

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

（総括）研究報告書

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

研究代表者 寶金 清博

**A 研究の目的：**もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）の診断、治療に関する政策研究班は、難病法が改正された平成 26 年度からの当初 3 年間に、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改訂を達成するとともに、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図れる国内で唯一の組織としての活動を継続してきた。平成 30 年度は、こうした研究成果をもとに昨年度より開始された 3 年計画の 2 年目に当たる。2 点の重点課題 [1] 診断基準・重症度基準・診療ガイドラインの国際標準化、[2] 疾患レジストリ構築のほか、未だ十分とはいえないもやもや病の発症機序、発症リスク評価等、診療に関する科学的根拠を明らかにするため、[3] AMED「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」と連携して複数の多施設共同臨床研究を支援に取り組みむことを目的とした。

**B. 研究方法：**もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）の診断、治療に関する政策研究課題を達成するため、重点課題と複数の多施設共同研究支援を効率的に実施、総括するために、4 度の班員全体会議を開催した。そのほか、各作業グループを組織し、その活動を総括支援した。

**C 研究結果の概要：**本年度取り組んだ上述の重点課題 [1] 診断基準・重症度基準・

診療ガイドラインの国際標準化、[2] 疾患レジストリ構築、[3] 複数の多施設共同臨床研究支援、それぞれについて、以下に述べる通り研究の進展が見られた。

[1] 診断基準・重症度基準・診療ガイドラインの国際標準化

平成 29 年度に国内関連学会で承認を受けた改訂もやもや病診療ガイドラインの出版（日本脳卒中の外科学会誌）を経て、本邦発のもやもや病診断基準を国際的に認知させる学術広報活動に取り組んだ。研究代表者である寶金（北海道大学脳神経外科）は、本邦および米国・欧州・韓国・中国の代表的もやもや病研究者を招集するもやもや病国際会議の代表世話人として、第 5 回国際もやもや病会議（韓国、2018 年 7 月 13, 14 日）の主管国支援を行った。また、我々研究班班員が、我が国のもやもや病研究に関して、成果発表を行った。

[2] 疾患レジストリ構築と登録事業の推進

寶金、数又（北海道大学脳神経外科）らは、もやもや病々期の進行や、脳卒中をはじめとする臨床イベントの発生に関する前向き登録データを研究班で一次利用し、本研究班の研究目的達成に資することを主たる目的として、本レジストリを計画・推進し、主導してきた。AMED・難治性疾患実用化研究事業の支援を受けて、臨床情報の web 登録システム（疾患レジスト

り)が完成し、広く脳神経外科学会研修認定施設を参加施設とし、各研究機関の生体試料バンキングと連携して登録事業を推進するための準備が完了した。もやもや病に限らない、他の難治性・希少性疾患との横断的疾患レジストリ・解析基盤である、難病プラットフォーム (RADDER-J) との連携を検討した。情報共有には、まだ班員全体の共通理解・コンセンサス形成と実務的準備に時間を要することも確認した。本年度は、完成した web 登録システムへの症例登録を、パイロット的に北海道大学病院脳神経外科で開始し、100 症例の登録を行った。難病プラットフォーム (RADDER-J) の担当者に、本疾患班会議での講演を依頼し、疾患横断的なデータシェアの意義や、レジストリ支援に関する説明が行われた。

[3] 「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」と連携した多施設共同臨床研究の支援

#### 1. 無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE)

黒田 (富山大学脳神経外科) らは、無症候性もやもや病の自然歴を明らかにする多施設共同研究 (AMORE) を計画推進し、平成 24 年 1 月 1 日～平成 27 年 12 月 31 日の期間に 109 症例を集積し、脳卒中イベントの発生率を観察中である。平成 30 年度は、本研究の 7 年目を迎え、計画通り、登録された 109 例を注意深く経過観察中

で、2020 年 12 月 31 日まで全ての症例を 5 年間経過観察する予定である。

#### 2. もやもや病における高次脳機能障害に関する検討 COSMO-JAPAN study

高木 (徳島大学脳神経外科)、菊池、宮本ら (京都大学脳神経外科) は、COSMO-JAPAN study に 36 症例の登録を行い、平成 28 年 12 月 31 日で登録を終了した。登録された高次脳機能検査データ、脳 MRI 画像および SPECT 画像データを元に解析作業が現在進行中である。

#### 3. 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 (SUPRA Japan Registry)

RNF213 遺伝子がもやもや病の発症と関連することが報告されたが、その臨床における意義は不明な点が残されている。菊池、峰晴、宮本 (京都大学脳神経外科) らは、遺伝子多型ともやもや病の進展との関連を明らかにするために、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 Registry) を計画した。現在までに 133 例が登録され、詳細な解析を進めている。

#### 4. もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

高橋 (国立循環器病センター脳神経外科)、

舟木、宮本（京都大学脳神経外科）らは、出血発症成人もやもや病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研究 **Randomized control study (Japan Adult Moyamoya Trial ; JAM trial)**の層別解析を実施した。すなわち、出血に関与する画像診断マーカーが明らかにし、リスク層別化解析を行った。その結果、脈絡叢型側副路が出血ハイリスク血管である可能性が示され、今までに出血したことのない非出血半球でも、自然歴で年間 **2.0%**の新規出血率があり、脈絡叢型側副路が存在する場合には有意に出血率が高い (**5.8%/年 vs 0%/年、 $p=0.017$** ) ことが明らかにされた。さらに、脳血流 **SPECT** で測定される血行力学的重症度別のサブ解析を実施し、血行力学的重症度によりバイパス術の再出血予防効果が異なる傾向 ( **$p=0.056$** ) を示し、血行力学的重症度が再出血の独立危険因子であることが明らかになった。

#### 5. 60歳以上の高齢発症もやもや病に関する多施設共同調査 (MODEST)

富永、藤村（東北大学脳神経外科）らは、高齢者のもやもや病患者（60歳以上）の自然歴、治療合併症を検討する **MODEST** 研究の患者登録を継続している。現在までに、45例の登録があり、観察期間中に1例で出血転化を認めた。今後、本研究により高齢もやもや病患者の疫学・病態・予後が明らかとなるものと考えられる。

#### 6. もやもや病における抗血小板療法

大木（慶應義塾大学神経内科）らは、昨年度までに、本邦におけるもやもや病での抗血小板薬の使用実態調査の結果を報告した。本年度は、現在までに報告されている、もやもや病での抗血小板療法の使用実態や効果についての記載がなされた論文を検索し、現時点における同治療の総括を行った。現時点において、抗血小板薬に関する無作為化試験は行われておらず、多くが非介入の後ろ向き研究であるため、その有効性・安全性に関するエビデンスは明らかではない。その為医師の治療方針を問う質問票調査も複数行われているが、その中では虚血型もやもや病の治療として抗血小板療法も半数以上の施設・医師によって支持されている。一方でその使用は永続的ではなく、一定期間のみに限定するという意見が多い。希少疾患であるもやもや病での抗血小板療法に関する無作為化試験は今後も困難である可能性が高いが、各症例の経過を詳細に観察できるレジストリー試験を構築し検討を行うことが、今後の課題と考えられる。

#### 7. 家族性モヤモヤ病の遺伝解析

**RNF213** 遺伝子 **p.R4810K** 多型は東アジアにおいてもやもや病と非常に強い相関を示し、また近年は他の血管狭窄性疾患のリスクを上昇させることも報告されている。小泉（京都大学環境衛生学分野）ら

は本年度、1) 患者遺伝子スクリーニングおよび RNF213 遺伝子改変マウスを用いた肺高血圧症モデル実験により、RNF213 p.R4810K が肺高血圧症に重要な役割を果たすこと、2) 日本人 46,958 名 (脳梗塞 17752 名、対照 29206 名) を対象とした患者対照研究により、RNF213 p.R4810K がアテローム性脳梗塞のリスクを高めること (オッズ比=3.58) を示した。

### C. 考察

本邦で関連学会承認のもと改訂した診断基準、重症度基準、診療ガイドラインと、本邦発のクリニカルエビデンスを国際もやもや病会議で発表することで、診断基準の国際標準化のための情報発信を行った。疾患レジストリの構築をへて、順調に登録作業が進行している。まずはパイロット的に北海道大学で実施しているので、問題点を洗い出し、オールジャパンでもやもや病レジストリ・バイオバンク構築を進め、疾患の病態メカニズムと根本的治療法が開発されることが期待される。本邦の新たな難病医療体制の方向性を踏まえた上で、難病プラットフォーム (RADDER—J) と疾患横断的な希少性難治性疾患のデータシェアリングや、レジストリ構築支援に関しての討議・情報共有は重要である。日本が世界をリードする、診断基準と治療指針の国際標準化の達成が、引き続き来年度の本研究班の重

要な課題の一つとなる見込みである。

### D. 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。疾患横断的な難病プラットフォームとの連携協力も模索しながら、従来から継続している診療エビデンスの構築を軸足として、多施設共同臨床研究からより高い成果をあげることを目標としている。

### E. 研究発表

1. 論文発表：分担研究報告に各論として記載
2. 学会発表：Houkin K. Risk and incidence of post-operative complication in MMD. 5<sup>th</sup> International Moyamoya meeting, Seoul, Korea. 2018.July 14<sup>th</sup>.

### F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし