

20/570060A

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

ウイ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27年度 研究報告書

総括・分担

平成 28 年 (2016 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	1
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		3
III. 研究班構成員名簿		49
IV. 今年度発表論文		50

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

日本人に特有に多い特殊な疾患である「もやもや病」に対する政策化研究は、順調に当初の2つの目標を達成しつつある。一つは、新たな診断基準と登録フォーマットの策定であるが、これは、すでに完成し、実臨床において使用されている。新しい診断基準では、日常生活動作の障害度が加味された。もう一つの目標であった新ガイドラインの改訂も順調に進んでおり、28年度中に上梓される準備が進んでいる。これらを踏まえ、今後のもやもや病研究の方向性を本総括では述べておきたい。

今後の課題として、3つの点が挙げられる。第一は、本疾患に関係する遺伝子異常と新たな手法を用いた病因探索、第二は、研究利用性の高いレジストレーションの構築、第三は、国際的研究体制の確立である。

まず、第一の遺伝子異常と病因探索については、大きな前進が期待される。もやもや病は、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。

最近、17番染色体上に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同定された。これは、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期待される。また、病因探索に関しては、これまでの手法では限界があったが、新たにi-PSを用いた研究が数施設で開始されており、もやもや病の病因の本態が明らかにされつつある。

第二の研究利用性の高いレジストレーションは、これまでの研究班においても、試行されてきた。ただ、構築継続性・悉皆性・研究利用性において、必ずしも満足の行くものではなかった。今後の難病研究は、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。

第三の国際的研究体制の確立は、本邦における難病研究のなかでも、「もやもや病」においては、特筆すべき課題である。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、

欧米からの優れた研究が報告されている。また、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、国際的に統一された疾患概念や診断基準の策定は今後の重要な課題である。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)
分担研究報告書

H27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):ガイドライン改訂とレジストリ設立

北海道大学脳神経外科

数又 研

研究要旨

難治性克服研究政策研究事業、もやもやの診断、治療に関する研究(もやもや病研究班)に関しての年度報告を行った。政策研究事業の主な目的である、診断基準、重症度基準の策定はほぼ達成された。ガイドラインの改訂作業はH27年度より開始になっている。実用化研究の枠組みで、日本もやもや病レジストリが設立されることになり、政策研究のメンバーがSteering committeeを構成する。本研究班は、他の脳神経外科領域の希少脳血管疾患を扱うことや、新たな医薬品、医療機器、診断マーカーの開発に関してのbreak throughも求められている。

A. 研究目的及び背景

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、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。基本的な方針は難病情報センター

(<http://www.nanbyou.or.jp/>)より閲覧が可能であり、1)適切な医療費助成を行うために診断基準、重症度分類を整備、適宜実情に沿うような更新、2)患者の医療機関受療状況の把握、3)関連学会、高度専門医療センター、難病研究班の相互連携、4)小児から成人への移行期医療、5)遺伝子診断、等に重点が置かれている。また、難病に対する調査、研究に関し、1)ガイドライン作

成の推進、2)データベースを作成し医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に活用できる体制を整備すること等、が推奨されており、データベースは小児慢性特定疾病や欧米の希少病データベース等と互換性があるものが求められている。²

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)によるもやもや病研究事業の目的は、従来のような班員らによる臨床研究に関する意見交換、研究協力の場から、より目的を診断基準の適宜更新、ガイドライン作成、ADL調査、等に焦点を絞る必要がある。医薬品、医療機器、再生医療等製品の開発に関しても、今後の取り組みが必要であるが、レジストリ作成はこれらの領域の研究の端緒となることが期待されている。

B. 研究方法

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。

無症候性もやもや病の自然歴に関する研究 (AMORE study)、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) などの臨床研究は、もやもや病患者の現状の把握、疾病概念の整理、診断基準の作成や改訂、適切な診療のためのガイドラインの作成を推進する研究事業であり、これら研究を継続して行う。

また、本年度より、診療ガイドラインの改訂作業を開始し、また本政策研究が母体となり実用化研究事業において「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」が採択されたため nation-wide なレジストリ構築を設立する準備を開始した。

C. 研究結果

1) 班会議の開催 : H27 年度は計 4 回の班会議が開催された (議事録は別掲 ; 資料 1-3)。

2) ガイドライン改訂作業 :

東北大学 藤村 幹先生を中心に診療ガイドラインの改訂が開始された。H27 年度にガイドライン改定作業委員が任命され、分担項目が割り当てられた。以下がタイムスケジュールである。

[a] 本文執筆

2016 年 1 月 : 担当者 (分担者) に各章の担当依頼

2016 年 2 月 : 各章修正加筆を正式依頼 (2016

年 5 月末締切)

追加文献の構造化抄録も同時作成 (締切は 2016 年 5 月末締切)

2016 年 6 月 : 構造化抄録を事務局にて確認、完成

[b] 本文レビュー (研究班 班員以外の専門家に依頼)

2016 年 6 月 : レビューの依頼 (打診)

2016 年 7 月 : 本文レビュー依頼 (2016 年 10 月締切)

2016 年 10 月 : 章担当者にレビュー結果を踏まえた最終校正依頼 (2016 年 12 月締切)

2016 年 12 月 : 班長による最終稿確認

[c] 公表・出版

2017 年 3 月 : 班研究報告書

2017 年 3 月 : 邦文誌へ 投稿

* 初版と同様に英文誌へも投稿を検討

3) レジストリ構築 : レジストリ構築の主な目的は、a) レジストリ研究を行う事により、これまでに行った多施設共同研究では得られなかった臨床情報を補完する、b) レジストリと生体試料バンキングを連動させ、病因解明のための遺伝子解析研究を促進する、c) 抗血小板剤等の薬剤治験に有用な情報開示を目指す事、等である。

全患者の登録は患者数が多く (1 万 6 千名以上) 実現が困難であることから、全国の基幹施設から登録を募り生体試料バンキングと連動させる事を目指している。国際的互換性を保つために National Institute of Neurological Disease and Stroke (NINDS) の common data element (CDE-stroke

version)等を参考にデータ項目を選定する。レジストリのデータ項目の設定に関しては、難治性疾患等政策研究事業もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）の診断・治療に関する研究（H26-難治等（難）-一般-078）の構成員からなるもやもや病診療の専門家の意見を広く集約し意見交換を行う。また、日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会等関連学会と連携し、オールジャパンの体制で国際的リーダーシップを目指す。現在、北海道大学の学内ワーキンググループを編成して、レジストりに登録するデータ項目の検討を行っている。学内倫理委員会申請のための研究計画書類を作成し提出する予定である。既に行われた多施設共同臨床研究の際に集積されたデータを新たなレジストりに集約できるように配慮する事も、8月に行われたAMEDのヒアリングの際に助言された。

以下がタイムスケジュールである。

2015年度 専門家からの意見収集、政策研究会議でのコンセンサス作成、研究概要の作成

[a] データ項目の選定（研究班 班員以外の専門家にも協力を依頼）

2015年10月～2016年1月：北海道大学臨床研究開発センターと協力しデータ項目選定

2016年2～3月：研究班 班員以外の専門家に選定したデータ項目の吟味を依頼

2016年4月：レジストリ集積データ項目の最終決定

[b] 倫理関係の整備等

2016年2月：北海道大学、学内倫理委員会に研究計画書を提出（2016年4月時点では完成せず今後提出予定）。

2016年8月：協力参加施設へ研究計画書を配布

2017年学外からの患者登録開始

D. 考察

JAM trialなどの多施設共同研究の結果が明らかとなった事等により診療ガイドラインの細部についての更新が必要と考えられ、本年度より診療ガイドラインの改訂作業が開始された。¹

疫学研究に関しては、既に最終の全国調査（2003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。個人調査票からなるデータは患者数が多く疫学的には大変貴重な知見を提供する。現在、国立保健科学大学院が臨床個人調査票のデータを集積した結果をまとめており、近く新たな疫学データが発表される見込みである。

一方、現状の主に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である。臨床情報の充実したレジストリ構築によりこれまで以上に臨床研究のデザインが容易になる可能性がある。また、厳格な患者選択基準により行われた多施設共同研究では明らかにならなかったエビデンスの補完が可能になると予測される。患者のQOL調査に関しては、小児に関してH28年度にpreliminaryな調査結果の報告が行われる予定である。

実用化研究事業で、日本もやもや病レジストリが構築される。このレジストリは国際的互換性を持ち、さらに臨床治験等の施行を促進するものを期待されている。脳神経外科領域でprospectiveにdataを集積

する無期限の open registry は初めての試みである。厚生省は本研究班が、他の脳神経外科領域の希少疾患も対象にするように希望している。本レジストリの設立により得られたノウハウは他疾患での同様な試みに有用な経験となると考えられる。例えば多発性血管腫、深部脳動静脈奇形など、必ずしも希少病の概念には適合しなくても、亜型は希少で難治であるといった病態への拡充、RCVS などのように診断、治療の確立していない他の希少脳血管疾患なども、同様なアプローチでレジストリを設立を考慮すべきかもしれない。医薬品、医療機器開発、再生医療製剤等に関して、もやもや病はまだ具体的に治験を開始できるレベルに至っていない。今後、抗血小板剤の使用に関して、レジストリのデータ解析によりその安全性、有効性に関して貴重な知見が得られると思われる。これを端緒に前向き研究のデザインなどが促進されることが期待される。

E. 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27年度の活動を報告した。

F. 文献

1. Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, 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
2. Mizushima H, Tanabe M, Kanatani Y: [Patient database and orphan drug development]. Yakugaku Zasshi 134:599-605, 2014

G. 知的財産権の出願、登録状況
なし

平成 27 年度発表論文（北海道大学）

1. 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.* 2015;137:105-111
2. 内野晴登、伊東雅基、宝金清博. もやもや病の遺伝研究最前線. *脳神経外科速報.* 2015;25:1185-1192
3. Kazumata K, et al. Investigating brain network characteristics interrupted by covert white matter injury in patients with moyamoya disease: Insights from graph theoretical analysis. *World Neurosurg.* 2015
4. Uchino H, et al. Synergistic interactions between direct and indirect bypasses in combined procedures: The significance of indirect bypasses in moyamoya disease. *Neurosurgery.* 2016
5. Kazumata K, et al. Characteristics of diffusional kurtosis in chronic ischemia of adult moyamoya disease: Comparing diffusional kurtosis and diffusion tensor imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016

資料 1

平成 27 年度第一回もやもや病班会議議事録

平成 27 年 7 月 17 日 於：東京ステーションコンファレンス 6F「605-A」会議室

出席者（五十音順）

大木宏一（慶應大学神経内科）、柏崎大奈（富山大学脳神経外科）、数又 研（北海道大学脳神経外科）、黒田 敏（富山大学脳神経外科）、小林 果（京都大学環境衛生学）、佐藤典宏（北海道大学病院臨床研究開発センター）、鈴木則宏（慶應大学神経内科）、高木康志（京都大学脳神経外科）、高橋 淳（国立循環器病研究センター脳神経外科）、高橋慎一（慶應大学神経内科）、富永悌二（東北大学神経外科）、新妻邦泰（東北大学神経外科）、藤村 幹（東北大学神経外科）、舟木健史（京都大学脳神経外科）、寶金清博（北海道大学脳神経外科）、松田佳子（京都大学環境衛生学）、宮本 享（京都大学脳神経外科）、宮脇 哲（東京大学脳神経外科）、森本貴昭（京都大学環境衛生学）

1、基礎研究の進捗状況に関して、もやもや病感受性多型 *RNF213* 遺伝子 p.R4810K による angiogenesis 抑制の in vitro および in vivo での検討について京都大学 小林果先生より発表があった。

2、協議報告

1) 北海道大学 宝金清博

「難治性疾患政策研究事業と実用化研究事業について」

政策研究事業では、①診断基準作成、②診療ガイドライン作成、③疫学研究（臨床個人調査票による調査を国立保健科学院に依頼予定）、④QOL 調査をテーマとする。

実用化研究事業では、①病因究明の継続、②質の高い臨床研究、③診療ガイドライン改訂をテーマとする。現在行われている、或は実施が決まっている臨床研究は、RNF213 の臨床的意義の解明（片側型や病期進行との関連）、AMORE、COSMO-JAPAN、MODEST、JAM trial follow-up、過灌流に対するエダラボンの効果検証、もやもや病データベースの構築が挙げられる。

2) 慶應義塾大学 大木宏一

「新しいレジストリシステムの構築と抗血小板剤に関する臨床研究について」

従来のデータベース（2013年登録終了）は平成27年4月より施行の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に適合しない部分がありそのままの形態では継続が困難であったため中止とした。今後の形態について、レジストリシステム構築目的、継続についての班員のコンセンサスが必要と考えられる。

