

## 第一章 疾患概念

### 1. 疾患概念

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症、cerebrovascular “moyamoya” disease）は 1957 年に特異な脳血管撮影所見が初めて報告され<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>。その病態においては、両側内頸動脈終末部に慢性進行性の狭窄を生じ、側副血行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。脳血管撮影検査所見において、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>。進行すると、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が脳全体を灌流する<sup>2-7)</sup>。

本疾患は、平成 27 年 1 月 1 日施行の「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づき指定される指定難病の一つである。本邦では現在、もやもや病の診断は以下に示す診断基準に基づいて、国が認定する難病指定医が診断し、疾患認定する。その上で、疾患認定と重症度分類を参考に、各都道府県に属する審査委員会の判断に基づき、医療費扶助の対象認定が行われている。

### 2. 診断基準<sup>8-14)</sup>

上記のように、もやもや病は、疾患概念が、画像診断から確立された経緯があり、画像診断を中心とした診断基準となっている。診断基準は以下の通りである。

#### (1) 脳血管撮影による診断

脳血管撮影は、次項(2)の磁気共鳴画像診断の要件を満たさない場合には必須であり、次の所見が認められること。

- ① 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る。
- ② その付近に異常血管網（もやもや血管）が動脈相においてみられる。

#### (2) 磁気共鳴画像による診断

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す場合には脳血管撮影は省いてもよい。第六章 3. 「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を中心とした領域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。

- ③ ①と②の所見を両側性に認める。

#### (3) 片側例・成人例診断における留意事項

上記のように、もやもや病の診断においては、両側の内頸動脈終末部の狭窄・閉塞病変ともやもや血管（異常血管網）の出現を認めることが基本である。典型例では、その診断は困難ではない。しかし、臨床で見られる初期病変や一側の典型的なもやもや病所見を示す症例の診断は、以下のように行う。

前記、2. 診断基準で述べたように、脳血管撮影で、もやもや病に特異的な所見が確認される場合には、両側・片側に関わらず、もやもや病と診断する（成人、小児を問わない）。

成人例において MRA のみで診断を行う場合には、MRA 診断の①②③を全て満たすことが必要である。加えて、第六章でも述べるように、成人例の診断においては、脳血管撮影が推奨される。

#### (4) 基礎疾患に伴う類似病変の診断における留意事項

本来、もやもや病は原因不明と定義される疾患である。従って、下記の基礎疾患に伴う類似の脳血管病変の場合は、以下に示す基準に従い診断する。

- ① i)動脈硬化が原因と考えられる頭蓋内内頸動脈閉塞性病変、ii)頭部（当該領域）放射線照射の既往を有する頭蓋内内頸動脈狭窄性病変を伴う場合には、もやもや病とは診断されない。
- ② i)自己免疫疾患、ii)髄膜炎、iii)神経線維腫症 I 型、iv)脳腫瘍、v)ダウン症候群、その他（「第五章 類もやもや病」を参照のこと）に伴う頭蓋内内頸動脈終末部とその近傍の狭窄性病変が認められ、異常血管網を伴う場合には、類もやもや病として広義のもやもや病に含める。

注：前ガイドラインで分類されていた「もやもや病疑い例」は、削除された。

#### (5) 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）。但しマクロファージやリンパ球などの炎症細胞浸潤は認められない<sup>15)</sup>。集簇する細胞の由来は、「血管平滑筋である」との報告もあるが、その起源については、諸説あり確定していないのが現状である。<sup>16, 17)</sup>
- ② 前大脳動脈、中大脳動脈、後大脳動脈などウィ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。

### 3. 今後の研究課題

今後の研究課題として、3つの点を挙げる。第一は、本疾患に関係する遺伝子異常とバイオマーカーの研究、第二は、国内における継続性・悉皆性・研究利用性の高い登録制度の確立、第三は、国際的研究体制の確立である。以下、要点を述べる。

#### ① 遺伝子異常とバイオマーカーの研究

もやもや病は、上述のごとく、「原因不明であること」・「脳血管撮影上の特徴的な所見に基づき診断される疾患であること」・「基礎疾患を有する場合の除外診断が必要であること」から、症候群的要素が強い疾患であった。また、歴史的経緯として、脳動脈硬化でも、脳血管炎でもない、器質的な頭蓋内内頸動脈終末部狭窄および異常血管網の発達を特徴とする脳血管疾患としてその疾患概念が確立されてきた。言い換えると、病因と関連するバイオマーカー、あるいは、遺伝子異常は、明らかにされないままであった。

2011年に17番染色体長腕上(17q25.3)に位置するRNF213遺伝子が、もやもや病の疾患感受性遺伝子として世界で初めて同定された<sup>18,19)</sup>。もやもや病感受性遺伝子の同定は、診断の客観化・疾患原因の解明に寄与する可能性が高いと考えられてきたため、上記のように血管撮影所見に基づいてきた本疾患の診断に、新たな可能性をもたらす

ものとして、画期的なものであった。すなわち、RNF213遺伝子上のミスセンス変異(p.R4810K)は、東アジアのもやもや病患者で高頻度に認められ、早期発症や重症化といった臨床的な表現型との強い関連を示す報告がある。<sup>20)</sup>一方で、一般人口や動脈硬化性の頭蓋内動脈閉塞性疾患患者でも高率に本変異が見られることや、<sup>21,22)</sup>RNF213遺伝子欠損マウスモデルでは、もやもや病の疾患表現型が頭蓋内動脈で再現されないこと、<sup>23,24)</sup>欧米コーカサス人種あるいは、非アジア系人種のもやもや病患者では、RNF213変異の保有頻度が極めて低いという報告もある。<sup>25,26)</sup>

もやもや病感受性遺伝子同定後の現在にあっても、もやもや病と非もやもや/脳動脈硬化症に明確なボーダーラインを引くことが困難なケースにまれならず遭遇することがある。例えば成人もやもや病の診断において、動脈硬化症との鑑別は必ずしも容易でない。大脳基底核部異常血管網を中心に、経硬膜動脈吻合・経前篩骨動脈吻合などの、もやもや病に特徴的とされる側副血行路の有無などを参考に、総合的に判断するしかないのが現状である。診断をより客観的にするためのバイオマーカーの同定や、もやもや病の疾患原因を特定するためのさらなる研究が今後求められるであろう。

#### ② 継続性・悉皆性・研究利用性の高い登録制度の確立

これまで、本疾患に関する研究は、厚生労働省の難病研究班が中心となって行われてきた。前述の診断基準作成や病態の解明において、この難病研究班が果たした役割は大きい。しかし、全国的な患者登録制度の確立という点では、十分な制度設計がなされていない。このため、研究が個々のグループにより分散的に行われてきた。今後の難病研究は、日本医療研究開発機構（AMED）などとの連携を強める必要がある。可能な限り悉皆性が高く、かつ、長い時間軸での研究の基盤となる患者登録制度や、生体資料バンキングなどの制度設計が喫緊の課題である。

#### ③ 国際的研究体制の確立

本症研究に関するわが国の国際的な役割について言及する。言うまでもなく本疾患の基礎・臨床研究、あるいは、診断基準に関しては、これまでは本邦が研究の中心であった。しかし、最近では、韓国はもちろん、欧米からの優れた研究が報告されている。一方で、本疾患概念の国際的な統一基準はなく、議論や研究を効率的に進める点において、障害となっていることも事実である。その意味で、国際的共同研究が有益な情報をもたらす可能性は高く、国際的に統一された疾患概念や診断基準の策定は今後の課題である。この点においても、わが国のリーダーシップが期待される。

### 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, Takeushi 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) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班: もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン. *脳卒中の外科* **37**: 321-337, 2009
  - 9) Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases: Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)* **52**: 245-266, 2012
  - 10) 林健太郎 他: もやもや病, 片側型もやもや病, 類もやもや病に関する全国調査. *脳卒中の外科* **40**: 179-182,
  - 11) Hayashi K, *et al.*: An epidemiological survey of moyamoya disease, unilateral moyamoya disease and quasi-moyamoya disease in Japan. *Clin Neurol Neurosurg* **115**: 930-933, 2013
  - 12) 指定難病テキスト(第1次実施分)概要から診断基準まで110の疾病、22.もやもや病、平成27年3月発行、ISBN 978-4-7846-0280-3、コード11711 社会保険出版社
  - 13) Mikami T, *et al.*: Diagnosis of moyamoya disease on magnetic resonance imaging: are flow voids in the basal ganglia an essential criterion for definitive diagnosis? *J Stroke Cerebrovasc Dis* **22**:862-868, 2013
  - 14) Sawada T, *et al.*: Diagnosis of moyamoya disease using 3-T MRI and MRA: value of cisternal moyamoya vessels. *Neuroradiology* **54**:1089-1097, 2012
  - 15) Hosoda Y, *et al.*: Histopathological studies on spontaneous occlusion of the circle of Willis (cerebrovascular Moyamoya disease). *Clin Neurol Neurosurg* **99 suppl2**: S203-S208, 1997
  - 16) Sugiyama S, *et al.*: Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in the initiation of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **51**: 767-773, 2011
  - 17) Houkin K, *et al.* Review of past research and current concepts on the etiology of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **52**:267-277, 2012
  - 18) Kamada F, *et al.*: A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* **56**: 34-40, 2011
  - 19) Liu W, *et al.*: Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* **6**: e22542, 2011
  - 20) 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
  - 21) Miyawaki S, *et al.*: Identification of a genetic variant common to moyamoya disease and intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* **43**:3371-3374, 2012
  - 22) Miyawaki S, *et al.*: Genetic variant RNF213 c.14576G>A in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* **44**:2894-2897, 2013
  - 23) Sonobe S, *et al.*: Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-T magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213: a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* **1552**:64-71, 2014
  - 24) Ito A, *et al.*: Enhanced post-ischemic angiogenesis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* **1594**:310-320, 2015
  - 25) Cecchi AC, *et al.*: RNF213 rare variants in an ethnically diverse population with Moyamoya disease. *Stroke* **45**:3200-3207, 2014
  - 26) Shoemaker LD, *et al.*: Disease Variant Landscape of a Large Multiethnic Population of Moyamoya Patients by Exome Sequencing. *G3 (Bethesda)* **6**:41-49, 2015

