

201128175A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ウイリ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23年度 研究報告書

平成 24 年 (2012 年) 5 月

主任研究者 橋 本 信 夫

国立循環器病研究センター 理事長

目次

I. 主任研究者 研究報告

主任研究者 国立循環器病研究センター 橋本 信夫

II. 分担研究報告

1. もやもや病に対する血行再建術におけるミノサイクリンを用いた周術期管理の工夫

東北大学 大学院 神経外科学分野
富永悌二 藤村幹

2. ウィリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究 疫学調査の解析

長崎大学大学院医歯薬総合研究科・神経病態制御学（脳神経外科）
永田 泉，林健太郎，堀江信貴

3. 2011 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
此枝史恵，伊澤良兼，伊藤義彰，鈴木則宏
東京歯科大学 市川総合病院 内科
野川 茂

4. もやもや病の特異な症候の発症機序に関する検討

東京歯科大学市川総合病院 内科
野川 茂，安部貴人

5. 抗甲状腺抗体と頭蓋内脳血管病変の関連

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
田中 真希子，坂口 学，北川 一夫

6. 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

7. もやもや病の病態における、循環血液中の血管内皮前駆細胞の意義

北海道大学病院 脳神経外科
宝金清博、七戸秀夫、黒田 敏

8. 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

9. くも膜下出血で発症した、脳動脈瘤合併もやもや病の3症例

福井大学医学部 脳脊髄神経外科
新井良和、菊田健一郎

10. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

京都大学医学研究科脳神経外科
宮本 享、高橋 淳

III.平成 22 年度研究成果の刊行に関する一覧

IV.研究班構成員名簿

総括

主任研究者

国立循環器病研究センター 理事長

橋本 信夫

まとめ

平成 23 年度は、もやもや病治療ガイドラインの英語版が日本脳神経外科学会の学会誌に採択され、5 月に *Neurologia medico-chirurgica* 誌に掲載された (*Neurologia medico-chirurgica* Vol. 52 (2012) No. 5)、日本発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。また、当研究班が主催した *Asian Neurosurgical Conference on Moyamoya disease* が 2011 年 5 月に京都にて開催された。韓国、中国、台湾および日本からもやもや病の専門家が集まり最新の情報交換が行われた。また、新規研究である無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE) が開始された。以上のように、これまで通り、日本のみならず世界において、この研究班がもやもや病の臨床および研究をリードしていくことが期待できる。

平成 23 年度 研究成果

富永ら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に、積極的血压管理 (降圧) による症候性過灌流の予防を行ってきたが、降圧時の遠隔部脳虚血の潜在的リスクなどの問題点があることを報告してきた。今回血液脳関門透過性に関与するマト

リックス分解酵素 MMP-9 の抑制効果・脳保護効果が知られているミノサイクリンを周術期に併用することにより、より重層的な過灌流予防・合併症回避戦略の構築を試み、報告した。

永田らは全国調査結果を解析し、もやもや病、片側型もやもや病および類もやもや病の患者数を推計し、有病率と発症率を算出した。もやもや病患者は 6670.9 人存在していると推計され、人口 10 万人あたりの有病率はもやもや病 5.22 人、片側型もやもや病 0.66 人、類もやもや病 0.34 人であり、発症率は人口 10 万人に対して 1 年間にもやもや病 1.13 人、片側型もやもや病 0.23 人、類もやもや病 0.11 人と算出し、報告した。

鈴木らは 2003 年度から 2011 年度までのモヤモヤ病データベースを集計し解析を行った。2003 年度～2011 年度までに、総登録施設 30 施設より、総計 1139 症例が登録された。2010 年 10 月 1 日から 2011 年 9 月 30 日までの 1 年間に新規登録された症例は 53 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%) であり、この 295 例の解析からは、STA-MCA バイパス術後に梗塞・出血イベントが、術前に比較し大幅に減少する傾向することが確認された。今後、モヤモヤ病の診断基準の改訂にあわせ、本データベースにお

ける解析・調査事項の大幅な改訂を検討する予定であるとしている。

野川らはもやもや病の臨床症状としては、虚血性脳卒中あるいは脳出血による運動障害が多いが、「頭痛」(7.4%)あるいは「けいれん」(3.3%)といった本疾患に特異な症状で発症する患者もいるとして、本疾患の「けいれん発作」あるいは「不随意運動」の特徴(種類, 誘因, 持続時間)を、PubMed を用いて文献的に検討した。その結果、本疾患の不随意運動には、chorea, choeoathetosis, ballism(us)をはじめ数種類の表現型があり、誘因, 持続時間は異なっており、また、短い持続時間の不随意運動は、TIA の亜型である“limb shaking”として捉えられていたと報告した。また今後、その発症機序や影響を及ぼす因子, 治療方法に関して検討する必要があるとした。

