

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)

総合研究報告書

H28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、治療に関する研究総括

北海道大学脳神経外科

寶金 清博

研究要旨

難治性疾患克服事業「もやもやの診断、治療に関する研究」の3年の研究班活動の総合研究報告を行った。主な成果として診断基準、診療ガイドラインの改訂、及び日本脳卒中、日本脳卒中の外科学会での承認があげられる。また、実用化研究事業「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」との連携を行い基礎、臨床研究を推進した。

A. 研究目的

もやもや病は1960年代に日本の脳神経外科医が疾患概念を構築した稀少な脳血管疾患である。本研究班の母体となった特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症研究班は多数の基礎、臨床研究を行うことにより今日の診療の基盤となる科学的根拠を創出してきた。

厚生労働省政策研究「もやもやの診断、治療に関する研究」はもやもや病診断基準の適正化、重症度基準に関するエビデンス構築、QOL調査、診療ガイドラインの適宜改訂を主な課題とする。また、行政機関、関連学会、患者会(もやの会)の組織間コミュニケーションを可能にする国内で唯一の組織である。

本研究班の任務はガイドラインの科学的根拠の集積に応じた適切な改訂、客観的診断基準、重症度基準の策定、改訂、およびそれらの関連学会における承認等である。また、疾患レジストリ構築も開始され病態の

包括的把握によりの確な医療行政への助言、基礎、臨床研究を推進する。さらに、診療の質の向上に寄与する科学的根拠を構築する難治性疾患実用化研究事業「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」と連携し複数の多施設共同臨床研究を支援している。

B. 研究方法

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する研究課題を達成するため、日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳卒中の外科学会、及び日本を代表するもやもや病の研究者を招集し研究組織を構築した。これらメンバーは、現在行われている多施設共同臨床研究の主任研究者である。研究会議は3年の研究期間に10回開催した。議案は、多施設共同臨床研究の経過報告、レジストリ構築、ガイドライン改訂に関する事項等である。

C. 研究結果

H26-28 年度までの3年間に臨床個人調査票の改訂、重症度基準の策定、厚労省難病情報ホームページ上の疾患情報の更新を行った。

特に、臨床個人調査票に関しては、医学的、医療行政的観点からも実情に即していない項目が多く大幅な改訂を行った。以前より、疾患認定に関し、判定医の経験や認識の相違による地域間格差や診断モダリティーの違いによる診断率の差が問題とされてきた。これらの点は、新たな診断基準を策定することにより改善が図られた。また、医療費補助制度の変更に伴い、新たに重症度基準を策定した。また、最近の臨床研究により得られた科学的根拠を反映した診療ガイドラインの改訂（もやもや病ガイドライン 2017（改訂版））を行った。さらに、新診断基準、診療ガイドラインは日本脳卒中、日本脳卒中の外科学会の理事会において、平成29年1月31日に承認された。

診療エビデンスの構築を目的とする多施設共同臨床研究の支援を継続した。

H28 年度の分担研究の進捗状況に関してはそれぞれの分担項目の研究報告を参考にされたい。以下に H26-28 年度の各分担研究の成果の総括を行う。

1) レジストリ構築研究

2015 年 8 月、厚労省政策研究「もやもや病の診断と治療の質を向上する研究班」（以下、もやもや病研究班）の共同研究者に主任研究者 宝金清博からもやもや病レジストリ構築が提案された。日本脳神経外科学会特別シンポジウムにおける発表（宝金、宮本、数又）により、国内での一元的なレジストリ

構築に関しての周知を行った。北海道大学臨床研究開発センター（佐藤）と北海道大学脳神経外科（宝金、数又）らがデータ項目を選定した。2016 年 1-2 月の期間に共同研究者に選定したデータ項目の妥当性についての検討を依頼し 2016 年 11 月最終決定を行った。その後、登録画面上で整理を行い、2017 年 3 月登録用画面が完成した。2016 年 12 月、北海道大学学内倫理委員会に研究計画書を提出し 2017 年 4 月 17 日に北海道大学学内倫理委員会で研究計画が承認された。

