

—— 症例報告 ——

片側性けいれんを主訴に来院したもやもや病の幼児例

中 村 洋 心, 佐々木 和 人, 内 田 崇
高 橋 俊 成, 及 川 善 嗣, 鈴 木 力 生
北 村 太 郎, 千 葉 洋 夫, 西 尾 利 之
高 柳 勝, 石 井 清*, 津 田 雅 視*
林 俊 哲**, 大 浦 敏 博

はじめに

もやもや病は両側内頸動脈終末部に進行性の狭窄病変が生じる結果、側副路として脳底部に異常血管網が出現する疾患である。小児および成人における一過性脳虚血発作、脳梗塞、脳出血の原因と考えられているが、小児では一過性脳虚血発作や脳梗塞で発症することが多い。今回片側性けいれんを主訴に来院し、MRI上急性期脳梗塞を認め、MRAでももやもや病と診断された3歳女児例を経験した。片側性けいれんに遭遇した場合はもやもや病も念頭に置き、早期のMRAを含めたMRI検査を施行すべきである。若年者に発生する脳卒中は決して少ないものではなく、その病態や原因は様々である。今回片側性けいれんを主訴に来院し、もやもや病の診断に至った女児を経験したので報告する。

症 例

【症例】 3歳7か月、女児。

【周産歴】 既往歴に特記すべきものなし。血族婚は無く、けいれん性疾患の家族歴も無い。

【現病歴】 突然の啼泣後に左手のふるえが出現し、引き続き左顔面のびくつき、左半身全体の間代性けいれんを認めた。1時間後、近医でジアゼパム坐剤6mgを挿肛されたが、右偏視、左片麻痺が残存した。前医にて頭部CTが撮影され、右

大脳半球全体に低吸収域を認めた為、当院紹介受診となった。

【来院時現症】 身長95.5cm、体重15kg、JCS 2桁、GCS 10 (E3V2M5)、体温36.2°C、血圧116/77 mmHg、心拍158回/分。不穏状態で右方偏視を認めた。右半身は自発運動を認めたが、左上肢に自発運動は認めず、痛み刺激に反応しなかった。

【入院時検査所見】 血液・生化学的所見に特記すべきことなし(表1)。尿糖が陽性であったが、ブドウ糖液の急速補液によるものと考えられた。

【来院後経過】 けいれんが持続していると考え、ミダゾラムを2.5mg静注したが眼球偏位が残存していた。さらにチオペンタールを総量で137.5mg静注したところ眼球は正中に戻った。頭部CT(図1)では右前頭葉皮質下に淡い低吸収域を認めた為、脳梗塞急性期を疑い頭部MRIを施行した。右中大脳動脈皮質枝の支配領域に浮腫期の脳梗塞を示す所見(図2: 実線矢印)と、MRAでは脳底部に多数のもやもや血管(図3)を認めたため、もやもや病と診断した。また、左の頭頂葉には古い脳梗塞とみられる所見もみられた(図2c, d: 点線矢印)。

けいれんの予防目的にフェノバルビタール250mgを静注し、第1病日から第11病日までエダラボン12mg/dayを投与した。第2病日朝起床時には意識レベルの改善を認めた。左上肢の麻痺所見も改善しており、上肢の動きの左右差も認めなかった。第3病日に安静時脳血流SPECT(99mTc-HMPAO)を施行したところ、右前頭葉

仙台市立病院小児科

*同 放射線科

**同 脳外科

表 1. 入院時検査所見

WBC	9,000/ μ l	AST	28 IU/l	血液ガス所見 (静脈)	
RBC	447×10^4 / μ l	ALT	12 IU/l	pH	7.409
Hb	12.9 g/dl	ALP	723 IU/l	PCO ₂	38.4 mmHg
Ht	38.6%	LDH	277 IU/l	HCO ₃ ⁻	24.5 mmol/l
Plt	26.2×10^4 / μ l	γ -GTP	12 IU/l	BE	-0.4 mmol/l
CRP	0.11 mg/dl	TP	7.2 g/dl	Glu	84 mg/dl
		Alb	4.2 g/dl	Lac	0.7 mmol/l
尿 (補液開始後)		BUN	14 mg/dl		
Protein	(-)	Cre	0.18 mg/dl		
Glucose	(3+)	Na	139 mEq/l		
Occult blood	(-)	K	4 mEq/l		
Ketone body	(1+)	Cl	103 mEq/l		
pH	5.0	Ca	9.6 mg/dl		
S.G	1.005	IP	5.1 mg/dl		
		NH ₃	54 μ g/dl		

