

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や
QOL 向上に資する研究

研究代表者 宮本享 京都大学・医学研究科・教授

研究要旨

もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）は日本人が疾患概念を構築した脳血管形成不全を呈する原因不明の稀少疾患である。本研究班は、国内よりもやもや病の臨床、基礎研究分野に精通する研究者からなる組織を編成しており、今年度はもやもや病診断基準の改訂、疾患レジストリの推進、診療の質の向上を目指す難治性疾患実用化研究事業と連携した多施設共同研究の取りまとめ及び支援を行った。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おり、今後も本研究班が中心となって、国内で創出された新たなエビデンスを医療行政に反映させていくとともに、国際的な情報発信を行っていく。

研究分担者

富永悌二 東北大学・医学系研究科・教授
黒田 敏 富山大学・学術研究部医学系・教授
高橋 淳 近畿大学・教授
高木康志 徳島大学・医歯薬学研究部・教授
岩間 亨 岐阜大学・医学系研究科・教授
藤村 幹 北海道大学・教授
片岡大治 京都大学・医学研究科・教授

援を目的とした。

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、2度の班員全体会議を開催した。そのほかに、各作業グループを組織し、その活動を総括支援した。

（倫理面への配慮）

本研究は研究の総括支援なので、それ自体に倫理面での問題はない。個々の多施設共同研究においては、我が国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日一部改正）及びヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成29年2月28日一部改正）に則り、研究計画の作成及び承認取得の下、各施設に設置された倫理委員会の承認を得て実施している。個人情報保護に関しては、個人情報保護法に基づき、当該研究に関わる個人情報の安全管理が図られるように必要かつ適切な管理を行った。

A. 研究目的

「もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上やQOL 向上に資する研究」は、[1] 診断基準・重症度基準の改訂、[2] もやもや病認定の地域格差是正、[3] 診療実態把握、[4] 病態解明を主な目的とする。また、本研究班を構成する研究者により、現在、5つの多施設共同臨床研究が実施されている。令和2年度は、3年計画の初年目に当たり、[1] 診断基準の改訂、[2] AMED と連携した、構造化電子カルテ情報自動抽出アプリケーションを用いた疾患レジストリ構築の準備、[3] 臨床重要性が高い事項に対する科学的根拠創出を目指した多施設共同研究の取りまとめと支

C. 結果

本年度取り組んだ上述の重点課題 [1] 診断基準の改訂、[2] 構造化電子カルテ情報自動抽出ソフトウェアを用いた疾患レジストリの構築、[3] 临床上重要性が高い事項に対する科学的根拠創出を目指した多施設共同研究、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] 診断基準の改訂 (参考資料 1)

これまでの診断基準は 2015 年に改訂されたものであり、その後の知見の積み重ねにより現状にそぐわない部分が生じたため、本研究班内で議論を行い、改訂した。主な改定点は [1] 「片側例」の明記、[2] 「類もやもや病」の整理、[3] MRI 診断基準の改訂、の 3 点である。

政策研究会で承認された改訂版診断基準は、日本脳卒中の外科学会 (2020 年 4 月 6 日付)、日本脳卒中学会 (2020 年 12 月 11 日付)、日本脳神経外科学会 (2020 年 12 月 18 日付) よりそれぞれ承認を受け、2021 年 3 月 31 日現在厚労省指定難病委員会での審議中である。

[2] 構造化電子カルテ情報自動抽出アプリケーションを用いた疾患レジストリ構築

あらゆる年齢層・発症様式の患者での診療実態と長期治療成績を明らかにするためには、多施設におけるリアルワールドデータ (RWD) の集約が必要であるが、電子カルテベンダーの異なる多施設からの RWD 集約は、医療現場の負担が大きく実現困難であった。そこで、京都大学腫瘍内科学武藤教授が開発した CyberOncology®システムを応用し、電子カルテ上の構造化データを電子カルテベンダーによらず自動抽出することで、医療現場負担の少ないもやもや病レジストリ構築を計画・準備した。本研究計画は令和 3 年度 AMED 難治性疾患実用化研究事業に採択され、令和 3 年度より実施予