北川らは甲状腺機能異常や抗甲状腺抗体陽性例の脳血管所見の特徴について検討した。脳血管造影検査または脳 MRA 検査を施行した患者のうち、頭蓋内脳血管閉塞・狭窄を認めた60歳未満の成人で甲状腺機能検査を施行している19例(もやもや病を除く)を対象として、脳血管の狭窄部やもやもや血管の有無と甲状腺機能・抗甲状腺抗体の関連を調べたところ、内頸動脈終末部の血管病変を有する例で抗甲状腺抗体陽性率が高かった。甲状腺機能異常と狭窄部位の明らかな関連はみられなかった。内頸動脈終末部病変に免疫学的機序が関与している可能性を報告した。

小泉らは、本年度は、感受性遺伝子の特定を行うとともに、日中韓での感受性遺伝子のキャリアの推定を行い、それに基づき患者の数を推定した。

寶金らはもやもや病患者から血行再建術前、術後における血液中の血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell, EPC)を測定した。EPCは患者群で低率の傾向がみられ、また

血行再建術前後で比較すると、多くの症例で術後にEPCの低下がみられたと報告した。

黒田らは平成23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)を開始した。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。

菊田らはくも膜下出血で発症した、破裂脳動脈瘤合併もやもや病3症例の治療経験を報告した。動脈瘤が主幹動脈に存在した2例は、瘤内塞栓術により完全閉塞、穿通枝に動脈瘤を認めた他の1例は、保存的加療にて発症1年後に自然閉塞した。もやもや病に合併する動脈瘤は、その発生部位から、主幹動脈に発生する真性動脈瘤と、もやもや血管や穿通枝に発生する仮性動脈瘤に分かれる。前者では直達手術に比べて低侵襲である血管内治療が安全で効果的と考えられ、後者ではどちらの治療も困難な場合、保存的加療も一つの選択枝となりうると考察している。

宮本らは出血発症もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすることを目的に、2001年度から無作為振分け試験(JAM trial)を行っている。平成20年6月に目標登録症例数80例(手術群42例、非手術群38例)に到達し、新規登録を停止した。平成24年4月現在、手術群6例、非手術群13例がprimary end pointに達した(到達率:手術群3.2%/年、非手術群8.3%/年)。多くの登録症例で登録から5年(観察期間)を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは3例である。全症例が観察期間を満了するのは平成25年6月の予定である。

以上のように、平成23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。

もやもや病に対する血行再建術におけるミノサイクリンを用いた周術期管理の工夫

東北大学 大学院 神経外科学分野
富永悌二 藤村幹

研究要旨

もやもや病に対する直接血行再建術における周術期管理指針の確立を目的に、積極的血压管理（降圧）による症候性過灌流の予防を行ってきたが、降圧時の遠隔部脳虚血の潜在的リスクなどの問題点がある。血液脳関門透過性に関与するマトリックス分解酵素 MMP-9 の抑制効果・脳保護効果が知られているミノサイクリンを周術期に併用することにより、より重層的な過灌流予防・合併症回避戦略の構築を試みた。

A. 研究目的

脳虚血症状を呈するもやもや病の患者に対しては浅側頭動脈・中大脳動脈 (STA-MCA) 吻合術を含めた頭蓋外内血行再建術が有効な治療法として確立している。一方、術後急性期には虚血性合併症のみならず過灌流症候群が留意すべき合併症として報告されているが[1]、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。予防的降圧の術後過灌流予防効果についてこれまで報告したが[3]、降圧時の遠隔部脳虚血の潜在的リスクなどの問題点がある。本研究では、血液脳関門透過性に関与するマトリックス分解酵素 matrix metalloproteinase (MMP)-9 の抑制効果・脳保護効果が知られているミノサイクリンを周術期に併用し、過灌流症候群予

防効果について検討した。

B. 研究方法

対象は 2004 年以降、169 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 121 例 (2~69 歳：平均年齢 33.5 歳)。術式としては全例に対して中大脳動脈 M4 に対する STA-MCA 吻合術と encephalo-duro-myo- synangiosis (EDMS) を行った。全症例において術翌日と 7 日目に ¹²³I-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 (105 例：147 半球側) では術中・術後にスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム 3g/日を 4 日間使用した。後期 (19 例：22 半球側) ではミノサイクリン塩酸塩 200mg/日を 4 日

間使用した。前期の半数、ならびに後期の全例で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。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ミノサイクリン投与群(MINO 群)と非投与群（非 MINO 群）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

非 MINO 群では 147 半球側に対する手術のうち 27 半球側（18.4%）において症候性過灌流を認めたが MINO 群では 22 半球側のうち 1 半球側（4.5%）のみで症候性過灌流を認めるのみであった。過灌流による一過性局所神経脱落症状を呈したものは非 MINO 群で 16.3% (24/147 : 半球側)、MINO 群ではみられず (0/22 : 半球側) MINO 群で有意に頻度が低かった ($p=0.040$)。虚血性合併症は非 MINO 群で 2.7% (4/147 : 半球側)、MINO 群で 1.7% (1/59 : 半球側)であった。過灌流による症状は全例で改善し、過灌流自体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、

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。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知られており[1]、これまで我々は術中・術直後からの積極的・予防的降圧と抗血小板剤の併用による過灌流予防効果について報告してきた[3]。しかしながら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[2]、降圧のみによる管理の限界も示唆されていた。本研究では MMP-9 の抑制効果を持つことが知られているミノサイクリンを周術期に用いることで、より重層的な術後過灌流予防の構築が可能となったと考えられた。

結論

もやもや病に対する STA-MCA 吻合術術後には、積極的降圧による過灌流予防が重要である一方、降圧中の遠隔部の脳虚血のリスクを伴う。ミノサイクリンの過灌流予防効果が示唆されたことにより、今後はより重層的な過灌流予防戦略の確立が可能となるものと考えられる。

E. 文献

2011 年度発表論文

1. 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

2. 伊藤明、藤村幹、井上敬、富永悌二. 厳格な術後血圧管理にもかかわらず術後過灌流により遅発性脳出血を呈したもやもや病の1例 脳神経外科 39:681-686, 2011
3. Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Saito A, Mugikura S, Tominaga T. Efficacy of prophylactic blood pressure lowering according to a standardized postoperative

management protocol to prevent symptomatic cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. **Cerebrovasc Dis** 33:436-445, 2012

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ウィリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究
疫学調査の解析

研究分担者 永田 泉，林健太郎，堀江信貴

研究要旨

全国調査結果を解析し，もやもや病，片側型もやもや病および類もやもや病の患者数を推計し，有病率と発症率を算出した．もやもや病患者は 6670.9 人存在していると推計され，人口 10 万人あたりの有病率はもやもや病 5.22 人，片側型もやもや病 0.66 人，類もやもや病 0.34 人であり，発症率は人口 10 万人に対して 1 年間にもやもや病 1.13 人，片側型もやもや病 0.23 人，類もやもや病 0.11 人と算出された．

A. 研究目的

もやもや病の患者については定期的に疫学調査が行われてきたが，片側型もやもや病や類もやもや病の患者の実数についてはよくわかっていない．そこで，われわれは 2006 年に施行した全国調査から，もやもや病，片側型もやもや病および類もやもや病の実態を把握することにした．

B. 研究方法

脳神経外科専門医訓練施設（A 項，C 項）1221 施設，神経内科教育施設・教育関連施設 760 施設，小児科研修プログラム参加施設 1017 施設，合計 2998 施設を対象にした調査では，1183 施設より回答があり，回答率は 39.5%であった．もやもや病初診 571 人，再診 2064 人，片側型もやもや病初診 118 人，再診 214 人，類もやもや病初診 53 人，再診 117 人であった．回答率から全体の患者数を推計し，初診患者数から人口 10 万人に対する 1 年間の発症率，初診患者数と再診患者数から人口 10 万人あたりの有病率を 2005 年の人口 127,756,815 人から

算出した．

（倫理面への配慮）

調査では患者が特定できるような情報は収集しなかった．

C. 研究結果

本邦にはもやもや病 6670.9 人，片側型もやもや病 840.5 人，類もやもや病 430.4 人，合計 7941.8 人が存在しているものと推計された．片側型もやもや病は全体の 10.6%であり，類もやもや病は 5.4%であった．人口 10 万人あたりの有病率はもやもや病 5.22 人，片側型もやもや病 0.66 人，類もやもや病 0.34 人であり，発症率は人口 10 万人に対して 1 年間にもやもや病 1.13 人，片側型もやもや病 0.23 人，類もやもや病 0.11 人と算出された．