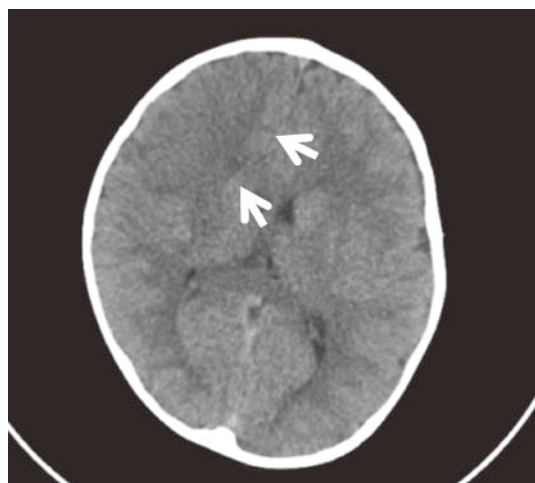


図 1. 発症時頭部 CT (第 1 病日)
右前頭葉皮質下に淡い低吸収域あり (矢印),
浮腫期の脳梗塞が疑われる。

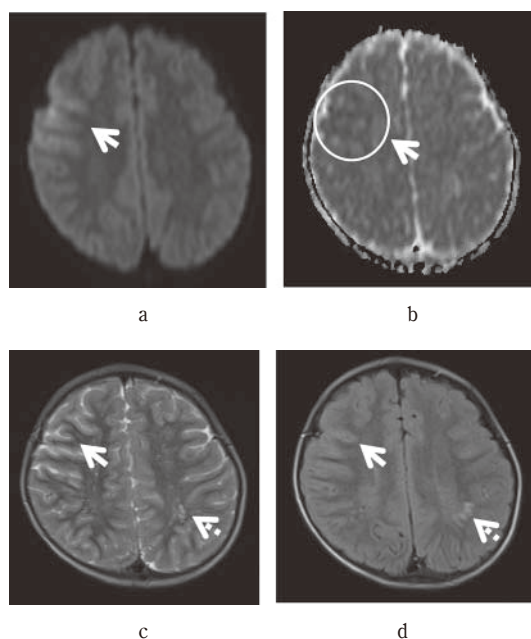


図 2. 発症時頭部 MRI (第 1 病日)
a (拡散強調画像), b (ADCmap): 右前頭葉の中～下前頭回, 中心前回の皮質主体に高信号域と軽度の ADC 低下を認める (実線矢印).
c (T2 強調画像), d (FLAIR): 右前頭葉に軽度の高信号域を認める (実線矢印). また, 左頭頂葉の白質に粒状の高信号域を認める (点線矢印).

に軽度の集積低下を認めた。第 4 病日よりフェノバルビタール 56 mg/day (≒3.7 mg/kg/day) の内服を開始した。第 9 病日に脳波を施行し, ごくわずかな睡眠紡錘波の左右差を認めたが, 明らかなたんかん波, 背景脳波の異常は認めなかった。第 10 病日にアセタゾラミド負荷脳血流 SPECT を施行した。安静時より右前頭葉の集積所見の増加を認めたため, 血行再建術の適応と考えられた。第



図3. 発症時頭部MRA（第1病日）
両側内頸動脈が眼動脈分岐後の視床上部にかけて閉塞。後大脳動脈の迂回槽走行部に狭小化を認める。脳底部に多数のもやもや血管の増生を認める。

