

20	Fujimura M, Kaneta T, Tominaga T	Efficacy of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis with routine postoperative cerebral blood flow measurement during the acute stage in childhood moyamoya disease	Childs Nerv Syst	Jul;24(7):827-832, 2008
宮本享				
21	高橋 淳, 池田智明, 飯原弘二, 宮本 享	もやもや病罹患女性の妊娠・分娩に関する、全国産科施設および患者女性へのアンケート調査	脳神経外科ジャーナル	18, 2009 (in press)
鈴木則宏・野川茂				
22	野川 茂	もやもや病 (Willis動脈輪閉塞症) もやもや病 (Willis動脈輪閉塞症). 必携 脳卒中ハンドブック	田中耕太郎, 高嶋修太郎・編. 診断と治療社, 東京	2008, p.p. 123-127.
23	野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏	もやもや病患者における頭痛—日本頭痛学会会員へのアンケート調査	日本頭痛学会誌	35(2): 102, 2008.
小泉昭夫				
24	Hashikata H, Liu W, Mineharu Y, Inoue K, Takenaka K, Ikeda H, Houkin K, Kuroda S, Kikuchi K, Kimura M, Taki T, Sonobe M, Ban S, Nogaki H, Handa A, Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A	[Current knowledge on the genetic factors involved in moyamoya disease]	Brain Nerve	Nov;60(11):1261-1269, 2008. Review
25	Mineharu Y, Liu W, Inoue K, Matsuura N, Inoue S, Takenaka K, Ikeda H, Houkin K, Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Hashimoto N, Koizumi A	Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3.	Neurology	Jun 10;70(24 Pt 2):2357-2363, 2008
北川一夫				
26	Kato H, Shimosegawa E, Oku N, Kimura Y, Kajimoto K, Tanaka M, Hori M, Kitagawa K, Hatazawa J	Cerebral hemodynamics and oxygen metabolism in patients with moyamoya syndrome associated with atherosclerotic steno-occlusive arterial lesions	Cerebrovasc Dis	26(1):9-15, 2008

永田泉				
27	Suyama K, Yoshida K, Hayashi K, Takahata H, Yonekura M, Nagata I	Coexistence of Chiari 2 malformation and moyamoya syndrome in a 17-year-old girl	Neurol Med Chir (Tokyo)	Jan;49(1):47-49, 2009
28	Suyama K, Yoshida K, Takahata H, Toda K, Baba H, Ishikawa Y, Hirose M, Nagata I	Pediatric moyamoya disease presenting with intracerebral hemorrhage--report of three cases and review of the literature.	Clin Neurol Neurosurg	Mar;110(3):270-275, 2008
29	Hiu T, Nakagawa S, Hayashi K, Kitagawa N, Niwa M	tPA enhances the hypoxial reoxygenation-induced impairment of the BBB in a primary culture of rat brain endothelial cell	Cell Mol Neurobiol	28, 1139-1146, 2008
30	林健太郎, 氏福健太, 日宇 健, 北川直毅, 陶山一彦, 永田 泉	「周術期脳卒中の傾向と対策」	No Shinkei Geka	36:409-416 2008
黒田敏				
31	Kuroda S, Houkin K	Moyamoya disease: current concepts and future perspectives	Lancet Neurol	Nov;7(11):1056-1066, 2008. Review.
32	Osanai T, Kuroda S, Nakayama N, Yamauchi T, Houkin K, Iwasaki Y	Moyamoya disease presenting with subarachnoid hemorrhage localized over the frontal cortex: case report	Surg Neurol	Feb;69(2):197-200, 2008
33	Kuroda S, Maruichi K, Nakayama N, Iwasaki Y	The incidence and longitudinal course of silent microbleeds in patients with moyamoya disease	Int J Stroke	3 (suppl): 114, 2008
菊田健一郎				
34	Kikuta K, Takagi Y, Fushimi Y, Ishizu K, Okada T, Hanakawa T, Miki Y, Fukuyama H, Nozaki K, Hashimoto N	"Target bypass": a method for preoperative targeting of a recipient artery in superficial temporal artery-to-middle cerebral artery anastomoses	Neurosurgery	Jun;62(6 Suppl 3):1434-1441, 2008

35	Mori N, Miki Y, Kikuta K, Fushimi Y, Okada T, Urayama S, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K	Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility-weighted imaging versus T2*-weighted imaging at 3 Tesla	Invest Radiol	Aug;43(8):574-579, 2008
36	Kikuta K	Experiences using 3-tesla magnetic resonance imaging in the treatment of Moyamoya disease	Acta Neurochir Suppl	103:123-126, 2008
36	Mori N, Miki Y, Fushimi Y, Kikuta K, Urayama S, Okada T, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K	Cerebral infarction associated with moyamoya disease: histogram-based quantitative analysis of diffusion tensor imaging -- a preliminary study	Magn Reson Imaging	Jul;26(6):835-840, 2008
37	Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N	The presence of multiple microbleeds as a predictor of subsequent cerebral hemorrhage in patients with moyamoya disease.	Neurosurgery.	Jan;62(1):104-11, 2008

もやもや病診断治療ガイドラインにおけるエビデンスレベルならびに推奨グレードの分類

表1 エビデンスレベルに関する本ガイドラインにおける分類

エビデンスレベル	内容
Ia	RCTのメタアナリシス (RCTの結果がほぼ一緒)
Ib	RCT
IIa	良くデザインされた比較研究 (非ランダム化)
IIb	良くデザインされた準実験的研究
III	良くデザインされた非実験的記述研究 (比較・相関・症例研究)
IV	専門家の報告・意見・経験

本分類は日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン 2004」が採用した分類に準じている

表2 推奨グレードに関する本ガイドラインにおける分類

推奨グレード	内容
A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C1	行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠がない
C2	科学的根拠がないので、勧められない
D	行わないよう勧められる

# もやもや病診断治療ガイドライン

## 第一章 疾患概念

### 1. 疾患概念

もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症、cerebrovascular “moyamoya” disease）は1957年に脳血管撮影上の特徴が初めて報告され<sup>1)</sup>、1960年代に疾患としての概念が確立された<sup>2-6)</sup>。その病態は、両側内頸動脈終末部に慢性進行性の狭窄を生じ、側副路として脳底部に異常血管網（脳底部もやもや血管）が形成される（脳血管撮影検査でこれらの血管が立ちのぼる煙のようにもやもやと見えるためこの病気がもやもや病と名づけられた<sup>5)</sup>）。ついには両側内頸動脈の閉塞とともに内頸動脈からの脳底部もやもや血管も消失し、外頸動脈系および椎骨脳底動脈系に脳全体が灌流されるにいたる疾患である<sup>2-7)</sup>。当疾患は厚生労働省の定める難治性疾患克服研究事業、および特定疾患治療研究事業の対象疾患の一つである。現在、もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）に関する調査研究班による診断基準は以下のようになっている<sup>8)</sup>。

### 2. 診断基準<sup>4)</sup>

- (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 ①と②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）の所見が下記のすべての項目を満たしうる場合は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) もやもや病は原因不明の疾患であり、下記の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頭部放射線照射後の脳血管病変、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 前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈などウイリス動脈輪を構成する動脈に、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 ウイ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。

### 3. 診断の判定

2. (1)～(4)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。  
確実例：(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)の③あるいは(2)の③の条件のみを満たさないもの。

### 引用文献

- 1) Takeuchi K, Shimizu K: Hypogenesis of bilateral internal carotid arteries. *No To Shinkei* 9:37-43, 1957
- 2) Kudo T: Occlusion of the internal carotid artery and the type of recovery of cerebral blood circulation. *Clin Neurol* 1:199-200, 1960
- 3) Kudo T: Spontaneous occlusion of the circle of Willis: a disease apparently confined to Japanese. *Neurology* 18:485-496, 1968
- 4) Nishimoto A, Takeuchi T: Abnormal cerebrovascular network related to the internal carotid arteries. *J Neurosurg* 29:255-260, 1968
- 5) Suzuki J, et al.: Cerebrovascular “moyamoya” disease. Disease

showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*,  
**20**: 288-299, 1969