D. 考察

1995 年の調査では 3900 人のもやもや病患者が存在すると推測され，有病率は人口 10 万人に対して 3.16 人，発症率は人口 10 万人に対

して1年間に0.35人と報告されている。2003年の全国調査ではもやもや病の患者は7700人存在し、有病率は6.03人、発症率は0.54人であった。本研究では、もやもや病患者は6670.9人で、有病率は5.22人と推計された。発症率に関しては1.13人と比較的高い結果であった。

片側型もやもや病に関しては、1992年のもやもや病研究班の患者データベースに登録されたもやもや病675例のうち64例が疑い例(片側例)であった。1995年には確実例731例、疑い例180例となっている(10)。単一施設からの報告でも片側例は確実例の概ね10%程度と報告されている。本研究では片側型もやもや病の患者は840.5人と見積もられ、全体の10.6%であった。有病率は0.66人で、発症率は0.23人であった。

類もやもや病に関しては、本邦では、もやもや病研究班による28施設の2003年から2007年のデータベース集計では総登録数が1034例で、もやもや病確実例854例、疑い例67例、類もやもや病65例となっている。単一施設からの報告では類もやもや病は確実例の概ね10%程度と報告されている。全国的な調査は本研究が初めてとなる。類もやもや病の患者は430.4人と見積もられ、全体の5.4%であった。有病率は0.34人であり、発症率は0.11人と稀な疾患であることが明らかになった。

E. 結論

もやもや病、片側もやもや病、類もやもや病の患者について全国調査を行い、患者概数を推計し、発症率と有病率を算出した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kentaro Hayashi, Nobutaka Horie, Kazuhiko Suyama, Izumi Nagata. Clinical features and long-term follow-up of quasi-moyamoya disease in children. *Pediatric Neurosurgery* 47:15-21,20112.

2. Horie N, Morikawa M, Nozaki A, Hayashi K, Suyama K, Nagata I. "Brush Sign" on susceptibility-weighted MR imaging indicates the severity of moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011 Oct;32(9):1697-702.

学会発表

林健太郎, 堀江信貴, 陶山一彦, 永田泉
片側性もやもや病および類もやもや病に対する治療と課題. 第40回日本脳卒中の外科学会
2011.7.30-8.1 京都 (STROKE2011p225)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2011 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
此枝史恵, 伊澤良兼, 伊藤義彰, 鈴木則宏
東京歯科大学 市川総合病院 内科
野川 茂

研究要旨

2003 年度から 2011 年度までのモヤモヤ病データベースを集計し解析を行った。2003 年度～2011 年度までに、総登録施設 30 施設より、総計 1139 症例が登録された。2010 年 10 月 1 日から 2011 年 9 月 30 日までの 1 年間に新規登録された症例は 53 例となり、また同期間中に診察、あるいは画像検査によるフォローが行われた症例は、新規症例を含め 295 例（総症例中 32%）であった。この 295 例の解析からは、STA-MCA バイパス術後に梗塞・出血イベントが、術前に比較し大幅に減少する傾向することが確認された。今後、モヤモヤ病の診断基準の改訂にあわせ、本データベースにおける解析・調査事項の大幅な改訂を検討する予定である。

A. 研究目的

本研究班ではモヤモヤ病の疫学、病態、治療、予後などを明らかにするために、毎年班員およびその協力施設による全国調査を行ってきた。本データベース集計の協力を得られた施設は延べ 30 施設に及ぶ。本年度は新規登録症例 53 例を含め、2003 年度から 2011 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 2010 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. 2011 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 2011 年度までの総登録症例数は 1192 例となり、性別では男性 398 例、女性 791 例で男女比は 1:1.98 であった。今回の調査期間中である 2010 年 10 月 1 日から 2011 年 9 月 30 日の間に、新規登録された症例は 53 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262例で、既存登録症例の26%であった。

総登録症例1192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161例(13%)を占め、844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。

本年度(2011年度)登録施設 13 施設

2009年10月1日以降の診察症例 262 例

(最終診察日, MRI/MRA, 調査表記載)

本年度(2010年度)新規登録 53 例

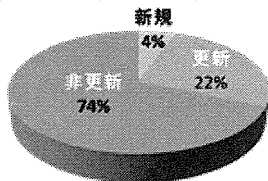


図-1 全登録例のデータ更新・追跡状況

【対象】 2003年度～2011年度・全症例

総登録施設 30 施設

総登録症例数 1192 例

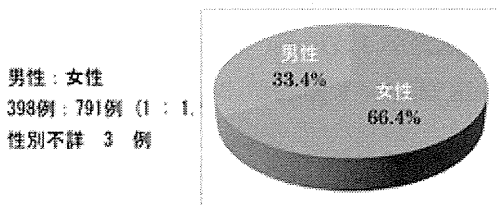


図-2 全登録例における性別割合

2010年度調査で新規登録された53症例(男性18例、女性34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22例(42%)、脳出血9例(17%)、頭痛8例(15%)、脳梗塞4例(6%)、無症候性3例(6%)、てんかん2例(4%)の順に多く、3例については確認ができなかった。

2011年度 新規登録 53 例

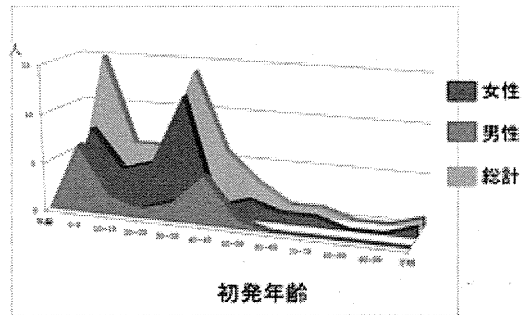


図-3 本年度新規登録症例の年齢分布

新規登録症例における初発病型

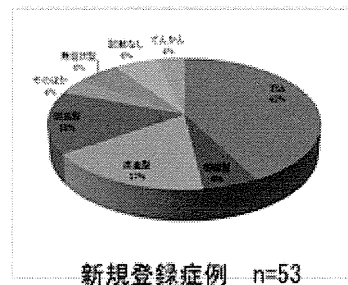


図-4 本年度新規登録症例の初発時・病型分類

全登録症例における初発病型

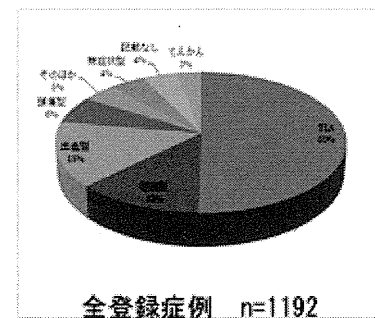


図-5 全登録症例の初発時・病型分類

2. 総登録症例における内科的治療の解析

総登録症例1192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610例、行われていない症例は350例で、226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(392例)、抗けいれん

薬(194例)、血管拡張薬(42例)の順に多かった(一部重複あり)。

全登録症例1192症例中
内科的治療の有無

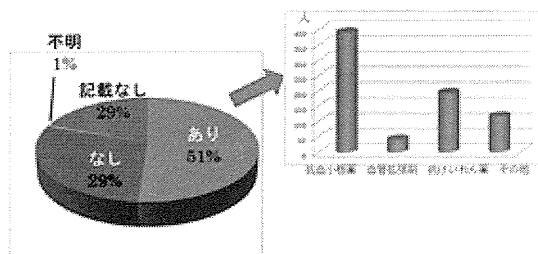


図-6 全登録症例における内科的治療の有無

3. データベースについてのアンケート集計結果

本年度はデータベース改訂にむけて現在のデータベースの改善点を評価するためアンケートを行った。もやもや病データベースと共にアンケート用紙を添付し、方式はアンケート用紙に○または×、項目によって自由記載とし28施設中、11施設から回答を得た。

項目確認の煩雑さについては当該年度調査期間の各受診日、処方内容、手術日、脳血管障害の危険因子についてはカルテを別途取り寄せせずに確認できる「比較的容易」がほとんどであったが、初診日、家族歴、処方の開始日や中止日、その他の関連疾患についてはカルテの取り寄せが必要な「やや煩雑」または「よくわからない」が多くを占めた。

	比較的容易	やや煩雑	よくわからない
初診日	3	1	3
当該年度調査期間(1年間)の各受診日	11	0	0
処方内容について			
降圧薬 処方の有無	10	0	3
種類	10	0	3
抗血小板薬 処方の有無	10	0	3
種類	10	0	3
血管拡張薬 処方の有無	10	0	3
種類	10	0	3
抗てんかん薬 処方の有無	10	0	3
種類	10	0	3
処方開始日	4	4	5
処方中止日	5	2	4
抗血小板薬・血管拡張薬による 副作用・薬物相互作用	3	3	6

表-1-1 項目確認について

	比較的容易	やや煩雑	よくわからない
手術日	0	1	3
家族歴	4	3	4
高血圧	8	0	3
脂質異常	8	0	3
糖尿病	8	0	3
喫煙	4	3	4
虚血性心疾患	5	3	3
閉塞性動脈硬化症既往	3	5	3
甲状腺異常	1	5	5
抗リン脂質抗体の有無	1	4	5
APTT/PT検査値の異常	5	2	4
放射線治療の有無	5	4	2
その他の合併症	3	4	4