## 第二章 疫 学

もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）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年からはウィリ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。このウィリス動脈輪閉塞症調査研究班のデータベースには、2013年の時点で計1348例（疑診例、類もやもや病、記載なしを含む）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、2003年の4回にわたり行われている。

### 1. 患者数・男女比

Kuriyamaら<sup>4)</sup>の2003年における全国疫学調査の報告によると、同年でのもやもや病患者数は約7,700人と推計され、有病率は人口10万人あたり6.03である。また2003年の1年間に新規に診断されたもやもや病患者数（罹患率）は、人口10万人あたり0.54人であった。Wakaiら<sup>5)</sup>の1994年の全国疫学調査では、推定患者数は3,900人、有病率は3.16人/10万人、新規診断患者数は0.35人/10万人・年であり、この10年間で患者数は約2倍に、新規診断患者数は約1.5倍に増加している。有病率や新規診断患者数の増加は、MRI等の画像検査の普及や脳ドックの施行によって、無症候性や頭痛発症のもやもや病患者数が増加したことの影響があると考えられる。また有病率に関しては、治療や管理の進歩によりもやもや病の予後が改善していることもその増加に関与している可能性がある。

男女比については複数の報告<sup>3,6)</sup>でほぼ一定しており、1:1.8-2.0と女性に多い。また患者の10.0%-12.1%に家族歴を認めると報告されている<sup>4,6)</sup>。

### 2. 発症年齢・年齢分布

もやもや病の発症年齢については、2013年のデータベース集計<sup>3)</sup>によると、10歳未満の小児期に大きなピークが

認められ、その他成人期（男性では35-39歳、女性では45-49歳）にも緩やかなピークを認める2峰性を呈している（図1）。これを以前の報告<sup>6)</sup>と比較すると、成人期に発症または診断される症例が増加している傾向が認められる。また北海道での2002年～2006年の期間における調査<sup>7)</sup>では、成人発症の症例数が小児期のそれより高いと報告されている<sup>7)</sup>。

一方、2003年の全国疫学調査<sup>4)</sup>におけるもやもや病患者のその時点での年齢分布は、男性では10-14歳に大きなピークがあり、その他35-39歳、55-59歳にピークを認める3峰性を示し、女性では20-24歳と50-54歳に2峰性のピークを認める<sup>4)</sup>。50歳以上の患者比率は、1989年では16.8%、1994年では19.0%、2003年では25.5%と増加傾向にある。

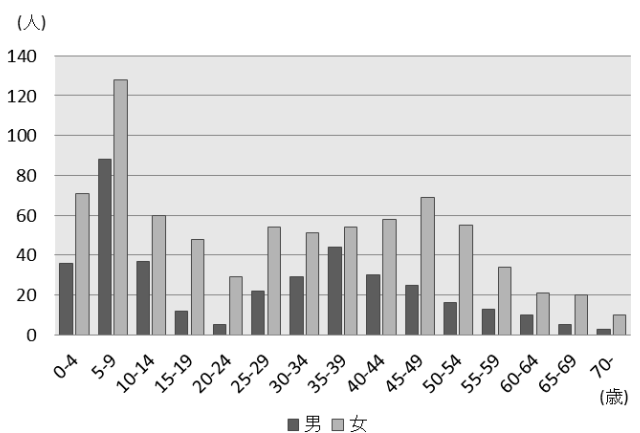


図1. 男女別の初発年齢<sup>3)</sup>

### 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>6)</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）。

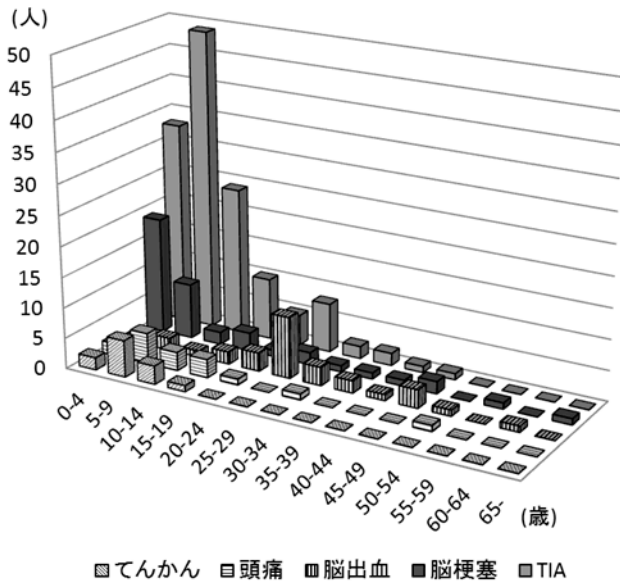


図2 初回発作の病型別に見た発症年齢<sup>6)</sup>

#### 4. 無症候性もやもや病

近年、無症候性に、あるいは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>8)</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人と推計している。また、Babaら<sup>9)</sup>の北海道における疫学調査では、全もやもや病の18%が無症候性であったと報告している。Ikedaらが報告した無症候性もやもや病の有病率は、全国疫学調査における全もやもや病の有病率より遥かに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あるいは軽微な症状のみであるために診断に至っ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。

#### 5. 世界におけるもやもや病の疫学調査

Gotoら<sup>9)</sup>は、1972年から1989年の間に発行された論文を集計し、日本を除く各国においてももやもや病と報告された症例数は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。疾患の認知度

の違いがあるとしても、もやもや病はアジアに多い傾向が認められた。<sup>10)</sup>また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かった。

近年では、アジア各国やアメリカからももやもや病に関する疫学研究の結果が報告されている。韓国における健康保険データと希少難治性疾患レジストリーデータを用いた調査<sup>11)</sup>においては、2011年での患者数は8154例、有病率は16.1/10万人、男女比は1:1.8と報告されている。有病率が日本より高いのは、韓国では健康保険データを用いていることと、調査年が最新の日本の調査の約10年後であることが関与していると予想される。台湾での健康保険データを用いた入院患者を対象とした調査<sup>12)</sup>では、2000年～2011年の期間における罹患率は0.15人/10万人・年で、成人では近年になるほど罹患率が上昇傾向にあると報告されている。他国より罹患率が低い理由は不明としているが、罹患率が近年上昇傾向にある点は、他国のそれと一致している。米国での健康保険データを用いた入院患者のみを対象とした調査<sup>13)</sup>では、18歳以下の小児期では虚血発作、一方成人期では出血発作で診断されることが多いとされ、本邦の既報告と同様の結果であった。各国からの報告は、調査対象や方法が異なるため直接的な比較は困難であるが、男女比、罹患率(新規診断患者数)の上昇、年齢分布等において概ね共通した結果が示されている。

#### 引用文献

- 1) 工藤達之. Willis 動脈輪閉塞症の原因. 田崎義昭, editor. 成人病診療講座・3巻・脳卒中. 東京: 金原出版, pp. 253-259, 1975
- 2) 水川典彦 他: 脳底部異常血管網症. 総論統計的観察とその問題点. 医学のあゆみ 91: 279, 1974
- 3) 大木宏一 他: 2013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. 厚生労働省・ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班(班長 寶金清博) 12-17, 平成25年度報告
- 4) Kuriyama S et al: Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. *Stroke* 39: 42-47, 2008
- 5) 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
- 6) 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. 厚生労働省・ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班(班長 橋本信夫) 19-25, 平成18年度報告

- 7) Baba T et al: Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 900-904, 2008
- 8) Ikeda K et al: Adult moyamoya disease in the asymptomatic Japanese population. *J Clin Neurosci* **13**: 334-338, 2006
- 9) Goto Y et al: Worldwide distribution of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **32**: 883-886, 1992
- 10) Ikezaki K et al: A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan. *Stroke* **28**: 2513-2517, 1997
- 11) Ahn IM et al: Incidence, prevalence, and survival of moyamoya disease in Korea: a nationwide, population-based study. *Stroke* **45**: 1090-1095, 2014
- 12) Chen PC et al: Epidemiology of moyamoya disease in Taiwan: a nationwide population-based study. *Stroke* **45**: 1258-1263, 2014
- 13) Starke RM et al: Moyamoya disorder in the United States. *Neurosurgery* **71**: 93-99, 2012

### 第三章 病態・病因

もやもや病は、欧米には比較し、我が国をはじめとする東アジアの韓国、中国に比較的多くみられる疾患である。また、患者に家族歴を有する場合は10-15%程度存在する。これら観察から遺伝的要因の存在が想定されてきた。2000年以降に、遺伝解析が開始され種々の遺伝子座<sup>1)</sup>が報告されたが、最終的に3世代にわたる家系が精力的に探索され、17q25.3<sup>2)</sup>に存在するRaptor近傍200Kbに候補領域が狭められた<sup>1)</sup>。その後、本研究班<sup>3)</sup>によりRNF213 p. R4810Kが2009年に感受性要因として同定され、その後2011年には頑強な相関がKamada等<sup>4)</sup>により確認され、ほぼ時を同じくしLiu等<sup>5)</sup>により遺伝的背景として同定された。さらに、その内の一つの研究<sup>5)</sup>では、機能解析によりRNF213が血管形成に関与する遺伝子であること、p.R4810Kが日中韓の患者に共通した創始者変異であることも証明された。特に人種を超えて日韓ではもやもや病患者の多数が保因者であり、家族歴を有する場合には極めて高率に保因者であること、東アジア地域においてp.R4810K変異は、一般人口の0.5-2%に存在することも明らかにされた<sup>5)</sup>。ここに至り本研究班と他の我が国の研究者グループにより遺伝的背景がゆるぎなく同定されるに至った。しかし、この一方、東アジアでは、もやもや病の有病率に比較し保因者の率は極めて高く、保因者のごく一部（150人に一人）が発症することとどまる<sup>1,5)</sup>。そのため遺伝的要因だけでは、発症を説明できないことから、感受性要因と考えられるに至った。従って、もやもや病の疾患本態については未解明であり、引き続き病態・病因の解明が望まれる。

#### 1. 病態生理

もやもや病では、ウイリス動脈輪近傍の特徴的な病理所見が病態生理の基盤をなすが、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞や骨髄の前駆細胞の量的・質的異常が背景にあると考えられており、その結果、狭窄病変を中核とするもやもや血管病変が形成されると考えられている。

1) 病理所見：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し、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がおこり、血

管内腔を狭小化させ、閉塞病変が完成すると考えられる<sup>6)</sup>。

近年、もやもや病においては内頸動脈および中大脳動脈のM1部分の外径の狭小化が認められることが報告されている。この所見は、血管の収縮により生じ、動脈硬化では認められないもやもや病に特異的な所見であると報告されている<sup>7-11)</sup>。外径の狭小化は、この下流に血流動態の変化を生み、ずり応力の増大により、血管内皮細胞の障害をもたらす可能性が高い。

2) 検査所見：もやもや病患者の脳脊髄液ではbFGFなどの血管形成を促進する因子の濃度が高いことから、これらの因子によって血管新生と脈管形成の異常による血管平滑筋細胞の異常増殖が想定されている<sup>12)</sup>。しかしながら、これらの因子の増加は、もやもや病による結果であるか促進因子として機能するのかについては不明である。

3) 血管内皮前駆細胞の異常：血管内皮細胞は血管壁に生じたずり応力による損傷で血管壁から剥落する。剥落した血管内皮細胞を補うため骨髄から血管内皮前駆細胞が動員される<sup>13)</sup>が、もやもや病においても、骨髄由来の血管内皮前駆細胞<sup>14)</sup>や血管平滑筋前駆細胞<sup>15)</sup>が、血管内膜肥厚に関与する可能性が示唆されている。また、血管内皮前駆細胞の量的あるいは質的な異常があることが報告されているが、さらなる検討が必要である<sup>16, 17)</sup>。

4) 血管内皮細胞の機能異常：血管内皮細胞の機能について、患者由来のiPS細胞、RNF213 p.R4810Kの遺伝子導入された血管内皮細胞で検討されている。患者由来のiPS細胞から分化させた血管内皮細胞では、非患者由来のiPS細胞由来の血管内皮細胞に比較し血管新生能は抑制され<sup>18)</sup>、細胞分裂に異常が認められる<sup>19)</sup>。また、胎児由来の臍帯血静脈内皮細胞にp.R4810Kを強制発現させた場合にも、血管新生能力は抑制されていた<sup>18,20)</sup>。

#### 2. 病因

日中韓の異なる人種においても、RNF213 p.R4810Kは主要な共通の創始者変異である<sup>5)</sup>。特に、日本においては、74%<sup>21)</sup>、84%<sup>4)</sup>-90%<sup>5)</sup>、韓国においては76%<sup>21,22)</sup>と、もやもや病患者は高率にこの変異を有する事ことから、もやもや病の感受性要因は、ほぼRNF213 p.R4810Kで代表できると考えられ、以前想定されていたように多様な遺伝的要

因の関与の可能性は低い。しかし、この一方、発症には感受性要因のみでは不十分であり何らかの要因が必要である。また、患者の 20%程度は RNF213 の変異が見出されず、残りの患者について他の遺伝子の関与があると考えられる<sup>21)</sup>。以上感受性要因については明らかにされつつあるが、もやもや病の発症機転については未解明であり、さらなる研究が必要である。

1) RNF213: RNF213 は、アミノ酸 5207 からなり、分子量 591kDa の巨大蛋白である。全長 cDNA は Liu 等により初めてクローニングされた<sup>5)</sup>。RNF213 は、AAA+ ATPase domain と Ring finger domain の 2 つの domain を有している (図 1)。AAA+ ATPase domain は、2 つの Walker module からなり、それぞれの Walker module は、Walker A および Walker B の motif からなる。2 つの Walker modules において、Walker A motif は ATP と結合し、Walker B motif は ATP を加水分解する。RNF213 は 6 量体として存在し、ATP との結合と ATP の加水分解のサイクルを通じて ATP のリン酸結合の化学エネルギーを物理エネルギーに変換させ蛋白の高次構造をサイクリックに変化させ運動を行う<sup>24)</sup>。もう一つの domain である、Ring finger domain は、蛋白の分解やシグナル伝達に関わる Ubiquitin 化を行う E3 ligase 機能を有しており<sup>5)</sup>、現在まだ同定されていない E1 および E2 をパートナーとして、共同して機能を発揮する。この様に RNF213 は多様な機能が想定されているが、機能と構造、細胞内分布についてはさらなる検討が必要である。

## 2) RNF213 の変異の多様性

現在まで報告されている変異のプロファイルを、図 1 に示した<sup>1)</sup>。この図の如く、圧倒的にアミノ酸変異を伴うミスセンス変異が多く、ナンセンス変異や挿入や欠失変異は極めてまれである。また、多くの変異は、蛋白の後半の Ring finger domain 近傍にあり、ユビキチン化機能に影響を与えるか、高次構造で AAA+ ATPase 活性に影響を与える 2 つの可能性が想定される。しかしながら、p.R4810K 変異は両者の機能に著明な影響を与えないことが知られている<sup>1, 24)</sup>。

現在までのところ、p.R4810K について、Gene dosage effects があると報告されている<sup>25)</sup>。即ち、ホモの保因者は、ヘテロの保因者に比べ進行が速いと報告されている<sup>25)</sup>。しかし、その一方で、一般人口中に無症状のホモの保因者は存在しており<sup>5)</sup>、今後の検討が必要である。さらに、もやもや病の伝達様式は優性遺伝形式であり、p.R4810K の機能については、機能獲得変異、機能喪失変異、ドミナントネガティブ変異が想定されてきた。

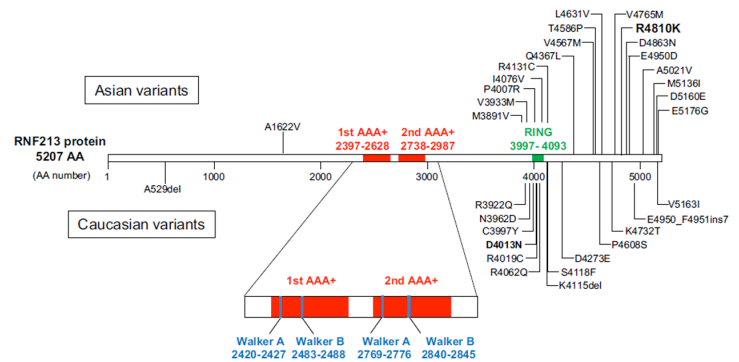


図 1. RNF213 の機能ドメインと現在までの変異

RNF213 のノックアウトマウス<sup>26,27)</sup>で、表現型が再現できない。変異 (ヒト p.R4810K のオーソログ p.R4757K) を強制発現したトランスジェニックマウスでは、通常条件下では変化は見られなかったが、低酸素曝露で血管新生が抑制された<sup>20)</sup>。また、変異を導入したノックインマウスでは通常あるいは、内頸動脈結紮でも野生型マウスと変化は見られなかった<sup>28)</sup>。今後、動物モデルの開発により感受性要因 RNF213 ともやもや病発症へと誘導する要因の解明することが待たれる。

3) RNF213 と相互作用する要因: RNF213 は、炎症性サイトカインである Interferon  $\beta$ , Interferon  $\gamma$  や TNF  $\alpha$  などにより、発現が誘導される<sup>20, 29)</sup>。この誘導は、promoter を介した転写因子 STAT 結合部位を介する。また、これら炎症性サイトカインは、血管新生に対して一般的に抑制的に作用するが、抑制効果の一部は RNF213 の誘導を介する効果であることが報告されている<sup>20)</sup>。従って、炎症などを契機として発症する可能性が示唆される。

## 3. 家族性もやもや病

もやもや病では、10-15%に家族歴を認めるが、家系では p.R4810K を有する割合が日韓では極めて高い: 韓国での観察による 93% (43 家系/46 家系)<sup>23)</sup> から我が国の 100% [19 家系/19 家系<sup>4)</sup>, 41 家系/41 家系<sup>5)</sup>]。さらに、長期観察により、非発症者から進行する事例も報告されている<sup>30)</sup>。

## 4. もやもや病血管病変に至るプロセス

表 1 に示すように多様な単一遺伝性疾患で、もやもや病血管病変の合併症を生じる。これら遺伝子の異常は、シグナル伝達系、染色体異常、細胞周期異常、DNA 修復障害、血管平滑筋細胞の異常、血栓形成など種々雑多な原因が存在する<sup>1)</sup>。これら多種多様な病因が、共通した頭蓋内動脈



閉塞性病変を引き起す機序として、血管系の特殊性を考える必要がある。即ち血管系では、病因にかかわらず狭窄性病変が一旦生じると、その周辺部での血流のずり応力の増加により、血管内皮細胞の障害も生じやすく、狭窄病変は不可逆的に閉塞性病変の完成と引き続く側副血行路の形成へと進行する一連のプロセスが存在する<sup>31,32)</sup>。

表1. 単一遺伝子疾患でもやもや病を合併することが報告されている疾患

生物学的プロセス	分子病理	疾病	関与する遺伝子	
シグナル伝達	Ras signal Pathway	Type I Neurofibromatosis	<i>NF1</i>	
		Noonan Syndrome	<i>BRAF</i> <i>KRAS</i> <i>PTPN II</i> <i>RAF1</i> <i>SOS II</i>	
		Castello syndrome	<i>HRAS</i>	
		Notch signal pathway	Alagille Syndrome	<i>JAG1</i> <i>NOTCH2</i>
		Wnt signal pathway	Robinow Syndrome	<i>ROR2</i>
染色体再構成 細胞周期、DNA修復	Cell cycle	Schimke Immuno-Osteo dysplasia	<i>SMARCA1</i>	
		MOPDII	<i>PCNT</i>	
		Seckel syndrome	<i>ATR</i> <i>RBBP8</i> <i>CENPJ</i> <i>CEP63</i> <i>NN</i>	
DNA修復/ 血管新生	BRCA1 complex BRISC complex	X-linked moyamoya syndrome	<i>BRCC3</i>	
炎症	Thrombosis	Sneddon's syndrome	<i>CECR1</i>	
		Excessive Type I Interferon production	Aicardi-Goutieres syndrome	<i>SAMHD1</i> <i>TRX1</i> <i>ACP5</i>
血管平滑筋細胞の異常	eNOS production	Moyamoya and achalasia syndrome	<i>GUCY1A3</i>	
		Excess Proliferation	Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection	<i>ACTA2</i>
溶血・血栓症	Thrombosis	Sickel cell disease	<i>β-globin gene</i>	
		Protein S	<i>Proten S</i>	
		Protein C	<i>Proten C</i>	
		Thrombotic Thrombocytopenic Purpura	<i>ADAMTS13</i>	

RNF213のp.R4810Kについては、家系内の保因者では、病変が認められない段階から、狭窄性病変を有する保因者、片側性にもやもや血管を認めるもの、両側性のもやもや病例など多様な症例が認められ<sup>5)</sup>、保因者の病変は進行してゆくことが認められた<sup>30)</sup>。また、内頸動脈終末部の狭窄や閉塞の症例においてもRNF213 p.R4810Kの保因者は極めて高率(20例/84例)に認められた<sup>33)</sup>。以上から、RNF213 p.R4810Kによる頭蓋内血管病変は病態モデルとして、高血圧などRNF213に関わる軽微な症状<sup>1)</sup>は認められるが

頭蓋内血管病変は認められない①前臨床期、頭蓋内血管病変（狭窄あるいは閉塞）のみが認められる②初期臨床期、代償側副血行路のもやもや血管の新生を認める③もやもや病期の3段階を経て進行してゆくと考えられる（図2）。

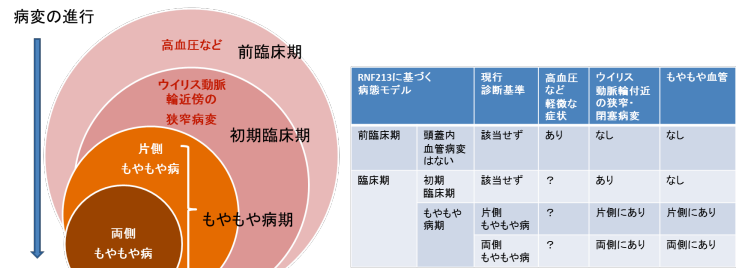


図2. 現行の診断基準とRNF213による病態モデル

もやもや病の中核病変は、内頸動脈終末部における狭窄あるいは閉塞と考えられており、現在の画像診断による診断基準も、病理所見に基づいている。従って、現在の診断および重症度は、画像診断的に行われており、必ずしも感受性要因に基づくものではない。しかし以下に述べる2点の理由から、現在の診断基準は、ほぼRNF213を感受性要因として発症する血管閉塞性病変のもやもや病期を記述したものと考えられる。まず第1の理由として、RNF213以外にももやもや病血管障害を示す遺伝性疾患は多く存在し(表1)<sup>1)</sup>、多様な病態の存在が考えられる。しかし、他の遺伝性疾患の多くは、極めて特徴的な形質を示し、診断項目の除外診断項目により随伴症状としてもやもや病を引き起こす疾病群は除かれている(本ガイドライン「疾患概念」の項を参照)。第2の理由として、既に述べたように、診断基準の作成にあたり念頭に置かれた我が国患者の大多数がRNF213 p.R4810Kの保因者である点である。以上2点の理由から、現行の診断基準の片側もやもや病例と両側もやもや病例は、RNF213 p.R4810Kを感受性要因とする病血管閉塞性病変のもやもや病期を記述したものにほぼ一致すると考えられる。現行の診断基準と齟齬が生じるのは、RNF213 p.R4810Kの保因者に認められる前臨床期および初期臨床期の狭窄病変である(図2)。しかし、臨床的な介入が必要となる段階は、もやもや病期であり、現在の診断基準は臨床的には適切であり、治療には有用である。但し、将来予防を考慮する場合には、拡張が必要であろう。

## 引用文献

- 1) Koizumi A et al. A new horizon of moyamoya disease and associated health risks explored through RNF213. *Environ Health Prev Med.* 21:55-70, 2016
- 2) Mineharu Y et al. Autosomal dominant moyamoya disease

- maps to chromosome 17q25.3. *Neurology* **70**(24 Pt 2):2357-63, 2008
- 3) 小泉昭夫:平成 21 年度報告 家族性モヤモヤ病の遺伝解析 ウィリス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する研究班（班長 橋本信夫）p25-26, 2010
- 4) Kamada F et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* **56**:34-40, 2011
- 5) Liu W et al. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* **6**:e22542, 2011
- 6) Oka K et al. Cerebral haemorrhage in Moyamoya disease at autopsy. *Virehows Arch A Pathol Anat Histol* **392**:247-61, 1981.
- 7) Kaku Y et al. Outer-diameter narrowing of the internal carotid and middle cerebral arteries in moyamoya disease detected on 3D constructive interference in steady-state MR image: is arterial constrictive remodeling a major pathogenesis? *Acta Neurochir (Wien)* **154**:2151-7, 2012
- 8) Kim YJ et al. High resolution MRI difference between moyamoya disease and intracranial atherosclerosis. *Eur J Neurol* **20**:1311-8, 2013
- 9) Yuan M et al. High-resolution MR imaging of the arterial wall in moyamoya disease. *Neurosci Lett* **584**:77-82, 2015
- 10) Kuroda S et al. Specific Shrinkage of Carotid Forks in Moyamoya Disease: A Novel Key Finding for Diagnosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **55**:796-804, 2015
- 11) Mikami T et al. Vascular remodeling of the circle of Willis in moyamoya disease. *Neurol Res* **37**:880-5, 2015
- 12) Takahashi A et al. The cerebrospinal fluid in patients with moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) contains high level of basic fibroblast growth factor. *Neurosci Lett* **160**:214-6, 1993
- 13) Khakoo AY et al. Endothelial progenitor cells. *Annu Rev Med* **56**:79-101, 2005
- 14) Sugiyama T et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in the initiation of moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **51**:767-73, 2011
- 15) Kang HS, Moon YJ, Kim YY, Park WY, Park AK, Wang KC, Kim JE, Phi JH, Lee JY, Kim SK. Smooth-muscle progenitor cells isolated from patients with moyamoya disease: novel experimental cell model. *J Neurosurg* **120**:415-25, 2014
- 16) Jung KH et al. Circulating endothelial progenitor cells as a pathogenetic marker of moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **29**:871, 2009
- 17) Yoshihara T et al. Increase in circulating CD34-positive cells in patients with angiographic evidence of moyamoya-like vessels. *J Cereb Blood Flow Metab* **28**:1086-9, 2008.
- 18) Hitomi T et al. Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *Biochem Biophys Res Commun* **438**:13-9, 2013
- 19) Hitomi T et al. The moyamoya disease susceptibility variant RNF213 R4810K (rs112735431) induces genomic instability by mitotic abnormality. *Biochem Biophys Res Commun* **439**:419-26, 2013
- 20) Kobayashi H et al. Biochemical and Functional Characterization of RNF213 (Mysterin) R4810K, a Susceptibility Mutation of Moyamoya Disease, in Angiogenesis In Vitro and In Vivo. *J Am Heart Assoc* **30**:4. pii: e002146, 2015.
- 21) Moteki Y et al. Systematic Validation of RNF213 Coding Variants in Japanese Patients With Moyamoya Disease. *J Am Heart Assoc.* **4**. pii: e001862, 2015
- 22) Bang OY et al. Adult Moyamoya Disease: A Burden of Intracranial Stenosis in East Asians? *PLoS One.* **10**:e0130663, 2015
- 23) Kim EH et al. Importance of RNF213 polymorphism on clinical features and long-term outcome in moyamoya disease. *J Neurosurg* **124**:1221-7, 2016
- 24) Morito D et al. Moyamoya disease-associated protein mysterin/RNF213 is a novel AAA+ ATPase, which dynamically changes its oligomeric state. *Sci Rep.***4**:4442, 2014
- 25) Miyatake S et al. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* **78**:803-10, 2012
- 26) Kobayashi H et al. Ablation of Rnf213 retards progression of diabetes in the Akita mouse. *Biochem Biophys Res Commun.* **432**:519-25, 2013
- 27) Sonobe S et al. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-T magnetic resonance angiography and histopathological analysis in mice lacking RNF213: a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* **1552**:64-71, 2014
- 28) Kanoke A et al. Temporal profile of the vascular anatomy evaluated by 9.4-tesla magnetic resonance angiography and histological analysis in mice with the R4859K mutation of RNF213, the susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* **1624**:497-505, 2015
- 29) Ohkubo K et al. Moyamoya disease susceptibility gene

- RNF213 links inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells. *Sci Rep.* **5**:13191, 2015
- 30) Mineharu Y et al. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. *Cerebrovasc Dis* **36**:155-7, 2013
- 31) 諏訪 紀夫 動脈系の適応とその破綻の様式 (pp130 - 206) 器官病理学 朝倉書店 1968 年
- 32) Zhang C et al. Blood flow and stem cells in vascular disease. *Cardio Res.* **99**:251-259, 2013
- 33) Miyawaki S et al. Genetic variant RNF213 c.14576G>A in various phenotypes of intracranial major artery stenosis/occlusion. *Stroke* **44**:2894-7, 2013.