6) 鈴木二郎 他：日本人に多発する脳底部網状異常血管像  
を示す疾患群の検討. *脳神経*, 17: 67-776, 1965

7) Suzuki J, Kodama N.: Cerebrovascular "Moyamoya" disease. 2.  
Collateral routes to forebrain via ethmoid sinus and superior nasal  
meatus. *Angiology*, **2**: 223-236, 1971

8) 厚生省特定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究分科  
会 平成10年度研究報告書：最新の診断，治療の手引き. 1995

## 第二章 疫 学

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）は、本邦をはじめアジアに多発する疾患で、欧米では稀であり本邦における疫学的データは世界的にきわめて貴重である。

本邦での疫学調査は、1970年代前半に工藤<sup>1)</sup>による376例の集計や水川ら<sup>2)</sup>による518例の集計がある。その後1977年からはウイルス動脈輪閉塞症調査研究班が発足し、1983年以降は、班員の所属する全国の医療機関およびその関連施設における症例の登録・追跡調査が毎年行われている。このウイルス動脈輪閉塞症調査研究班のデータベースには、2006年の時点で確診例785例、疑診例60例、類もやもや病62例の計962例が登録されている<sup>3)</sup>。

また班員所属施設のデータベース集計以外に、さらに大規模な全国的疫学調査が1984年、1990年、1994年の3回にわたり行われている。

### 1. 患者数・男女比

若井ら<sup>4)</sup>の1994年度の全国的疫学調査の報告によると、同年でのもやもや病患者数（正確には受療患者数）は約3,900人と推計され、人口10万人当たり3.16人であり、発生率は人口10万人あたり0.35人である。一方、「Willis動脈輪閉塞症の特定疾患（難病）医療受給者証所持者数」でみると1994年では5227人、2005年では10812人と著しく増加しており、現時点で全国調査を再度行えば患者数は1994年のものよりさらに増加していると推測される。これは、もやもや病の疾患概念の普及・浸透によるとともに、1995年に作成された「MRI・MRAによる画像診断のための指針」によりMRA所見のみでも本症が診断可能となった等の理由が考えられる。

男女比については複数の報告<sup>3,4)</sup>でほぼ一定しており、1:1.8-1.9と女性に多い。また患者の10.0%に家族歴を認めると報告されている<sup>4)</sup>。

### 2. 発症年齢

もやもや病の発症年齢については、1994年の全国調査、2006年のデータベース集計においてはほぼ同様の傾向を示しており、10歳未満の大きなビ

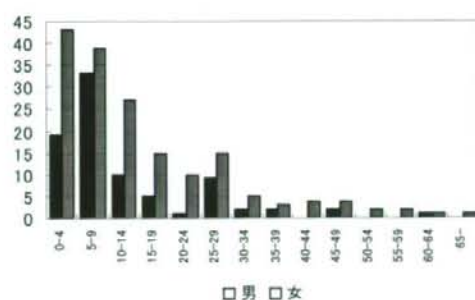


図1 発症年齢<sup>3)</sup>

ークと20歳代後半から30歳代にかけての緩やかなピークの二峰性を呈している（図1）。ただし、最近の報告では成人発症のピークがこれよりも高いものもある<sup>8)</sup>。

### 3. 初回発作の病型別にみた発症年齢

初回発作の病型の詳細については第四章「症状」の項に譲るが、2006年のデータベース集計<sup>3)</sup>によると、初回発作の病型毎にみた発症年齢は、出血発症の症例のみ20歳代後半に1峰性のピークが認められるのに対し、他の初回発作病型では2峰性のピークを認める（図2）。ただし、出血発症のピークについては40~50歳代とする報告もある（第四章 図1）。

### 4. 無症候性もやもや病

近年、無症候性か頭痛などの非特異的な症状のみで発見されるもやもや病が注目されており、昨今のMRIの普及や脳ドック受診者の増加が影響していると考えられる。

Ikedaら<sup>5)</sup>は、健常な脳ドック受診者11,402人（男性7,570人、女性3,832人）に対してMRI・MRAを施行し、本症の有病率は、健常な（無症状の）人口10万人当たり50.7人と推計されている。また、Babaら<sup>8)</sup>の北海道における疫学調査は10万人当たり10.5人と報告している。この有

病率は以前の全国調査よりも高い数値を示しており、動脈硬化症例が含まれている可能性も否定できないが、少なくとも現時点においては無症候性か軽微な症状のみであるために発見されていないもやもや病も相当数潜在していると考えられる。

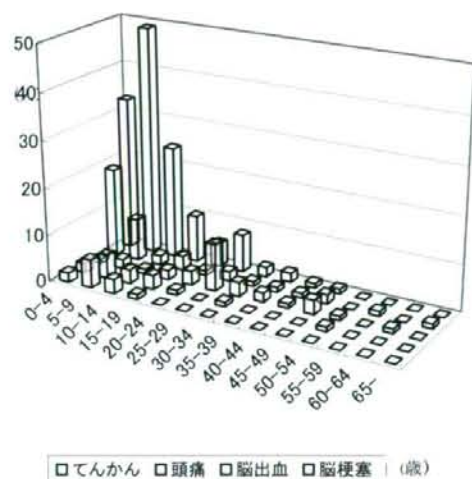


図2 初回発作の病型別に見た発症年齢<sup>9)</sup>

## 5. 世界におけるもやもや病の分布

Gotoら<sup>6)</sup>は、1972年から1989年の間に発行された論文を集計し、日本を除く世界中でもやもや病と報告された症例は1,063例であり、そのうちアジアが625例（韓国289例、中国245例）を占め、次いでヨーロッパが201例、南北アメリカが176例と報告している。1990年の全国調査での本邦における患者数は3,000人と報告されており、疾患の認知度の違いがあるとしても、もやもや病は日本を筆頭としてアジアに多い疾患であることが確認された。また興味深い点は、ヨーロッパや南北アメリカで報告されているもやもや病患者の多くは、アジア系やアフリカ系人種であり、

コーカサス人種での本症の報告は少ない。また、Ikezakiら<sup>9)</sup>は1995年の調査で韓国29施設において451例の症例を報告している。

## 引用文献

- 1) 工藤達之: Willis 動脈輪閉塞症の原因. 成人病診療講座, 3巻, 脳卒中 (田崎義昭 編), 金原出版, pp. 253-259, 1975
- 2) 水川典彦 他: 脳底部異常血管網症—総論 統計的観察と問題点—. 医学のあゆみ, 91: 279, 1974
- 3) 大木宏一 他: 2006年度 モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) 調査研究データベース集計, 厚生労働省・ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班 (班長 橋本信夫), 平成18年度報告. p. =
- 4) Wakai K, et al: Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. *Clin Neurol Neurosurg*, 99 Suppl 2: S1-5, 1997
- 5) Ikeda K, et al: Adult moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population. *J Clin Neurosci*, 13: 334-8, 2006
- 6) Goto Y, et al: World distribution of Moyamoya disease. *Neurol Med Chir*, 32: 883-6, 1992
- 7) 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, 20
- 8) Baba T, Houkin K, Kuroda S. Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec 12
- 9) Ikezaki K, Han DH, Kawano T, Kinukawa N, Fukui M. A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2513-7

### 第三章 病態・病因

#### 1. 病態病理

剖検例での主たる所見は、内頸動脈終末部における狭窄あるいは閉塞である。もやもや血管は、狭窄による脳虚血を補うために発達した側副血行路と考えられ、病初期（鈴木病期分類の第1期）ではもやもや血管はほとんど認められない。中膜での平滑筋細胞の変性と、その結果生じる血管平滑筋細胞死が中膜の菲薄化をもたらす、内膜では、内弾性板の彎曲と多層化、間質への壊死した細胞成分の蓄積、血管平滑筋細胞の増殖による内膜肥厚を引き起こし、血管内腔を狭小化させ、閉塞病変を完成すると考えられる<sup>1)</sup>。

またこれらの内頸動脈終末部位で認められる変化は、全身の動脈でも生じている可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。内頸動脈の閉塞の原因として、血管平滑筋細胞の質的異常が背景にあると考えられており、TGF $\beta$ などの転写因子や、bFGFやHGFなどの成長因子の関与が想定されている<sup>3)</sup>。

遺伝的要因の関与は大きいものの、浸透率は完全ではなく、年齢にも依存することから、遺伝的要因による効果が蓄積し、血管平滑筋細胞の細胞死と増殖を引き起こすものと考えられる<sup>4)</sup>。

#### 2. 家族性もやもや病

もやもや病には、血縁者内に発症者の集積性が認められる家族性もやもや病と、血縁者に認められない孤発性もやもや病が報告されてきた。家族性もやもや病はもやもや病の中で約10%と報告されている<sup>5)</sup>。しかし、近年著しく発展した非侵襲的検査法であるMRA検査により、血縁者に無症状のもやもや病有病者が発見される場合が増加している<sup>6)</sup>。

#### 3. 遺伝的要因

遺伝子座として、家族性もやもや病については、ゲノムワイドの解析では、3p24-p26<sup>7)</sup> および8q23<sup>8)</sup>、染色体レベルでの検索では、6q25(D6S441)<sup>9)</sup>、17q25<sup>10)</sup>が報告されている。

3世代以上にわたり発症者が認められる遺伝的要因の強い家系では、常染色体優性遺伝形式により発症が説明され<sup>5)</sup>、これらの家系では、強い連鎖が17q25.3に認められた<sup>11)</sup>。

家族性もやもや病には現在のところ、複数の遺伝子座に責任遺伝子が存在する可能性が、座

位異質性を示すものと思われる。

片側もやもや病が両側もやもや病に進展する症例<sup>12)</sup>や主幹動脈の狭窄の進展が他側でも観察される症例は従来から知られてきたことから、家族性もやもや病でも、主幹動脈の狭窄、片側もやもや、狭義の両側性もやもや病は同一遺伝的感受性の上に成立する一連の連続した病変である可能性も示唆される<sup>11)</sup>。また、不完全浸透率を示すこと、同一家系内に種々の病期を認めることから、遺伝的要因と加齢や環境要因との相互作用が発症には必要と考えられる。

#### 引用文献

- 1) Oka K *et al.*: Cerebral hemorrhage in moyamoya disease at autopsy. *Virch Arch* 392:247-261, 1981
- 2) Weber C *et al.*: Adult moyamoya disease with peripheral artery involvement. *J Vasc Surg* 34:943-946, 2001
- 3) Takahashi A *et al.*: The cerebrospinal fluid in patients with moyamoya disease (Spontaneous occlusion of the circle of Willis) contains a high level of basic fibroblast growth factor. *Neurosci Lett* 160:214-216, 1993
- 4) Takagi Y *et al.*: Caspase-3-dependent apoptosis in middle cerebral arteries in patients with moyamoya disease. *Neurosurg* 59:894-900, 2006
- 5) Mineharu Y *et al.*: Inheritance pattern of familial moyamoya disease: Autosomal dominant mode and genomic imprinting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1025-1029, 2006
- 6) Kuroda S *et al.*: Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke* 36:2148-2153, 2005
- 7) Ikeda H *et al.*: Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24-p26. *Am J Hum Genet* 64:533-537, 1999
- 8) Sakurai K *et al.*: A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8q23. *J Hum Genet* 49:278-281, 2004
- 9) Inoue TK *et al.*: Linkage analysis of moyamoya disease on chromosome 6. *J Child Neurol* 15:179-182, 2000.
- 10) Yamauchi T *et al.*: Linkage of familial moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) to Chromosome 17q25. *Stroke* 31:930935, 2000
- 11) Mineharu Y *et al.*: Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology*



## 第四章 症 状

### (1) 初回発作の病型

本疾患の発症年齢は小児期より成人期に及ぶが、一般に小児例では脳虚血症状で、成人例では脳虚血症状のほか、頭蓋内出血症状で発症するものが多い。2000年までに登録されたもやもや病調査研究班全国調査の確診例1,127例における虚血型および出血型の発症年齢の分布を図1に示す<sup>1)</sup>。症状および経過は、年齢によって、また初回発作の病型によって異なるが、一過性のもの、固定神経障害を残すものなど、軽重・多岐にわたっている。また、最近のMRIの普及に伴い、無症状のまま偶然発見されるもの<sup>2)</sup>や頭痛のみを訴える症例<sup>3)</sup>も多いことが明らかにされている。

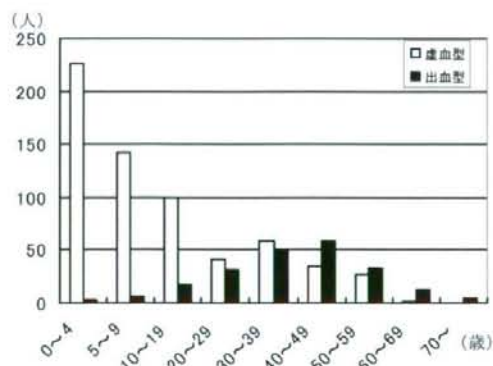


図1. 虚血型および出血型の発症年齢 (n=1127)

もやもや病調査研究班では、1979年度に初回発作を“出血型”、“てんかん型”、“梗塞型”、“一過性脳虚血発作(TIA)型”、“TIA 頻発型”(1カ月に2回以上)、“その他”の6型に分類した。

本研究班では、その後“無症状型”を付け加えたが、2003年度の新しいデータベースよりはさらに“頭痛型”を追加した。2003年より2006年度までに登録された962例の各初回発作の病型の占める割合を表1に示す<sup>4)</sup>。本データは班員の所属する医療機関の症例が中心となっており、北海道における悉皆調査では、無症状型の頻度はさらに高く、成人例の割合は従来報告されてきた割合より多い可能性が指摘されている<sup>5)</sup>。

表1. 初回発作の病型 (n=962)

初発病型	症例数
TIA	353例 (37%)
頻回TIA	63例 (7%)
脳梗塞	165例 (17%)
脳出血	186例 (19%)
頭痛	57例 (6%)
てんかん	29例 (3%)
無症状	32例 (3%)
その他	13例 (1%)
不詳	64例 (7%)

表2. 初発症状 (n=1127)

初発時症状	出血型	虚血型
運動障害	58.6%	79.8%*
意識障害	70.4%*	14.1%
頭痛	64.6%*	18.8%
けいれん	8.5%	8.0%
精神症状	8.7%	2.5%

言語障害	24.5%	20.1%
感覚障害	18.4%	19.3%
不随意運動	3.3%	3.0%
知能障害	5.3%	6.2%
視力障害	2.0%	3.2%
視野障害	3.9%	5.0%

\* 他方より有意に高頻度 ( $p < 0.05$ )

## (2) 各症状の頻度

2000年までに登録された確診例1127例における出血型と虚血型(梗塞型、TIA型、TIA頻発型)毎の各初発症状の出現頻度を表2に示す。いずれも運動障害、意識障害、頭痛、言語障害、感覚障害の頻度が高いが、出血型は虚血型に比し、意識障害、頭痛の出現率が高く、運動障害の出現率が低い ( $p < 0.01$ )<sup>1)</sup>。

