

氏 名 (本籍) <sup>かき</sup> 笠 <sup>い</sup> 井 <sup>なお</sup> 直 <sup>と</sup> 人

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 7 6 7 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 1 年 2 月 2 6 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 4 年 3 月  
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Moyamoya 病 の 原 因 に 関 す る 研 究 ， 一 脳 血 管 変  
化 に 対 す る 免 疫 学 的 機 序 と 交 感 神 經 の 関 与 一

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 鈴 木 二 郎 教 授 京 極 方 久

教 授 小 暮 久 也

# 論文内容要旨

## はじめに

Moyamoya 病は、1963年鈴木教授らが一疾患単位として報告して以来、20年以上になるが、本疾患の診断、治療上の進歩はめざましいものの、初発病変である carotid fork 部の狭窄性変化の原因については、全く解決されていない。ところで初発病変部の病理所見は、内膜の細胞・線維性肥厚、内弾性板の屈曲蛇行・断裂・重層化、中膜の菲薄化を呈し、免疫反応由来血管炎の陳旧性病変と類似していること、また全身剖検例では全身性血管炎の如く、高率に他臓器動脈に同様の所見が認められること、加えて患者の既往歴に頸部以上の反復する慢性炎症、特に口蓋扁桃炎が多い事実より、慢性炎症を介する免疫学的機序による血管炎の可能性が示唆された。さて、脳底部主幹動脈には carotid fork 部を中心に、上頸神経節（以下 S C G）由来の交感神経終末が密に分布しており、また S C G は口蓋扁桃、頸部リンパ節、頸動脈と近接し、これら諸臓器に多数の神経線維を分枝している。以上より、口蓋扁桃に慢性炎症の感染病巣が存在すれば、細菌または炎症産物が抗原として個体感作し、同時に Reilly 現象（交感神経刺激症候群）により S C G 刺激の結果、その支配下臓器、とりわけ動脈の収縮、拡張に伴って、動脈壁の透過性亢進等を惹き起こすことが十分考えられる。以上の事象を根拠に、以下の動物実験を行い検討した。

## 実験方法

実験動物は、S C G から脳主幹動脈への交感神経分布が確認されているイヌ26頭（うちコントロール2頭）を用い、まだ免疫感作および交感神経刺激のための異種蛋白として、ネコ、ウマ血清または  $\beta$ -溶連菌（ $\beta$ -Str）を用いた。

免疫感作法は、異種血清を complete adjuvant と混合し反復皮下注法にて、 $\beta$ -Str は生菌のまま無菌的に作成した Aleuron Abze $\beta$  腔内反復注入法にて行った。

S C G 刺激法は、イヌの頸部皮下に埋没した組織反応のないとされる silicon reservoir を介し silicon tube を S C G 近傍のリンパ節または S C G に誘導設置し、異種血清の反復注入法、或いは頸部に作成した Aleuron Abze $\beta$  腔内に  $\beta$ -Str 生菌の反復注入法を用いた。

観察方法は、イヌを屠殺後、脳血管を部位別に採取し、連続切片にて光顕的に観察した。

## 結 果

これらの血管病理所見は、内膜の偏心性肥厚、内弾性板の屈曲蛇行・断裂・重層化、壁在血栓形成、中膜筋層の壊死などで、本疾患の初期病変を思わせるものであり、実験群24頭中22頭

(91.7%)に以上のような所見を認めた。

1. 全身感作単独群(3頭): 3頭とも carotid fork 付近に限局した血管の, 内膜から中膜筋層に, 左右差なく変化を認めた。
2. 全身感作および片側頸部リンパ節持続刺激群(3頭): 2頭に carotid fork に限局した血管変化を認めたが, 左右差は明らかではなかった。
3. 全身感作および片側 S C G の持続刺激群(6頭): 血管変化の認められた5頭中3頭で, 刺激側に強い限局性変化を認めた。
4. 全身感作および両側 S C G の持続刺激群(3頭): 全例に限局性変化を認め, 2頭では血管変化の程度も発現部位も, ほぼ左右差は無かった。
5. 片側 S C G 切除犬における全身感作および残存 S C G の持続刺激群(6頭): 全例に carotid fork 付近に限局性変化が認められ, うち4頭では刺激側のみに血管変化の出現をみた。
6. 片側 S C G 切除犬における残存 S C G の溶連菌による持続刺激群(3頭): 2頭で刺激側に強い限局性の血管変化が認められた。

## 考 察

Moyamoya 病の初発病変である carotid fork 部の狭窄性変化の原因解明の一助として, 本疾患の既往歴, 脳動脈病理所見および全身剖検所見などを検討した結果, 免疫学的機序による血管炎が想定されたため, イヌを用いて感作実験を試みたところ, carotid fork を中心に限局性の血管変化が認められた。血管変化は軽度ではあったが, Moyamoya 病における初期像を思わせる病理所見であった。

血管変化が臨床例同様, carotid fork を中心に限局性に発現した理由については, 上頸神経節由来の交感神経刺激が血管変化の発現部位決定に大きく関与しているものと思われた。

即ち, Moyamoya 病の発病は, まず何らかの agent により頸部臓器に炎症が起こり, この agent を抗原として抗体および immune complex が産生され体内をめぐる。それと同時に, agent そのもの, 或いは炎症の場で産生された異種蛋白により, その近傍の交感神経が刺激され, さらに上頸神経節を介し, その支配下の血管, とりわけ神経分布の密なる壁の内膜側に透過性亢進等が生じ, そこから immune complex が侵入し限局性血管変化が発現する。その後は壁在血栓の形成などが加わり, 段階的に内膜が肥厚してゆき, 狭窄そして閉塞へと進行するのではないかと考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

Moyamoya 病における脳血管の初期変化は、両側内頸動脈終末部付近 (carotid fork) を中心とする狭窄性変化であり、その pathogenesis 解明の一助として、本疾患患者の既往歴、脳動脈病理所見および全身剖検所見等から、この変化は免疫学的血管病変と類似した疾患であることが示唆され、以下の実験を行なっている。

雑種犬に対し、異種血清および溶連菌による感作実験を行ない、脳血管変化を観察した。

24頭中22頭 (91.7%) において、carotid fork を中心に限局性の血管変化が認められた。血管変化は軽度であったが、内膜の偏心性肥厚、内弾性板の屈曲蛇行・重層化・中膜筋層壊死が主たる所見であり、内膜および内弾性板の断裂部位の血栓形成も認められ、Moyamoya 病における血管変化の初期像を思わせた。病変の座は内膜および中膜で、外膜には全く変化は認められなかったことから、この血管変化は血管内腔側から免疫学的機序によって惹起されたものと思われた。血管変化が carotid fork を中心に限局性に発現した理由については、上頸神経節由来の交感神経刺激が血管変化の発現部位決定に大きく関与しているという実験結果を得た。以上の結果より Moyamoya 病の発病は、まず何らかの agent により頸部臓器に炎症が起こり、この agent を抗原として抗体および immune complex が産生され体内をめぐる。それと同時に頸部の交感神経が刺激され、逆行性に上頸神経節を介しその支配下の脳動脈、とりわけ神経分布の密なる部分の内膜側に透過性亢進が生じ、そこから immune complex が浸入し血管変化が発現する。その後は壁に血栓の形成などが加わり、段階的に内膜が肥厚してゆき、狭窄そして閉塞へと進行することにより、Moyamoya 病の病像が形成されてゆくものと考えている。

本論文は、これまで解決の糸口さえもつかめていなかった本疾患の原因究明に、ひとつの手掛りを与える独自性を有し、本学学位の授与に値するものと考ええる。