

もやもや病 診断・治療ガイドラインの改訂

東北大学 大学院 神経外科学分野
富永悌二 藤村幹

研究要旨

もやもや病の診断・治療ガイドラインは本研究班により 2008 年に策定され、脳虚血症状を有するもやもや病患者に対する血行再建術の推奨など、もやもや病診療における重要な指針を示した。疾患感受性遺伝子 RNF213 の同定、出血発症もやもや病に関する JAM trial、厚生労働省診断基準改訂などの新たな動向を踏まえて、本ガイドライン改訂を行った。改訂版ガイドライン策定の経過を示すとともに、全文を報告する。

A. 研究背景と目的

もやもや病は内頸動脈終末部と周囲の血管が進行性に狭窄し、周囲に異常血管網を認める原因不明の疾患である。診断・治療指針については、厚生省もやもや病研究班より 1987 年に診断指針（「診断の手引き」）が出版され、1994 年に「診断・治療の手引き」として改訂された。そして 2008 年に本研究班において、エビデンスに基づいた診断・治療ガイドラインを初めて策定し [1,2]、現在の国内外におけるもやもや病診療において重要な役割を担っている。

一方、ガイドライン初版の発表後には、疾患感受性遺伝子 RING finger protein (RNF) 213 の同定 [3,4]、Japan Adult Moyamoya (JAM) trial による成人出血発症もやもや病に対する血行再建術の有効性の証明 [5,6]、そして厚生労働省もやもや病診断基準改訂といった、新たな動向が見られた。これらを踏まえて新たなエビデンスに基づいたガイドライン改訂を行った。

B. 構成ならびに分担

ガイドラインの構成、章立ては初版に準拠し

た。2015 年の診断基準改訂により片側例でも脳血管撮影を施行した上でもやもや病と確定診断可能となったことを踏まえて、類縁疾患「片側例」の項目を削除した。改訂版における章立てならびに担当者は下記のとおりである。

改訂版ガイドライン構成と担当者（敬称略）

- ① 疾患概念 （宝金清博）
- ② 疫学 （鈴木則宏）
- ③ 病態・病因 （小泉昭夫）
- ④ 症状 （富永悌二）
- ⑤ 類縁疾患
類もやもや病 （藤村幹）
- ⑥ 診断
脳血管撮影/MRI など（宝金清博）
脳血流 SPECT/PET など（高橋淳）
- ⑦ 治療
外科治療 （富永悌二）
内科治療 （鈴木則宏）
出血発症例の治療（宮本享）
- ⑧ 予後 （黒田敏）

C. 改訂ガイドライン策定過程

脳卒中治療ガイドライン平成 27 年の策定過程において、もやもや病に関する新たな文献の一次、二次、三次選択ならびに構造化抄録作成を実施した。平成 28 年各章担当者による修正加筆と追加文献に関する構造化抄録作成を行った上で、同年 10 月に本研究班以外の外部専門家による本文レビューを終了した。平成 29 年 1 月には各章担当者と班長による最終稿確認が終了した。尚、本疾患の関連学会に本改訂ガイドラインの審議を依頼し、日本脳卒中の外科学会（平成 29 年 1 月）ならびに日本脳卒中学会（平成 29 年 3 月）の 2 学会で本ガイドラインが承認された。

D. 考察

2008 年にもやもや病 診断・治療ガイドライン初版が報告された後に、もやもや病に関する基礎・臨床両面の新たな研究成果が多く報告された。病因、病態に関しては疾患感受性遺伝子 RNF213 が同定された。家族発症もやもや病患者においては常染色体優性遺伝に近い遺伝形式を取ることを踏まえて、古くから遺伝子の本疾患発症への寄与が示唆されてきたが、17 番染色体に位置する RNF (RING finger protein) 213 の一塩基多型がもやもや病発症において重要であることが本研究班から報告された[3,4]。日本人患者においては家族発症例でほぼ全例で、孤発例においても 70%以上の患者に RNF213 遺伝子多型が認められることを報告した[3,4]。さらに本遺伝子多型の形式は臨床的重症度や発症年齢と関連することも報告され、もやもや病発症における役割は不明な点が多いもののバイオマーカーとしての有用性も期待されている[7,8]。