26病日に施行した田中・ビネー知能検査では発達の異常は認めなかった（IQ 102）。

第28病日に右側の複合的血管再建術を施行した。その後経過良好であったが、第65病日に右下肢の脱力、その後右上肢に約2分間の間欠性けいれん発作が出現した。頭部CT上は異常を認めなかったが、失語、右片麻痺が持続したため第67病日に頭部MRI施行したところ、左前頭葉中大脳動脈灌流域に拡散強調像で高信号の所見を認めた（図4）。新たに脳虚血が出現したと判断し、第73病日に左側直接及び間接的血管再建術を施行した。その後は大きなけいれん発作は認めなかった。けいれん予防としてフェノバルビタールではコントロールが不十分であったことからゾニサミドへ変更した。以後けいれん発作は認めていない。

考 察

もやもや病とは両側内頸動脈終末部に狭窄を生じ、側副路として脳底部に異常血管網が出現する病態である¹⁻⁵⁾。本邦およびアジアでの報告が多く、有病率は3.2~10.5人/100,000人とされている。男女比は複数の研究においておおむね1:1.8程度で女性に多い。10~15%に家族歴が認められていることから、遺伝子の関与について研究が進められた結果、Kamadaらにより世界で初めてもやもや病の発症に関連する遺伝子 *RNF213*

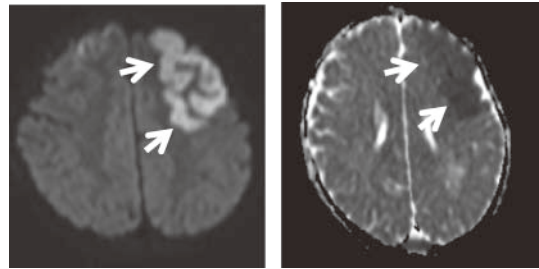


図4. 頭部MRI（第67病日）
a（拡散強調像）：左前頭葉の皮質域に高信号域を認める（矢印）。
b（ADCmap）：左前頭葉に低信号域を認める（矢印）。

が同定された⁶⁾。

厚生労働省特定疾患「もやもや病の病因・病態に関する研究班」により診断基準がまとめられており（表2）⁷⁾、患児は、MRAの所見により診断に至った。発症年齢の分布は5~9歳を中心とする高い山と30歳を中心とする低い山の2相性を呈すると言われている^{5,8)}。患児は3歳という年齢のため早期発症群に入ると考えられる。成人では脳出血で発症する例が半数近くとなるが、小児では脳虚血発作で発症するのが典型的と言われている⁹⁾。臨床的には過換気を契機に意識消失、失語、片麻痺、その他頭痛や不随意運動、けいれんなどの症状が生じる。今回の症例も強い啼泣後にけいれん発作で発症しており、典型例と考えられる。

発症年齢が低いほど脳梗塞例が多く、短期間で再発例も多いとされており、機能予後に大きく関与すると言われている¹⁰⁻¹⁴⁾。また無治療では発症から5年以上でIQの低下があるとの報告がある^{15,16)}。報告例は3歳発症例であり、再発の危険性は高かったと考えられる。

虚血発作で発症したもやもや病の治療では脳血管再建術が標準治療となっており¹⁷⁾、手術施行例では脳梗塞や一過性脳虚血発作の再発リスクは下がるという報告が多数みられる¹⁸⁻²⁵⁾。一方、内科的治療（抗血小板薬内服等）の有用性に対しては科学的根拠がないとされている²⁶⁾。また、患児は複合的脳血管再建術を施行後に脳梗塞の再発が生じているが、小児の術後の再発報告はきわめて

表 2. もやもや病の診断基準 (厚生労働省特定疾患「もやもや病の病因・病態に関する研究班」)

- (1) 診断上、脳血管撮影は必須であり、少なくとも次の所見がある。
- ① 頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。
 - ② その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。
 - ③ これらの所見が両側性にある。
- (2) ただし、磁気共鳴画像 (MRI) と磁気共鳴血管撮影 (MRA) により脳血管撮影における診断基準に照らして、下記のすべての項目を満たしうる場合は通常の脳血管撮影は省いてもよい。「MRI・MRA による画像診断のための指針」を参照のこと。
- ① MRA で頭蓋内内頸動脈終末部、前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。
 - ② MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。
- (注) MRI 上、大脳基底核部に少なくとも一側で 2 つ以上の明らかな flow void を認める場合、異常血管網と判定してよい。
- ③ ① と ② の所見が両側性にある。
- (3) ウィリス動脈輪閉塞症は原因不明の疾患であり、下記の特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外する。
- ① 動脈硬化 ② 自己免疫疾患 ③ 髄膜炎
 - ④ 脳腫瘍 ⑤ ダウン症候群 ⑥ レックリングハウゼン病
 - ⑦ 頭部外傷 ⑧ 頭部放射線照射 ⑨ その他
- (4) 診断の参考となる病理学的所見
- ① 内頸動脈終末部を中心とする動脈の内膜肥厚と、それによる内腔狭窄ないし閉塞が通常両側性に認められる。ときに肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともある。
 - ② 前・中大脳動脈、後大脳動脈などウィリス動脈輪を構成する諸動脈に、しばしば内膜の線維性肥厚、内弾性板の屈曲、中膜の菲薄化を伴う種々の程度の狭窄ないし閉塞が認められる。
 - ③ ウィリス動脈輪を中心として多数の小血管 (穿通枝及び吻合枝) がみられる。
 - ④ しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。

〔診断の判定〕

(1)～(4) に述べられている事項を参考として、下記のごとく分類する。なお脳血管撮影を行わず剖検を行ったものについては、(4) を参考として別途に検討する。

確定例

(1) あるいは (2) のすべての条件及び (3) を満たすもの。ただし、小児では一側に (1) あるいは (2) の ①、② を満たし、他側の内頸動脈終末部付近にも狭窄の所見が明らかにあるものを含む。

疑い例

(1) あるいは (2) 及び (3) のうち、(1) あるいは (2) の ③ の条件のみを満たさないもの。

まれであった^{14,21,27,28)}。本症例において術後脳梗塞が再発した原因としては、中大脳動脈領域の血流改善に伴い、もやもや血管を介した前大脳動脈領域への側副血行路の消褪が挙げられる。また、中大脳動脈や後大脳動脈から前大脳動脈領域への側副血行路の発達の悪い場合は前大脳動脈領域の新たな虚血が生じることがあるとの報告がある²⁹⁾。患児においても、MRA 上、後大脳動脈の末梢の描出が不良 (図 5) であり、側副血行の低下から前方循環不全に至ったと考えられる。前頭葉の虚血により、知能に悪影響がでると言われている³⁰⁾ ことと、前述したように発症後 5 年以上経過した後に知能低下が明らかになるとの報告も



図 5. けいれん再発時 MRA (第 67 病日)
両側後大脳動脈の末梢の描出が初発時 (図 3) と比較して不良 (矢印)。

あるため、現時点では検査上は知能低下、麻痺などの後遺症は認めていないが、今後成長発達をフォローしていく必要がある。

日本人もやもや病患者の約 80~90% において、もやもや病感受性遺伝子 *RNF213* の日本人高頻度変異 (c.14576G>A) を少なくとも一方の対立遺伝子にもつことが明らかになった。さらに、早期に脳梗塞で発症する症例では高頻度変異のホモ接合体が多いことが知られている³¹⁾。患児は 3 歳で脳梗塞を発症したため高頻度変異を認める可能性が高いと考えられたので、c.14576G>A 変異を定量的 PCR 法で検出を試みたが認めなかった。

結 語

小児のけいれんでは熱性けいれんや胃腸炎関連けいれん、てんかんなど鑑別が多岐にわたり、その頻度も様々である。また、診断の遅れが発達などに大きな影響を及ぼす可能性がある。今回は頭部 CT 上わずかな異常所見しか認めなかったが、MRI により診断に至ることができた。けいれんの鑑別にもやもや病の可能性を入れておき、CT 上疑わしい所見を認めた場合は早期の MRA を含めた MRI 施行を考慮すべきである。

