

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

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

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

適切な管理を行った。

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

改定版診断基準の国内外への周知を目的として、診断基準改定に関する論文を英文誌に上梓した。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ことを目的として、最新版診療ガイドラインの英訳論文を英文誌に上梓するとともに、本研究班主催の国際学会（World Internet Conference on Moyamoya Disease 2022：Winc Moyamoya。会長：宮本享、プログラム委員長：黒田敏）を令和4年10月12日に開催した。令和4年4月20日に全国学会（STROKE2022）において診断基準・重症度分類改定をテーマとしたWeb Live Symposiumを開催した。さらに、改訂版診断基準の市民への普及等を目的とした市民公開講座を令和4年6月25日に開催した。

[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

令和4年4月20日に開催されたSTROKE2022 Web Live Symposiumにおいて、認定基準の均霑化を目的として、もやもや病認定・診断に迷う症例に関するシンポジウム・ケースカンファレンスを開催した。

[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、「もや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。日本脳卒中学

会に学会登録WGを発足し、同学会と連携した疾患レジストリ構築を推進した。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対策推進委員会からの推薦を受けた全国の登録施設が決定し、Electric data capture（EDC）あるいはCyberMoyaを用いて登録を行うことが決定した。本レジストリ研究について、STROKE2022 Web Live Symposiumにおいて発表した。日本脳卒中学会学会登録WGにおいて検討され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。現在、京都大学・北海道大学の2施設において、CyberMoyaを用いた試行登録が開始予定である。現在京大病院での中央一括倫理審査書類準備中であり、承認され次第EDCによる疾患レジストリ登録を開始予定である。

[4] 臨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や微小出血が出血性脳卒中の独立危険因子であること等が示された（黒田報告参照）。本結果は全国学会（STROKE2022）で初めて発表され、令和5年3月30日に海外誌（Stroke）に採択された。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 例が登録され現在解析中である

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) は現在海外誌に論文投稿中にあり、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。本結果は令和 5 年 3 月に英文誌 (Neurol Med Chir) に公表された。

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 58 半球の登録がなされている。今後登録期間を 2028 年まで延長して登録を継続する予定である。

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。

さらに、もやもや病第 5-6 期の病期進行例の臨床像、脳循環、自然歴を明らかにすることを目的とする HIGMA 研究が令和 5 年度より新たに開始されている。

D. 考察

無症候性もやもや病における脳卒中リスクを明らかにした AMORE 研究の論文公表は、本年度

の研究班における最も重要な成果の 1 つである。Choroidal anastomosis の再出血に対するインパクトを最初に明らかにしたのは本研究班で行われた JAM Trial であるが、AMORE は無症状であっても choroidal anastomosis を有する場合には、他の出血性疾患 (動脈瘤や脳動静脈奇形) に匹敵する新規出血リスクがあることを示した。このことは、無症候性もやもや病における出血一次予防の重要性を示す新たなエビデンスであり、今後ガイドラインへ反映がなされるものと思われる。choroidal anastomosis を有する無症候患者の治療方針解明については、今後 P-ChoC Registry に引き継がれていくことになる。

高次脳機能障害を有する患者の Iomazenil SPECT の特徴を明らかにした COSMO-Japan の論文も、本年度の重要な成果である。我が国では、精神障害者保健福祉手帳の取得には原則として脳器質性障害を示す画像診断が必要であるところ、もやもや病では MRI 等で明らかな梗塞所見を呈さない高次脳機能障害患者がいることが明らかとなっている。本論文が高次脳機能障害の画像診断法の確立を通じて、高次脳機能障害を有する患者への適切な診断および支援体制の整備につながることを期待される。

重症度分類の改訂では「出血リスクを示す所見」として脳室周囲吻合や微小出血所見が新たに項目に加えられている。これは AMORE 研究の成果を根拠とした改訂であり、最新の研究成果が医療行政に反映される点で評価に値する。重症度分類改訂に基づいた新たな臨床個人調査票の運用は令和 6 年 4 月から予定されており、出血リスクのためフォロー検査を必要とする患者へ適切な医療助成が行われることが期待される。

診断基準・重症度分類改訂に関しては、本年度は主に国内外への周知に重点をおいた。今後も本研究班の成果を海外へ発信しつづけることで、世界のもやもや病研究を我が国がリード

していくことが求められている。

E. 結論

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] Kuroda S, Fujimura M, Takahashi J, Kataoka H, Ogasawara K, Iwama T, Tominaga T, Miyamoto S. Diagnostic Criteria for Moyamoya Disease – 2021 Revised Version. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. Jul 15 2022;62(7):307–312.

[2] Kikuchi T, Takagi Y, Nakagawara J, Ueno T, Ubukata S, Houkin K, Araki Y, Takahashi JC, Nakase H, Murai T, Miyamoto S. Neuronal Loss in the Bilateral Medial Frontal Lobe Revealed by (123)I-iomazenil Single-photon Emission Computed Tomography in Patients with Moyamoya Disease: The First Report from Cognitive Dysfunction Survey of Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO–Japan Study). *Neurol Med Chir (Tokyo)*. Epub ahead of print

2023;doi:10.2176/jns-nmc.2023-0041

[3] 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

[4] Kuroda S, Yamamoto S, Funaki T, Fujimura M, Kataoka H, Hishikawa T, Takahashi J, Endo H, Nariai T, Osato T, Saito N, Sato N, Hori

E, YM Ito, Miyamoto S, the AMORE Study Group: 5-year stroke risk and its predictors in asymptomatic moyamoya disease - The results of multi-center, prospective cohort study, Asymptomatic Moyamoya Registry (AMORE). *Stroke*. Epub ahead of print

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] World Internet Conference on Moyamoya Disease 2022 (Winc Moyamoya 2022) Lecture 5.
2022.10.30 (web)

S. Kuroda. Diagnostic Criteria for Moyamoya Disease – 2021 Revised Version

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし