

## 新たな「もやもや病データベース」の構築に向けて

慶應義塾大学 医学部 神経内科

大木宏一，伊藤義彰，山田哲，鈴木則宏

### 研究要旨

今年度も昨年度に引き続き，2003年度から2011年度までの登録で得られたデータベース情報を経時的なデータとして再統合し，疫学的な検討を行った。

また従来までのデータベース登録を2013年度までで終了したことに伴い，今後の新たなデータベース構築に向けて，従来のデータベース登録・解析から判明した問題点と今後の在り方について検討を行った。

### A. 研究目的及び背景

本研究班ではもやもや病の疫学，病態，治療，予後などを明らかにするために，班員およびその協力施設による全国調査を毎年行ってきた。コンピュータで入力可能なデジタルデータとしてのデータベースは2003年度から運用を開始し，2013年度まで毎年データの更新を行ってきた。しかし昨今の医学系研究は社会全体の要望からより厳格に遂行されることが求められており，従来方式のデータベース登録は2013年度をもって終了とした。今後最新の医学系研究の倫理指針に則った形で新たなデータベースを構築する必要があると考えられるが，本年度は従来までのデータベース集計における問題点を統括し，今後のデータベース集計の在り方を検討した。

### B. 研究方法

昨年度と同様に，2003年度から2011年度までに調査を行ったデータベース情報を経時的なデータとして再統合を行い，その集計結果について検討を加えた。そして，この従来方式のデータベースについての問題点を列挙し，今後のデータベースの在り方についての展望を検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 2003年度から2011年度までの統合データの解析

昨年度においては，この統合データから得られた各治療群（手術群と非手術群の比較，抗血小板剤の有無の比較）における再発率の検討を中心に報告を行ったが，今年度はこの統合データを更に検討し，疫学的な新知見を数点得ることができた。

## 登録までの罹病期間に対する初発病型の検討

昨年度報告を行ったように、発症・診断からデータベース登録までの期間が10年未満のRecent onset群は541例、登録までの期間が10年以上のRemote onset群は605例であった。この両群における初発病型を小児期発症群（発症時年齢≤15歳）と成人期発症群（発症時年齢>15歳）にさらに分けて再検討を行った（表1）。

表1 Recent群とRemote群における初発病型  
(小児期発症例と成人期発症例別)

Type of initial event	Childhood-onset			Adult-onset		
	Recent (%)	Remote (%)	p	Recent (%)	Remote (%)	p
TIA	59.9	64.2	0.56	34.4	31.0	0.43
CI	19.0	13.9	0.17	23.7	18.1	0.10
ICH	3.4	1.7	0.25	24.2	36.1	0.004
Headache	6.1	7.8	0.51	7.6	4.5	0.09
Seizure	5.4	7.8	0.34	1.3	1.0	0.70
Asymptomatic	1.4	0.3	0.24	1.5	3.2	0.14
Others	4.8	4.4	0.86	7.4	6.1	0.52
Total	100%	100%		100%	100%	

この検討からは従来の報告と同様に、成人期発症群では小児期発症群に比べて脳出血を初発症状とする症例が多いことが分かるが、発症から登録までの期間が短いRecent群（この群には1990年代半ば以降の最近の発症例が多く含まれると考えられる）では、Remote群より脳出血を初発病型とする症例が有意に少ない(p=0.004)ことも確認できた。すなわち、成人期に脳出血を初発症状として発症する症例は近年減少傾向にあると考えられた。

## 登録までの罹病期間別にみた手術施行率とその予後（脳虚血発症群での脳梗塞再発に関して）

次に脳虚血（脳梗塞+TIA）発症例でのRecent群とRemote群における手術施行の割合を検討すると（表2）、小児期発症例では両群とも80%程度の症例において手術が施行されていた。一方成人期発症例ではRemote群

では59.9%で手術が施行されていたのに対してRecent群では71.5%が手術を施行されており、近年は成人期脳虚血発症例において有意に手術が選択される頻度が増加している(p=0.018)と考えられた。またRecent群における成人期発症例では、手術群の脳梗塞再発率が非手術群に対して有意に低いこと(p=0.035)が確認された。

表2 脳虚血（脳梗塞+TIA）発症例でのRecent群とRemote群における手術施行率と脳梗塞再発率  
(小児期発症例と成人期発症例別)

	Recent			Remote			p <sup>#</sup>
	Surgery	Non-surgery	p <sup>†</sup>	Surgery	Non-surgery	p <sup>†</sup>	
<b>CHILD</b>							
n (%)	98 (84.5)	18 (15.5)		187 (81.0)	44 (19.0)		0.42
Recurrence (%/5 years)	1.5±1.5	0	0.63	0.4±0.7	0	0.66	
<b>ADULT</b>							
n (%)	163 (71.5)	65 (28.5)		91 (59.9)	61 (40.1)		0.018
Recurrence (%/5 years)	2.4±1.8	6.2±4.6	0.035	1.1±1.9	2.4±1.9	0.74	

P#: Recent群とRemote群の手術施行率の比較

P†: 手術群と非手術群の再発率の比較

## 2. 従来のデータベースにおける問題点

### 悉皆性

従来までのデータベースでは、班員とその協力施設における症例を対象として、1年毎に登録（新規登録と、既存症例の更新）を行ってきた（約30施設）。そのため本疾患に対しての専門的な知識及び経験を持つ医師による診療・治療内容が分かる一方で、全国すべての地域での本疾患の患者数やその推移、治療内容を把握することは不可能であり、全ての症例が把握できているかという悉皆性の点において問題が残る。本邦における本データベース以外の疫学調査としては、1984年、1990年、1994年の3回にわたり行われた全国の医療機関を対象として行われた調査<sup>1)</sup>と、厚生省で行われている特定疾患治療研究事業（いわゆる難病指定）が挙げられるが、前者

に関しては物理的及び経済的にも毎年行うのは不可能であり、後者に関しては情報の質の担保が問題となる。前者と後者の中間となるのが本データベースであるが、その悉皆性をどこまで求めるかは本データベースの目的と照らし合わせて考える必要がある。

### 観察項目の設定

本データベースには疫学的情報として基本的な、性別や年齢、診断名（類もやもや病や片側もやもや病等）、初発時期・初発病型等が含まれ、これらのデータから毎年一定の成果報告を行ってきた。一方で、その他にも合併疾患や脳血流検査、知能検査、血液検査等の様々な項目が設定されているが、それらが必ずしも全施設で統一した尺度で行われているわけではなく、また現状ではデータの漏れや後述する観察脱落の問題もあり、有用な情報とはなり得ずに入力自体を煩わしている可能性もある。従ってむやみに観察項目を増やせば増やすほど症例の登録は少なく脱落も多くなり、バランスをうまくとっていく必要があると考える。

### 観察脱落症例（研究の質の担保）

本データベースは毎年更新が行われているが、初めて特定の観察項目を設定して前向きに追跡しているわけではなく、ある時点でのテーマに合わせて過去のデータベースをさかのぼって原因と結果を確認する後ろ向きコホート研究（historical cohort study）に分類される。通常のコホート研究では、ある特定期間での特定項目に絞って観察が行われるので、記入漏れや観察脱落症例への対処がしやすくなるが、本データベースでは過去の時点での脱落症例に対する対処は困難で、その理由も不明となるため、経時的な観察を行うコホート研究としては一定の限界があることを認識しなければならない。本データベースの

目的を「ある一時点での横断研究」として行うのか、「経時的な観察研究」として考えるのかについて、改めて検討を行う必要があると思われる。

### 3. 今後のデータベースの在り方

#### 特定疾患治療研究事業との兼ね合い

平成 27 年 1 月より特定疾患治療研究事業（いわゆる難病指定）制度に変更が行われるのに際し、今後この情報を疫学情報として利用できる可能性が出てきている。難病指定によるデータは全国規模の調査としてある程度悉皆性があり、また毎年更新が行われるためデータベースとして利用できる可能性がある。しかし一方で、日常診療の中で入力されるデータであり、また診断に精通した医師以外でも（ある一定の条件を満たせば）記入するという側面もあり、データの質をどのように担保するかが重要となってくる。難病指定制度によって得られたデータが、従来のデータベース情報を代替するものとして使用できるか、今後の動向を鑑みながら検討する必要がある。

#### 他の前向き観察研究との整合性

現時点において、AMORE、COSMO Japan、MOZEST 等の非介入の前向き観察研究が各班員により施行されている。全ての観察研究を一つのデータとして統合して行うことも理論上は可能であるが、各研究ではその目的に応じた観察項目が細かく規定されており、複数の研究を一つのデータベースとして統合して行うと観察項目が多くなり入力に関する労力やデータの脱落を懸念しなければならない。各観察研究が行われている中での本データベースの目的を確認することが、今後の在り方を考える上で重要となるであろう。

#### 個人情報保護と同意の徹底

昨今の医学系研究は、社会の要望という点からも厳格に遂行されることが求められている。また今後「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の導入が予定されており、介入のない観察研究でも各施設の倫理委員会の監視下で厳密に行われる必要があり、確実な同意書の取得及びその一元管理、そして必須ではないが UMIN 登録等が求められる状況になっている。残念ながら従来までのデータベースでは上記のような医学系研究を取り巻く環境に対応するのは困難であり、今後のデータベースの作成にあたっては十分この点を議論する必要があると考える。

#### D. 結論

従来のデータベースは、毎年更新可能で詳細な診療情報までを網羅するキャパシティを持つ大変貴重な資料であったが、その運用にあたりさまざまな問題点・検討点が出てきたのも事実である。従来のデータベース情報を元にした解析は本年度でいったん終了とし、今後は本報告書で提示した問題点を考慮し、その目的をより明確化した新たなデータベースを作成する必要があると考えられる。

#### E. 文献

1) Wakai K et al.: Epidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide survey. Clin Neurol Neurosurg 99 Suppl 2:S1-5, 1997

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 謝辞

お忙しい中、データベースにご入力いただきました。以下の御施設に深謝いたします。

北海道大学	脳神経外科
札幌医科大学	脳神経外科
中村記念病院	脳神経外科
東北大学	脳神経外科
国立病院機構仙台医療センター	脳神経外科
広南病院	脳神経外科
福島県立医科大学	脳神経外科
君津中央病院	脳神経外科
千葉大学	脳神経外科
千葉労災病院	脳神経外科
東京女子医科大学	小児科
北里大学	脳神経外科
東京歯科大学市川総合病院	内科
聖マリアンナ医科大学	脳神経外科
静岡市立静岡病院	脳神経外科
岐阜大学	脳神経外科
岐阜県総合医療センター	脳神経外科
岐阜市民病院	脳神経外科
福井大学	脳脊髄神経外科
高山赤十字病院	脳神経外科
名古屋市立大学	脳神経外科
富山大学	脳神経外科
犬山中央病院	脳神経外科
京都大学	脳神経外科
大阪大学	神経内科・脳卒中科
大阪労災病院	脳神経外科
国立循環器病センター	脳神経外科
岡山大学	脳神経外科
国立病院九州医療センター	脳血管内科
長崎大学	脳神経外科