定である。

[3] 临床上重要性が高い事項に対する科学的根拠創出を目指した多施設共同研究の取りまとめと支援

1. 無症候性もやもや病の新たな多施設共同研究 (AMORE)

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) は、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。令和 2 年度は、転居などによる脱落例 (7 例) を除く 102 例全てにおいて 5 年間の経過観察を完遂した。この間、18 例で 22 回の脳血管イベントが発生した。その内訳は脳卒中 7 例 (脳出血 6 例、TIA→脳梗塞 1 例)、TIA 10 例 13 イベント、病期進行 2 例であった。現在、登録症例についての画像判定会議が行われており、第一報として脳卒中発生率に関する結果が解析・公表される予定である。

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

COSMO-JAPAN study は平成 28 年 12 月 31 日で登録が終了し、36 症例の登録が行われた。現在結果の解析中であるが、画像データが十分でなかった 7 例を除く 29 例で IMZ-SPECT の画像解析を行ったところ、器質的異病変の有無に関わらず、正常データベースと比較して前頭葉内側面に有意な集積低下が認められた。本研究は現在論文投稿準備段階にある。

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。本研究は、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 RNF213

遺伝子多型の相関を解析するものである。これまでに122例を解析し、M1閉塞が29例、片側もやもや病が92例であった。片側もやもや病が両側に進行するリスクを検討したところ、RNF213遺伝子のR4810K変異、男性、小児発症、毎日の飲酒歴が独立した危険因子であることが示された。本結果は、RNF213遺伝子の臨床的重要性を初めて明らかにした重要な研究成果として海外誌に採択された (Mineharu et al. J Neurosurg, in press)。

4. 脈絡叢型側副路を有するもやもや病の多施設共同登録研究 (Moyamoya P-ChoC Registry)

Moyamoya P-ChoC Registryは本研究班において新たに開始された多施設共同登録研究である。今までの本研究班からの成果から、脈絡叢型側副路 (choroidal anastomosis) が出血ハイリスク血管として注目されるようになった。本研究はchoroidal anastomosisを有する非出血もやもや病症例の予後と治療方針の解明を目的とする観察研究である。現在20例24半球の登録がなされている。

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)

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研究は現在患者登録を継続している。令和元年8月31日まで51例の患者が登録され、登録を終了した。現在、経過観察期間中であるが、8例でフォローアップ中にエンドポイントを迎えた。主要評価項目における脳出血が4例、脳梗塞が3例、副次的評価項目における死亡が1例であった。

D. 考察

今回の診断基準改訂は、いずれも最近の知見や現状を反映した重要なポイントであり、今後国内・海外へ広く認知を受けるための情報発信

が重要である。

構造化電子カルテ情報自動抽出アプリケーションを用いた疾患レジストリ構築は、high-volume centerにおけるRWDを医療現場の負担なく集約する利点を有する。本レジストリを用いた研究により、出血予防に関するバイオマーカーの同定等が期待され、患者の長期予後改善に資する運用が求められる。

多施設共同研究については、SUPRA-Japan registryをはじめとして順調に成果を上げることができている。多施設共同研究を主導本研究班のメンバーであり、各関連学会とのつながりも深い。今後もこのフレームワークを維持して、もやもや病の病態解明や治療法開発を推進するとともに、各研究から得られた成果を政策研究に反映させやすい状況を継続させることが必要である。

E. 結論

もやもや病 (ウイルス動脈輪閉塞症) における難病の医療水準の向上やQOL向上に資する研究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. 論文発表

- [1] Mineharu Y, Takagi Y, Koizumi A, Morimoto T, Funaki T, Hishikawa T, Araki Y, Hasegawa H, Takahashi JC, Kuroda S, Houkin K, and Miyamoto S: on behalf of the SUPRA Japan Study Group: Genetic and non-genetic factors for contralateral progression of unilateral moyamoya disease: the first report from the SUPRA Japan Study Group. J Neurosurg (in press)
- [2] Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto

総括研究報告書

S: Impact of cortical hemodynamic failure on both subsequent hemorrhagic stroke and effect of bypass surgery in hemorrhagic moyamoya disease: a supplementary

analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 134:940-945, 2021

[3] Miyakoshi A, Funaki T, Fushimi Y, Nakae T, Okawa M, Kikuchi T, Kataoka H, Yoshida K, Mineharu Y, Matsuhashi M, Nakatani E, Miyamoto S: Cortical Distribution of Fragile Periventricular Anastomotic Collateral Vessels in Moyamoya Disease: An Exploratory Cross-Sectional Study of Japanese Patients with Moyamoya Disease. AJNR Am J Neuroradiol 41:2243-2249, 2020

[4] 舟木 健史, 高橋 淳, 宮本 享:もやもや病に対する脳血行再建術のエビデンス. 脳神経外科ジャーナル 29:702-708, 2020

2. 学会発表

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)における難病の医療水準の向上や患者のQOL向上に資する研究班:もやもや病の多施設共同研究:日本脳神経外科学会第79回学術総会横断的シンポジウム「脳神経外科と臨床研究」(2020年10月16日 岡山)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

22 もやもや病

○ 概要

1. 概要

もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は、日本人に多発する原因不明の進行性脳血管閉塞症であり、脳血管撮影検査で両側の内頸動脈終末部に狭窄ないしは閉塞とその周囲に異常血管網を認める。

家族性の発症を10~20%に認め、男女比は1:2.5で有病率は最近の検討では10万人に対して3~10.5人とされる。発症年齢は二峰性分布を示し5~10歳を中心とする高い山と30~40歳を中心とする低い山を認める。

2. 原因

2011年に、*RNF213* 遺伝子がもやもや病の感受性遺伝子であることが確認された。同遺伝子多型 p.R4810K は、日本人患者の80~90%が保因しているが、日本人健常者の1~2%も同様に保因していることがわかっている。つまり大部分の多型保因者のもやもや病を発症しておらず、同遺伝子だけでなく、炎症などの何らかの二次的要因も発症に強く関与する多因子疾患と考えられる。また、p.R4810K は動脈硬化性頭蓋内動脈狭窄症にも一定数認められ、頭蓋内閉塞性変化を来す共通した素因であることが示唆されている。

3. 症状

無症状(偶然発見)のものから一過性ないしは固定性の神経症状を呈するものまで症状は軽重・多岐にわたる。小児例では脳虚血症状が大半を占め、また成人例には頭蓋内出血を来す例が30~40%に観察される。脳虚血型(TIA型、脳梗塞型)、脳出血型、てんかん、無症候型などに大きく分類される。

(1)小児例は脳の虚血による神経症状を初発とするものが多く、意識障害、脱力発作(四肢麻痺、片麻痺、単麻痺)、感覚異常、不随意運動、けいれん、頭痛などが生じる。虚血発作は過呼吸(啼泣など)で誘発され、反復発作的に出現し、時には病側の左右が交代することもある。症状は、その後継続して生じる場合と、停止する場合がある。脳梗塞の部位に応じた神経脱落症状を呈するが、特に広範梗塞例、後大脳動脈閉塞を伴う例では、運動麻痺、言語障害に加えて知能低下、視野障害(皮質盲を含む。)などが見られる。

(2)成人例は、頭蓋内出血が(多くは脳室内出血、その他くも膜下出血、脳内出血)40~50代を中心として観察される。脳虚血発作の形で発症する場合、小児例と同様な高度な脳循環不全を呈するものもあるが、症状が限局し脳循環不全の軽微な例も観察される。死亡例の約半数が出血例である。

(3)虚血型、出血型が大部分を占めるが、最近は無症候で発見されるもやもや病が増加している(3~16%)。

(4)7%程度に頭痛型もやもや病があり、特に小児例では朝方に嘔気を伴う強い頭痛を呈し血行再建術後に軽快することが多いため、何らかの脳循環不全との関連が示唆される。

4. 治療法

脳虚血、出血の急性期は血圧コントロールや脳圧亢進対策などの内科的治療を行う。脳虚血発作に対しては外科的血行再建術が有効とされ慢性期に行うことが多い。外科的治療は浅側頭動脈－中大脳動脈吻合術を中心とする直接血行再建術と側頭筋接着術を主に行う間接血行再建術、及び両者を併用した複合血行再建術がある。頭蓋内出血例における直接血行再建術又はそれを含む複合血行再建術は脳出血再発予防効果があることが最近の研究により明らかになった。

5. 予後

小児例では、乳児期発症例の機能予後は悪く精神機能障害、知能低下を来す。脳梗塞の部位により失語、全盲などに至る場合もある。一方、一過性脳虚血発作で発症した例において適切な外科的治療がなされた症例の社会的予後は良好である。

成人例は頭蓋内出血による脳卒中で突然発症する例が半数近くを占め、死亡例の約半数が出血例である。

無症候型においても、年間 10%未満の頻度で脳卒中リスクが存在すると考えられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 30 年度医療受給者証保持者数)

12,356 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立(重症進行例もある。)

4. 長期の療養

必要(軽症例においても長期の経過観察を要する。)

5. 診断基準

現行基準あり

6. 重症度分類

1. 小児例(18 歳未満)

小児慢性特定疾病医療制度に準ずる。

* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち一つ以上の症状が続く場合

* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-など)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

2. 成人例

1)～4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医(今後は、指定医となる。)の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者は、症状の有無に関わらず重症患者と考える。

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現)

○ 情報提供元

「もやもや病（ウイリス動脈輪閉塞症）における難病の医療水準の向上や患者の QOL 向上に資する研究」

研究代表者 京都大学 医学研究科脳神経外科教授 宮本享

<診断基準>

1. 診断上、脳血管造影などの画像診断は必須であり、少なくとも次の所見がある。
 - (1) 頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした領域に狭窄又は閉塞がみられる。
 - (2) もやもや血管(異常血管網)が動脈相においてみられる。

注: 両側性、片側性を問わない。
2. もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)は原因不明の疾患であり、下記に伴う類似の脳血管病変は、「類もやもや病」として除外する。
 - (1) 自己免疫疾患
 - (2) 髄膜炎
 - (3) 脳腫瘍
 - (4) ダウン症候群
 - (5) フォンレックリングハウゼン病
 - (6) 頭部放射線照射の既往

注: 甲状腺機能亢進症合併例は、もやもや病として診断してよい。

【画像診断法】

1. もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の確定診断に脳血管造影は必須である。特に、片側性病変や動脈硬化を合併する病変の場合には脳血管造影を行なって、その他の疾患を除外することが必須である。
2. ただし、MRI では 1.5 テスラ(T) 以上(3.0T では更に有用)の静磁場強度の機種を用いた MRI および MRA (Time of Flight; TOF) 法により、以下の全ての所見を見た場合には、もやもや病と診断してよい。
 - (1) MRA で両側の頭蓋内内頸動脈終末部に狭窄又は閉塞がみられる。
 - (2) Heavy T2 強調画像にて、両側の内頸動脈終末部や中大脳動脈水平部に血管外径縮小がみられる。
 - (3) MRA で脳底部、脳室周囲などに異常血管網がみられる。

注: MRI 上、脳底部、脳室周囲などに少なくとも一側で2つ以上の明らかな flow void を認める場合、もやもや血管(異常血管網)と判定してよい。

注: 動脈硬化病変との鑑別に際しては、heavy T2 強調画像による罹患動脈の外径縮小の有無を確認する。

参照

もやもや血管に関して(Fig. 1)

脳血管造影検査を行うと、a: 脳底部の穿通枝が拡張した血管群から形成される basal moyamoya、b: 眼動脈から篩骨動脈を経由して前大脳動脈の皮質枝と吻合する ethmoidal moyamoya、c: 中硬膜動脈から脳表の皮質枝と吻合する vault moyamoya の所見がもやもや病患者に見られることがある。典型的なもやもや病には、内頸動脈終末部を中心とした閉塞性変化とこれらの特徴的な側副路の発達を観察される。

もやもや病閉塞性変化の病期分類に関して(Fig. 2)

脳底部主幹動脈の閉塞性変化の程度により病期を区分する代表的なものに鈴木分類が挙げられる。脳循環は側副路により代償されるため、形態学的に進行したものが臨床的に重症とは必ずしも言えない。現在、診断は形態的特徴により行われているため、初期変化の時点で発見されたものに関しては他疾患による動脈閉塞との鑑別が必要となる。

脳血管撮影上の所見を鈴木分類に従って記載すると以下のようなになる。

第1期: Carotid fork 狭小期。内頸動脈終末部の狭窄

第2期: もやもや初発期。内頸動脈終末部の狭窄にもやもや血管が見られ始め、中大脳動脈の皮質動脈が拡張して見える(aに相当)。

第3期: もやもや増勢期。もやもや血管が増勢し前大脳動脈、中大脳動脈群が脱落し始める(bに相当)。

第4期: もやもや細微期。もやもや血管は退縮し、前大脳動脈、中大脳動脈群がほとんど見えなくなる。後大脳動脈が脱落し始める(cに相当)。

第5期: もやもや縮小期。内頸動脈系主幹動脈がほとんど消失(dに相当)

第6期: もやもや消失期。外頸動脈および椎骨動脈系よりのみ血流保全(dに相当)

