

2014/5/13A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

もやもや病

ウィ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 26 年度 研究報告書

平成 27 年 (2015 年) 5 月

主任研究者 **寶 金 清 博**

北海道大学病院 病院長

北海道大学大学院医学研究科 脳神経外科学分野 教授

目次

- I. 主任研究者 研究報告
主任研究者 北海道大学病院長
北海道大学大学院医学研究科脳神経外科 寶金 清博
- II. 分担研究報告
- III. 平成 26 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

北海道大学病院長
北海道大学大学院医学研究科脳神経外科
寶金 清博

まとめ

もやもや病は、日本に難病制度で指定されている難病の中でも、特異な位置を示す。それは、言うまでもなく、本疾患が、他の国と比べて、日本人において、数倍から数十倍以上の発症率を示していることである。当然のことながら、本疾患は、日本において最初の文献的記載がなされ、**moyamoya disease** として、国際的な疾患名が確立している。従来の難病研究班における精力的な努力により、本疾患の特異な疫学（小児、女性に多く、小児では虚血、成人では出血が多い）、外科的治療法（直接バイパス、間接バイパス）、そして、病因に迫る研究成果が発表されてきた。その量・質において、海外の研究を圧倒するものであった。

ただ、病因に迫る遺伝子研究、**proteomics** 研究などに関しては、近年、韓国や米国などの優れた研究が発表されてきた。こうしたグローバルな研究の広がりを踏まえて、本邦においても、病因の本質に迫る研究が必要である。

一方で、本邦における本疾患に対する適正な行政的な政策決定の上からも、本疾患のガイドラインの確立が必要であることは論を待たない。本研究班の前身である橋本班（橋本信夫・国立循環器病センター理事長）は、ガイドラインの確立を行った。それに引き継ぐ形で、本研究班では、新しい難病申請に相応しい申請要件、重症度の評価法を盛り込んだ新しい申請書式を設定した。また、新制度を支える指定医の指導に必要なテキストを作成した。これにより、本疾患の申請・認定が適切に行われることが期待される。

登録制度に関しては、これまでも小さなグループで行われてきたが、遺伝子解析に資するより精度の高い精度設計が必要であり、今後の課題である。政策研究は、AMED の実用化研究と連携する必要がある、新治療薬開発やエビデンスの構築を目指す両輪となるものである。また、国際的な連携が必要であり、疾患概念が一部統一されていない危惧もあり、国際的発信も本研究班の **mission** の一つと認識している。

平成26年度厚生労働省科学研究費補助金(難治性克服研究事業)政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究(もやもや病研究班)に関して

北海道大学 脳神経外科
数又 研

研究要旨

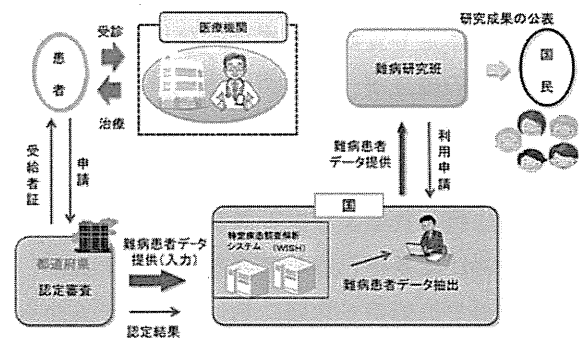
難治性疾患克服研究事業の研究体制は2つの事業に分けられた。つまり、政策研究事業は診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査を目的とし、実用化研究事業は病態解明、遺伝子解析や新規治療薬、医療機器等の開発につながる研究等を目的とする。もやもや病研究班の平成27年度の活動内容を総括し今後の課題点を考察した。

A. 背景

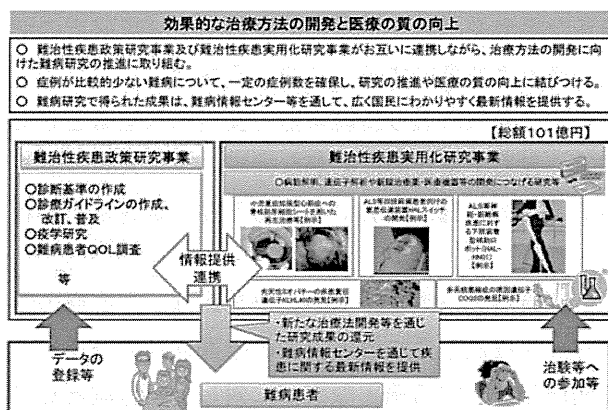
ウイルス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する橋本研究班(研究代表者 橋本信夫)は病態解明と治療方法の確立などに成果を挙げ、平成25年度で3年間の任期を終了した。この事業は、これまで法律に基づかない予算事業(特定疾患治療研究事業)として実施されていた。平成26年5月30日に公示された新たな「難病患者に対する医療等に関する法律」は、法定化によりその費用に消費税の収入を充てることができるようにするなど、公平かつ安定的な制度を確立する事を主眼として、平成27年1月1日から児童福祉法の一部を改正する法律案(小児慢性特定疾病の患児に対する医療費助成の法定化)と同日に施行が開始された。これに伴い、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)による研究事業の目的は、従来のような班員らによる臨床研究に関する意見交換、研究協力の場合から、より医療行政と医療現場の接点、或いは研究機関の連携を促進する役割を担う必要性を生じた。加えて、もやもや病の国際的認知、特に欧米での高い関心は、本邦におけるもやもや病研究や診療が世界をリードしていることを再認識させ、これまで以上に病態解明、

適正な診療を模索するための質の高い臨床研究の継続の必要性を意味する。このような状況において、本組織が将来に渡り持続可能で安定的な組織として継続、発展するために必要な組織の在り方を検討することは本研究班において最も重要な課題と思われた。

政策研究事業もやもや病研究班は、本疾患の効果的な治療法を見つけるための治療研究を推進し、難病患者に対する適正な支援に対して医療側として官への情報提供をする役割を担う。昭和47年から開始された特定疾患治療研究事業の枠組みで、「難病患者認定適正化事業」は申請時必要な臨床個人調査票を昭和53年より導入し、平成13年からは電子入力を開始することで審査業務及び認定作業の省力化を目指した。(図1)



平成25までの難病に関する研究は、難治性疾患克服事業（80億円）として希少性、原因不明、治療法未確立、生活面の長期の支障の4要素を満たす疾患から130疾患が選定され、難治性疾患患者の遺伝子解析等に関しては難病、がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）（20億円）が充てられていた。平成26年度以降の難治性疾患克服研究事業の研究体制は2つの事業に分けられた。つまり、政策研究事業は診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査を目的とし、実用化研究事業は病態解明、遺伝子解析や新規治療薬、医療機器等の開発につながる研究等を目的とする。さらに平成27より、実用化研究事業は独立行政法人日本医療研究開発機構へ移管されることになった。（図2）



B. 目的

本研究班での研究事業は診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査を主な目的としている。

現在、もやもや診断基準の理解や精度にはばらつきがあり適正な認定や登録が必ずしもなされておらず確かな診断法の確立が一層求められている。本疾患の全容解明と治療法の確立を目指し先進的研究を推進するため検査資料、画像情報などの交換が研究施設間で円滑に行われるようなシステムが理想的である。そのためには基礎となる患者登録システムが、現在の行政面での運用を念頭においたシステムから研究へ運用できるような内容へ変えていく必要があ

る。

もやもや病患者に RNF213 の遺伝子多型 c.14576G>A が高率に見られる事を端緒に、客観的な診断基準の作成に遺伝子診断の基準を利用できる可能性が開かれた。無症候性もやもや病 (AMORE)、高次脳機能研究 (COSMO japan)、成人出血発症例に対する血行再建術の出血予防効果の検討 (JAM trial) などの臨床研究の継続は今後も班会議での重要な任務の一つである。高齢化社会を見据え高齢化したもやもや病患者、高齢発症者への適正治療へのエビデンスも必要 (MODEST) である。遺伝子、画像診断マーカーと臨床型との相関を大規模データベースに基づき解析することにより臨床亜型の根本的な病態の相違が明らかにされるはずである。これらの解析により現時点で最も精度の高い診断法や最良の診療マネージメントを明らかにし、高いエビデンスレベルに基づく診療ガイドラインを適宜改訂し難病患者の治療の質の向上に還元することが可能である。さらに、患者による相談に必要な IT 整備、医療従事者が各地域の専門家に相談できるようなシステムなど、情報公開に関する努力も必要と思われる。

C. 方法

1) 新たな難病政策事業に関する制度設計や難病患者登録事業に関して：

金谷泰宏（国立保健医療科学院）先生、厚生労働省 健康局疾病対策課課長補佐 岩佐 景一郎氏を招き講演を依頼した。

2) 臨床個人調査票：

疾患登録における現状の臨床個人調査票は、臨床情報としてあいまいさを含む。難病の持つ根本的性質として確定診断が難しく疾患概念そのものが変遷することが挙げられている。疾患概念の変遷に合わせたデータモデルの対応が調査項目見直しの主なポイントだったが、平成26年度第一回班会議で問題を提起し、メール上の情報交換のやり取りを行い、10月に行われた班会議で承認を得た。

- 3) 重症度基準設定：
重症度基準を設定し臨床個人調査票の項目に、重症度認定に必要な項目を設定した。
- 4) 難病指定医研修テキストの作成：
「難病指定医」は、難病に係る医療に関し専門性を有する医師※であることが指定の要件とされた。これを受けて、指定された学会(日本脳神経外科学会等)の専門医資格を有さない医師に対する一定の基準を満たした研修ならびに研修に使用するテキストの作成が要請された。
※専門学会に所属し専門医を取得している医師、または専門学会、日本医師会(地域医師会)、新・難病医療拠点病院(仮称)等で実施する一定の基準を満たした研修を受講した医師等
- 5) 難病ホームページの拡充
- 6) 実用化研究への端緒：
本政策事業の班員を主な構成メンバーとし、実用化研究事業において病態解明、遺伝子解析や治療薬、新規診断法等の開発につながる研究を目指した。
- 7) 疫学研究、難病患者 QOL 調査：国立保健科学院と連携をとり、臨床個人調査票の集計から旧臨床個人調査票の調査項目で明らかになる最新の疫学情報、患者 QOL の調査を開始した。

D. 研究結果

難病に関する制度設計に関する理解が得られた。現時点(平成27年4月)の臨床個人調査表は修正点を反映していない事、誤りがあるなどの問題はああるものの、大幅に項目を増加させることなく必要な医療情報が把握できる形へ改善が図られた。Barthel index による重症者認定には大きな問題はないと思われるが、高次脳機能障害への配慮が必要であった。今後、現在施行中の臨床研究(COSMO-Japan)などからのエビデンスが集積されればより客観的かつ明確な重症度基準が策定できる可能性がある。難病指定教育用テキストの構成

は、第1章：難病対策や医療費助成について、患者及びその家族に正確に説明することができる。第2章：法律に従い、指定医が行うべき役割を理解する。臨床調査個人票を正確に記載できる。第3章：疾患概要や診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を適切に活用することができる、から成る(別掲)。難病ホームページにより、患者、医師への情報の公開を図るため、(1)一般利用者向け、(2)医療従事者向け、(3)FAQ(よくある質問と答え)など、の構成で内容を整備した。内容に関しては、近日中(平成27年4月現在)に、難病情報センターで公開される予定である(<http://www.nanbyou.or.jp/>)。

平成27年度4月の時点で、「もやもや病診療の質を高めるためのエビデンス構築を目指した包括的研究」の採択が内定した。

臨床個人調査票の集計から旧臨床個人調査票の調査項目で明らかになる最新の疫学情報、患者 QOL の調査を開始した。結果に関しては近日中に明らかになる予定(平成27年度4月時点)である。

E. 考察

診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査という政策研究の主な目的を考えると、現在のエビデンスレベルでの診断基準や診療ガイドラインは本疾患に関しては概ね整備されている。今後2~3年の期間に明らかにされる多施設共同研究の結果を待ち、診療ガイドラインの細部についての追加や修正などが必要と考えられる。疫学研究に関しては、既に最終の全国調査(平成15年)10年以上経過しており、患者分布が実態とかい離している傾向も指摘されている。この点については早期にしかるべき形での全国規模の疫学調査が必要と思われる。

これまで、各都道府県に集積される臨床個人調査票の煩雑な入力作業が全国的調査を阻んできた。新たなシステムでは、指定医が入力することにより患者登録が可能となる見込みであり、

現在の紙媒体での記入は向こう2-3年以内にIT化が図られる見通しである。

一方、現状の主に行行政面での情報収集が主体であった臨床個人調査票の医療情報を病態研究のために使用することは困難だった。希少疾患の患者登録の形態に関しては、現在欧米を中心として議論が盛んに行われている。希少病であるがゆえに患者検体が集まりずらく研究が円滑に行われない状態を、疾患特異性のあるマーカーの開発に成功した主要な研究機関に資料、検体が提供されるようなシステムに構築することが理想的である。また、臨床研究も医療情報の充実したレジストリーによりこれまで以上に容易になる可能性がある。来年度以降の政策研究事業は、実用化研究事業に包括される各基礎、臨床研究との連携を取り病因研究、根本的治療に迫るような実用化研究に必要なレジストリーシステムの構築、継続性などの議論に重点が置かれるべきであると思われる。

患者のQOL調査に関しては、本年度重症度基準の設定を行ったことに対する妥当性を如何に検証するかが一つの課題である。今回の法改正により20歳未満のもやもや病患者は、事実上、小児慢性特定疾患治療研究事業(11疾患群514疾患)で医療費が負担されることになり、それに伴い疾患認定は原則的に小児科医が行い調査票も小児に限定されたものが使用されることになった。元来、小児もやもや病は脳神経外科医が密接に関与しているためシームレスな医療の実践にはさほど問題は生じないと思われる。しかし、発達障害のある患者が成人期に自主的に医療機関を受診できるようないわゆる移行期医療への配慮も政策研究事業の枠組みで開始することが望ましいと考えられる。個人調査票上はシームレスであった情報が20歳を境に別個な医療情報が集積されることになるため、IT化される時点で情報を統合できるかどうかも懸念事項として挙げられている。

F. 結論

政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究(もやもや病研究班)の平成26年度の活動を報告し、平成27年度以降の課題などに関し検討した。

G. 文献

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

別掲 一 疾患概要

1) 概要

a. 定義

原因不明の進行性脳血管閉塞症で、両側内頸動脈終末部に狭窄を生じ、側副路として脳底部などに異常血管網（もやもや血管）が形成される。この変化が進行すると、最終的に両側内頸動脈は閉塞し、基底核部に生じた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より脳全体が灌流される。本症の診断は頭部MR血管撮影やカテーテル脳血管造影の形態学的所見に基づいて行われ、両側の内頸動脈終末部に狭窄ないしは閉塞とその周囲の異常血管網の発達を主な所見とする。類似の血管変化を来す疾患の除外診断が必要である。

b. 疫学

平成 25 年度医療受給者証保持者数は 16,086 人である。これまでに難治性疾患克服事業の一環として本邦における疫学調査が反復的に実施されているが、直近 3 年間のデータによると（最新は 2005 年）、有病率は最近の全国調査の結果では人口 10 万人に対して 3～6 人で、男女比は 1:1.8、家系内発症を 10～12%に認める。

これまでの全国規模の疫学調査によると、10 歳未満の小児期に発症した患者の割合が 47.8%である。2002 年から 2006 年の日本の特定地域に限定した疫学研究データによると、発症時の年齢分布は 10 歳と 40 歳を中心とする二峰性分布を呈し、全体として成人患者、成人期発症患者の割合がより高いと報告されている。MRI などの低侵襲画像診断の普及の影響や、本疾患の発症時年齢分布の変化が示唆される。今後、比較的早期に全国規模での患者人口動態調査が行われる予定である。

c. 病因・病態

病理学的に、内頸動脈終末部の血管内膜の線維細胞性肥厚、弾性繊維の新生による層状構造、内弾性板の屈曲蛇行、重複化及び、中膜の菲薄化を認める。血管外膜には特徴的な変化を認めない。

もやもや病は、遺伝的素因に何らかの環境要因が作用して発症する多因子遺伝形式をとる疾患と考えられている。一方、遺伝的異質性（同じ遺伝子座での異なる変異や、異なる遺伝子座での変異の結果、同一の疾患表現型を生じる）を示す研究結果も多数存在し、家族性もやもや病を対象とした本邦による研究報告によれば、もやもや病に関連する遺伝子座としては 3p24.2~p26, 6q25, 8q23, 17q25 が挙げられる。本邦の家族性もやもや病で 3 世代以上の各世代に罹患者を有するもやもや病確定診断例（両側例と片側例）の大家系を含む家系の研究の結果では、遺伝子座は 17q25.3 にのみ存在し、家族性もやもや病では浸透率の低い常染色体優性遺伝形式をとる単一遺伝子疾患であることが示唆されている。浸透率が低いことから、遺伝子以外の要因（その他の遺伝的要因や環境要因）の関与も示唆された。2011 年には、17 番長腕上（17q25.3）に位置