悉皆性、継続性をもたせるには、脳卒中学会、脳神経外科学会との関わりも必要ではない

かという意見があり、宝金班長よりそのような方向を考えたいとの意見があった。今後、各施設にアンケートを行い、実施の可否、施行形態について検討していくことになった。

さらに、抗血小板剤に関する臨床研究についての提案がされた。前向き研究を実施する前に最近数年間を対象とした後ろ向き研究を実施して問題点や課題を明らかにした上で、前向き研究のデザインを検討すべきとの意見があった。

抗血小板剤の臨床研究デザイン、登録システムに関しては今後、アンケート調査の後に、まず少人数ワーキンググループでの研究計画案の策定を行っていきたいとの提案がなされた。

3) 東北大学 藤村幹

「もやもや病診断・治療ガイドライン改訂について」

初版ガイドライン策定後の動向として、①RNF213の同定（2011年）、②JAM trial（2014年）、③診断基準改定（2015年）が挙げられる。初版の作成プロセスは煩雑なものであったが、脳卒中ガイドライン2015が策定されたため、文献選択や構造化抄録作成といった作業を今回は省くことができる。各施設で適切に分担し、作業を進めていく予定である。

4) 京都大学 高木康志

「新しいコホート研究について」

片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of Unilateral Moyamoya Disease Progression and Associated-gene in Japan (SUPRA JAPAN)の紹介が行われた。

研究は片側性もやもや病の臨床経過と RNF213 遺伝子型の関連を明らかにすることを目的とする。目標症例数 70 名。登録機関 2015 年 9 月から 2016 年 8 月。他施設共同後ろ向き登録研究。主要評価項目：両側もやもや病への進行。

- i) データが少しずれると、P 値も変わってくるので、症例数に余裕をもたせたほうが良い。
- ii) どのくらい過去のデータまでさかのぼるのか、フォローアップ期間が異なるので検討が必要などの意見が出された。

さらに、COSMO JAPAN 研究についての進捗状況報告が行われた。現在、19 例登録済み。引き続き登録を進めていく。

5) 富山大学 黒田敏

「AMORE 研究の進捗状況および画像診断法についての提言」

登録症例数 = 95。新規症例の登録は 2015 年 12 月 31 日までである。新たに名古屋大学が参加することが報告されて了承された。

新たな画像診断法に関して提言があった。要旨は、以前より指摘されていたが、もやもや病では血管外径そのものが縮小し成人では病期進行に伴い径が縮小していく。動脈硬化との鑑別に有効で、DSA では鑑別が難しい時に有用と考える。小児例では年齢により正常血管径が変化するので、コントロールをどうするかが課題である。今後、班員から画像データを収集して診断基準などを明らかにすることが了承された。

6) 京都大学 舟木健史

「JAM 研究について」

A 群と P 群での手術効果の差のサブ解析、全症例での予後研究を進める。

3、連絡事項

今後の会議のスケジュールに関して：日本脳神経外科学会総会の機会を利用して各臨床研究に関してそれぞれ会議が開催されるが、レジストリー、抗血小板剤の臨床研究に関する提案もあったため、この点についても会議を開くことも検討する。いずれにしても 2016 年の 2 月には従来通りの班会議を開催する予定である。

文責

北海道大学脳神経外科

数又 研

2015年10月12日

もやもや病班会議議事録 ホテルさっぽろ芸文館 8階グランシャトー 12:00～

1) AMORE 研究の進捗状況 (富山大学 黒田敏)

2012年1月1日から2015年9月30日までで、登録症例数は100例となっている。

登録は予定通り今年の12月31日に終了する。

登録症例の年齢分布はこれまで報告されてきたものと、あまり変わらない。

主要評価項目として、脳出血が1例、副次評価項目としてTIAが4例発生している。

2) COSMO-JAPAN、SUPRA Japan 研究について (京都大学 高木康志)

COSMO-JAPAN

10月16日現在の登録は22例。登録症例を増やすため、登録期間を1年延長し、2016年

12月31日とする。

SUPRA Japan

目標症例数は70例に設定。登録はまだ開始されていないが、期間は2年の予定。

各大学の倫理委員会の審査に必要な書類を、今後送付予定。

3) もやもや病ガイドライン改訂と MODEST 研究に関して (東北大学 藤村幹)

MODEST 研究

東北大学にて倫理委員会の審査は修了し、近日中に各大学での審査に必要な書類を送付する。目標症例数は 50 例で登録期間は 3 年間。

もやもや病ガイドライン改訂

RNF213 の同定、JAM 研究の結果、診断基準の改訂などの内容をふまえる。追加論文のみ構造化抄録作成が必要。Chapter ごとの執筆担当者の提示。1 年半くらいでの完成を予定。