## 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。  
(歳)

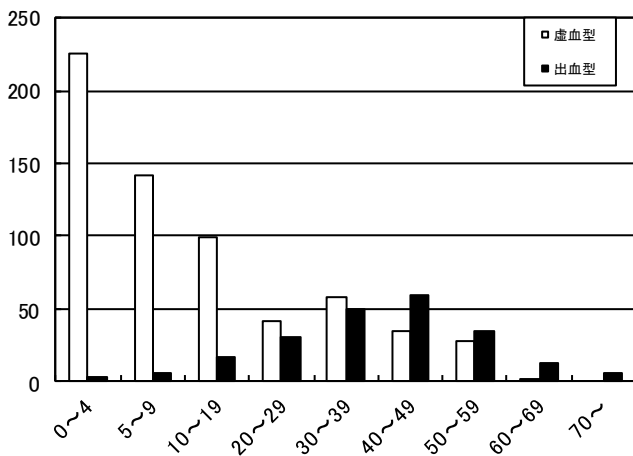


図 1. 虚血型および出血型の発症年齢 (n=1127)

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 2007 年度までに登録された 1007 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=1007)

初発病型	症例数
TIA	362 例 (36%)
頻回 TIA	67 例 (7%)
脳梗塞	169 例 (17%)
脳出血	190 例 (19%)
頭痛	61 例 (6%)
てんかん	34 例 (3%)
無症状	32 例 (3%)
その他	14 例 (1%)
不詳	76 例 (8%)

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症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。一方、脳梗塞などの器質的脳障害が顕著でなくとも高次脳機能障害を呈する場合があることが<sup>[<sup>123</sup>I]iomazenil-SPECT</sup>による検討で示唆されており<sup>10)</sup>、前頭葉機能に焦点を当てた神経心理学検査と Iomazenil SPECT を用いた高次脳機能障害に関する COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が現在進行中である<sup>11)</sup>。

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り、その実態および機序は不明な点も多いが、血行再建術により頭痛が改善するとの報告があり、もやもや病による脳循環不全が頭痛の原因となっていることが示唆されている<sup>12)</sup>。

- 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(2005~2007年度). 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17~19年度総括研究報告書. 2008, p.p.15-20
- 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
- 10) Nakagawara J *et al*. Diagnostic imaging of higher brain dysfunction in patients with adult moyamoya disease using statistical imaging analysis for [<sup>123</sup>I]iomazenil SPECT. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 318-326, 2012
- 11) Takagi Y *et al*. Cognitive dysfunction survey of the Japanese patients with moyamoya disease [COSMO-JAPAN Study]: Study protocol. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55: 199-203, 2015
- 12) Okada y *et al*. The efficacy of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease complaining of severe headache. *J Neurosurg* 116: 672-679, 2012

### 引用文献

## 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。

#### 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、一次性シェウ酸症、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、無症候性のあることもある<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>。

基礎疾患としての動脈硬化については、高齢もやもや病患者が増加傾向にあることを考えると動脈硬化の合併がある場合すべてを類もやもや病とするべきか、に関しては議論のあるところであった。実際、2015 年の新診断基準改訂により動脈硬化合併例でも脳血管撮影による血管構築の評価を行った上で、もやもや病と確定診断することが可能となった。また自己免疫疾患については、甲状腺機能亢進症（Graves 病）ともやもや病に関して、subclinical な甲状腺機能異常も含めると東アジア人における両疾患の合併頻度が高いことも示唆されている<sup>6,7)</sup>。したがって自己免疫病態をもつ患者を一律に類もやもや病に分類するか否かについては今後の課題と考えられる。

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>8,9)</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>10,11,12)</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>13)</sup>。類もやもや病の予後は基礎疾患の影響を受ける<sup>14)</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**: 683-688, 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) Kim SJ et al. Association of thyroid autoantibodies with moyamoya-type cerebrovascular disease: a prospective study. *Stroke* **41**:173-176, 2010
- 7) Li H et al. Increased thyroid function and elevated thyroid autoantibodies in pediatric patients with moyamoya disease: a case-control study. *Stroke* **42**: 1138-9, 2011
- 8) Czartoski T et al.: Postinfectious vasculopathy with evolution to moyamoya syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76**: 256-259, 2005
- 9) Im SH et al.: Moyamoya disease associated with Graves disease: Special considerations regarding clinical significance and management. *J Neurosurg* , **102**: 1013-1017, 2005
- 10) Ishikawa T et al.: Vasoreconstructive surgery for radiation-induced vasculopathy in childhood. *Surg Neurol*, **48**: 620-626, 1997
- 11) Jea A et al.: Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: Outcome after surgical revascularization. *Pediatrics*, **116**: e694-e701, 2005
- 12) 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
- 13) Kelly ME et al.: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis*, **22**: 109-115, 2006
- 14) Kestle JR et al.: Moyamoya phenomenon after radiation for optic glioma. *J Neurosurg*, **79**: 32-35, 1993

## 第六章 診 断

### ② 脳血管撮影、MRI など

#### 1) 推奨

脳血管撮影は、以下のMRA診断の要件を満たさない場合には必須である（第一章 2.診断基準）<sup>1-3)</sup>。(C1)

ただし、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場合、TOF (Time of Flight) 法によるMR脳血管撮影(MRA)及びMRI(magnetic resonance imaging)で、以下の所見を見た場合には、確定診断としてよい<sup>1-7)</sup>。(C1)

(1) MRA で頭蓋内内頸動脈終末部あるいは、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、あるいは、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、異常血管網と判定してよい<sup>7)</sup>。

(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<sup>1-4)</sup>。(C1)

#### 2) 解説

もやもや病の診断は、

(1) 頭蓋内内頸動脈終末部あるいは、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。ただし上記の診断基準は、行政上の難病認定を行うために必要な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、通常脳血管撮影をできるだけ行うべきである<sup>1-3)</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>8,9)</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>10)</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<sup>10)</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<sup>10)</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、外頸動脈系の側副血行路が増加してくる)
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<sup>11,12)</sup>。近年は、MR 造影剤を用いない arterial spin labeling (ASL)法が、もやもや病の診断にも応用されはじめている。すなわち、MRI による脳灌流画像や、時間分解能を有する ASL-4D MRA が、臨床上簡便かつ安全な MR 診断技術となりつつあり、脳血流評価や、脳血管撮影の補完技術として有用である<sup>13, 14)</sup>。

### 3) MRI/MRA による画像診断のための指針<sup>1-4,7,8)</sup>

1. MRI と 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

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、もやもや血管（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。

⑥ 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。

## 引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班：もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン。脳卒中の外科，**37**: 321-337, 2009
- 2) Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis; Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases: Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **52**: 245-266, 2012
- 3) 指定難病テキスト（第1次実施分）概要から診断基準まで110の疾病、平成27年3月発行、ISBN 978-4-7846-0280-3、コード11711 社会保険出版社

- 4) Houkin K *et al.*: Diagnosis of moyamoya disease with magnetic resonance angiography. *Stroke*, **25**: 2159-64, 1994
- 5) Yamada I *et al.*: Moyamoya disease: Comparison of assessment with MR angiography and MR imaging versus conventional angiography. *Radiology*, **196**: 211-8, 1995
- 6) 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
- 7) Sawada T, *et al.*: Diagnosis of moyamoya disease using 3-T MRI and MRA: value of cisternal moyamoya vessels. *Neuroradiology*, **54**:1089-1097, 2012
- 8) Suzuki J *et al.*: Cerebrovascular "moyamoya" disease: Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol*, **20**: 288-99, 1969 Mar.
- 9) 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.
- 10) Houkin K *et al.*: Novel magnetic resonance angiography stage grading for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis*, **20**: 347-54, 2005
- 11) 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
- 12) Uchino H *et al.*: Synergistic Interactions Between Direct and Indirect Bypasses in Combined Procedures: The Significance of Indirect Bypasses in Moyamoya Disease. *Neurosurgery. in press*
- 13) Noguchi T, *et al.*: Arterial spin-labeling MR imaging in moyamoya disease compared with SPECT imaging. *Eur J Radiol*. **80**:e557-e562, 2011
- 14) Uchino H, *et al.*: A novel application of four-dimensional magnetic resonance angiography using an arterial spin labeling technique for noninvasive diagnosis of Moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*. **137**:105-111, 2015

## 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型もやもや病における脳虚血病態の診断、重症度の評価、外科的治療介入の適応決定、適切な周術期管理に有用である(B)。

注：アセタゾラミドを用いた負荷 SPECT 検査は、もやもや病において有用であるが、その使用に際しては適正使用指針を遵守する。

## 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。これらの検査による血行力学的脳虚血の重症度評価は、主として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