診断に関しては、これまでもやもや病の確定診断には両側病変を持つことが必須であったが、片側例においてもその基礎病態、治療法な

ど多くは両側例と共通しているにもかかわらず、片側例のみ難病認定が得られないとの不公平な状況が存在した。平成 27 年の診断基準改訂において、片側例であっても、脳血管撮影を施行した上でもやもや病と確定診断することが可能となった。

外科治療に関しては、従来その有効性に議論のあった出血発症例に対する頭蓋外内血行再建術の再出血予防効果が、多施設共同臨床研究 JAM trial により解明された[5]。特に、後方循環系の出血で発症した患者群においては、経過観察時の再出血リスクは高く、直接頭蓋外内血行再建術を行うことにより、再出血のリスクを顕著に減少させうることが明らかとなった[6]。以上に代表される最新のエビデンスを踏まえた改訂版ガイドラインを策定したことにより、今後のもやもや病診療における有用性の飛躍的向上がもたらされることが期待できる。

E. 結論

疾患感受性遺伝子 RNF213 の同定、出血発症もやもや病に関する JAM trial、厚生労働省診断基準改訂などの最新のエビデンスを踏まえて、改訂版もやもや病診断・治療ガイドラインを策定した。

F. 文献

- (1) 厚生労働省 ウイ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（ウイリス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン. 脳卒中の外科 37: 321-337, 2009.
- (2) Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis, 2012. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 52, 245-66.

- (3) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, et al. 2011. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J. Hum. Genet.* 56, 34-40.
- (4) Liu W, Morito D, Takashima S, et al. 2011. Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One.* 6, e22542.
- (5) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, et al. 2014. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: Results of the Japan Adult Moyamoya trial. *Stroke* 45, 1415-1421.
- (6) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, et al. 2016. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* 47:37-43.
- (7) Miyatake S, Miyake N, Touho H, et al. 2012. Homozygous c.14576G>A variant of RNF213 predicts early-onset and severe form of moyamoya disease. *Neurology* 78, 803-10.
- (8) Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, et al. 2014. Genetics and biomarker of moyamoya disease. *J Stroke* 16:65-72
- moyamoya in Japan. *Radiology* 2016;279: 652-653 .
3. Rashad S, Fujimura M, Niizuma K, Endo H, Tominaga T. Long-term follow-up of pediatric Moyamoya disease treated by combined direct-indirect revascularization surgery: Single institute experience with surgical and perioperative management. *Neurosurg. Rev.* 2016;39: 615-623.
4. Kanoke A, Fujimura M, Niizuma K, Fujimura T, Kakizaki A, Ito A, Sakata H, Sato-Maeda M, Kure S, Tominaga T. Temporal profile of magnetic resonance angiography and decreased ratio of regulatory T cells after immunological adjuvant administration to mice lacking RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res.* 2016; 1642:1-9.
5. Abe T, Fujimura M, Mugikura S, Endo H, Tominaga T. Brain stem infarction due to basilar artery dissection in a patient with moyamoya disease four years after successful bilateral revascularization surgeries. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016;25:e76-82.
6. Tashiro R, Fujimura M, Niizuma K, Endo H, Sakata H, Sato-Maeda M, Tominaga T. De novo development of moyamoya disease in an adult female with a genetic variant of the RNF-213 gene: case report. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017;26:e8-e11.
7. Bang OY, Fujimura M, Kim SK. The pathophysiology of moyamoya disease: an update. *J. Stroke* 2016;18:12-20.
8. Fujimura M, Bang OY, Kim JS. Moyamoya disease. *Front. Neurol. Neurosci.* 2016;40: 204-220.

G. 研究成果の刊行

1. Sato-Maeda M, Fujimura M, Kanoke A, Morita-Fujimura Y, Niizuma K, Tominaga T. Transient middle cerebral artery occlusion in mice induces neuronal expression of RNF213, a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res.* 2016;1630:50-55.
2. Mugikura S, Fujimura M, Takahashi S. Implications of “off-label” (unapproved) use of acetazolamide in the management of

9. 藤村幹、富永悌二. もやもや病の治療戦略. 脳神経外科ジャーナル 2016;25: 844-850.
10. 藤村幹、遠藤英徳、新妻邦泰、富永悌二. 出血発症もやもや病の治療戦略. 脳神経外科ジャーナル 2017;26:112-116.
11. 藤村幹 : もやもや病. 脳神経外科学 改訂12版 太田富雄編、金芳堂、京都. 2016:1061-1077.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし