

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をはじめ、もやもや病診療において重要な指針を示した。一方、初版出版後には本疾患感受性遺伝子 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が見られるため、本ガイドライン改訂が喫緊の課題となっている。現在執り行われている改訂の進捗状況について報告する。

A. 研究背景と目的

もやもや病は内頸動脈終末部とその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。希少疾患であるもやもや病の診断・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 年には「診断・治療の手引き」として改訂された。そして 2008 年に本研究班では、エビデンスに基づいたもやもや病 診断・治療ガイドラインを初めて策定、報告した。また本ガイドラインは国内外の学術誌にも発表され[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、もやもや病 診断・治療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 サブ解析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

れるため、新たなエビデンスに基づいたガイドライン改訂は喫緊の課題となっている。現在、進めているもやもや病 診断・治療ガイドラインの進捗状況について報告する。

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」の項目のみ本改訂においては削除した。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. 進捗状況と今後の予定

脳卒中治療ガイドライン 2015 の策定過程において、もやもや病に関する新たな文献に関する一次、二次、三次選択ならびに構造化抄録作成を実施した。2015 年度の班会議において各章分担執筆者を確定した後に、2016 年 1 月 8 日に修正加筆と追加文献に関する構造化抄録作成を依頼した（4 月 24 日締切）。その後は構造化抄録を確認、完成後に本研究班以外の外部専門家による本分レビューを依頼予定である（2016 年 6 月の予定）。2016 年 10 月頃に各章担当者にレビュー結果を踏まえた最終校正を依頼し 2016 年度中の改訂版ガイドライン完成を念頭に作業を進める予定である。

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いくつかの重要な知見が発表された。初めに病因、病態に関しては疾患感受性遺伝子 RNF213 の同定が挙げられる。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いきたが、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明らかとなった[3,4]。日本人患者においては家族発症例ではほぼ 100%、孤発例でも 70%以上の患者において RNF213 遺伝子多型が認められることが報告された[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重要なバイオマーカーとしても期待されている[7]。

診断に関しては、これまでも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。2015 年の診断基準改訂においては、脳血管撮影を施行した上であれば、片側例であっても、もやもや病と確定診断することが可能となり、特に手術治療を要するような片側例患者にとっては朗報がもたらされた。

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有効性が、多施設共同臨床研究 JAM trial により明らかとなった[5]。直接頭蓋外内血行再建術を行うことにより、再出血のリスクを有意に減少させることが明らかとなったが、特に後方循環系の出血で発症した患者群において、血行再建術の再出血予防効果が際立つことが報告され、出血発症もやもや病の治療指針が、より明確となった[6]。もやもや病に対する外科治療に関しては、以上のエビデンスを適正に反映させたガイドライン改訂が特に急務と考えられる。

E. 結論

平成 20 年に本研究班では、エビデンスに基づいたもやもや病 診断・治療ガイドラインを初めて策定、報告したが、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が見られるため、本ガイドラインの改訂が急務である。

F. 文献

- (1) 厚生労働省 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし