

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総合）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

新たな医学的知見を反映するために2015年以來6年ぶりとなる診断基準改訂を行った(2021年改訂版)。主な変更点は①片側例の明記、②類もやもや病の整理、③MRI診断基準の改訂、である。改訂版診断基準は、関連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)で承認を受けた後、令和4年1月に「脳卒中の外科」誌において発表された。改訂版診断基準の国内外への周知を目的として、診断基準改訂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(Neurol Med Chir)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・重症度分類改訂をテーマとした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。

医療助成認定要件である重症度分類についても、Japan Adult Moyamoya (JAM)研究、AMORE研究等の成果をもとに改訂した。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年に厚生労働省指定難病委員会です承を受けた。主な改訂点は、「画像上の出血リスク所見(脳室周囲吻

合・微小出血所見)」が認定要件に盛り込まれたことである。

本研究班の成果をもとに、もやもや病の診療ガイドラインである「脳卒中治療ガイドライン 2021」の「もやもや病」の項が改訂され、出血もやもや病に対する直接バイパス術の推奨度がB(「行うことが妥当である」)に改訂された。改訂版診療ガイドラインの国際的認知度を高めるため、令和4年に英語版ガイドラインを英文誌(Neurol Med Chir)に公表した。

[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

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訂WGを編成して検討を行った。そのうえで、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

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®システムを応用した、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。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)、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。現在、研究班参加施設において、CyberMoya を用いた試行登録が開始予定である。本レジストリ研究について、STROKE2022 Web Live Symposium において発表がなされた。

[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

出血二次予防に関する多施設共同研究である Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial では、脳循環によるサブ解析が行われ、血行力学的障害 (SS 1+2) は choroidal anastomosis とともに再出血独立危険因子であること、血行力学的障害のある例でバイパスの再出血予防効果が高い傾向が認められたが「血行力学的重症度によって手術効果が異なる」とまではいえない (交互作用検定 $p=0.056$)、という 2 つの知見が示された。この結果は、出血発症もやもや病の手術適応における脳循環の重要性を示すとともに、血行力学的軽症かつ choroidal anastomosis 発達例にどのように対応すべきかという課題を提示している。本論文は令和 2 年に発表され (J Neurosurg)、20 年にわたり継続した JAM Trial の最後の論文報告となった。

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、choroidal 陽性もやもや半球の年間出血率が 3.2% であること等が示された。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 Stroke 誌に採択された。本結果は、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画期的な成果であり、新たなエビデンスとして今後ガイドラインへ反映がなされると思われる。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。

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) では、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。本研究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。

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 (J Neurosurg) に公表され、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

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。改訂版診断基準・重症度分類に基づく新たな臨床個人調査票は、令和 6 年 4 月より運用開始される予定である。

もやもや病の診療ガイドラインである「脳卒中治療ガイドライン 2021」のもやもや病の項が改訂されたことは、本研究班の最大の成果である。この改訂では、本研究班が主導した JAM Trial の結果に基づいて、頭蓋内出血の二次予防の治療方針が確立された。今後本研究班では、P-Choc registry 等により出血の一次予防に取り組んでいく予定である。

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・乳幼児を対象とする MACINTOSH 研究等により、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期待されるとともに、小児成人期移行期の具体的な指針の策定が来年度以降の研究班において取り組むべき課題と思われる。

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。来年度以降の研究班では、循環器病対策推進基本計画および脳卒中・心臓病等総合支援センターモデル事業と連動する形で、高次脳機能障害を有する小児・成人患者の就学就労支援体制整備に関する政策研究がなされる予定である。

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] Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Kuroda

S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto 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

[2] 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

[3] 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.

[4] 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

[5] 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

[6] 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

[7] 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

[8] 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

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