

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、患者分布が実態と乖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