

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、関連学会と綿密に連携している。令和3年度は①診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改訂・普及、②もやもや病認定基準均霑化を目的としたシンポジウム開催、③診療実態把握を目的とする疾患レジストリ構築、④多施設共同研究の推進を行った。本研究班により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、国際的な情報発信にも努めていく。

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 国立循環器病研究センター・部長

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回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「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号。令和3年3月29日告示・令和3年6月30日施行）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・重症度分類・診療ガイドラインの改訂・普及、[2] もやもや病認定の地域格差是正、[3] 診療実態可視化、[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、6つの多施設共同臨床研究が実施されている。令和3年度は3年計画の2年目に当たり、[1] 診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改訂・普及、[2] もやもや病認定の地域格差是正を目的としたシンポジウム開催、[3] 学会・AMED と連携した疾患レジストリ構築、[4] 臨床上重要性が高い事

C. 結果

[1] 診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改訂・普及

1. 改訂版診断基準の公表

令和2年度に本研究班で改訂され関連3学会および厚生労働省指定難病委員会で承認を受けた改訂版診断基準を、「脳卒中の外科」誌に投稿し、2022年1月号に掲載された。

2. 重症度分類改定

本研究班内のワーキンググループで重症度分類改定案を審議・作成した。改定案は3学会（日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳卒中の外科学会）から承認され、令和4年5月現在厚生労働省指定難病委員会で了承を受けた。今後自治体への周知やパブリックコメントの募集等を経て、令和5年度より運用が開始される予定である。主な改訂点として、①本研究班がその解明に取り組んできた出血病態とその画像マーカー（脳室周囲吻合）に関する最近の知見が反映され、「画像上の出血リスク所見」が認定要件に盛り込まれた、②小児慢性特定疾病においても「画像上将来における出血リスクを示す所見」「手術適応者及び術後5年間以内の手術患者」が認定要件に含まれた、ことが挙げられる（詳細は高橋報告参照）。

3. 診療ガイドライン改訂・公表

「脳卒中治療ガイドライン 2021」のももやもや病の項が改訂された。特に「出血発症例に対する治療」の項は、本研究班が主導した Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial の結果をもとに、「頭蓋外内血行再建血行再建を行うことが妥当である(推奨度B)」と改訂された。さらに本邦の診療ガイドラインの国際的認知度を高めるため、英語版ガイドラインを英文誌に公表し

た。

4. 改訂版診断基準等の普及

日本脳卒中学会と連携し、全国学会（STROKE2022）において、改訂版診断基準・重症度分類・ガイドラインの普及を目的としたシンポジウム（「ももや病の難病認定と学会登録～新しい診断基準と重症分類」）を令和4年4月に開催した。さらに令和4年6月には、患者会・STROKE2022・本研究班の共催による全国統一市民公開講座を開催する予定であり、さらに国際的議論を通じて日本の基準を国際的基準に高めるための国際シンポジウム(Winc Moyamoya)を10月に予定している。

[2] ももや病認定の地域格差是正を目的としたシンポジウム開催

自治体間での認定地域格差の課題について研究班の重症度基準改定WGを編成して検討を行った。その結果、前述のとおり改訂版診断基準・重症度分類普及を目的としたシンポジウムを開催するとともに、同シンポジウム内において診断・認定に迷う症例検討会を開催した。

[3] 学会・AMEDと連携した疾患レジストリ構築

医療現場の負担を軽減するための、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構築プロジェクト(CyberMoya)が、「ももや病の出血性脳卒中予防と長期予後改善を目指す多施設共同研究」として、AMED令和3年度難治性疾患実用化研究事業に採択された。さらに、日本脳卒中学会に学会登録WGを発足し(WG座長:高木委員)、同学会と連携した疾患レジストリ構築を推進した。令和3年12月に同WGで検討した登録項目が日本脳卒中学会理事会で承認され正式に決定した。令和4年4月に

都道府県脳卒中对策推進委員会からの推薦を受けたうえで全国の登録施設の決定を行う予定であり、登録方法については Electric data capture (EDC) あるいは CyberMoya を用いて行う予定である。

[4] 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

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) では、令和3年度に画像判定会議が開催され、5年間の追跡データの解析が行われた。その結果、「Q」半球がもやもや病と異なった予後を有する可能性、もやもや半球での新規脳卒中発生率が1%/年 (7例中6例が出血) であること、脳室周囲吻合の一種である choroidal anastomosis が出血性脳卒中の独立危険因子 (HR 13.0) であること等が示された (黒田報告参照)。本結果は STROKE2022 で初めて発表された。AMORE 研究は、今後さらに10年間の経過観察を継続する予定である。また、乳幼児もやもや病の病態、診断、治療に関する多施設調査 (MACINTOSH) が開始され、全73例が登録され今後解析予定である

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) は現在論文投稿準備段階にあり、高次脳機能障害を有するもやもや病患者では正常データベースと比較して前頭葉内側面に有意な IMZ-SPECT 集積低下が認められた。

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) では、RNF213 遺伝子の R4810K 変異が両側進展の独立した危険因子であることが示された。本結果は海外誌に公表され (J Neurosurg 136:1005-1014, 2021)、現在第二報の論文作成中である。

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) は、choroidal anastomosis を有する非出血もやもや病症例の長期予後と治療方針の解明を目的とする観察研究であり、現在46半球の登録がなされている。

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) では、9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4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・重症度分類改訂は、いずれも最新の知見を反映したアップデートとなっている。頭蓋内出血は本症の最大の予後悪化因子であり、術後長期安定例・無症候例等における出血リスクが明らかになりつつあることから、「画像上の出血リスク所見」が認定要件に含まれる意義は大きい。AMED や学会と連携した大規模レジストリにより、今後さらなる診療実態・長期予後の解明を行う必要がある。

多施設共同研究では、遺伝子多型の臨床的意義を初めて示した SUPRA Japan、無症候例に対する世界初の大規模前向きコホート研究である AMORE の成果は、本研究班における特筆すべき業績と思われる。さらに、JAM Trial で得られた choroidal anastomosis の知見が AMORE 研究・P-ChoC Registry にも反映され、多施設共同研究間の連携が機能している。高齢者を対象とする MODEST 研究に加え、乳幼児を対象とする MACINTOSH 研究が新たに加わり、小児から高齢者に至るシームレスな診療に関するエビデンス創出が今後も期待される。高次脳機能障害を有する患者への支援体制はまだ十分整備されておらず、COSMO-JAPAN 研究が高次脳機能障害の診断法確立を通じて患者への医療・行政支援に大きな役割を果たすことが期待される。

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] 黒田 敏、藤村 幹、高橋 淳、片岡大治、岩間 亨、富永悌二、宮本 享. もやもや病診断基準 2021 年改訂版. 脳卒中の外科 50:1-7, 2022

[2] Fujimura M, Tominaga T, Kuroda S, Takahashi JC, Endo H, Ogasawara K, Miyamoto S. 2021 Japanese Guidelines for the Management of Moyamoya Disease: Guidelines from the Research Committee on Moyamoya Disease and Japan Stroke Society. Neurol Med Chir (Tokyo) 62(4):165-170, 2022

[3] 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編：脳卒中治療ガイドライン 2021. 東京. 協和企画. 2021

[4] 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 136:1005-1014, 2021

2. 学会発表

[1] STROKE2022 Web live シンポジウム 6. 大阪. 2022.4.20

宮本 享、黒田 敏、藤村 幹、高橋 淳、高木 康、片岡 大治、濱野 栄佳、菱川 朋人、伊東 雅基、遠藤 英徳、山本 修輔、舟木 健史. もやもや病の難病認定と学会登録～新しい診断基準と重症度分類.

[2] STROKE2022 プレナリーシンポジウム 7. 大阪. 2022.3.18.

黒田 敏、藤村 幹、舟木 健史、堀 恵美子、菱川 朋人、遠藤 英徳、片岡 大治、高橋 淳、富永悌二、宮本 享. AMORE Investigators. 無症候性もやもや病の自然歴—画像診断と5年間のアウトカム

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

