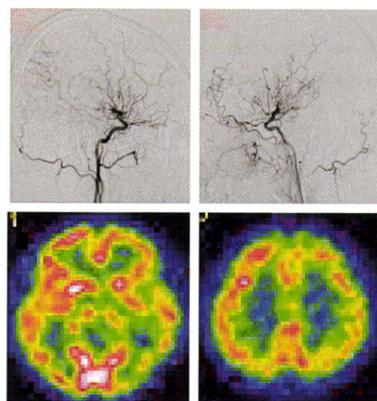


図2. 症例4. 脳血管造影(上段)では, 鈴木の脳血管写像分類で両側 stage3 であり, 左では ethmoidal moyamoya を認めた. また, Tc-99m ECD SPECT(下段)では, 左側頭・頭頂葉皮質に血流低下がみられた。

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。

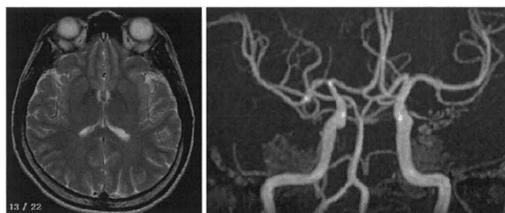


図 3. 症例 5. 頭部 MRI (左) では、あきらかな異常を認めないが、MRA で右中脳動脈 (MCA) 起始部に狭窄部を認める。

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±17.3 歳であった³⁾。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、外科的血管再建術、特に直接的両側血管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⁵⁾。従って、頭痛は、その全てではないにしても、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。

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⁴⁾。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、血管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[®], ミグシス[®]), 酒石酸イフェンプロジル (セロクラール[®]) 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⁸⁾、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、ICHD-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

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箇所のみ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み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

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

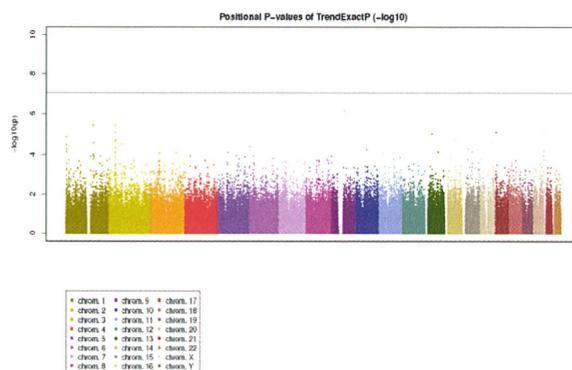
Illumina 製の GeneChip 610K を用い全ゲノムで SNP s の相関を求めた。対象者は、東ヨーロッパ人種からなる症例 42 例と対象 38 例である。症例はいずれももやもや病の診断基

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。



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

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