2. もやもや病

する RNF213 遺伝子が疾患感受性遺伝子であると報告された。また、RNF213 遺伝子上のミスセンス変異 (p.R4810K) をもたらす一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) が、日本以外の韓国・中国のもやもや病患者で高頻度に認められた。本遺伝子多型のホモ接合体では、早期発症・重症化といった臨床的な表現型と強い関連があるとされる。しかし、一般人口でも 2-3% の頻度でこの変異を有する非発症者が存在するなど、この遺伝子多型単独では疾患の発症を説明できない。また、RNF213 遺伝子変異は、動脈硬化性の頭蓋内動脈閉塞性疾患にも高率に見られることから、頭蓋内動脈閉塞性変化に共通した遺伝子多型であることも示唆される。

類似の血管変化を来す疾患に、ダウン症候群、神経線維腫症 1 型、鎌状赤血球症など多数の疾患が報告されている (後述)。これらの合併症を随伴するものはもやもや症候群、あるいは「類もやもや病」などとして区分されてきた。現在の疾患認定上は、動脈硬化に起因すると判断できる例と、放射線照射例を除いたものを、類もやもや病も含めて、広義のもやもや病として総称する。また片側のみ血管変化が見られる例を確定診断例から区別する考え方もあったが、初期病変であることがしばしば見られるため両側例同様、診断基準を満たせばもやもや病とする。

欧米コーカサス人種における、もやもや病患者には、前述した RNF213 変異の出現頻度が低いという特徴がある。また、何らかの合併疾患を有する類もやもや病の比率が高い。本症の発症や異なる臨床型には人種差が関与していることが示唆される。国際疫学研究が有益な情報をもたらす可能性が高く、国際的に統一された疾患概念や診断基準の策定が今後の課題である。

d. 症状

小児、成人例ともに一過性脳虚血症状 (TIA 型) を示す例が多いが、小児では過呼吸で症状が誘発される頻度が高い。成人例には頭蓋内出血を来す例 (出血型) が 30~40% に観察される。これらの他には梗塞型、てんかん型、無症状型、頭痛型などに大きく分類される。MRA での診断機会が増えるにつれて成人例では、めまい、四肢のしびれ、失神発作などの非 TIA 症状や無症候での発見が多くなっている。幼少期に失神、頭痛が高頻度に見られる例などでは、幼少期から血管の変化が生じていた事も示唆されるが、医療機関を受診し初めて画像上診断された時点をもって発症時期と考えるのが実用的である。

特に注意すべき臨床症状は、1)号泣、激しい運動、笛などを吹く、といった過呼吸を誘発する行為のあとに一過性脳虚血発作を生じたか、2)一過性虚血発作(TIA)が頻回に生じているか、3)TIA 症状から神経学的に想定される責任病巣の位置 (運動麻痺の側、単麻痺、対麻痺、運動性失語などから想定される責任大脳皮質局在など) と、画像上の脳虚血病巣の位置が一致しているか等、である。1), 2)は脳循環動態が不全であることを示唆し、特に 2)は予後とも相関する。血行再建術を実施すべき半球側や領域の判断には、3)の虚血領域の局在診断が重要な判断材料となる。また、頻度は少ないが不随意運動なども診断の

3. もやもや病

契機となることがあり、これらが単独の症状として観察された場合は、「その他」の項目に記載する。

脳梗塞合併例では、病変の局在に応じた神経脱落症状を呈する（運動障害、言語障害、感覚障害、視野障害など）。また広範梗塞例、後大脳動脈閉塞を伴う例などで、精神発達遅延、認知機能低下などが見られる。成人例は頭蓋内出血（多くは脳室内出血で、他にくも膜下出血、脳内出血）が、40～50歳代を中心として多く観察される。死亡例の約半数が出血例である。最近は無症候で発見されるもやもや病が増加している（3～16%）。初回発作として7%程度を頭痛が占め、また少なくとも虚血型の20～30%の症例で、頭痛を合併する。特に小児例では朝方に嘔気を伴う強い頭痛を呈し血行再建術後に軽快する例も稀ならず観察されるため、脳循環不全との関連が示唆されている。

e. 治療

急性期・慢性期（安定期）・増悪期の病状に応じて、外科的治療と薬物療法（保存的治療）が考慮される。

急性期管理の段階で、本症の診療経験の多い診療施設への紹介を考慮すべきである。急性期症状が安定した段階で、血行再建術を含めた治療が考慮される。目安は最終虚血発作から2-3週間程度以上経過した時点、及び脳出血の場合は脳浮腫や水頭症などの影響が消失して安定したと判断される段階である。TIAが頻発する例、進行性に脳梗塞病巣が拡大する症例等には、亜急性期の血行再建が考慮される事もあるが、術後脳梗塞等の出現頻度がより高いことが知られている。血行再建術は脳虚血発作防止、脳出血再発率の軽減を目的に行われる。直接血行再建術（直接法）とは浅側頭動脈-中大脳動脈（STA-MCA）吻合術などを指す。側頭筋接着術、硬膜接着術、浅側頭動脈の脳表への接触術や複数の穿頭術が単独に行われることもあり、これらを間接血行再建術（間接法）と呼ぶ。直接法と間接法の両者を併用した複合血行再建術も広く行われている。

薬物療法は、抗血小板剤が投与されることがあり一定の効果があると考えられるが、現在のところ有効性や安全性を担保する高いレベルのエビデンスはない。その他、抗けいれん剤、頭痛用薬、高血圧治療薬などが病状に応じて投与される。

f. 予後

予後不良群は、乳児期発症例、脳梗塞、脳出血合併例などである。

適切な外科的治療が達成され、脳実質病変がないか軽微な患者における社会的予後は良好である。脳虚血のために手術を実施した症例のほとんどで、時間的経過は様々であるが、術後にTIAは消失することが多い。

成人出血例では頭蓋内出血の再発がしばしば見られるが、直接バイパスを含む外科的血行再建術による再出血率の軽減が見込める。ただ、その詳細は、専門的知識を有する脳神経外科医にコンサルトすべきである。脳皮質病変や脳

4. もやもや病

室内出血を既往に持つ例は精神機能低下、知能発達障害をきたすことが多い。一方、成人期に発見された無症候型の自然歴（血管病変の進行及び症候化の頻度）については、不明な点が多い。

2) 診断

① 診断基準

もやもや病の基本病態像は、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などに異常血管網（もやもや血管）が形成される疾患である。診断基準は以下の通りである。

- i. 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を中心とした領域に狭窄または閉塞が見られる。
 - ② もやもや血管（異常血管網）が動脈相においてみられる
- ii. もやもや病は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は除外する。
 - ① 動脈硬化が原因と考えられる内頸動脈閉塞性病変
 - ② 頭部放射線照射の既往

【推奨される画像診断法】

1. もやもや病の確定診断に脳血管造影は必須である。とくに片側性病変や動脈硬化を合併することが疑われる病変の場合には脳血管造影を行うことが必須である。

2. ただし、MRI では、1.5 テスラー以上（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）法による MRA により、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい。

- ① MRA で頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄または閉塞が見られる
- ② MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる

（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 を認める場合や、3 テスラー MR 機器で撮像された T2 強調画像や MRA で脳底部シルビウス槽に通常の中大脳動脈水平部の flow void とは異なる異常血管網を認めた場合は、もやもや血管（異常血管網）と判定してよい。）

【MRI /MRA（magnetic resonance imaging/angiography）による画像診断のための指針】

1. 磁気共鳴画像（MRI）と磁気共鳴血管画像（MRA）により、通常の脳血管撮影における診断基準に照らして、上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。

2. 撮像法及び判定

5. もやもや病

- ① 磁場強度は1.5テスラー以上の機種を用いることが望ましい。
 - ② MRA 撮像法はTOFと規定する。
 - ③ 磁場強度・撮像法・造影剤の使用の有無などの情報は、画像の質を確認するうえで重要である。
 - ④ 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を認める場合や、3テスラーMR機器で撮像されたT2強調画像やMRAで脳底部シルビウス槽に通常の中大脳動脈水平部のflow voidとは異なる異常血管網を認めた場合は、異常血管網と判定してよい。
 - ⑤ 撮像条件により病変の過大・過小評価が起り、疑陽性病変が得られる可能性があることに注意を要する。
3. 成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、MRI・MRAのみでの診断は、小児例を対象とすることが望ましい。

【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。時に肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともあるが、あくまで細胞や線維成分を主体とする内膜肥厚であることに留意する（線維細胞性内膜肥厚）。但しその細胞の由来には諸説（血管平滑筋説や血管内皮前駆細胞説あるいは血管内皮細胞機能的異常説など）あるのが現状である。
2. 前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈など Willis 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. Willis 動脈輪を中心として多数の小血管（穿通枝および吻合枝）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

② 重症度分類

小児例と成人例にわけて考慮する。小児慢性特定疾患医療費助成制度に準じて小児例の定義を 18 歳未満とする。小児例、成人例それぞれについて、以下の基準を満たすものを重症例またはそれに準ずる状態と認定する。

i. 小児例（18 才未満）

小児慢性特定疾患の認定要件に準ずる。小児慢性特定疾患の認定要件とは、以下に挙げる条件を満たすものである。すなわち、運動障害・知的障害・意識障害・自閉傾向・行動障害（自傷行為、多動）・けいれん発作・皮膚所見（疾病に特徴的で、治療を要するもの）・呼吸異常・体温調節異常・温痛覚低下・骨折または脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合をいう。

6. もやもや病

ii. 成人例（18歳以上）

以下①～④のいずれかに該当する者。

- ① Barthel Index(Fig. 1)が 85 点以下
- ② 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、難病指定医の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合
- ③ 手術患者・手術予定患者において、術後 5 年は、症状の有無に関わらず重症患者と考える
- ④ 再発例（画像上の新たな梗塞、出血の出現）

③ 診断の判定（認定基準）

診断基準を参考として、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、上述の【診断の参考となる病理学的所見】を参考として別途に検討する。

- ① 両側例：診断基準 i ①および②の所見が両側性に認められ、かつ
ii. ①および②の条件を満たすもののうち、後述する基礎疾患を有しないもの
- ② 片側例：診断基準 i . ①および②の所見が片側性に認められ、かつ
ii. ①および②の条件を満たすもののうち、後述する基礎疾患を有しないもの
- ③ 類もやもや病：診断基準 i . ①および②の所見が両側性または片側に認められ、かつ ii. ①および②の条件を満たすもののうち、後述する基礎疾患に合併すると認められるもの

【類もやもや病と判断される合併基礎疾患の例示】

類もやもや病に分類すべき合併疾患としては、以下の疾患が報告されている。

自己免疫性疾患（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、シェーグレン症候群）、髄膜炎、神経線維腫症Ⅰ型（フォンレックリングハウゼン病）、脳腫瘍、ダウン症候群、頭部外傷、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、

7.もやもや病

鎌状赤血球症、Fanconi 貧血、球状赤血球症、好酸球肉芽種、2 型プラスミノーゲン異常症、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、経口避妊薬服用、薬物中毒（コカインなど）である。

《新規申請時》

もやもや病の確定診断に、脳血管撮影は必須である。とくに、成人例で片側性病変や動脈硬化を合併することが疑われる病変の場合にはカテーテル脳血管造影を行うことが必須である。成人例では他の疾患に伴う血管病変と紛らわしいことが多いので、MRI・MRA のみでの診断は、小児例を対象とすることが望ましい。これらの診断基準に基づいて、各都道府県から任命された判定委員が、疾患認定と重症度に応じた医療費扶助の対象認定が行われる。初回申請時点で、血管変化が軽微なために認定されなくても、閉塞性変化の進行、病変部の多発化により新たに認定基準を満たし、改めて新規申請するとその時点では認定されるという事象が生じ得る。その際は改めての申請の際に、その旨を記載すべきである。

なお、これまでの診断基準では、もやもや病の除外診断として様々な疾患が合併疾患として挙げられていた。新たな診断基準では、動脈硬化が原因と考えられる場合と、頭部への放射線照射の既往がある場合のみを、もやもや病ではないとして、除外することになっている（すなわち、政策上は、今後は類もやもや病とも判定しないということになる）。

《更新時》

基本的に内頸動脈を中心とする閉塞性変化が改善することはなく、既に認定された患者の継続認定に問題はないが、重症度認定、疾患の安定性に関する継続的な評価は必要である。脳卒中による ADL 低下、閉塞性変化に伴う一過性虚血症状の頻度の変化、頭蓋内出血発症の等が重要な観察項目である。

- ・ 脳血管撮影上の病期判定は、MRI/MRA に基づく判定が優先されて良い。
- ・ 以下の重症度に関わる点に配慮する。
 - ✓ 脳梗塞や TIA 発作を含む虚血性脳卒中症状やエピソードがあった場合
 - ✓ 出血性脳卒中を発症した場合
 - ✓ 前回申請から更新までの間に脳血行再建手術が実施された場合
 - ✓ 上記に該当しなくても、臨床的に一定程度の重症度が持続したか、悪化した場合。臨床的判断には診察に基づく所見の変化の

8. もやもや病

他に、脳循環代謝測定検査を含む客観的画像所見の変化が重視される。

診断のためのフローチャートを Fig.2 に示す。

さらに本症では、手術適応の決定のための脳循環不全の有無、及び通院中の患者における進行性閉塞性病変の有無、社会生活への適応性に関わる高次脳機能障害に対する診断を要する。

✓ 脳循環不全の診断

脳血流評価は PET (^{15}O -gas など酸素代謝 PET)、SPECT(^{123}I -IMP・ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PAO など)などを使用して行われる。脳循環予備能の評価は、手術適応、脳卒中リスク評価、手術側の決定に有効である。PET においては脳血流量(CBF)のほか、脳血液量(CBV)、脳酸素摂取率(OEF)、脳酸素消費量 (CMRO₂)などを指標とする。アセタゾラミド (ダイアモックス®注)を使用した脳循環予備能検査は、これまで SPECT において安静時脳血流測定に加えて脳循環動態を知るための補助診断として使用されてきた。最近、重篤副作用や適応外使用の問題が指摘され、本検査適応の十分な検討、本剤の適応外使用についての十分な説明と文書による同意取得、本検査実施時の留意点が、日本脳卒中学会・日本脳神経学会・日本神経学会・日本核医学会の 4 医学会合同の緊急メッセージとして各学会ホームページに掲示されている。平成 27 年 1 月現在は、もやもや病では、この〈緊急メッセージ〉に従って、安静時脳血流 SPECT 検査単独では手術適応を決定しきれない場合や、先行すべき手術半球側の決定のために必要不可欠と判断される症例においてのみ患者同意のもとに検査が実施されているのが現状と思われる (アセタゾラミド (ダイアモックス注射用) 適正使用に関しては、平成 27 年のしかるべき時点で、関連学会から指針が示される予定であり、これを参考にして、検査適応の十分な検討・ハイリスク症例の除外・同意取得・検査室における監視と救急処置体制の整備・治療実施に配慮すること)。頭部 MRI(Arterial Spin labeling 法など)を使用した脳循環時間などの評価法、Xenon CT などによる脳血流評価法も用いられているが、局所脳血流量測定の定量性において、核医学検査による脳血流測定が優れている。また、核医学による脳血流検査は成人例術後に高頻度に観察される過灌流現象の診断にも極めて有用である。過灌流現象は通常術直後から、1 週間程度見られるが、2 週間程度持続する事もあり、血行再建術後の脳血流が過剰にも不足にもなりうる患者において、術後の継続反復的な脳血流検査は欠かせない。

✓ 頭部主幹動脈狭窄性病変の変化

外来通院中の患者において、中大脳動脈などの閉塞性病変の進行、片側例の両側化、後大脳動脈の狭窄性病変の出現などがしばしば観察される。これらの変化は必ずしも臨床症状を伴わない。従って、症状が安定している患者でも、6 ヶ月程度の間隔で MRI 撮影を行い、病期進行の早期発見と早期対処を行う事には、臨床上予防医学的意義 (疾患の発症予防・重症化予防) があると思われる。

9. もやもや病

る。

✓ 高次脳機能検査

もやもや病は、多発性脳梗塞（皮質、皮質下、深部白質、基底核）による精神発達遅滞、脳血管障害性認知症を呈する事がある。必ずしも脳梗塞の多寡と知能低下の程度とは相関せず、臨床所見と画像上の病変との乖離が大きい場合には高次脳機能検査による客観的評価が必要となる。

明らかな脳病変のない例での前頭葉機能低下を中心とする高次脳機能障害が認められることは知られており、注意力障害、遂行機能障害などが知られている。しかし、現時点で、高次脳機能低下を客観的に証明する画像診断法は本症においては確立されていない。大脳皮質微小構造の評価には、中枢性ベンゾジアゼピンレセプターアゴニストであるフルマゼニル、イオマゼニルが有効であるが、多施設共同研究により今後明らかにされる可能性がある。