## (3) 年齢および病型による症状の特徴

症状は年齢および病型によるが、小児例では、特に激しい運動、啼泣、ハーモニカ演奏、熱いものを食べる時などの過換気後に、大脳の虚血症状で始まるものが多く、脱力発作(四肢麻痺、片麻痺、単麻痺)、感覚障害、意識障害、けいれん、頭痛などが反復発作的に出現する。これらの症状は常に同側に発現する例が多いが、時に病側が左右交代する例もある。また、舞蹈病(chorea)<sup>6)</sup>やlimb shakingなどの不随意運動を呈する例もみられる。このような脳虚血発作は、その後も継続しておきる場合と、停止する場合があるが、脳虚血発作を繰り返す例では脳萎縮を呈し精神機能障害、知能低下を来したり<sup>7)</sup>、脳梗塞による後遺症が残存することがある。本疾患では後大脳動脈は最後まで保たれることが多いが<sup>8)</sup>、一部の症例では後大脳動脈の障害により視力、視野障害を呈することもある<sup>9)</sup>。小児例、特に5歳未満では、成人例の様に出血発作をきたすことは極めてまれである。

一方、成人例、特に25歳以上では、頭蓋内出血(多くは脳室内、クモ膜下腔、あるいは脳内出血)により突然発症することが多く、出血部位に応じて意識障害、頭痛、運動障害、言語障害などを呈する。頭蓋内出血は少量の脳室内出血であることも多く、症状が軽快することもあるが、固定神経症状が残存したり、重篤となり死亡するものもある。また、再出血をきたしやすく、死亡例の約半数は出血例である。

この他、成人例では小児例と同様、脳虚血発作の形で発病することもまれではない。このような例では血管の加齢性変化も加わるため、脳梗塞を生じ恒久的な障害を残すことも多い。

また、前述のように、近年、MRIの普及により、頭痛のみを呈したり、無症状の例も多く診断されるようになった。頭痛の性質は、片頭痛様の拍動痛から緊張型頭痛にみられるような頭重感まで様々であるが、その実態および機序は未だよく把握されていない。

## 引用文献

- 1) 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: 319-27, 2001
- 2) Kuroda S *et al*: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease: results of multicenter survey in Japan. Stroke 38: 1430-5, 2007
- 3) 福内靖男, 他: 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 ―症状としての頭痛の重要性―. 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. 2005, p.p. 9-13
- 4) 大木宏一, 他: 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. 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18年度総括・分担研究報告書. 2007, p.p.19-25
- 5) 馬場雄大, 他: もやもや病申請患者の最近の動向 北海道地域悉皆調査 2002-2006. 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18年度総括・分担研究報告書. 2007, p.p.4-5

6) Lyoo CH *et al*: Hemidystonia and hemichoreoathetosis as an initial manifestation of moyamoya disease. Arch Neurol 57: 1510-2, 2000

7) 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 - 非手術群における知能推移の一基準. 小児の脳神経 21: 224-31, 1996

8) Kudo T: Spontaneous occlusion of circle of Willis.

Neurology 18: 485-96, 1968

9) Miyamoto S *et al*: Study of the posterior circulation in moyamoya disease. Part 2: Visual disturbances and surgical treatment. J Neurosurg 65: 454-60, 1986

## 第五章 類縁疾患

### 1. 類もやもや病について

#### 1) 定義

類もやもや病とは基礎疾患に合併して内頸動脈終末部、前大脳動脈および中大脳動脈の近位部に狭窄または閉塞がみられ、異常血管網を伴うものをいう。片側性の病変であっても基礎疾患があれば、類もやもや病に含める。

日本語名は「類もやもや病」とし、英語名は「quasi-Moyamoya disease」(「Moyamoya syndrome」「akin moyamoya disease」と同義)とする。基礎疾患がない片側性のものはもやもや病疑診例とし、類もやもや病とは区別する。

#### 2) 附記

基礎疾患としては下記のような疾患が報告されている。

動脈硬化、自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、結節性動脈周囲炎、Sjögren 症候群)、髄膜炎、von Recklinghausen 病、脳腫瘍、Down 症候群、頭部外傷、放射線照射、甲状腺機能亢進症、狭頭症、Turner 症候群、Allagille 症候群、Williams 症候群、Noonan 症候群、Marfan 症候群、結節性硬化症、Hirschsprung 病、糖原病 I 型、Prader-Willi 症候群、Wilms 腫瘍、一次性シュウ酸症、鎌状赤血球症、Fanconi 貧血、球状赤血球症、好酸球肉芽腫、2 型プラスミノゲン異常症、レプトスピラ症、ピルビン酸キナーゼ欠損症、プロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、線維筋性過形成症、骨形成不全症、多発性嚢胞腎、経口避妊薬、薬物中毒(コカインなど)

#### 3) エビデンス

類もやもや病はどのような人種にも起こりうる。先天性の基礎疾患に合併するものでは小児に多く、

後天性の基礎疾患に合併するものでは成人に多い<sup>1,2)</sup>。てんかんや頭痛がみられることもあり、無症候性のこともある<sup>1,2)</sup>。精神発達遅滞といった基礎疾患による症状と脳血管障害による症状が混在し、複雑な病態を呈する<sup>1)</sup>。

脳血管撮影所見はもやもや病確診例によく類似したものから動脈硬化性病変のようにかなり異なったものまで幅広く存在する<sup>1,3)</sup>。von Recklinghausen 病に合併した類もやもや病のうち 30% は片側性に病変がみられた<sup>3)</sup>。放射線照射後の類もやもや病では罹患動脈は造影剤にて増強され、もやもや病確診例では造影効果は少なかった<sup>4)</sup>。放射線照射によるものでは外頸動脈よりの側副血行が発達している<sup>3)</sup>。病理所見も基礎疾患によりさまざまである。von Recklinghausen 病に合併した類もやもや病では病変部に炎症細胞浸潤がみられた<sup>5)</sup>。髄膜炎に続発した類もやもや病ではもやもや病確診例に類似していた<sup>6)</sup>。

治療はもやもや病確診例の治療に準ずる。甲状腺機能亢進症などでホルモン異常がみられたり、自己免疫の機序が関係するものではホルモン値の是正や免疫抑制療法の効果がある<sup>6,7)</sup>。von Recklinghausen 病、Down 症候群、放射線照射に続発する類もやもや病には血行再建術(直接、間接)が有効であった<sup>8,9,10)</sup>。類もやもや病に対する血行再建術の出血予防効果については明らかになっていない。類もやもや病においても片側性のものが両側性に進行することがある<sup>11)</sup>。類もやもや病の子後は基礎疾患の影響を受ける<sup>12)</sup>。

### 引用文献

- 1) 井上亨 他: 小児モヤモヤ病類似症例の検討. 脳神経外科, 21: 59-65, 1993
- 2) Rosser TL *et al*: Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. Neurology, 64: 553-555, 2005
- 3) Horn P *et al*: Moyamoya-like vasculopathy (moyamoya

syndrome) in children. *Childs Nerv Syst*, 20: 382-391, 2004

- 4) Aoki S *et al.*: Radiation-induced arteritis: thickened wall with prominent enhancement on cranial MR images report of five cases and comparison with 18 cases of Moyamoya disease. *Radiology*, 223: 683-686, 2002
- 5) Hosoda Y *et al.*: Histopathological studies on spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular moyamoya disease). *Clin Neurol Neurosurg*, 99 Suppl 2: S203-S208, 1997
- 6) Czartoski T *et al.*: Postinfectious vasculopathy with evolution to moyamoya syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76: 256-259, 2005
- 7) Im SH *et al.*: Moyamoya disease associated with Graves disease: Special considerations regarding clinical significance and management. *J Neurosurg*, 102: 1013-1017, 2005
- 8) Ishikawa T *et al.*: Vasoreconstructive surgery for radiation-induced vasculopathy in childhood. *Surg Neurol*, 48: 620-626, 1997
- 9) Jea A *et al.*: Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: Outcome after surgical revascularization. *Pediatrics*, 116: e694-e701, 2005
- 10) Scott RM *et al.*: Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*, 100(2 Suppl Pediatrics): 142-149, 2004
- 11) Kelly ME *et al.*: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis*, 22: 109-115, 2006
- 12) Kestle JR *et al.*: Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma. *J Neurosurg*, 79: 32-35, 1993

## 2. 片側例について

### 1) 定義

もやもや病疑診例 (probable moyamoya disease) は、片側型もやもや病 (unilateral moyamoya disease) と呼ばれ、片側の内頸動脈終末部に狭窄ないし閉塞を来し、その周囲にもやもや血管の形成を伴うものを指す。このような片側性変化は、甲状腺機能亢進症、脳動脈奇形、Down 症候群、Apert 症候群、von Recklinghausen 病、頭部放射線治療後、SLE、Sjögren 症候群など、もやもや病診断除外項目疾患にも合併することがあるため、これらの基礎疾患を有する場合は類もやもや病に分類し、片側型もやもや病には含めない<sup>1)</sup>。また小児例においては反対側内頸動脈終末部に狭窄性病変を認めた場合もやもや病確診例に含め、片側型もやもや病に

は含めない<sup>2)</sup>。

### 2) 疫学

2006 年度に施行された日本の 2,998 施設における一次調査において初再診を含めたもやもや病患者 2,635 名中、片側型もやもや病の頻度は 10.6%であった<sup>3)</sup>。片側型もやもや病患者には従来家族歴を有する報告が散見される<sup>4)</sup>。三世代以上の家族歴を有する 15 家系の解析において 43 名のもやもや病確診例の他に 5 名の片側型もやもや病の合併を認め、同じ常染色体優性遺伝形式である可能性が示唆されている。このため家族歴を有する片側型もやもや病はもやもや病の亜型との見方がある<sup>5)</sup>。他方、家族歴を有せず髄液中 bFGF の上昇を伴わないもやもや病確診例とは病態が区別される片側型もやもや病も存在する<sup>6)</sup>。

### 3) 症状および診断法

片側型もやもや病の症状は基本的に確診例と同じである。脳虚血症状の他<sup>7)</sup>、脳出血<sup>8)</sup>、脳動脈瘤の合併<sup>9)</sup>、不随意運動<sup>10)</sup>などを呈する。確定診断は脳血管撮影で行い、脳虚血症度は脳血流シンチグラフィにより行われる<sup>11)</sup>。

### 4) 片側型から両側型への移行

片側型から両側型への移行頻度は報告により 10-39%とばらつきがある。10 例の片側型もやもや病を 10 年追跡しそのうち、小児例の 1 例(10%)にのみ両側進行が認められ、両側型への移行は稀との報告がある<sup>6)</sup>。しかし小児例においては 6 例中 2 例(33%)に両側型に移行したという報告<sup>12)</sup>や、64 名の片側型もやもや病を 1-7 年追跡した研究において 17 名 (27%) に進行が認められ、10 歳以下の若年発症に 5 年以内の両側移行が多いとの報告がある<sup>13)</sup>。また小児 12 名、成人 5 名の追跡研究においても 20 カ月の観察期間中、小児の 6 名(39%)にのみ両側型への移行が認められた<sup>14)</sup>。

他方、28 例の片側もやもや病を追跡した最近の研究において 7 例(25%)に両側移行が認められ、そのうち 5 名は成人発症であった。両側移行は小児のみならず、成人でも認められる。両側移行の統計学的危険因子は反対側内頸動脈、中大脳動脈、前大脳動脈に equivocal ないし軽度の狭窄性変化があることが指摘されている<sup>15)</sup>。

## 引用文献

- 1) 北川一夫: 「類もやもや病診断の手引き」分担研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事

業 平成 18 年度 総括・分担研究報告書. p.68

- 2) Fukui M *et al.*: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg. Suppl 2*: S238-240, 1997
- 3) 永田泉: 「片側もよもや病の病態・治療」分担研究報告書 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 18 年度 総括・分担研究報告書. P.38
- 4) Kusaka N *et al.*: Adult unilateral moyamoya disease with familial occurrence in two definite cases: a case report and review of the literature. *Neurosurg Rev*, 29: 82-87, 2006
- 5) Mineharu Y *et al.*: Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. *Neurology*, in press, 2007
- 6) Houkin K *et al.*: Is "unilateral" moyamoya disease different from moyamoya disease? *J Neurosurg*, 85: 772-776, 1996
- 7) Nagata S *et al.*: Unilaterally symptomatic moyamoya disease in children: Long-term follow-up of 20 patients. *Neurosurgery*, 59:830-836, 2006
- 8) Cultrera F *et al.*: Hemorrhagic unilateral moyamoya: Report of one case. *Neurologia*, 19: 277-279, 2004
- 9) Kasamo S *et al.*: Unilateral moyamoya disease associated with multiple aneurysms. A case report and review of the literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 24: 30-34, 1984
- 10) Nijdam JR *et al.*: Cerebral haemorrhage associated with unilateral Moyamoya syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, 88: 49-51, 1986
- 11) Honda N *et al.*: Iodine-123 IMP SPECT before and after bypass surgery in a patient with occlusion of left anterior and middle cerebral arteries with basal abnormal telangiectasis (unilateral Moyamoya disease). *Ann Nucl Med*, 1: 43-46, 1987
- 12) Matsushima T *et al.*: Children with unilateral occlusion or stenosis of the ICA associated with surrounding moyamoya vessels - "unilateral" moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)*, 131: 196-202, 1994
- 13) Kawano T *et al.*: Follow-up study of patients with "unilateral" moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 34: 744-747, 1994
- 14) Hirotsune N *et al.*: Long-term follow-up study of patients with unilateral moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 99 Suppl 2: S178-81, 1997
- 15) Kelly ME *et al.*: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis*, 22: 109-115, 2006

## 第六章 診 断

### 1. 脳血管撮影、MRI など

#### 1) 推奨

脳血管撮影は、もやもや病の確定診断に必須である(診断基準 p1)<sup>1)</sup>。

ただし、MRI では、1.5T以上(3.0テスラーではさらに有用)の静磁場強度の機種を用いた TOF (Time of Flight) 法により、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい<sup>1-4)</sup>。

- (1) MRA で頭蓋内内頸動脈終末部、前大脳動脈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。

病期分類も MR で可能な場合があり、検査の安全性を考慮すると、行ってもよい (C1)<sup>1)</sup>。

#### 2) 解説

もやもや病の診断は、

- (1) 頭蓋内内頸動脈終末部、前大脳動脈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。

が基本であり、脳血管撮影は必須であるが、例外的に上記の MR 所見があった場合に、診断基準として認められる (III)。ただし上記の診断基準は、厚生労働省の難病認定を行う際の基準と考えるべきである。外科治療などを前提とした場合には、通常の脳血管撮影をできるだけ行うべきである (III)<sup>1)</sup>。

なお、病期分類に関しては、脳血管撮影所見に基づいた分類がよく知られている (表 1)<sup>5,6)</sup>。

これに対して、MRA 所見に基づいた分類が提案されている (表 2)<sup>7)</sup>。これは、まず MRA 所見を簡単に点数化してその合計点から MRA の stage を決めるものである。この方法による stage 分類は、従来の血管造影の分類によく対応し、高い感度と特異度が認められたという (III)<sup>7)</sup>。

以上の方法で識別された MRA stage の 1 が血管撮影の第 1 期及び第 2 期、stage 2 は第 3 期、stage 3 は第 4 期、stage 4

が第 5 期及び第 6 期に相当し、実用的である (III)<sup>7)</sup>

表 1 病期分類

第 1 期	carotid fork 狭小期
第 2 期	moyamoya 初発期 (脳内主幹動脈が拡張し、もやもや血管がわずかに認められる)
第 3 期	moyamoya 増勢期 (中および前大脳動脈が脱落し、もやもや血管が太くなる)
第 4 期	moyamoya 細微期 (後大脳動脈が脱落し、もやもや血管の 1 本 1 本が細くなる)
第 5 期	moyamoya 縮小期 (内頸動脈系の全脳主幹動脈が消失し、もやもや血管も縮小し、外頸動脈系の側副路が増加してくる)
第 6 期	moyamoya 消失期 (もやもや血管が消失し、外頸動脈および椎骨脳底動脈系よりのみ脳血流が保全される)

