

平成26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)に関して

北海道大学 脳神経外科  
数又 研

研究要旨

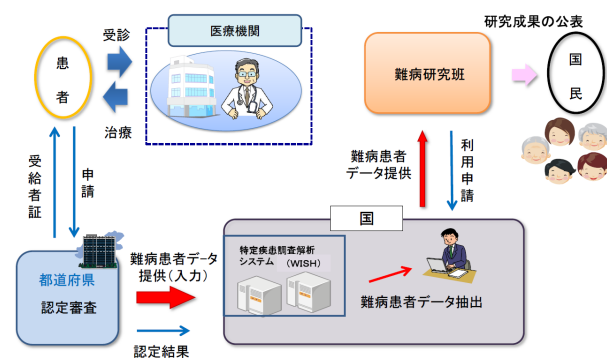
難治性疾患克服研究事業の研究体制は2つの事業に分けられた。つまり、政策研究事業は診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査を目的とし、実用化研究事業は病態解明、遺伝子解析や新規治療薬、医療機器等の開発につながる研究等を目的とする。この枠組みの中で、もやもや病研究班の平成27の活動内容を総括し今後の課題点を考察した。

A. 背景

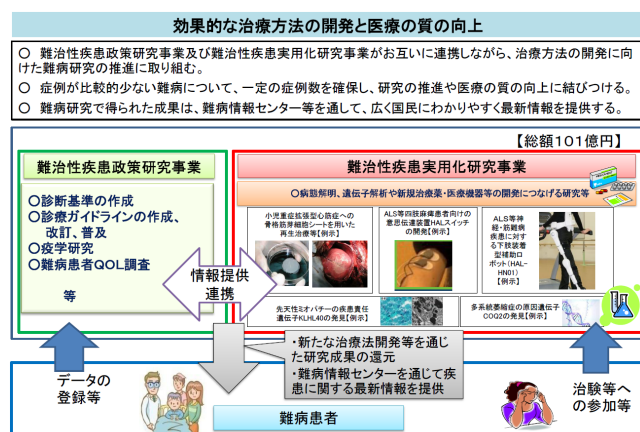
ウイルス動脈輪閉塞症の診断・治療に関する橋本研究班(研究代表者 橋本信夫)は病態解明と治療方法の確立などに成果を挙げ、平成25年度で3年間の任期を終了した。この事業は、これまで法律に基づかない予算事業(特定疾患治療研究事業)として実施されていた。平成26年5月30日に公示された新たな「難病患者に対する医療等に関する法律」は、法定化によりその費用に消費税の収入を充てることができるようにするなど、公平かつ安定的な制度を確立する事を主眼として、平成27年1月1日から児童福祉法の一部を改正する法律案(小児慢性特定疾病の患児に対する医療費助成の法定化)と同日に施行が開始された。これに伴い、厚生労働科学研究費補助金(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、研究協力の場合から、より医療行政と医療現場の接点、或いは研究機関の連携を促進する役割を担う必要性を生じた。加えて、もやもや病の国際的認知、特に欧米での高い関心は、本邦におけるもやもや病研究や診療が世界をリードしていることを再認識させ、これまで以上に病態解明、

適正な診療を模索するための質の高い臨床研究の継続の必要性を意味する。このような状況において、本組織が将来に渡り持続可能で安定的な組織として継続、発展するために必要な組織の在り方を検討することは本研究班において最も重要な課題と思われた。

政策研究事業もやもや病研究班は、本疾患の効果的な治療法を見つけるための治療研究を推進し、難病患者に対する適正な支援に対して医療側として官への情報提供をする役割を担う。昭和47年から開始された特定疾患治療研究事業の枠組みで、「難病患者認定適正化事業」は申請時必要な臨床個人調査票を昭和53年より導入し、平成13年からは電子入力を開始することで審査業務及び認定作業の省力化を目指した。(図1)



平成25までの難病に関する研究は、難治性疾患克服事業（80億円）として希少性、原因不明、治療法未確立、生活面の長期の支障の4要素を満たす疾患から130疾患が選定され、難治性疾患患者の遺伝子解析等に関しては難病、がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（難病関係研究分野）（20億円）が充てられていた。平成26年度以降の難治性疾患克服研究事業の研究体制は2つの事業に分けられた。つまり、政策研究事業は診断、診療ガイドラインの作成、改訂、普及、疫学研究、難病患者 QOL 調査を目的とし、実用化研究事業は病態解明、遺伝子解析や新規治療薬、医療機器等の開発につながる研究等を目的とする。さらに平成27より、実用化研究事業は独立行政法人日本医療研究開発機構へ移管されることになった。（図2）



## B. 目的

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。

現在、もやもや診断基準の理解や精度にはばらつきがあり適正な認定や登録が必ずしもなされておらず確かな診断法の確立が一層求められている。本疾患の全容解明と治療法の確立を目指し先進的研究を推進するため検査資料、画像情報などの交換が施設間で円滑に行われるようなシステムが理想的である。そのためには基礎となる患者登録システムが、現在の行政面での運用を念頭においたシステムから

研究へ運用できるような内容へ変えていく必要がある。

もやもや病患者に RNF213 の遺伝子多型 c. 14576G>A が高率に見られる事を端緒に、客観的な診断基準の作成に遺伝子診断の基準を利用できる可能性が開かれた。無症候性もやもや病 (AMORE)、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) などの臨床研究の継続は今後も班会議での重要な任務の一つである。高齢化社会を見据え高齢化したもやもや病患者、高齢発症者への適正治療へのエビデンスも必要 (MODEST) である。遺伝子、画像診断マーカーと臨床型との相関を大規模データベースに基づき解析することにより臨床亜型の根本的な病態の相違が明らかにされるはずである。これらの解析により現時点で最も精度の高い診断法や最良の診療マネージメントを明らかにし、高いエビデンスレベルに基づく診療ガイドラインを適宜改訂し難病患者の治療の質の向上に還元することが可能である。さらに、患者による相談に必要な IT 整備、医療従事者が各地域の専門家に相談できるようなシステムなど、情報公開に関する努力も必要と思われる。

## C. 方法

- 1) 新たな難病政策事業に関する制度設計や難病患者登録事業に関して：  
金谷泰宏（国立保健医療科学院）先生、厚生労働省 健康局疾病対策課課長補佐 岩佐 景一郎氏を招き講演を依頼した。
- 2) 臨床個人調査票：  
疾患登録における現状の臨床個人調査票は、臨床情報としてあいまいさを含む。難病の持つ根本的性質として確定診断が難しく疾患概念そのものが変遷することが挙げられている。疾患概念の変遷に合わせたデータモデルの対応が調査項目見直しの主なポイントだったが、平成26年度第一回班会議で問題を提起し、メール上の情報交換のやり取りを行い、10月に行われた

班会議で承認を得た。

3) 重症度基準設定：

重症度基準を設定し臨床個人調査票の項目に、重症度認定に必要な項目を設定した。

4) 難病指定医研修テキストの作成：

「難病指定医」は、難病に係る医療に関し専門性を有する医師※であることが指定の要件とされた。これを受けて、指定された学会(日本脳神経外科学会等)の専門医資格を有さない医師に対する一定の基準を満たした研修ならびに研修に使用するテキストの作成が要請された。

※専門学会に所属し専門医を取得している医師、または専門学会、日本医師会(地域医師会)、新・難病医療拠点病院(仮称)等で実施する一定の基準を満たした研修を受講した医師等

5) 難病ホームページの拡充：

6) 実用化研究への端緒：

本政策事業の班員を主な構成メンバーとし、実用化研究事業において病態解明、遺伝子解析や治療薬、新規診断法等の開発につながる研究を目指した。

7) 疫学研究、難病患者 QOL 調査：国立保健科学院と連携をとり、臨床個人調査票の集計から旧臨床個人調査票の調査項目で明らかになる最新の疫学情報、患者 QOL の調査を開始した。