PET を用いた研究により、もやもや病では小児、成人にかかわらず脳虚血症状の発現機序が「血行力学的脳虚血」であることが強く示唆されている<sup>1-3)</sup>（レベル 4）。主幹動脈の慢性進行性閉塞により末梢の脳灌流圧が低下すると、脳血管床の代償性拡張により脳血液量（CBV）が上昇して脳血流量（CBF）が維持される。しかし脳灌流圧が代償限度を超えて低下すると、脳酸素消費量（CMRO<sub>2</sub>）に見合った CBF を維持することができず、脳酸素摂取率（OEF）の上昇を生じることになる（misery perfusion）。

もやもや病における血行力学的脳虚血の程度はさまざまである。成人虚血発症型において、脳底部もやもや血管の広範増勢例では退縮例に比べて PET での血行力学的虚血の程度がより強いという報告がある<sup>4)</sup>（レベル 4）。

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、アセタゾラミドによる負荷検査法の確立により、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いる<sup>5)</sup>（レベル 4）。SPECT は PET に比べて広く普及しており、安静時脳血流量およびアセタゾラミド負荷時脳血流量による血行力学的重症度の診断が極めて有用といえる。

ただし、アセタゾラミド負荷検査については、極めて稀ながら重篤な肺水腫・心不全等の合併症が報告されていることに注意が必要である。2015 年に国内で同薬剤の適正使用指針が発表されており、検査実施に際しては指針を遵守する必要がある<sup>6)</sup>。また、もやもや病患者で重度血行力学脳虚血を呈していると思われる場合、acetazolamide 負荷検査が脳虚血を悪化させる可能性があることを念頭に置く。

### 3. 脳循環動態による脳血行再建術の適応基準

症候性の動脈硬化性脳血管閉塞症においては、Japanese EC-IC bypass Trial (JET) によって「安静時 CBF < 正常値 x 0.8 かつ 脳循環予備能値 < 10%」を示す患者が脳血行再建術（bypass 手術）の受益者となりうる事が示された。しかし、もやもや病においてはこのような基準が確立されていない。また、年少児に対して動脈採血を伴う定量検査を行うことは容易でなく、定性的評価にとどまる例も多い。

小児・成人を問わず、もやもや病の脳虚血は進行性であり<sup>7)</sup>（レベル 3）、その病態も動脈硬化性疾患とは大きく異なる。脳虚血で発症した症例では、脳血流検査において明らかな血行力学的障害が見られる場合に脳血行再建術が考慮される<sup>5)</sup>（レベル 4）。一側性の症候のみを呈する小児例の無症候側については、脳虚血の程度が重度でなければ、症状が出現するまで脳血行再建術を遅延させることもありうる<sup>8)</sup>（レベル 4）。

一方、脳出血発症例においては、直接吻合手技を用いた脳血行再建術が再出血防止に働くことが Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial により示された<sup>9,10)</sup>（レベル 2）。このランダム化研究においては血行力学的障害の程度が考慮されておらず、現時点では再出血防止を目的とした脳血行再建術の適応を決めるにあたっての、脳血流検査値の基準は存在しない。

### 4. 脳血行再建術後の脳循環動態

#### 急性期

もやもや病に対する直接血行再建術の術後急性期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り、特に成人例、出血例に多いとされる<sup>11,12,13)</sup>（レベル 4）。過灌流状態の PET では、CBF 増加、CBV 増加、OEF 低下が認められる<sup>14)</sup>（レベル 4）。一方、術後に脳虚血症状を呈することもあり、合理的な術後管理のために急性期の脳血流検査による評価が有用である<sup>12,14,15)</sup>。

#### 慢性期

脳血行再建術による脳循環動態の改善を示した報告が多数みられる。また、脳血流検査上の改善の程度がその後の転帰の指標になるという報告がある（レベル 3）<sup>16,17)</sup>。

### 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) Piao R *et al.*: Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: Comparison of angiographic collateral circulation. *Ann Nucl Med* **18**: 115-21, 2004
- 5) 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
- 6) 日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本神経学会、日本核医学会. アセタゾラミド（ダイアモックス注射用）適正使用指針 2015年4月. <http://www.jsts.gr.jp/img/acetazolamide.pdf>
- 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, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC; JAM Trial Investigators. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* **45**:1415-21, 2014
- 10) Takahashi JC et al. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* **47**:37-43, 2016
- 11) 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
- 12) Fujimura M et al. Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* **71**:442-7, 2009
- 13) Uchino H et al. Predictors and clinical features of postoperative hyperperfusion after surgical revascularization for moyamoya disease: a serial single photon emission CT/positron emission tomography study. *Stroke* **43**:2610-6, 2012.
- 14) Kaku Y1, Iihara K, Nakajima N, Kataoka H, Fukuda K, Masuoka J, Fukushima K, Iida H, Hashimoto N. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **32**:2066-75, 2012
- 15) Fujimura M et al. 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* **24**:827-32, 2008
- 16) 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
- 17) Han JS et al. Impact of extracranial-intracranial bypass on cerebrovascular reactivity and clinical outcome in patients with symptomatic moyamoya vasculopathy. *Stroke* **42**:3047-54, 2011

## 第七章 治療

### 1. 外科治療

#### 推奨

虚血症状を呈する Willis 動脈輪閉塞症（もやもや病）に対しては、頭蓋外内血行再建術が勧められる（グレード B）。

#### エビデンス

##### 1) 手術適応

虚血発症のもやもや病に対しては血行再建術を行うことにより、一過性脳虚血発作の改善、脳梗塞のリスクの軽減、術後ADL(activities of daily living)の改善、長期的高次脳機能予後の改善が得られることが報告されている<sup>1-10)</sup>（レベル2）。SPECT（single photon emission tomography）やphoton emission tomography (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, 11)</sup>（レベル2）。

##### 2) 手術手技

もやもや病に対する血行再建術の方法としては、浅頭動脈・中大脳動脈（STA-MCA）吻合術を代表とする直接血行再建術とencephalo-myelo-synangiosis (EMS)、encephalo-arterio-synangiosis (EAS)、encephalo-duro-synangiosis (EDS)、multiple burr hole surgeryやそれらの組み合わせを用いた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、あるいは両者の複合術による脳循環代謝の改善に伴う虚血発作の改善、脳梗塞リスクの軽減、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>1-11)</sup>（レベル2）。成人例では間接血行再建術単独による効果は少なく、直接間接複合血行再建術または直接血行再建術が有効である<sup>9,10,12-14)</sup>。さらに成人例に対する直接間接複合血行再建術は直接血行再建術単独と比較してバイパスの灌流範囲が広く、効果も大きいことが報告されている（レベル3）<sup>15)</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>16,17)</sup>（レベル2）。

なお、もやもや病の狭窄病変に対する血管形成術等の血管内治療は効果が低く勧められない<sup>18)</sup>（レベル3）。

##### 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、十分な水分補給に加え、必要に応じた

抗血小板薬（アスピリン）の使用を考慮する<sup>19)</sup>（レベル3）。もやもや病、特に成人例に対する直接血行再建術後には、局所過灌流による一過性局所神経脱落症状や稀に遅発性頭蓋内出血を生じることが報告されているため、急性期の脳循環動態評価による脳虚血と過灌流の鑑別を考慮する。症候性過灌流に対しては降圧の有効性が報告されているが、遠隔部虚血性合併症には十分な留意が必要である<sup>20-24)</sup>（レベル3）。ミノサイクリン塩酸塩やエダラボンの周術期投与による症候性過灌流の予防効果が報告されている（レベル3）<sup>25,26)</sup>。

##### 4) 術後評価

血行再建術の効果はPETやSPECTによる脳循環代謝の評価が有用である<sup>1, 8, 11)</sup>。バイパスの発達の評価には、脳血管撮影だけでなくMR angiography (MRA)も有用であることが知られている<sup>27,28)</sup>（レベル3）。

### 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**:377-384, 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-S18, 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):142-149, 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**:468-476, 1996
- 7) Houkin K et al. Cerebral revascularization for moyamoya disease in children. *Neurosurg Clin N Am* **12**:575-584, 2001
- 8) Kuroda S et al. Regional cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease. *Childs Nerv Syst* **11**:584-590, 1995
- 9) Guzman R et al. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease.