2) 病期進行マーカーの探索のための他施設臨床共同研究（宮本、小泉）「片側例の両側進行例における RNF213 遺伝子多型頻度を探索する研究（SUPRA study）」が開始され、2 年の登録期間のうち 1 年半が経過した時点で（2015 年 9 月から 2017 年 2 月）110 例が登録されている。

3) 高次脳機能障害の診断体系の確立を目指した多施設共同臨床研究（COSMO Japan study）（宮本、高木、峰晴）は、平成 28 年 12 月 31 日にて登録終了し、36 症例の登録が行われた。今後、解析が行われる。

4) 適格な外科治療の適応を確立するため多施設共同研究として、無症候性もやもや病レジストリ（Asymptomatic Moyamoya Registry; AMORE）が実施されている（黒田）。平成 24 年 1 月 1 日～平成 27 年 12 月 31 日の 4 年間に、全国の参加施設から計 109 例の登録がなされた。これまでに 8 例が一過性脳虚血発作を経験しているほか、4 例が頭蓋内出血をきたしているが今後、このようなサブグループの自然歴が明らかになり、適格な治療方針の選択を行う上で重

要な科学的根拠になることが期待されている。

5) 多施設共同研究である高齢者の外科治療の適応と安全性を調査する研究(MODEST study)が計画、継続され、また脳卒中治療ガイドライン改訂が行われた(富永、藤村)。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平成 28 年各章担当者による修正、加筆を行った。平成 29 年 1 月に各章担当者と班長による最終稿確認を経て終了した。本改訂ガイドラインはそれぞれ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 学会で承認された。

6) もやもや病における抗血小板薬の使用実態調査が行われた(鈴木、大木)。虚血発症もやもや病では約 9 割の施設が使用することが明らかになりその効果と安全性を検証する臨床研究の早期実施が望ましいと考えられた。6) 成人の再出血に対する外科的血行再建術の予防効果に関する Randomized control study (Japan Adult Moyamoya Trial)の解析を継続中である(高橋)。出血に関与する画像所見の特徴が明らかになり新たな画像診断マーカーの発見に寄与した。7) もやもや病疾患感受性遺伝子 RNF213 の基礎研究が継続して行われ(小泉)、炎症や低酸素の関与が明らかになりつつある。また、欧米人に少ないとされている p.R4810K 変異の代わりに複数の rare variant が白人に発見され、血管内皮細胞の機能低下に関与していることが明らかになった。

D. 考察

本研究班は橋本信夫(国立循環器病研究センター理事長・総長)より平成27年度から宝金清博(北海道大学脳神経外科)に引き継がれている。3年の期間に、診断基準、診療ガイドラインの改訂と関連学会での承認、重症度基準の策定を行い課題は円滑に遂行された。実用化研究との連携により、疾患レジストリの構築が進み今後、患者登録が開始される。重症度基準に関しては医学的根拠の裏付けを適正な研究により行い適宜改訂を検討する必要がある。

しかしながら、発症機序、発症リスク評価等、診療に関する科学的根拠は未だ十分とはいえずレジストリ構築を端緒に研究が進むことを期待する。現在、行われている多施設共同臨床研究は世界的に見ても類を見ない研究である。もやもや病に関する臨床、基礎研究は日本が世界をリードしている。しかしながら、診断基準、治療指針の国際標準は確立されていない。今後、診断基準、診療ガイドラインについての情報発信が重要な課題となる。

E. 結論

もやもや病(ウイリス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する研究班の研究成果について総括した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文

- ① 数又 研、寶金清博 脳神経外科診療と難病行政 脳神経外科 45(5):

- 443-449, 2017
- ② Kazumata K, Ito M, Uchino H, Nishihara H, Houkin K. Proposal for a Prospective Registry for Moyamoya Disease in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Jan 6. doi: 10.2176/nmc.st.2016-0153.
- ③ Yamada S, Oki K, Itoh Y, Kuroda S, Houkin K, Tominaga T, Miyamoto S, Hashimoto N, Suzuki N; Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of Willis (Moyamoya Disease). Effects of Surgery and Antiplatelet Therapy in Ten-Year Follow-Up from the Registry Study of Research Committee on Moyamoya Disease in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Feb;25(2):340-9.
- ④ Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue

T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke*. 2016 Jan;47(1):37-43.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的所有権の取得状況

該当なし