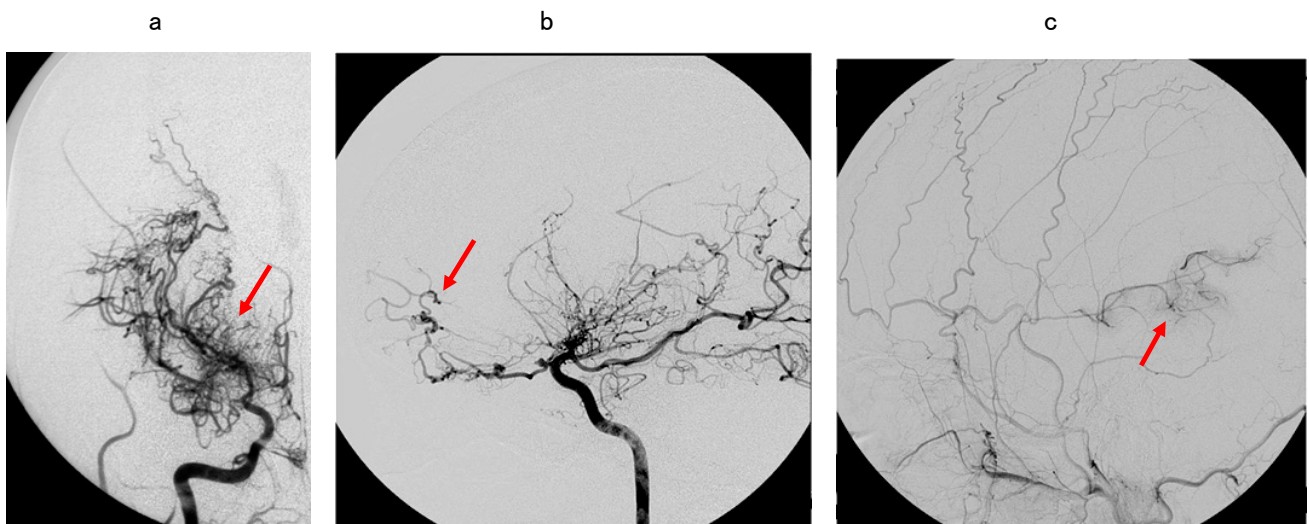


Fig. 1 もやもや血管

a

b

c

d

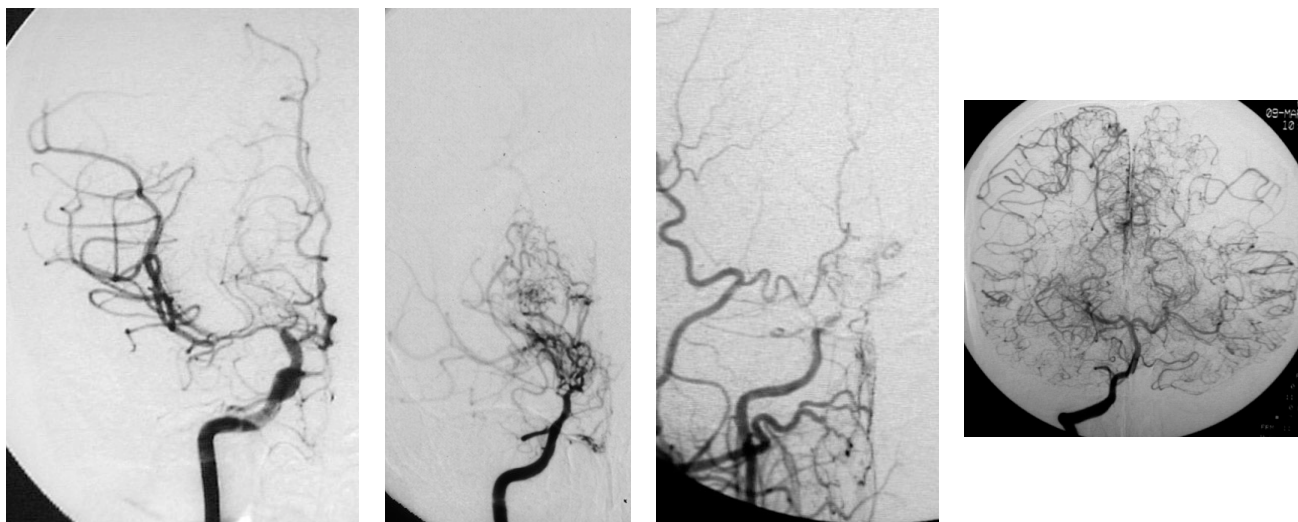


Fig. 2 もやもや病閉塞性変化の病期分類

<重症度分類>

1. 小児例(18歳未満)

小児慢性特定疾病医療費助成制度に準ずる。

* 小児慢性特定疾病の要件

運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害(自傷行為、多動)、けいれん発作、皮膚所見(疾病に特徴的で、治療を要するもの)、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下、骨折又は脱臼のうち1つ以上の症状が続く場合

* 小児の知的障害に関しては、適切な高次脳機能検査(WISC-IVなど)を行い、かつ、画像上の脳梗塞などの器質的異常があるものとする。

2. 成人例

1)~4)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) Barthel Index が 85 点以下

2) 成人例では、画像上、脳梗塞などの明らかな器質的な変化があり、その上で高次脳機能検査の結果を参考として、主治医(今後は、指定医となる。)の総合的判断で、高次脳機能低下と判断された場合

3) 手術適応者及び術後5年間以内の手術患者は、症状の有無にかかわらず重症患者と考える※。

4) 再発例(画像上の新たな梗塞、出血の出現)

※<手術適応について>

1. 虚血発症例

2. 出血発症例

3. SPECT や PET などにより術前の脳循環代謝を評価し、障害が認められる症例が手術適応となる。

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