謝 辞

患児の c.14576G>A 変異を検索して頂いた東北大学大学院小児病態学分野の呉繁夫教授に深謝します。

文 献

- 1) Nishimoto A et al : Abnormal cerebrovascular network related to the internal carotid arteries. *J Neurosurg* **29** : 255-260, 1968
- 2) Wakai K et al : Epidemiological features of moyamoya disease in Japan : findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg* **99** : S1-5, 1997
- 3) Kuriyama S et al : Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan : findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* **39** : 42-47, 2008
- 4) Baba T et al : Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79** : 900-904, 2008
- 5) Duan L et al : Moyamoya disease in China : its clinical features and outcomes. *Stroke* **43** : 56-60, 2012
- 6) Kamada F et al : A genome-wide association study identifies *RNF213* as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* **56** : 34-40, 2012
- 7) 黒田 敏 他 : もやもや病の診断・治療に関する現状と今後の展望. *脳卒中* **25** : 215-229, 2003
- 8) 大木宏一 他 : 2006 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」平成 18 年度総括・分担研究報告書, pp 19-25, 2006
- 9) 日下康子 他 : モヤモヤ病の疫学 — ウィリス動脈輪閉塞症の原因・病態に関する研究班調査結果報告一. *脳卒中* **24** : 475-479, 2002
- 10) 山口啓二 他 : 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
- 11) Kurokawa T et al : Prognosis of occlusive disease of the circle of Willis (moyamoya disease) in children. *Pediatr Neurol* **1** : 274-277, 1985
- 12) Kim SK et al : Moyamoya disease among young patients : Its aggressive clinical course and the role of active surgical treatment. *Neurosurgery* **54** : 840-846, 2004
- 13) 黒田 敏 他 : 乳幼児もやもや病の臨床像. *脳外* **31** : 1073-1078, 2003
- 14) Karasawa J et al : Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. *J Neurosurg* **77** : 84-89, 1992
- 15) Imaizumi C et al : Serial intelligence test scores in pediatric moyamoya disease. *Neuropediatrics* **30** : 294-299, 1999
- 16) Matsushima Y et al : Long-term intelligence outcome of post-encephalo-duro-arterio-synangiosis childhood moyamoya patients. *Clin Neurol Neurosurg* **99** : S147-150, 1997
- 17) 江面正幸 他 : モヤモヤ病長期追跡例の検討 小児期発症成人移行例について. *小児の脳神経* **18** : 461-465, 1993
- 18) Morimoto M et al : Efficacy of direct revascularization in adult Moyamoya disease : haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien)* **141** : 377-384, 1999
- 19) 宮本 享 他 : もやもや病に対する直接バイパスの長期予後. *脳卒中の外科* **28** : 111-114, 2000

- 20) Choi JU et al : Natural history of moyamoya disease : Comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups. *Clin Neurol Neurosurg* **99** Suppl 2 : S11-18, 1997
- 21) Scott RM et al : Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg* **100** : 142-149, 2004
- 22) 松島善治 他 : 小児もやもや病患者の Wechsler 知能テストによる長期知能予後. *Encephalo-duro-arterio-synangiosis 施行後 10 年以上経過した患者の検討. 小児の脳神経* **21** : 232-238, 1996
- 23) Kawaguchi T et al : Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease. *J Neurosurg* **84** : 468-476, 2006
- 24) Houkin K et al : Cerebral revascularization for moyamoya disease in children. *Neurosurg Clin N Am* **12** : 575-584, 2001
- 25) Kuroda S et al : Regional cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* **11** : 584-590, 1995
- 26) もやもや病 (ウイリス動脈輪閉塞症) 診断・治療ガイドライン. *脳卒中の外科* **37** : 321-337, 2009
- 27) Ishikawa T et al : Effects of surgical revascularization on outcome of patients with moyamoya disease. *Stroke* **28** : 1170-1173, 1997
- 28) Miyamoto S et al : Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus* **5** : 1-4, 1998
- 29) 谷川緑野 他 : もやもや病に対する前大脳動脈, 中大脳動脈領域への直接血行再建とその効果. *脳卒中の外科* **36** : 386-394, 2008
- 30) Kuroda S et al : Determinants of intellectual outcome after surgical revascularization in pediatric moyamoya disease : a multivariate analysis. *Childs Nerv Syst* **20** : 302-308, 2004
- 31) Miyatake S et al : Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* **78** : 803-810, 2012