表-1-2 項目確認について

また自由記載の項目としては登録番号の必要性、家族例・妊娠合併例の確認、高次機能評価の実施の有無、フォローアップ間隔、MRIの磁場強度について行った。まず登録番号は9施設で不要との回答であった。家族例・妊娠合併例の確認については9施設で可能との回答であった。フォローアップ間隔についてはほぼすべての施設で診察とMRIについては最低1年に1度は行うと回答したが、脳血流については1年に1度と回答した施設は1施設のみで必要に応じてが8施設、行っていないが1施設、その他が1施設であった。MRIの磁場強度は5施設が1.5Teslaのみ、5施設が1.5と3.0Tesla両方、1施設が3.0Teslaのみであった。

その他現行のデータベースについての意見としてはこのままでも問題ないとの回答が多くを占めたが、煩雑であるとの意見もあった。

D. 考察

本年度の調査では、新規に53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315例で、既存登録症例の26%であった。

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。今回

行ったアンケートを基により多くの施設網羅的に登録していただけるようデータベースのありかたについて項目の再検討をする必要がある。今回のアンケートからは内科的治療の有効性の検討については今まで不十分であったが、今回のアンケート結果からは多くの施設でより具体的な登録をお願いできる可能性が伺える。また各施設で調査するに当たり「やや煩雑」、「よくわからない」という回答が多かった項目ではあるが家族例以外の発症要因(甲状腺異常、抗リン脂質抗体など)といった興味深いものとしては引き続き調査していく必要があると考えられる。

また本データベースのは更新があった場合上書きしていく様になっているため、経時的なフォローアップもできるようなものにしていくことも必要であろう。

今回のアンケートを基に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、本データベースを変更する方針で検討を進める。

E. 結論

2011年度のウィリス動脈輪閉塞症データベースの結果につき報告した。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

もやもや病の特異な症候の発症機序に関する検討

東京歯科大学市川総合病院 内科
野川 茂, 安部貴人

研究要旨

もやもや病の臨床症状としては、虚血性脳卒中あるいは脳出血による運動障害が多いが、「頭痛」(7.4%)あるいは「けいれん」(3.3%)といった本疾患に特異な症状で発症する患者もいる。本研究では、本疾患の「けいれん発作」あるいは「不随意運動」の特徴（種類、誘因、持続時間）を、PubMed を用いて文献的に検討した。その結果、本疾患の不随意運動には、chorea, choeoathetosis, ballism(us)をはじめ数種類の表現型があり、誘因、持続時間は異なっていた。また、短い持続時間の不随意運動は、TIA の亜型である“limb shaking”として捉えられている。今後、その発症機序や影響を及ぼす因子、治療方法に関して検討する必要がある。

A. 研究目的

もやもや病の臨床症状としては、虚血性脳卒中（一過性脳虚血発作および脳梗塞）あるいは脳出血による運動障害が多い。しかし、一過性ではあるものの、頭痛、けいれん発作、不随意運動といった本疾患に特徴的な症状に悩まされる患者も少なからず存在する。2001年の我々の検討¹⁾では、虚血型の本疾患患者の約80%に運動障害を認めたが、頭痛も約19%にみられた。また、けいれんおよび不随意運動は、出血型でも虚血型でも、約8%および3%に認められた（表1）。また、2004年の本研究班のデータベースの検討によれば、初発病型のうち、「頭痛型」および「けいれん型」の全体に占める割合は、それぞれ7.4%、3.3%であった²⁾。

もやもや病の頭痛に関しては、本疾患では片頭痛の有病率が高い若年女性に多いことから、

偶然に合併する場合もありうる。しかし、昨年度までの我々の検討³⁾で、直接的血行再建術で頭痛が改善する症例があることから、多くの頭痛は本疾患に特異的な症候と考えられた。その発症機序は必ずしも明確ではないが、片頭痛における“trigemino-vascular theory”と同様に、側副血行路の最大限の拡張が血管周囲の三叉神経の炎症を惹起する可能性がある。しかし、本疾患においては、トリプタンは虚血性発作を来すことがあるため禁忌である。

一方、本疾患でみられるけいれん発作あるいは不随意運動は、本疾患が診断されていない場合、単なる“てんかん”と誤診されている可能性がある。また、本疾患と診断された場合、おそらくいずれも初発病型の「けいれん型」に分類されているものと思われるが、その特徴および発症機序はほとんど明らかにされていない。そこで、本研究では、本疾患における不随意運

動の特徴を明らかにすることを目的とした。

表 1. 出血型および虚血型における初発症状 (n=1127)

初発時症状	出血型	虚血型
運動障害	58.60%	79.8%*
意識障害	70.4%*	14.10%
頭痛	64.6%*	18.80%
けいれん	8.50%	8.00%
精神症状	8.70%	2.50%
言語障害	24.50%	20.10%
感覚障害	18.40%	19.30%
不随意運動	3.30%	3.00%
知能障害	5.30%	6.20%
視力障害	2.00%	3.20%
視野障害	3.90%	5.00%

* 他方より有意に高頻度 (p < 0.05)

B. 研究方法

PubMed を用い, “moyamoya disease” および “involuntary movement”, あるいは “chorea”, “choreoathetosis”, “dystonia”, “limb shaking” などのキーワードをかけ合わせ, 文献的に本疾患患者が合併しうる不随意運動を検索した。そして, これらの症例の不随意運動に関して, 1. 種類, 2. 誘因, 3. 持続時間について検討した。

C. 結果および考察

1. 不随意運動の種類

文献的に検討した本疾患に合併する不随意運動のスペクトラムを表 2 に示す。

最も頻度が高い不随意運動の表現型は, 四肢をくねらせるような緩やかな不随意運動で, 古典的には線条体病変で引き起こされるとされ “chorea”⁴⁻¹⁰⁾ あるいは “choreoathetosis”^{11), 12)} であった。また, 異常姿位を特徴とする

“dystonia”¹³⁾, あるいは dystonia と choreoathetosis の合併^{11), 12)}も認められた。しかし, 四肢を投げ出すような粗大な運動で, 通常ルイ体病変によることが多い “ballism(us)”¹⁴⁾は比較的まれであった。

また, 発症の仕方あるいは持続時間からみた表現として, 運動などで誘発される paroxysmal “dyskinesia”^{15), 16)}と表現される不随意運動も認められた。内頸動脈狭窄症などで一過性に出現する虚血症状(TIA)の 1 種である “limb shaking”¹⁷⁾ は, 本疾患でもよく見られる病態と思われたが, 報告例は少なかった¹⁸⁾。

さらに, 機序的な考察から, 持続的な部分でんかん “epileptia partialis continua” であるとする考え方もある¹⁵⁾。

表 2. もやもや病に合併する不随意運動

-
1. Chorea
 2. Choreo-athetosis
 3. Dystonia
 4. Ballism(us)
 5. (Paroxysmal) dyskinesia
 6. Limb shaking
 7. Epileptia partialis continua
-

2. 不随意運動の誘因

本疾患の不随意運動は, 特に誘因なく発症するものもあるが, 運動開始時のみに認められるもの (“kinesigenic”)¹⁵⁾, 実際に運動により誘発されるもの¹⁶⁾, あるいは歌唱⁶⁾などの過換気 hyperventilation maneuvers で誘発されるものなどがあつた。

3. 不随意運動の持続時間

これらの不随意運動は通常一過性で, 持続的

に出現することはない。その持続時間は、数秒から数ヶ月までまちまちであった。

D. 結語

本検討から、“けいれん”として一括されてきた本疾患の不随意運動には、choreaをはじめ数種類の表現型があり、その誘因、持続時間は異なっている。短い持続時間の不随意運動は、TIAの亜型である“limb shaking”として捉えることができる。今後、その機序や影響を及ぼす因子、治療方法に関して検討する必要がある。

E. 文献

- 1) 山口啓二, 野川 茂, 福内靖男: Willis 動脈輪閉塞症 (もやもや病) の全国調査. 神経内科, 54: 319-327, 2001.
- 2) 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 ウィル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, 伊澤良兼, 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一. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィルス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成 20-22 年度総合研究報告書 2011 (in press).
- 4) Pavlakis SG, Schneider S, Black K et al: Steroid-responsive chorea in moyamoya disease. *Mov Disord* 6: 347-349, 1991.
- 5) Watanabe K, Negoro T, Maehara M et al: Moyamoya disease presenting with chorea. *Pediatr Neurol* 6: 40-42, 1990.
- 6) Han SH, Kim YG, Cha SH et al: Moyamoya disease presenting with singing induced chorea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 833-834, 2000.
- 7) Hama A, Furune S, Nomura K et al: A case of unilateral moyamoya disease presenting with hemichorea. *脳と発達* 33: 166-171, 2001.
- 8) Hong YH, Ahn TB, Oh CW et al: Hemichorea as an initial manifestation of moyamoya disease: reversible striatal hypoperfusion demonstrated on single photon emission computed tomography. *Mov Disord* 17: 1380-1383, 2002.
- 9) Miura T, Kobayashi M, Sonoo M, et al: An adult case of Moyamoya disease presenting with transient hemichorea. *臨床神経学* 42: 45-47, 2002.
- 10) Zheng W, Wanibuchi M, Onda T, et al: A case of moyamoya disease presenting with chorea. *Childs Nerv Syst* 22: 274-278, 2006.
- 11) Lyoo CH, Oh SH, Joo JY, et al: Hemidystonia and hemichoreoathetosis as an initial manifestation of moyamoya disease. *Arch Neurol* 57:1510-1512, 2000.
- 12) Li JY, Lai PH, Peng NJ: Moyamoya disease presenting with hemichoreoathetosis and hemidystonia. *Mov Disord* 22: 1983-1984, 2007.
- 13) Bakdash T, Cohen AR, Hempel JM, et al: Moyamoya, dystonia during hyperventilation, and antiphospholipid antibodies. *Pediatr Neurol* 26: 157-160, 2002.
- 14) Martin JP: Hemichorea (hemiballismus) without lesions in the corpus Luysii. *Brain* 80: 1-10, 1957.

- 15) Gonzalez-Alegre P, Ammache Z, Davis PH, et al: Moyamoya-induced paroxysmal dyskinesia. *Mov Disord* 18: 1051-1056, 2003.
- 16) Lyoo CH, Kim DJ, Chang H, et al: Moyamoya disease presenting with paroxysmal exercise-induced dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord* 13:446-468, 2007.
- 17) Baquis GD, Pessin MS, Scott, RM: Limb shaking---a carotid TIA. *Stroke* 16:444-448, 1985.
- 18) Kim HY, Chung CS, Lee J et al: Hyperventilation-induced limb shaking TIA in Moyamoya disease. *Neurology* 60: 137-139, 2003.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

抗甲状腺抗体と頭蓋内脳血管病変の関連

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学
田中 真希子、坂口 学、北川 一夫

研究要旨

甲状腺機能異常や抗甲状腺抗体陽性例の脳血管所見の特徴について検討した。脳血管造影検査または脳MRA検査を施行した患者のうち、頭蓋内脳血管閉塞・狭窄を認めた60歳未満の成人で甲状腺機能検査を施行している19例（もやもや病を除く）を対象として、脳血管の狭窄部やもやもや血管の有無と甲状腺機能・抗甲状腺抗体の関連を調べたところ、内頸動脈終末部の血管病変を有する例で抗甲状腺抗体陽性率が高かった。甲状腺機能異常と狭窄部位の明らかな関連はみられなかった。内頸動脈終末部病変に免疫学的機序が関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

甲状腺疾患、特にバセドウ病はもやもや病類似の頭蓋内血管異常を合併することがあるが、その機序は不明である。また、もやもや病では抗甲状腺抗体陽性率が健常群と比べ有意に高いという報告がある。本研究では頭蓋内脳血管狭窄・閉塞例を対象に、甲状腺機能異常や抗甲状腺抗体陽性例の脳血管所見の特徴について明らかにすることを目的とした。

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または脳MRAを施行し、中大脳動脈または頭蓋内内頸動脈に狭窄・閉塞を認めた患者のうち、甲状腺機能検査・抗甲状腺抗体測定をしている患者は35例だった。このうち両側内頸動脈終末部閉塞症例・もやもや病確診例（N=6）は除外した。また、抗甲状腺抗体陽性

率は年齢により差があるため、本研究では29例のうち60歳未満の成人症例19例（28-59歳、中央値48歳、男性8名、女性11名）について検討した。患者背景を表1に示す。

画像評価法：脳血管の評価は、19例中14例は脳血管造影検査（DSA）と脳MRAで、5例は脳MRAのみで評価した。頭蓋内主幹動脈の病変は脳MRAで50%以上の狭窄を有意狭窄とし、狭窄部位を、頭蓋内内頸動脈はC1～C3に分けて評価、中大脳動脈はM1部を起始部、中央部、遠位部に分けて評価した。DSA症例については基底部分のもやもや血管の有無についても評価した。

甲状腺機能評価：全例でTSH、free T3、free T4値を測定し、甲状腺機能亢進（TSH低値、free T3・free T4正常～上昇、または抗甲状腺療法を行っている）、低下（TSH高値、free T3・free T4正常～低下、または甲状腺ホルモン補充療法を行っている）、正常（TSH、free T3、free T4正常）に分けて評価した。また、抗甲状腺抗体は抗サイ