

受賞対象論文

Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I : Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease. J Neurosurg (2013) 119, 961-965.

菱川 朋人

Tomohito Hishikawa

岡山大学病院 脳神経外科

Department of Neurological Surgery, Okayama University Hospital



<プロフィール>

昭和47年生まれ

平成10年3月 岡山大学医学部医学科卒業

平成10年5月 岡山大学医学部附属病院 脳神経外科入局

平成10年11月 岡山済生会総合病院 脳神経外科

平成13年12月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 神経病態外科学 研究生

平成16年5月 国立循環器病センター 脳神経外科

平成20年4月 岡山大学医学部・歯学部附属病院 脳神経外科 医員

平成21年10月 岡山大学病院 脳神経外科 助教

平成26年1月 Barrow Neurological Institute, St. Joseph's Hospital and Medical Center, Division of Neurological Surgery

平成26年2月 岡山大学病院 脳神経外科 助教

現在に至る

研究の背景と経緯

もやもや病の存在が気づかれたのは1960年代であり、本邦に脳血管撮影が普及した頃と時期を同じくする¹⁾。もやもや病の脳血管撮影所見は、極めて特異的であり、しかも両側性であるため従来の内頸動脈形成不全や閉塞、脳動静脈奇形やその他既知の脳血管障害とは明らかに区別でき、多くの先人の脳神経外科医達は新しい疾患概念に入るのではないかと考え始め、注目されるようになった¹⁾。そしてもやもや病の疾患概念は同時期に本邦より世界に向けて発信され、今となつては約50年の歴史を有する疾患となった^{2,3)}。当教室の西本詮名誉教授はもやもや病の疾患概念の確立に大きく貢献され、本邦での第一人者でいらつしたことから、当教室では伝統的に本疾患に対して臨床研究及び基礎研究ともに精力的に取り組んできている。

現在では、もやもや病は「頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられ、もやもや血管（異常血管網）が動脈相においてみられる」と定義され、厚生労働省の特定疾患に指定されている。アジアに多く認められ、本邦は10万人に対して3～10.5人の有病率を有し、発症年齢は5～10歳と30～40歳にピークを認め二峰性分布を示す。発症形態として虚血型と出血型があり、小児例は大半が虚血型で発症し、成

人例は虚血型と出血型が半数ずつである。家族性発症を10～20%に認め、男女比は1：2.5である。

頭蓋内動脈は前方循環と後方循環に大別される。前方循環には内頸動脈、中大脳動脈、前大脳動脈が属し、後方循環には後大脳動脈が属する。診断基準の記載からも分かるようにもやもや病は前方循環障害が診断の主体であり、診断基準に後方循環障害は言及されていない。一方で後方循環障害はもやもや病において虚血重症化に関与するとされており、もやもや病の病態において重要な因子と考えられる⁴⁾。本疾患の二峰性の年齢分布という特徴的な臨床像において、小児例と成人例での後方循環障害の相違を検討することはもやもや病の病態解明に繋がるのが想定される。このような理念の下、我々は研究を開始した。

研究成果の内容

本研究ではもやもや病の小児例と成人例における後方循環障害について比較検討を行った。当科におけるもやもや病連続120例（小児例66例、成人例54例）、240側の内頸動脈、後大脳動脈を対象とした。小児例、成人例において発症形態、脳血管撮影上における前方循環障害と後方循環障害の相関について比較検討を行った。

1. 後方循環障害の発生頻度

後方循環障害の発生頻度は小児例26%, 成人例33%で有意差を認めなかった。

2. 後方循環障害と発症形態

虚血型では, 小児例で後方循環障害を有する例において有意に脳梗塞での発症が多く, 成人例でも同様であった。出血型では小児例, 成人例ともに後方循環障害の関与は認めなかった。

3. 前方循環障害と後方循環障害の相関について

前方循環障害の指標として内頸動脈の重症度を用い, 後方循環障害の指標は後大脳動脈の狭窄・閉塞性変化の有無とした。内頸動脈の重症度は stage 1 : 内頸動脈終末部の軽度狭窄, stage 2 : 内頸動脈高度狭窄ともやもや血管の増生, stage 3 : 内頸動脈閉塞ともやもや血管の増生, stage 4 : 内頸動脈閉塞ともやもや血管の消退の4つに分類した⁵⁾。小児例, 成人例ともに後方循環障害を有する側と同側の内頸動脈の stage は後方循環障害を有さない側と同側の内頸動脈の stage より有意に進行していた。これは後方循環障害の存在は前方循環障害の重症度と有意に相関することを意味する。さらに後方循環障害を有する側と同側の内頸動脈の stage を小児例と成人例で比較すると小児例で有意に低い内頸動脈の stage を示した (図)。これは小児例では成人例と比較してより軽症の前方循環障害で後方循環障害を併発することを意味する。