- Clinical article. *J Neurosurg* **111**:927-935, 2009
- 10) Kim SK et al. Pediatric moyamoya disease: An analysis of 410 consecutive cases. *Ann Neurol* **68**:92-101, 2010
  - 11) Ikezaki K et al. Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: a perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg* **81**:843-850, 1994
  - 12) Mizoi K et al. Indirect revascularization for moyamoya disease: Is there a beneficial effect for adult patients? *Surg Neurol* **45**:548-549, 1996
  - 13) Czabanka M et al. Age-dependent revascularization patterns in the treatment of moyamoya disease in a European patient population. *Neurosurg Focus* **26**:E9, 2009
  - 14) Lee SB et al. Long-term follow-up results in 142 adult patients with moyamoya disease according to management modality. *Acta Neurochir (Wien)* **154**:1179-1187, 2012
  - 15) Cho WS et al. Long-term outcomes after combined revascularization surgery in adult moyamoya disease. *Stroke* **45**:3025-3031, 2014
  - 16) Matsushima T et al. Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients - Comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery* **31**:401-405, 1992
  - 17) Ishikawa T et al. Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke* **28**:1170-1173, 1997
  - 18) Khan N et al. Failure of primary percutaneous angioplasty and stenting in the prevention of ischemia in Moyamoya angiopathy. *Cerebrovasc Dis* **31**:147-153, 2011
  - 19) Iwama T, Hashimoto N, Yonekawa Y. The relevance of hemodynamic factors to perioperative ischemic complications in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery* **38**:1120-1126, 1996
  - 20) 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* **2007**:67:273-282
  - 21) Fujimura M et al. Significance of focal cerebral hyperperfusion as a cause of transient neurologic deterioration after EC-IC bypass for moyamoya disease: Comparative study with non-moyamoya patients using 123I-IMP-SPECT. *Neurosurgery* **68**:957-965, 2011
  - 22) Fujimura M et al. Efficacy of prophylactic blood pressure lowering according to a standardized postoperative management protocol to prevent symptomatic cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *Cerebrovasc Dis* **33**:436-445, 2012
  - 23) Kaku Y et al. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **32**:2066-2075, 2012
  - 24) Uchino H et al. Predictors and clinical features of postoperative hyperperfusion after surgical revascularization for moyamoya disease: a serial single photon emission CT/positron emission tomography study. *Stroke* **43**:2610-2616, 2012
  - 25) Fujimura M et al. Minocycline prevents focal neurological deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease. *Neurosurgery* **74**:163-70, 2014
  - 26) Uchino H et al. Edaravone reduces hyperperfusion-related neurological deficits in adult moyamoya disease: historical control study. *Stroke* **45**:3025-3031, 2014
  - 27) Houkin K, Nakayama N, Kuroda S, Ishikawa T, Nonaka T. How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? A prospective study with MR angiography. *Childs Nerv Syst* **20**:734-741, 2004
  - 28) Honda M et al. Magnetic resonance angiography evaluation of external carotid artery tributaries in moyamoya disease. *Surg Neurol* **64**:325-330, 2005
- ## 2. 内科治療
- ### 1) 推奨
- 虚血発症もやもや病の超急性期においては、組織プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA) による血栓溶解療法を考慮してもよいが、症例毎の出血リスクを鑑みての慎重な判断が必要である (C1)。
- 虚血発症もやもや病の内科的治療として抗血小板薬の服用を考慮してもよいが、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（虚血発症、出血発症）、慢性期の再発予防、無症候性もやもや病に大別される。
- #### 1. 脳卒中急性期
- ##### (1) 虚血発症
- 虚血発症もやもや病の超急性期における組織プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA) による血栓溶解療法は、「rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針」の初版（2005年）では適応外であったが、第二版（2012年）では慎重投与に変更された<sup>1)</sup>。これは同剤の安全な使用成績

が症例報告されているための変更であるが、症例毎の出血リスクを判断し、安全性を重視しての慎重な適応判断が求められる（レベル 4）。成人の脳梗塞発症急性期では、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考慮されるが、明確なエビデンスはない（レベル 4）。脳浮腫、頭蓋内圧亢進をきたすような大梗塞では、グリセロールなどの脳圧降下薬の使用を考慮する（レベル 3）。また発熱に対する解熱薬、痙攣のコントロール、血糖の適正な管理、血中酸素飽和度の維持、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（レベル 3）。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留意する。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が、平時より高い血圧が脆弱なもやもや血管に対してどのように影響するかについては、検討が行われていない。

小児期における虚血発作で発症したもやもや病の治療に関する報告は少ない。米国においては体重で用量調整したアスピリンの使用が最も一般的であるが、アスピリンに抵抗性の場合低分子ヘパリンが使用されることもある（レベル 4）<sup>2)</sup>。鎌状赤血球症に合併した小児例では、薬物療法は無効であることが多く、輸血療法を考慮する（レベル 4）<sup>2)</sup>。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いた上で使用を考慮する。

## （2）出血発症

脳卒中治療ガイドライン 2015 においては、高血圧性脳出血急性期の降圧目標は以前よりも強化され、「できるだけ早期に収縮期血圧 140mmHg 未満に降下させ、7 日間維持することを考慮してもよい」と変更された<sup>3)</sup>。出血発症の成人もやもや病においても、高血圧性脳出血の治療に準じた降圧を行ってもよいと考えられるが、血行力学的虚血に陥りやすいもやもや病において、高血圧性脳出血と同等の降圧を行った場合の安全性に関しては明らかではなく、症状の増悪等に留意しながら慎重に行う必要がある（レベル 5）。出血発作では、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（レベル 5）

## 2. 慢性期の再発予防

虚血発症のもやもや病では、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。内科的治療ではアスピリンの内服が推奨されるが（レベル 5）、長期アスピリン投与は脆弱なもやもや血管からの出血性変化を来す可能性があるため注意を要する（レベル 3）。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<sup>4)</sup>。アスピリン不耐性の場合や、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やフォスフォジエステラーゼ 3 阻害薬であるシロスタゾールが考慮される（レベル 5）。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<sup>5)</sup>。長期間の抗血小板薬多剤併用は出血合併症を起こすリスクが高いと考えられ、勧められない（レベル 3）。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、抗血小板薬の多剤併用は脳出血リスクを高めるとの報告がある<sup>5)</sup>。

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、脂質異常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（レベル 3）。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く、また嘔吐や下痢時に脱水を避け循環血液量を維持することも重要と考えられる（レベル 4）<sup>2)</sup>。

## 3. 無症候性もやもや病の内科的管理

無症候性もやもや病においては、経過観察中に虚血性、出血性を問わず脳血管イベントの発生を来す可能性を考慮する<sup>6)</sup>。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（レベル 3）。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（レベル 5）。

## 引用文献

- 1) 日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会 rt-PA 静注療法指針改訂部会: rt-PA(アルテプラザー)静注療法適正治療指針(第二版) 2012 年 10 月. *脳卒中* **34**: 443-480, 2012
- 2) Smith ER *et al*: Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. A review. *J Neurosurg Pediatr* **9**: 353-360, 2012
- 3) 日本脳卒中協会・脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京: 協和企画; 2015.
- 4) Kikuta K *et al*: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2\*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* **102**:

470-475, 2005

- 5) Soman T *et al*: The risks and safety of clopidogrel in pediatric arterial ischemic stroke. *Stroke* **37**: 1120-1122, 2006
- 6) 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、頭蓋外内血行再建術が再出血率を低下させるという報告があり、特に予後不良である後方出血例に対しては手術が勧められる（グレード B）。

#### 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>（レベル 3）。出血の原因として、拡張した側副血行路血管の血行力学的負荷による破綻や、側副血行路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>（レベル 3）。

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滅が観察されることが報告されており<sup>3,4)</sup>（レベル 3）、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提唱されてきた。

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>（レベル 3）。出血型に対して血行再建手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>6-8)</sup>（レベル 3）、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>9,10)</sup>（レベル 3）。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>11-13)</sup>（レベル 3）。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>14)</sup>（レベル 3）。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>9)</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（Japan Adult Moyamoya

(JAM) Trial)<sup>15,16)</sup>（レベル 2）が本邦で行われた。JAM Trial では、出血型もやもや病が、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に無作為割り付けされた。その後の 5 年間の主要エンドポイント（再出血発作を含む全ての医学的有害事象）の発生率は、手術群において 3.2%/年、非手術群において 8.2%/年であり、外科治療群において有意な低下がみられた（カプラン・マイヤー法  $p=0.048$ ）。統計学的手法によっては結果が境界域にあったものの、JAM Trial により直接血行再建術による再出血予防の有効性が示された。

JAM Trial では、割り付け前に出血部位を前方と後方の 2 群に分類し、これらの割合が治療群間で均等となる層別割り付けが行われた。この前方・後方出血群の間で、予後や手術効果が異なるかどうかを調べる prespecified analysis（後付け post hoc 解析ではなく事前に定められた解析）が行われた<sup>17)</sup>。その結果、後方出血例では非手術群の再出血率が著しく高く（後方出血例 17.1%/年、前方出血例 2.0%/年、 $p=0.001$ ）、手術の再出血予防効果も後方出血例で有意に高いことが示された（交互作用検定  $p=0.013$ ）（レベル 2）。

### 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) Liu X *et al*: Long term outcome after conservative and surgical treatment of haemorrhagic moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **84**:258-265, 2013
- 8) Liu X *et al*: Clinical features and long-term outcomes of moyamoya disease: a single-center experience with

- 528 cases in China. *J Neurosurg* **122**:392-399, 2015
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Miyamoto S *et al.*: Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan adult moyamoya trial. *Stroke* **45**:1415-1421, 2014.
- 17) Takahashi, JC *et al.*: Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* **47**:37-43, 2016.



## 第八章 予後（自然歴）

### 1. 小児もやもや病

一過性脳虚血が最も多く発生するのは発症後の数年間でありその後、減少はするが、知能障害と機能障害を有する患者は発症から時間が経過するほど増加し、その程度も増悪する<sup>1)</sup>。年齢が低い乳幼児ほど脳梗塞、特に皮質梗塞の発生が多く、脳梗塞の存在が機能予後に最も大きく関与すると考えられている<sup>2-4)</sup>。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<sup>5,6)</sup>。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の65%でもTIAが出現するとの報告がある<sup>7)</sup>。また、片側病変に脳血管再建術を実施したのち、約30%で両側病変に移行し、7歳未満でその頻度が高いため、術後も長期にわたって経過観察すべきである<sup>8)</sup>。成人に移行した場合、ADLが良好な例は少数で<sup>9)</sup>、少数ながら頭蓋内出血が死因となりうる<sup>5,10)</sup>。

脳血管再建術の効果を検証したRCTは存在しないが、脳血管再建術を実施した場合、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はきわめて稀で、自然歴と比較すると機能予後は良好であると考えられている<sup>4,11-20)</sup>。頭痛は脳血管再建術により減少するが、脳循環動態の改善に関係なく、術後も頭痛が遷延したり、稀に術後に新たに頭痛が出現することも報告されている<sup>21,22)</sup>。大脳高次機能も予後を左右する重要な因子であり、発症から5年以上経過するとIQの低下が明らかとなってくる<sup>23)</sup>。脳血管再建術は知能予後を改善させると考えられている<sup>24)</sup>。

### 2. 成人もやもや病

発症病型に関わらず、成人もやもや病の未治療例は外科治療例よりも脳血管イベントの再発率は高く予後も不良との報告が多く<sup>25,26)</sup>、小児と同様、脳血管再建術を考慮すべきである。

最近では、以前考えられていたよりも病期の進行が高頻度であることが判明している<sup>27-31)</sup>。症候例・無症候例、確診例・疑診例に関わらず、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がおきる。女性で病期の進行が生じやすいことが知られている<sup>32)</sup>。もやもや病罹患女性の妊娠・分娩に関しては、ときに頭蓋内出血など重篤な脳卒中が生じ得ることが知られている。エビデンスに基づく管理指針は未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

<sup>33,34)</sup>。

#### 1) 成人虚血型もやもや病

小児と同様、脳血管再建術の効果を検証したRCTは存在しないが、脳血管再建術後にTIAや脳梗塞の発生は著明に減少する。しかし少数ながら経過観察期間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り術後も長期間の経過観察が予後を良好に維持する上で重要と考えられている<sup>18,35-38)</sup>。

#### 2) 成人出血型もやもや病

初回の頭蓋内出血による死亡率は6.8~20%である。再出血は機能予後を悪化させ死亡率を上昇させる<sup>39,40)</sup>。再出血は初回と同一または異なる部位から生じる<sup>41)</sup>。

保存的治療をした場合、再出血は30~65%の症例において初回の出血から2~20年後に生じ、観察期間が長いほど高率となる傾向がある<sup>39,40,42-44)</sup>。前脈絡叢動脈や後交通動脈の分枝の異常な拡張を有する例で再出血のリスクが高いとの報告がある<sup>44,45)</sup>。もやもや血管に生じた動脈瘤が脳血管再建術により消失することも報告されている<sup>46)</sup>。

近年実施されたランダム化臨床試験(JAM trial)では、保存的に加療された症例の再発リスクは年間7.6%で、前方出血群(年間3.0%)よりも後方出血群(年間17.1%)で再発しやすいこと、直接あるいは複合的脳血管再建術がその再発を有意に減少させること(ハザード比0.355)が判明している<sup>47)</sup>。

### 3. 無症候性もやもや病について

近年、非侵襲的画像診断法の進歩と普及によって、発症以前にもやもや病と診断される症例が増加している。最近、本研究班が実施した追跡調査では、加齢に伴って病期が進行していること、脳梗塞、脳循環障害を有していた症例はそれぞれ20%、40%と少なからず潜在的な脳虚血を有していることが判明した<sup>48)</sup>。

無症候性もやもや病の予後には不明な部分が多い。これまでの報告によれば、33例のうち4例がTIAをきたし、2例の死因が頭蓋内出血と考えられ<sup>49)</sup>、10例のうち1例で病期の進行に伴って脳梗塞をきたしている<sup>50)</sup>。最近の追跡調査では、未治療の34例のうち5例で病期が進行し、脳梗塞・頭蓋内出血が発生するリスクは年間3.2%と報告されている。診断時に脳虚血を有している例で脳梗塞をきたしやすかったのに対して、脳血管再建術を実施した6例では

脳血管イベントは生じなかったことが報告されている<sup>48)</sup>。したがって、無症候性もやもや病は脳血管イベントをきたす可能性を潜在的に有していると考えられ、保存的に経過観察する場合もMRI/MRAを用いた注意深い経過観察が長期にわたって必要と考えられている。現在、新たな多施設観察研究（AMORE Study）が国内で実施されている。

## 引用文献

- 1) Kurokawa T *et al.*: Prognosis of occlusive disease of the circle of Willis (moyamoya disease) in children. *Pediatr Neurol*, **1**: 274-277, 1985
- 2) 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
- 3) 黒田敏 他: 乳幼児もやもや病の臨床像. *脳外*, **31**: 1073-1078, 2003
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Ezura M *et al.*: Clinical and angiographic follow-up of childhood - onset moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*, **11**: 591-594, 1995
- 7) Nagata S *et al.*: Unilaterally symptomatic moyamoya disease in children: Long-term follow-up of 20 patients. *Neurosurgery*, **59**: 830-837, 2006
- 8) Smith E *et al.*: Progression of disease in unilateral moyamoya syndrome. *Neurosurg Focus* **24**: E17, 2008
- 9) Imaizumi T *et al.*: Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol*, **18**: 321-325, 1998
- 10) 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**(6): 463-467, 1992
- 11) Houkin K *et al.*: Direct and indirect revascularization for moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S142-145, 1997
- 12) Ishikawa T *et al.*: Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke*, **28**: 1170-1173, 1997
- 13) Miyamoto S *et al.*: Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus*, **5**: e5, 1998
- 14) Chiu D *et al.*: Clinical features of moyamoya disease in the United States. *Stroke*, **29**: 1347-1151, 1998
- 15) Golby AJ *et al.*: Direct and combined revascularization in pediatric moyamoya disease. *Neurosurgery*, **45**: 50-60, 1999
- 16) 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
- 17) 黒田敏 他: 小児もやもや病の術後長期成績 当科における 20 年間の経験から. *脳卒中の外科*, **28**: 421-426, 2000
- 18) 黒田敏 他: 小児及び成人もやもや病に対する脳血行再建術の長期効果. *脳卒中の外科*, **30**: 369-374, 2002
- 19) Scott RM *et al.*: Long-term outcome in children with moyamoya syndrome after cranial revascularization by pial synangiosis. *J Neurosurg*, **100**(Suppl Pediatrics): 142-149, 2004
- 20) Sainte-Rose C *et al.*: Multiple bur hole surgery for the treatment of moyamoya disease in children. *J Neurosurg*, **105**: 437-443, 2006
- 21) Seol HJ *et al.*: Headache in pediatric moyamoya disease: Review of 204 consecutive cases. *J Neurosurg*, **103**: 439-442, 2005
- 22) 松島善治 他: 小児モヤモヤ病における頭痛と間接的血管吻合術 EDAS 前後の変化について. *小児の脳神経*, **25**: 442-447, 2000
- 23) Imaizumi C *et al.*: Serial intelligence test scores in pediatric moyamoya disease. *Neuropediatrics*, **30**: 294-299, 1999
- 24) Matsushima Y *et al.*: Long-term intelligence outcome of post-encephalo-duro-arterio-synangiosis childhood moyamoya patients. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S147-150, 1997
- 25) 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**: 1263-1274, 2000
- 26) Hallemeier CL *et al.*: Clinical features and outcome in North American adults with moyamoya phenomenon. *Stroke*, **37**: 1490-1496, 2006
- 27) Kawano T *et al.*: Follow-up study of patients with "unilateral" moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **34**: 744-747, 1994
- 28) Ikezaki K *et al.*: Clinical features of probable moyamoya disease in Japan. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S173-177, 1997
- 29) Houkin K *et al.*: Is "unilateral" moyamoya disease different from moyamoya disease? *J Neurosurg*, **85**(5): 772-6, 1996
- 30) Kelly ME *et al.*: Progression of unilateral moyamoya disease: A clinical series. *Cerebrovasc Dis*, **22**(2-3): 109-15, 2006.
- 31) Narisawa A *et al.*: Efficacy of the revascularization surgery for adult-onset moyamoya disease with the progression of cerebrovascular lesions. *Clin Neurol Neurosurg* **111**:123-6, 2009
- 32) Kuroda S *et al.*: Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke*, **36**: 2148-2153, 2005
- 33) Komiyama M, Yasui, T, Kitano S, Sakamoto H, Fujitani

- K, Matsuo S: Moyamoya Disease and Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Neurosurgery* **43**: 360-368, 1998
- 34) 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)
- 35) Kim DS *et al.*: Combined direct anastomosis and encephaloduroarteriogaleosynangiosis using inverted superficial temporal artery-galeal flap and superficial temporal artery-galeal pedicle in adult moyamoya disease. *Surg Neurol*, **66**: 389-395, 2006
- 36) Kohno K *et al.*: Cerebral blood flow measurement as an indicator for an indirect revascularization procedure for adult patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*, **42**: 752-758, 1998
- 37) Okada Y *et al.*: Effectiveness of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult moyamoya disease: Cerebral hemodynamics and clinical course in ischemic and hemorrhagic varieties. *Stroke*, **29**: 625-630, 1998
- 38) Wanifuchi H *et al.*: Management of adult moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, **33**: 300-305, 1993
- 39) 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
- 40) Kobayashi E *et al.*: Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg*, **93**: 976-980, 2000
- 41) Iwama T *et al.*: Mechanism of intracranial rebleeding in moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg*, **99** Suppl 2: S187-190, 1997
- 42) 河野兼久 他: 成人もやもや病患者の長期予後と血行再建術の有効性についての検討 脳血流検査結果からの考察. *脳外誌*, **6**: 456-463, 1997
- 43) 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
- 44) Morioka M, *et al.*: High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease: Long-term follow-up study. *Neurosurgery*, **52**(5): 1049-54; discussion 54-5, 2003
- 45) Irikura K *et al.*: A source of haemorrhage in adult patients with moyamoya disease: The significance of tributaries from the choroidal artery. *Acta Neurochir (Wien)*, **138**: 1282-1286, 1996
- 46) Kuroda S *et al.*: Effects of surgical revascularization on peripheral artery aneurysms in moyamoya disease: Report of three cases. *Neurosurgery*, **49**: 463-468, 2001
- 47) Miyamoto S *et al.*: Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan adult moyamoya trial. *Stroke* **45**: 1415-21, 2014
- 48) 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
- 49) 山田勝 他: 無症候性もやもや病の臨床像と予後 全国アンケート調査の結果をもとに. *脳外*, **33**: 337-342, 2005
- 50) 難波理奈 他: 成人無症候性もやもや病の臨床像と予後. *脳外*, **31**: 1291-1295, 2000