3) 治療

<急性期・増悪期>

虚血症状の出現機序として、血行力学的脳虚血が第一に挙げられ、微小脳塞栓の wash out の低下など、血栓塞栓性の機序の関与も考えられる。

a 狭窄性病変の急速な進行・一過性脳虚血発作が頻発する場合の内科的治療

一過性神経脱落症状には、脳虚血を伴わないてんかんに起因する場合もあるため、その鑑別は重要である。症状が脳血流の低下による事が確認できれば、循環補助(hemodynamic augmentation) を検討する。また、もやもや病血行再建術の術後に観察されることが多いとされる、過灌流現象が見られる場合には相反する治療を要するため、脳血流検査で低灌流なのか高灌流なのかを確実に診断する必要がある。

補液は電解質輸液を基本とする。しかし、急速な循環血流量の補充には膠質輸液（デキストラン製剤、ヒドロキシエチルデンプン配合剤）、アルブミン製剤などの追加が有効であることも知られており、病態をコントロールできない場合には脳梗塞進展の防止に有効である可能性もある（但し、平成 27 年 1 月現在、アルブミン製剤の本病態に対する使用は、アルブミン製剤は厚生労働省の【アルブミン製剤の適正使用指針】上、保険収載された使用法と合致しない可能性があるため注意を要する）。心拍出量を増加させるカテコールアミン製剤の併用は脳循環不全の改善に有効な場合がある（但し、平成 27 年 1 月現在、カテコールアミン製剤は、急性循環不全における心収縮力増強を目的とした場合にその使用に関して保険収載されているため、保険収載された使用法と合致

10. もやもや病

しない可能性がある)ので注意を要する)。中心静脈カテーテルは、循環血液量測定面で信頼性に欠けるが、小児例における確実な輸液経路の確保に有効である。

b 血管内治療

本疾患の頭蓋内内頸動脈終末部狭窄に対するマイクロカテーテル血管拡張治療は、海外から散発的な報告が見られるが、後述するように安全で有効性の高い別の治療法が確立している現在は、基本的に禁忌と考えた方がよい。また頸部内頸動脈に見られる内頸動脈狭窄性変化は頭蓋内内頸動脈終末部狭窄・閉塞に続発する二次性血管径狭窄(シャンパンボトルサイン)であり、経皮的頸動脈血管拡張術、ステント留置、頸動脈血栓内膜剥離術の適応はない。脳出血に合併して脳室内、上衣下に微小脳動脈瘤(末梢性脳動脈瘤)が観察されることがあり、散発的に塞栓術を使用した治療が海外を中心に報告されている。Willis動脈輪に発生する脳主幹動脈脳動脈瘤の治療には、脳血管内手術(瘤内コイル塞栓術)が比較的低侵襲で、有効と考えられている。

c 過灌流症候群の治療

過灌流症候群は成人もやもや病の血行再建術後に見られることが多く、失語症の出現、脳出血、けいれんを惹起する可能性があり治療法の確立が期待されている。現在、予防的抗けいれん薬の投与、厳重な血圧管理などが行われている。高血圧を基礎疾患に持つ例では持続的な降圧剤の投与を要する場合もある。フリーラジカル消去による脳保護薬、ミノサイクリンなど、新たな視点での積極的な薬物介入によって病態をコントロールする試みも行われており、今後、治療の選択肢となる可能性がある(但し、平成27年1月現在、フリーラジカル消去薬やミノサイクリンは、保険収載された適応疾患とは異なるため、注意を要する)。

d 脳出血(脳室内出血など全ての非外傷性頭蓋内出血を含む)

抗血小板剤投与例では、投薬を中止し、適正な降圧を図る。脳室内出血においては、水頭症を併発するものに対して脳室ドレナージを行い慢性期に水頭症が解消されない場合は、脳室腹腔シャントや腰椎腹腔シャント術を必要する場合がある。

脳実質内の脳内血腫は、意識障害を来す大きなものについては頭蓋内血腫除去手術の適応がある。

なお、脳虚血および脳出血性急性期の血行再建術については、evidence

11. もやもや病

がなく、効果に関しては不明である。

<症状安定期>

脳虚血発症例、出血発症例、SPECT や PET にて脳循環代謝障害を認める症例が手術適応となる。また、小児の手術適応は、将来の脳虚血や出血予防のために、手術適応は広く考えられており、患者・家族の十分な同意と理解の上で、専門医の総合的な判断によるべきである。

a. 外科的治療

手術手技に関しては、1)浅側頭動脈-中大脳動脈 (STA-MCA) 吻合術を代表とする直接血行再建術 (直接法)、2)血流のある組織を脳表に密着させ血管新生を促す間接血行再建術 (間接法)、3)直接と間接血行再建術を組み合わせた複合血行再建術、の3つに大きく分類される。1)は微細な血管を吻合するのに技術的習熟を要するが、吻合直後より脳血流の改善が得られる。2)は側頭筋接着術 encephalo-myo-synangiosis (EMS)、浅側頭動脈の脳表への接触術 encephalo-arterio-synangiosis (EAS)、硬膜接着術 encephalo-duro-synangiosis (EDS)等を単独またはこれらを組み合わせて行われたり、複数の穿頭術が単独に行われたりする方法である。間接血行再建は手技的に容易だが、直接法と比べると血管新生に時間を要したり、不十分となったりする傾向がある。

出血発症のもやもや病では、直接血行再建術 (複合血行再建術を含む) に再出血予防効果があることが、多施設共同無作為ランダム化比較試験により示された。これは新たなバイパス経路が加わることで脆弱な側副血行路への血行力学的負荷が軽減されることなどが寄与していると考えられている。一方、間接血行再建術に明確な再出血予防効果は示されていない。

b. 内科的治療

直接血行再建、間接血行再建術、いずれの方法によっても良好な血管新生が得られた場合、脳卒中の発症率は低下する。一方、症候性の場合、外科的血行再建が行われない場合の虚血症状の再発は約 60%に達するという報告も見られる。しかしながら、虚血症状が見られていても主幹閉塞性変化が軽度であったり、既に血行再建術が行われたりしているような場合、すなわちその原因が血行力学的要因によらない可能性が高いと判断される場合は、抗血小板薬が使用されることがある。脳卒中ガイドラインでは抗血小板剤の使用は慢性期治療の選択肢の一つとして挙げられているが有効性についてのエビデンスはない。現時点で抗血小板薬の内服は脳出血の発症率を増加させているというエビデンスはないが今後検証が必要である。

12. もやもや病

<慢性期・寛解期>

特に MRI T2star 強調画像での微小出血が存在する場合は、出血リスクが高くなる可能性がある。

成人においては、通常の脳卒中と同様に、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、肥満といった危険因子の管理や生活指導を行う。脳循環不全が見られる特に小児例においては、過呼吸がもやもや病の症状を誘発する場合があります、熱い食事を吹きさます動作、吹奏楽器、幼少児の啼泣などは、可能な限り避けることが望ましい。

<経過中に注意すべき合併症などや、治療薬の副作用>

- i. もやもや病罹患女性の妊娠・分娩：時に頭蓋内出血など重篤な脳卒中が生じることが知られている。高いエビデンスに基づく管理指針はいまだ確立されていないが、産科医と脳神経外科医が緊密に連携できる環境の下での妊娠継続期・分娩・産褥期の綿密な管理を行うことが推奨される。
- ii. 家族性もやもや病に関する臨床遺伝学的見地：後述のように、もやもや病の感受性遺伝子 (RNF213 R4810K) が報告されて以来、もやもや病患者の診断や診療継続に際しては、臨床遺伝学的な観点での対応が必要となる機会がこれまで以上に増える事が予測される。もやもや病は R4810K 以外にもと複数の環境要因の複雑な相互作用によって発症すると考えられるため、浸透率の低さに配慮した上での R4810K のキャリアーへの対応が求められる。このため、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー(日本人類遺伝学会・日本遺伝カウンセリング学会)と連携して、場合によっては臨床遺伝カウンセリングの提供を考慮する(但し平成 27 年 1 月現在、もやもや病は、遺伝カウンセリングを含む遺伝学的検査の対象疾患として保険収載されていない)。
- iii. 慢性期・症状寛解期の抗血小板療法の留意点：漫然とした抗血小板薬の投与は、出血性合併症を引き起こすリスクもあることを考慮する必要がある。特に MRI T2*強調画像での微小出血が存在する場合は、潜在的に出血性脳卒中の発症リスクが高いと考えて対応する必要がある。
- iv. 抗血小板薬以外に使用されることが想定される治療薬使用上の留意点
 - ① 血栓溶解薬(組織プラスミノゲンアクチベーターインヒビター)：本邦で使用可能なアルテプラゼの禁忌項目に該当しないか十分注意する。そうでない場合にも、投与する場合は慎重投与例に該当することに留意する。
 - ② 抗片頭痛薬(トリプタン製剤)：血行再建術を実施されていない患者では、禁忌に該当する可能性がある。
 - ③ 抗てんかん薬：もやもや病もてんかん自体も、慢性疾患であり、それぞれの抗てんかん薬の長期投与に伴う留意点を、定期受診・処方時には常に考慮する。

13. もやもや病

- v. 日常生活上の注意点：成人においては、通常の脳卒中と同様に、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、肥満といった動脈硬化性疾患の危険因子の管理や生活指導を行う。小児もやもや病では発症の契機に、過換気性のイベントがよく知られており、特に脳虚血症状を有する症例では、熱い食事を吹きさます動作、吹奏楽器、幼少児の啼泣などは、可能な限り避けることが望ましい。

4) 鑑別診断

① 疾患の典型的な経過

小児期（10歳未満）に発症するものと、成人期（20歳代後半から30歳代以降）に発症するものに大別され、小児期には虚血性脳卒中症状で発症するものが多く、成人期には虚血性または出血性脳卒中症状で発症するものが多い。ただ、10歳から20歳前後くらいまでの発症も少なくなく、10代後半からは発症病型も混在してくる。

小児もやもや病の自然歴に関するデータは限定的であるが、一過性脳虚血発作が最も多く発生するのは発症後の数年間であり、その後は減少するとされる。発症から確定診断が得られるまでに年数を要した症例では、大脳皮質、皮質下梗塞を合併する頻度が上昇し、知能障害と機能障害を有する傾向がある。乳幼児期発症の症例では脳梗塞の発生が多いため、機能予後が不良となる傾向がある。小児例では多くの例で病期が進行するが、思春期になると進行は緩徐となる。長期的に経過観察すると、片側病変が両側病変に移行したり、当初無症候だった大脳半球側を責任病巣するTIAが65%に出現したりするとの報告がある。保存的治療で成人に移行した場合、ADLが良好な例は少数であるという報告があるが、脳循環不全のほとんど見られない症例における知能予後を含めた自然歴は明らかにはなっていない。小児もやもや病では発症から診断までに5年以上を要した場合、効率に知能低下が見られるが、経過中の脳実質病変の出現が大きく寄与している。

脳血行再建術が安全に遂行された場合、その術式に関わらず、TIAは消失あるいは減少し、脳梗塞の再発率や機能予後は自然歴と比べると良好である。頭痛は脳血行再建術により減少するが、脳循環動態との相関は一定せず、術後にあらたに頭痛が出現したりすることも報告されている。

出血発症した成人型もやもや病では、初回発作によるADL障害が軽微で自立している患者を対象に、直接バイパスを含む脳血行再建術の介入治療効果をRCTが行われ、直接または複合血行再建術の再出血予防効果が高いエビデンスレベルで示された。経過観察中に頭蓋内出血や非手術半球における病期の進行に起因する脳梗塞が生じることがある。症候例・無症候例・両側型・片側型にかかわらず、非手術半球の約20%で病期が進行し、その半数はTIA/脳梗塞あるいは頭蓋内出血を発症しているという報告がある。従って、術後も長期の結果観察が重要と考えられている。