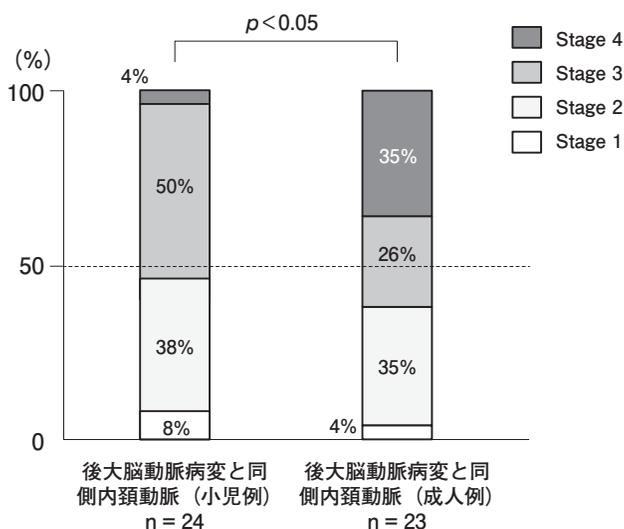


図 後大脳動脈病変と同側内頸動脈 stage の分布 — 小児例と成人例の比較 —

研究成果の意義

もやもや病では前方循環 (内頸動脈) の病期の進行に対して後方循環 (後大脳動脈) は posterior basal moya, posterior pericallosal artery, leptomeningeal anastomosisなどを側副路として機能し, 前方循環の循環代謝を維持する役割を担っている。後方循環障害の出現はこれらの側副路の機能不全を意味し, 虚血重症化即ち脳梗塞を引き起こし予後悪化に繋がる。更に前方循環と後方循環の間に interaction が存在する。換言すれば後方循環障害は独立して発生するのではなく, 前方循環の病期と相関しながら出現する。このことは本研究でも確認された。

もやもや病は小児発症と成人発症の二峰性の発症分布という特徴を有しているが, その病態は明らかにされていない。前方循環における小児例と成人例の比較研究は存在するものの, 前方循環と後方循環の interaction に着目した小児例と成人例の比較研究は本論文が初めてである。後方循環障害の発生頻度やその意義は小児例と成人例でほぼ同様であったが, 唯一の相違は小児例で成人例と比較しより軽症の前方循環障害で後方循環障害を合併することであった。前方循環と後方循環の interaction が小児期から開始され, 一定のスピードで進行すると仮定すると, 成人例の後方循環障害の発生頻度が高くなるはずである。ところが本研究では小児例と成人例の後方循環障害の発生頻度は同じであり, このことは前方循環と後方循環の interaction に異なったパターンが存在することを意味すると思われる。つまり本研究結果は小児発症と成人発症というもやもや病に特異的な現象の病態解明の手掛かりになる可能性を有していると思われる。

今後の展開や展望

最近ではもやもや病に対する遺伝学的手法を用いた研究も盛んに行われている。もやもや病の感受性遺伝子として RNF213 が同定され⁶⁾, RNF213 の c.14576G > A variant のホモ接合体は4歳未満での発症, 脳梗塞発症, 後方循環障害の合併との有意な相関が報告されている⁷⁾。このように遺伝的因子が臨床的重症度や血管構築を規定していることが証明されたことは注目し, 前方循環と後方循環の interaction における小児例と成人例のパターンの相違は遺伝的相違に起因する

可能性が示唆される。これらの遺伝学的なアプローチを組み合わせることで後方循環障害の発生を早期に予測できれば予防的観点からもやもや病に対して非常に有益と思われる。

文 献

- 1) 西本 詮：モヤモヤ病昔話. 脳神経外科 (1993) 21, 95-99.
- 2) Nishimoto A, Takeuchi S : Abnormal cerebrovascular network related to the internal carotid arteries. J Neurosurg (1968) 29, 255-260.
- 3) Suzuki J, Takaku A : Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol (1969) 20, 288-299.
- 4) Yamada I, Murata Y, Umehara I, Suzuki S, Matsushima Y : SPECT and MRI evaluation of the posterior circulation in moyamoya disease. J Nucl Med (1996) 37, 1613-1617.
- 5) Mugikura S, Takahashi S, Higano S, Shirane R, Sakurai Y, Yamada S : Predominant involvement of ipsilateral anterior and posterior circulation in moyamoya disease. Stroke (2002) 33, 1497-1500.
- 6) Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda S, Kikuta K-I, Takagi Y, et al. : Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. PLoS one (2011) 6, e22542.
- 7) Miyatake S, Miyake N, Touho H, Nishimura-Tadaki A, Kondo Y, Okada I, Tsurusaki Y, Doi H, Sakai H, Saitsu H, Shimojima K, Yamamoto T, et al. : Homozygous c.14576G >A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. Neurology (2012) 78, 803-810.

平成27年12月受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7336 FAX：086-227-0191

E-mail：t-hishi@md.okayama-u.ac.jp