#### D. 研究結果

難病に関する制度設計に関する理解が得られた。現時点(平成27年4月)の臨床個人調査表は修正点を反映していない事、誤りがあるなどの問題はああるものの、大幅に項目を増加させることなく必要な医療情報が把握できる形へ改善が図られた。Barthel index による重症者認定には大きな問題はないと思われるが、高次脳機能障害への配慮が必要であった。今後、現在施行中の臨床研究(COSMO-Japan)などからのエビデンスが集積されればより客観的かつ明確な重症度基準が策定できる可能性がある。難病指定教育用テキストの構成

は、第1章：難病対策や医療費助成について、患者及びその家族に正確に説明することができる。第2章：法律に従い、指定医が行うべき役割を理解する。臨床調査個人票を正確に記載できる。第3章：疾患概要や診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を適切に活用することができる、から成る(別掲)。難病ホームページにより、患者、医師への情報の公開を図るため、(1)一般利用者向け、(2)医療従事者向け、(3)FAQ(よくある質問と答え)など、の構成で内容を整備した。内容に関しては、近日中(平成27年4月現在)に、難病情報センターで公開される予定である(<http://www.nanbyou.or.jp/>)。

平成27年度4月の時点で、「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」の採択が内定した。

臨床個人調査票の集計から旧臨床個人調査票の調査項目で明らかになる最新の疫学情報、患者 QOL の調査を開始した。結果に関しては近日中に明らかになる予定(平成27年度4月時点)である。

#### E. 考察

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 調査という政策研究の主な目的を考えると、現在のエビデンスレベルでの診断基準や診療ガイドラインは本疾患に関しては概ね整備されている。今後2~3年の期間に明らかにされる多施設共同研究の結果を待ち、診療ガイドラインの細部についての追加や修正などが必要と考えられる。疫学研究に関しては、既に最終の全国調査(平成15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。この点については早期にしかるべき形での全国規模の疫学調査が必要と思われる。

これまで、各都道府県に集積される臨床個人調査票の煩雑な入力作業が全国的調査を阻んできた。新たなシステムでは、指定医が入力することにより患者登録が可能となる見込みであり、

現在の紙媒体での記入は向こう2－3年以内にIT化が図られる見通しである。

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だった。希少疾患の患者登録の形態に関しては、現在欧米を中心として議論が盛んに行われている。希少病であるがゆえに患者検体が集まりずらく研究が円滑に行われない状態を、疾患特異性のあるマーカーの開発に成功した主要な研究機関に資料、検体が提供されるようなシステムに構築することが理想的である。また、臨床研究も医療情報の充実したレジストリーによりこれまで以上に容易になる可能性がある。来年度以降の政策研究事業は、実用化研究事業に包括される各基礎、臨床研究との連携を取り病因研究、根本的治療に迫るような実用化研究に必要なレジストリーシステムの構築、継続性などの議論に重点が置かれるべきであると思われる。

患者のQOL調査に関しては、本年度重症度基準の設定を行ったことに対する妥当性を如何に検証するかが一つの課題である。今回の法改正により20歳未満のもやもや病患者は、事実上、小児慢性特定疾患治療研究事業(11疾患群514疾患)で医療費が負担されることになり、それに伴い疾患認定は原則的に小児科医が行い調査票も小児に限定されたものが使用されることになった。元来、小児もやもや病は脳神経外科医が密接に関与しているためシームレスな医療の実践にはさほど問題は生じないと思われる。しかし、発達障害のある患者が成人期に自主的に医療機関を受診できるようないわゆる移行期医療への配慮も政策研究事業の枠組みで開始することが望ましいと考えられる。個人調査票上はシームレスであった情報が20歳を境に別個な医療情報が集積されることになるため、IT化される時点で情報を統合できるかどうかも懸念事項として挙げられている。

## F. 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26年度の活動を報告し、平成27年度以降の課題などに関し検討した。

## G. 文献

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況