4) JAM 研究について (京都大学 舟木健史)

サブ解析 1

A 群に対し、P 群は出血に関して予後が不良かつ手術効果が高い。

現在、投稿論文の revision 中。

サブ解析 2

なぜ P 群で上記のような結果になるのかを検討するため、脳血管撮影画像を詳細に検討している (LSA type、thalamic type、choroidal type に分類)。

予後研究としてエンドポイント発生後も、follow up を継続していく。

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する研究班

平成 27 年度 第 2 回班会議 議事録

日時：平成 28 年 2 月 5 日（金） 13：00～15：00

場所：東京ステーションコンファレンス

サピアタワー5階「503-A」

参加者

今井英明 大木 宏一 大野浩太 柏崎 大奈 数又 研 黒田 敏 小泉 昭夫 小林果 佐藤
典宏 鈴木 則宏 高木 康志 高橋 淳 高橋 慎一 富永 悌二 新妻 邦泰 西原 広史
藤村 幹 舟木 健史 寶金 清博 峰晴 陽平 宮本 享 宮脇 哲

以上、敬称略

議事録

1. 来年度、政策研究、実用化研究の展望・・・寶金清博（北海道大学脳神経外科）より政策研究と実用化研究の方向性について説明が行われた。また、実用化研究に関して、AMED のヒアリング際、レジストリ、生体試料バンキングを研究目的とするよう助言されたことなどを紹介した。さらに、このプロジェクトの実行に際して予算配分の変更が必要であることを説明し班員の同意を得た。
2. AMORE 研究の進捗状況・・・黒田 敏（富山大学脳神経外科）より 2015 年 12 月 31 日まで 109 例の登録が行われたことが報告された。疫学、画像所見、脳卒中イベントなどについて preliminary data が紹介された。
3. COSMO Japan, SUPRA 研究について・・・高木康志（京都大学脳神経外科）より COSMO 研究の登録が当初の目標を下回っているため登録期間を延長する予定である事が報告された。また、SUPRA 研究は今後、研究計画書が各施設に配布され研究が開始される見込みである。
4. JAM 研究について・・・舟木健史（京都大学脳神経外科）よりサブ解析の結果が紹介された。既に、結果は stroke に受理されている事などが報告された。サブ解析は現在も継続中である。
5. MODEST 研究とガイドライン改訂作業について・・・藤村 幹（東北大学脳神経外科）よりガイドライン改定作業の経過報告が行われた。また、MODEST 研究についても研究計画、共同研究者などが提示され、研究が開始される見込みである。

6. レジストリ構築作業の進行状況について・・・数又 研（北海道大学脳神経外科）より、レジストリ構築作業のタイムテーブルが報告された。また、データ項目選定に関しての経過報告と今後、検討を要すべき項目が明らかにされた。
7. レジストリの Web 入力について・・・大野浩太（北海道大学臨床開発センター）より Web 入力画面(原案)が提示され概要が紹介された。セキュリティーに関する質問があった。
8. 生体試料バンキングについて・・・西原 広史（北海道大学病院臨床研究開発センター生体試料管理室）より北海道大学生体試料管理センターの紹介と検体の収集方法についての説明が行われた。
9. 慶応大学より抗血小板剤に関する前向き研究を計画するにあたり、アンケートによる予備調査を提案がなされ了解が得られたと考えられる。

討論においては、

- 1) 日本もやもや病レジストリは open registry（参加施設を限定しない）、open ended(データ集積期間に期限を設けない)という枠組みで構築することに関してほぼ合意が得られた。
- 2) レジストリの臨床研究への活用に関して、もやもや病班会議の班員の合議を経て決める事に異議は唱えられなかった。
- 3) 患者 ID の照合方法、継続的資金の獲得法に関しては今後の検討を要する。
- 4) AMEDの資金が終了した後のレジストリーの維持について、日本脳卒中学会などが管理する提案も行われた。また、登録に対するインセンティブとしては難病指定医認定に必要な項目に加えるなどの提案も行われた。

次回、班会議は日本脳卒中学会の会期中を利用して開催する予定である。各臨床研究の状況報告とレジストリ構築の進捗状況の報告を行う予定である。またレジストリデータ項目については再度、班員に原案を配布し意見を集約する。

以上、会議の概略を記載した。

文責 北海道大学脳神経外科 数又 研

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