表 2 MRA 所見に基づいた分類と点数化

1) 内頸動脈	
正常	0
C1 部の狭窄	1
C1 部の信号の連続性の消失	2
見えない	3
2) 中大脳動脈	
正常	0
M1 部の狭窄	1
M1 部の信号の連続性の消失	2
見えない	3
3) 前大脳動脈	
A2 とその遠位が正常	0
A2 部以下の信号低下	1
A2 部以降が見えない	2
4) 後大脳動脈	
P2 とその遠位が正常	0
P2 以下の信号低下	1
見えない	2
1)~4)の合計点、左右別に計算	
MRA score	MRA stage
0-1	1
2-4	2
5-7	3
8-10	4

なお、手術治療の効果判定、治療による血管撮影の変化の観察には、MRA が有効である (III) <sup>8)</sup>。また、MRI による灌流画像も血流評価に有用・簡便である (III) <sup>9)</sup>。

#### 引用文献

- 1) Fukui M: Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. *Clin Neurol Neurosurg*, Suppl 2: S238-40, 1997
- 2) Houkin K *et al*: Diagnosis of moyamoya disease with magnetic resonance angiography. *Stroke*, 25: 2159-64, 1994
- 3) Yamada I *et al*: Moyamoya disease: Comparison of assessment with MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology*, 196: 211-8, 1995
- 4) Fushimi Y *et al*: Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience. *Radiology*, 239: 232-7, 2006
- 5) Suzuki J *et al*: Cerebrovascular "moyamoya" disease: Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*, 20: 288-99, 1969 Mar.
- 6) Suzuki J *et al*: Cerebrovascular "Moyamoya" disease: 2. Collateral routes to forebrain via ethmoid sinus and superior nasal meatus. *Angiology*, 22: 223-36, 1971 Apr.
- 7) Houkin K *et al*: Novel magnetic resonance angiography stage grading for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis*, 20: 347-54, 2005
- 8) Houkin K *et al*: How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst*, 20: 734-41, 2004
- 9) 藤村幹 他: もやもや病に対する血行再建術後急性期の臨床像と脳循環動態 脳灌流 MRI を用いた検討. *Neurological Surgery*, 34: 801-809, 2006

## 2. 脳血流 SPECT, PET 検査など

### 1) 推奨

SPECT や PET を用いた脳循環動態の評価は虚血発症もやもや病における脳虚血病態の診断、重症度の評価に有用である(B)。

### 2) 解説

#### 1. 検査の臨床的意義

もやもや病の脳循環動態を評価する方法として、脳血流 SPECT や PET が臨床応用されている。脳血流 SPECT を用いた血行力学的脳虚血の重症度評価は、主としてももやもや病に対する脳血行再建術の適応の決定及び治療効果・予後の判定のための診断法として臨床的に意義がある。

## 2. もやもや病の脳循環動態

もやもや病の脳循環動態は、PET によって、血行力学的に引き起こされる脳虚血であることが明らかにされ、小児例でも成人例でも典型的な misery perfusion が認められることが報告されている<sup>1-3)</sup> (III)。この病態は、脳灌流圧 (CPP) の著しい低下に対する脳血管の拡張反応 (脳血液量 (CBV) の上昇、脳循環予備能の低下) によっても脳血流量 (CBF) を維持することが出来ず、脳酸素摂取率 (OEF) の上昇 (脳代謝予備能の低下) によって脳酸素代謝 (CMRO<sub>2</sub>) を維持しようとする一連の代償性反応が惹起される脳虚血病態と理解されている。一方、脳血流 SPECT では、脳血流トレーサー (<sup>123</sup>I-IMP、<sup>99m</sup>Tc-HMPAO、<sup>99m</sup>Tc-ECD) の開発と定量解析法の進歩によって、1990 年代の半ばから、安静時および acetazolamide 負荷時の脳血流量が定量的に測定され、もやもや病においても血行力学的脳虚血の重症度評価が可能となってきた<sup>4)</sup> (III)。アテローム血栓性脳梗塞では、脳血流 SPECT 定量検査によって、安静時脳血流量が正常の 80% 以下、脳循環予備能 [(acetazolamide 負荷脳血流量/安静時脳血流量-1) × 100%] が 10% 以下と測定される血行力学的脳虚血 Stage2 が、PET における misery perfusion に相当するとされ、もやもや病においても同様の指標を用いた重症度判定が有用と考えられるが、両検査の指標を直接的に比較した検討はこれまで行われていない。尚、重度虚血を呈していると思われる小児もやもや病に対する acetazolamide 負荷 SPECT は脳虚血を悪化させうる可能性があることを念頭に慎重に行う。

## 3. 脳循環動態と転帰

脳虚血発作後に PET による misery perfusion や脳血流 SPECT による血行力学的脳虚血 Stage2 が認められる症例において再発率が高いことは、すでにアテローム血栓性脳梗塞では明確にされているが、小児もやもや病でも同様に脳循環予備能の低下が著しい場合に脳虚血発作の再発が高いことが報告されている<sup>5)</sup> (Iib)。また、小児例においては血行再建術後の脳循環予備能の改善が悪い群の転帰は不良で

あり、経過中に神経脱落症状の残存や再発作を来す可能性が高いことが報告されている<sup>6)</sup> (IIa)。

#### 4. 脳循環動態による脳血行再建術の適応基準

一般に、misery perfusion や血行力学的脳虚血 Stage2 に対しては脳灌流圧の改善が期待できる脳血行再建術 (EC-IC Bypass 術) が適応と考えられるが、もやもや病では、小児だけでなく成人でも脳虚血病態が進行するため<sup>7)</sup> (IIa)、脳虚血で発症した症例では、脳血流 SPECT 検査にて脳循環予備能の低下が見られた場合に脳血行再建術が考慮される<sup>4)</sup> (III)。しかしながら、一側性の症候のみを呈する小児例では、無症候側の脳虚血の程度が重度でなければ、虚血症候が出現するまで脳血行再建術を遅延させることも許容されうる<sup>8)</sup> (III)。一方、脳出血発症例では、脳循環予備能の低下が見られなくても、再出血を予防する目的でこれまで脳血行再建術が行われてきたが、そのエビデンスとなる研究はほとんどなく、現在国内において成人脳出血発症例を対象とした JAM trial により脳循環動態を含めた検証が進行中である<sup>9)</sup> (III)。

#### 5. 脳血行再建術後の脳循環動態

脳血行再建術によって長期的に脳循環動態が改善したとする報告はこれまで多数見られるが、術後の転帰が改善したとする報告は限られている<sup>6)</sup> (IIb)。成人もやもや病に対する脳血行再建術の直後に一過性の神経症候の悪化を伴う過灌流現象が見られることがある<sup>10)</sup> (III)。

#### 6. 脳血管造影所見と脳循環動態

脳虚血で発症した成人例の脳血管撮影所見と脳循環動態との検討から、基底核部のもやもや血管が広範に増勢している症例群では、同部のもやもや血管が退縮している症例群に比較して、脳虚血の程度がより重症であり、脳血管撮影上のもやもや血管の発達の程度が、脳虚血の程度を判定する際の指標となることが報告されている<sup>11)</sup> (III)。

#### 7. 脳波上の Re-build-up 現象と脳循環動態

脳虚血で発症した小児もやもや病の脳波検査では、過呼吸負荷後に皮質脳血流量の回復遅延によると考えられる Re-build-up 現象が特徴的に見られるが<sup>12)</sup>、脳血流 SPECT を用いた検討により、Re-build-up 現象が見られる領域では脳循環予備能が著しく低下していること、および脳血行再建術後に Re-build-up 現象が消失した領域では脳循環動態の

明らかな改善が見られることなどが報告されている<sup>13)</sup> (III)。

#### 引用文献

- 1) Ikezaki K *et al.*: Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: A perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg*, 81: 843-50, 1994
- 2) Kuwabara Y *et al.*: Cerebral hemodynamics and metabolism in moyamoya disease - A positron emission tomography study. *Clin Neurol Neurosurg*, 99 Suppl 2: S74-8, 1997
- 3) Morimoto M *et al.*: Efficacy of direct revascularization in adult Moyamoya disease: Haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien)*, 141: 377-84, 1999
- 4) Saito N *et al.*: Assessment of cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study. *Ann Nucl Med*, 18: 323-31 2004
- 5) Tuho H *et al.*: Preoperative and postoperative evaluation of cerebral perfusion and vasodilatory capacity with 99mTc-HMPAO SPECT and acetazolamide in childhood Moyamoya disease. *Stroke*, 27: 282-9, 1996
- 6) So Y *et al.*: Prediction of the clinical outcome of pediatric moyamoya disease with postoperative basal/acetazolamide stress brain perfusion SPECT after revascularization surgery. *Stroke*, 36: 1485-9, 2005
- 7) Kuroda S, *et al.*: Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke*, 36: 2148-53, 2005
- 8) Nagata S *et al.*: Unilaterally symptomatic moyamoya disease in children: long-term follow-up of 20 patients. *Neurosurgery*, 59: 830-6; discussion 6-7, 2006
- 9) Miyamoto S: Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset. The Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44:218-9.
- 10) Fujimura M *et al.*: Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. *Surg Neurol*, 67: 273-82, 2007
- 11) Piao R *et al.*: Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: Comparison of angiographic collateral circulation. *Ann Nucl Med*, 18: 115-21, 2004
- 12) Kodama N *et al.*: Electroencephalographic findings in children with moyamoya disease. *Arch Neurol* 36:16-19, 1979
- 13) Kuroda S *et al.*: Cerebral hemodynamics and "re-build-up" phenomenon on electroencephalogram in children with moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*, 11: 214-9, 1995



## 第七章 治療

### 1. 外科治療

#### 1) 推奨

脳虚血症状を呈するもやもや病に対しては血行再建術が有効である (B)。

#### 2) 解説

##### 1. 手術適応

脳虚血発作を呈するもやもや病に対しては血行再建術を行うことにより、一過性脳虚血発作、脳梗塞のリスク、術後 ADL、長期的高次脳機能予後等の改善が得られることが報告されている<sup>1-8)</sup> (IIb)。SPECTやPETなどにより術前の脳循環代謝を評価し、障害が認められる症例に対しては血行再建術を施行することにより脳循環代謝の改善が報告されている<sup>1,8,9)</sup> (IIb)。

##### 2. 手術手技

もやもや病に対する血行再建術の手技としては浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術 (STA-MCA 吻合術) を代表とする直接血行再建術と encephalo-mylo-synangiosis (EMS), encephalo-arterio-synangiosis (EAS), encephalo-duro-synangiosis (EDS), multiple burr hole surgery などの間接血行再建術が用いられる。直接血行再建術単独、間接血行再建術単独、あるいは両者の組み合わせによる脳循環代謝の改善と、それに伴う虚血発作の改善、脳梗塞のリスクの軽減、術後 ADL の改善、長期的高次脳機能予後の改善が報告されている<sup>1-10)</sup> (IIb)。成人例では間接血行再建術単独による効果は少なく直接血行再建術を含めた術式が有効である<sup>11)</sup>。小児例においては直接血行再建術を含めた術式、間接血行再建術単独の予後改善効果がそれぞれ報告されている<sup>12,13)</sup> (IIb)。

##### 3. 周術期管理

周術期は非手術側も含めた虚血性合併症に留意し血圧維持、normocapnea に保ち十分な水分補給を行う<sup>14)</sup> (III)。血行再建術後急性期の神経症状出現時には脳循環動態の評価による過灌流症候群などの病態把握が有用であるとの報告がある<sup>15)</sup> (III)。

##### 4. 術後評価

血行再建術の効果はPETやSPECTによる術後脳血流・脳循環予備能の改善などの評価が有用である<sup>1,8,9)</sup>。バイパスの発達の評価には、脳血管撮影のみならず MRA が有用であることが知られている<sup>16,17)</sup> (III)。

#### 引用文献

- 1) Morimoto M et al.: Efficacy of direct revascularization in adult Moyamoya disease: Haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien)*, 141: 377-84, 1999
- 2) 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
- 3) 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: S11-8, 1997
- 4) Scott RM et al.: Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*, 100(2 Suppl Pediatrics): 142-9, 2004
- 5) 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
- 6) Kawaguchi T et al.: Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease. *J Neurosurg*, 84: 468-76, 2006
- 7) Houkin K et al.: Cerebral revascularization for moyamoya disease in children. *Neurosurg Clin N Am*, 12: 575-84, 2001
- 8) Kuroda S et al.: Regional cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*, 11: 584-90, 1995
- 9) Ikezaki K et al.: Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: A perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg*, 81: 843-50, 1994
- 10) Kawaguchi T et al.: Multiple burr-hole operation for adult moyamoya disease. *J Neurosurg*, 84: 468-76, 1996
- 11) Mizoi K et al.: Indirect revascularization for moyamoya disease: Is there a beneficial effect for adult patients? *Surg Neurol*, 45: 541-9, 1996
- 12) Matsushima T et al.: Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients - Comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery*, 31: 401-5, 1992
- 13) Ishikawa T et al.: Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke*, 28: 1170-3, 1997

- 14) Iwama T et al.: The relevance of hemodynamic factors to perioperative ischemic complications in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery*, 38: 1120-6, 1996
- 15) Fujimura M et al.: Temporary neurologic deterioration due to cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery - Middle cerebral artery anastomosis in patients with adult-onset moyamoya disease. *Surg Neurol*, 67: 273-82, 2007
- 16) Houkin K et al.: How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst*, 20: 734-41, 2004
- 17) Honda M et al.: Magnetic resonance angiography evaluation of external carotid artery tributaries in moyamoya disease. *Surg Neurol*, 64: 325-30, 2005

## 2. 内科治療

### 1) 推奨

もやもや病の内科的治療として抗血小板薬の服用がすすめられるが、十分な科学的根拠はない (C1)

### 2) 解説

もやもや病の内科的治療は脳卒中急性期、慢性期の再発予防、無症候性もやもや病に大別される。

#### 1. 急性期

脳虚血発症のもやもや病に対しては tPA(アルテプラゼ)静注療法は禁忌である (tPA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針) 日本脳卒中学会) 1)。成人の脳梗塞発症では、アテローム血栓性脳梗塞の治療に準じて脳保護薬エダラボン、抗血栓薬オザグレル、アルガトロバン、アスピリン、ヘパリン等の使用が推奨されているが 2)、エビデンスはないものもやもや病が原因となって発症する脳梗塞に対してもこれら薬剤が有効とされている (III)。脳浮腫、頭蓋内圧亢進をきたすような大梗塞では、グリセロールが有効との報告がある (III)。また発熱に対しては解熱薬、痙攣発作にたいしては抗けいれん薬、血糖の適正な管理、血中酸素飽和度の維持のための酸素吸入、重症症例への抗潰瘍薬の予防投与なども脳梗塞急性期治療一般に対するものとして有効と考えられている (III)。人工呼吸管理が必要な場合は、血中炭酸ガス分圧が 40mmHg を下回らないようにすべきである。血圧管理も他の脳梗塞の治療に準じて、急性期には降圧しないことを原則とすべきと考えられる (III)。

小児において脳梗塞発作で発症したもやもや病の治療に関しては、報告が少ない。もやもや病ではア

スピリン (1.5 mg/kg) による抗血小板療法が有効であるとの報告がある (III)。成人虚血発症例の治療に準じて脳保護薬エダラボン、抗血栓薬オザグレル、アルガトロバンの投与が小児例に対しても考慮される。痙攣発作に対しては抗けいれん薬を使用する。尚、小児例においてはアスピリンが *Reye's syndrome* の危険性を増す可能性があることも念頭においた上で使用を考慮する。

出血発作で発症した成人もやもや病では、脳出血の治療に準じて、収縮期血圧 180mmHg 以上、拡張期血圧 105mmHg 以上または平均血圧 130mmHg 以上を呈する場合は降圧療法が有効と考えられる。使用中の抗血小板薬は中止し、抗凝固療法中であれば抗凝固療法を直ちに中止し、ビタミン K、血液製剤 (新鮮凍結血漿、第 IX 因子複合体) の使用を考慮する (III)。

### 2. 慢性期の再発予防

脳虚血発作で発症したもやもや病では、再発予防を目的として外科治療の適応がまず検討されるべきである。内科的にはアスピリンの内服が推奨されるが、長期アスピリン投与は症状が虚血性から出血性になる可能性があるため注意を要する (III)。MRI T2\* による微小出血出現の定期的な観察が出血発作予防のため有効かどうかは今後の検討課題である 3)。アスピリン不耐性の場合、アスピリンで虚血発作を抑制できない場合は、チエノピリジン系薬剤のクロピドグレルが推奨される。クロピドグレルは小児でもアスピリン同様耐容能、安全性に優れている 4)。しかしアスピリンとクロピドグレルの長期間の併用は出血合併症を起こすリスクが高いと考えられる。特にもやもや病で著明な脳萎縮が存在する場合、脆弱なもやもや血管が豊富に存在する場合は、抗血小板薬の併用は脳出血リスクを高めるとの報告がある (III) 5)。

脳卒中危険因子の管理は、脳卒中一般に準じて行う。高血圧に対しては降圧療法、高脂血症に対しては脂質低下療法、糖尿病に対しては適切な血糖管理、禁煙、肥満者では減量指導などを行う。生活指導面では、もやもや病の症状誘発は過呼吸による場合が多いため、小児例では熱い食事 (麺類、スープなど)、激しい運動、笛など楽器吹奏、風船などを控えるようにする (III)。幼小児では啼泣が症状誘発の機会となるため、啼泣を避けるようにする事が望ましい。

### 3. 無症候性もやもや病の内科的管理

無症候性であってももやもや病と診断された症例

は、経過観察中に虚血性、出血性を問わず脳血管イベントを発生しやすい<sup>7)</sup>。基礎疾患（動脈硬化、血管炎など）を有する類もやもや病と異なり原因不明のもやもや病では血管病変を阻止する有効な手段がないため、無症候性とはいえ将来の脳卒中発症予防のため外科治療を考慮してよい。内科的には慢性期の再発予防に準じて危険因子の管理、生活指導を行う（III）。抗血小板薬の使用は、成人では出血発症が半数近くを占めるため無症候例に対しては使用を考慮しない。

#### 引用文献

- 1) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 tPA（アルテプラゼ）静注療法指針部会メンバー（部会長 山口武典）：tPA（アルテプラゼ）静注療法適正治療指針 2005年10月。脳卒中, 27: 327-354, 2005
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会（編集 篠原幸人、吉本高志、福内靖男、石神重信）：脳卒中治療ガイドライン 2004
- 3) deVeber G: In pursuit of evidence-based treatments for pediatric stroke: The UK and Chest guidelines. *Lancet Neurol*, 4: 432-436, 2005
- 4) 鳥山哲志 他：エダラボン（ラジカット注 30mg）の小児脳梗塞に対する市販後調査結果。小児科臨床, 投稿中
- 5) Kikuta K *et al.*: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2\*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg*, 102: 470-475, 2005
- 6) Soman T *et al.*: The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke*, 37: 1120-1122, 2006
- 7) Kuroda S *et al.*: Radiological findings, clinical course, and outcome in asymptomatic moyamoya disease. Results of multicenter survey in Japan. *Stroke*, 38: 1430-1435, 2007

### 3. 出血発症例に対する治療

#### 1) 推奨

出血型もやもや病において、血行再建術を行うことを考慮しても良いが、十分な科学的根拠はない（C1）。

#### 2) 解説

もやもや病における頭蓋内出血発作は生命予後、機能予後を悪化させる最大の因子である<sup>1)</sup>（III）。出血の原因として、拡張した側副血行路血管（もやもや血管）の血行力学的負荷による破綻や、もやもや血管上に形成される末梢性動脈瘤の破裂などが推測されている。出血型もやもや病における再出血率は7.09%/年という報告がある<sup>2)</sup>（III）。

再出血予防のための治療指針は未確立である。も

やもや病に対する直接血行再建術後の脳血管撮影ではもやもや血管の消退や末梢性動脈瘤の消失が観察されることが報告されており<sup>3,4)</sup>（III）、これら側副血行路血管への血行力学的負荷が軽減している可能性が推測されることから、再出血予防効果が期待できるという仮説がある。直接血行再建術を施行した虚血型もやもや病患者では、その後の長期追跡において非手術例と比較して出血転化が少ないとの報告がある<sup>5)</sup>（III）。

出血型に対して血行再建術を行った群は内科的治療のみの群と比較して有意に再出血発作が少なかったとする報告や<sup>6)</sup>（III）、出血型に対して直接血行再建術を施行することで再出血および虚血発作が有意に減少するとの報告がある<sup>7,8)</sup>（III）。一方、血行再建術の再出血予防効果を否定する報告がある<sup>9-11)</sup>（III）。出血型に対する間接血行再建術は虚血型と比べて効果が劣り、血管新生ならびにもやもや血管の減少が得られないことが多いとの報告がある<sup>12)</sup>（III）。尚、出血発症もやもや病に対する血行再建術は虚血発作も含めた脳血管イベント予防効果が報告されており<sup>7)</sup> 虚血発作を有する出血発症もやもや病に対しては血行再建術が有効と考えられる。

直接血行再建術の再出血予防効果を検証するための randomized controlled trial が、2001年より開始され現在進行中である（Japanese Adult Moyamoya (JAM) Trial）<sup>13)</sup>（I b）。JAM Trial は出血型もやもや病例において、両側大脳半球への直接血行再建術を行う群と、内科的治療のみを行う群とを無作為振り分けにより決定し、その後5年間の経過観察を行う多施設共同研究である。

#### 引用文献

- 1) Han DH *et al.*: A co-operative study: Clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. *Acta Neurochir (Wien)*, 142: 1263-1273, 2000
- 2) Kobayashi E *et al.*: Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg*, 93: 976-980, 2000
- 3) Kuroda S *et al.*: Effects of surgical revascularization on peripheral artery aneurysms in moyamoya disease: Report of three cases. *Neurosurgery*, 49: 463-467, 2001
- 4) Houkin K *et al.*: Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke*, 27: 1342-1346, 1996
- 5) Miyamoto S *et al.*: Long-term outcome after STA-MCA

anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurgery Focus* 5(5): article5, 1998

- 6) 唐澤淳 他: 成人出血性もやもや病における血行再建術. 厚生労働省特定疾患 ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班 平成 12 年度総括・分担研究報告書 p.55-58, 2001
- 7) Kawaguchi S *et al.*: Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg*, 93: 397-401, 2000
- 8) 中川一郎 他: 出血発症もやもや病に対する直接血行再建術の効果および長期的予後について. *脳卒中の外科*, 32: 416-420, 2004
- 9) 鈴木諭 他: 成人モヤモヤ病の外科治療 出血型を中心として. *脳卒中の外科*, 20: 463-467, 1992
- 10) Yoshida Y *et al.*: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: An extensive follow-Up study. *Stroke*, 30: 2272-2276, 1999
- 11) Fujii K *et al.*: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 99 Suppl 2: S194-195, 1997
- 12) Aoki N.: Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the patients presenting with intracranial hemorrhage. *Surg Neurol*, 40: 372-377, 1993
- 13) Miyamoto S.: Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset - The Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 44: 218-219, 2004