

もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）における難病医療体制の整備や
患者のQOL向上に資する研究

研究代表者 黒田 敏 富山大学・学術研究部医学系・教授

研究要旨

もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）は日本人が疾患概念を構築した原因不明の稀少疾患で、頭蓋内動脈が進行性に閉塞する得意な疾患である。本研究班は、国内より本疾患の臨床、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、関連学会とも綿密に連携している。令和6年度は、①既に開始している複数の多施設共同研究の継続、②診断基準および診療ガイドラインの国際的コンセンサスの形成、③就学就労支援やピアサポートなどを通じた長期ケアの体制確立、④将来の診断基準・重症度分類の改訂に向けた準備作業、⑤もやもや病の全国レジストリー構築、⑥妊娠・出産に関する情報を提供するパンフレット作成、⑦RNF213遺伝子変異に関する多施設共同研究の立案、情報提供のためのパンフレット作成、⑧新たな多施設共同研究のプロトコル策定などを行なった。

研究分担者

宮本 享・京都大学・医学部附属病院・特任病院教授

高橋 淳・近畿大学・医学部・主任教授

高木康志・徳島大学・大学院医歯薬学研・教授

藤村 幹・北海道大学・大学院医学研究院・教授

片岡大治・国立循環器病研究センター・脳神経外科・部長

猪原匡史・国立循環器病研究センター・脳神経内科・部長

山田崇弘・北海道大学・北海道大学病院臨床遺伝子診療部・教授

遠藤英徳・東北大学・大学院医学研究科・教授

舟木健史・京都大学・大学院医学研究院・講師

数の基礎・臨床研究を展開しており、もやもや病研究では日本が世界をリードしてきた。また、関連学会と連携して病態解明につながる先進的・包括的研究を行い、その成果の普及に努めてきた。今後、既に開始している多施設共同研究を統括支援するとともに、以下に挙げる主たる課題を解決することで、もやもや病患者のQOL改善・診療の質向上を図ることを目的として新たな事業を企画支援している。具体的には、(1) 診療ガイドライン・診断基準・重症度分類の改訂と普及、(2) 医療者や患者・家族のニーズが高い情報のコンテンツの提供、(3) 全国のもやもや病患者のレジストリー構築、(4) 長期にわたる患者ケアの体制確立、(5) 乳幼児、高齢患者、前方型出血患者の病態・予後の調査、(6) もやもや病と甲状腺疾患との関連調査、(7) もやもや病の感受性遺伝子RNF213の病因調査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、重点課題と多施設

A. 研究目的

もやもや病は、進行性の脳動脈狭窄をきたす原因不明の疾患で、日本人が疾患概念を構築した稀少疾患であり、日本では、主として脳神経外科医が小児から成人までシームレスに診療を行っている。従来、本研究班が中心となって、もやもや病に関する多

共同研究を効率的に実施、総括することに重点を置いた。例年通り、2024（令和6）年7月、2025（令和7）年3月に2回の班員全体会議を大阪で開催した（千里ライフサイエンスセンター）。一方、各政策研究課題の解決を促進するために、2024（令和6）年度に6つのワーキンググループを新たに立ち上げて、各ワーキンググループが複数回のウェブ会議を開催して作業を加速する活動を総括支援した。すなわち、

- (1) 診断基準・重症度分類の改訂 WG、
- (2) 妊娠・出産に関する調査および啓発 WG、
- (3) 遺伝子変異に関する調査および啓発 WG、
- (4) 全国レジストリー事業 WG、
- (5) 抗甲状腺抗体に関する調査 WG、
- (6) 前方出血型出血に関する調査 WG である。

（倫理面への配慮）

本研究は、各研究の総合支援なので、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、当該研究に係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なった。

C. 結果

(1) 診療ガイドライン・診断基準・重症度分類の改訂と普及

本研究班が2012年から継続している無症候性もやもや病の病態と予後調査

（AMORE研究）の成果に基づいて、日本脳ドック学会と協力して無症候性もやもや病に関するガイドラインの改訂作業を実施した。2025（令和7）年度中に発刊を予定

している。

重症度基準改訂ワーキンググループを結成し、近年明らかになってきたもやもや病の長期予後（特に出血転化）の実態を検証し、これに沿った新たな重症度基準を作成した。MRI 画像上の微小出血 (microbleeds) と MRI または DSA での periventricular anastomosis 発達を出血リスク所見と規定し、重症度基準に盛り込んだ。小児、成人を問わず、これらの所見が明確になれば重症と分類され、認定対象となる。これにより、直ちに手術介入を行わない患者（これまで申請却下される例が多かった）であっても、出血ハイリスク所見が新たに確認されれば新規認定の対象になり得る。また術後5年を超えても、出血ハイリスク所見の出現を確認できれば継続認定が可能となる。本基準案は厚生労働省の認可を経て、2024年より運用開始した。同省HPにも2024年4月より掲載され、これに併せて2024年度から臨床個人調査票も改訂された。学会・研究会で医療者への周知を行うとともに、患者会における広報活動を行なった。

将来の診断基準・重症度分類の改訂に備えて時間をかけて議論するために、2024（令和6）年度に新たなワーキンググループを設置した。ここでは、将来の診断基準、重症度分類の改訂に備えた調査研究を進めるため、もやもや病と脳腫瘍の合併に関する全国調査、および、脳血管撮影上もやもや病に特異的に観察される champagne bottle neck sign の全国調査の計画を立案した。

また、これらについて国際的コンセンサスを形成すべく、米国、欧州、アジアの主たる研究者との積極的な交流を図り、その

一部は国際誌に公表した。

(2) 医療者や患者・家族のニーズが高い情報のコンテンツの提供

もやもや病患者の「妊娠・出産」および「もやもや病の感受性遺伝子RNF213」について患者家族のみならず医療者に正しい知識を伝えるため、2024（令和6）年度に新たなワーキンググループをそれぞれ設置した。それぞれの課題について医療者向け、および、患者家族向けのパンフレットを2025（令和7）年度中に発刊すべく編纂作業を進めた。もやもや病の「妊娠・出産」に関する患者へのアンケート調査を患者会とともに実施した。また、もやもや病の感受性遺伝子RNF213の検査を担当する医師の意識調査を2025（令和7）年度中に実施すべく準備を進めた。

また、患者会とも意思疎通を図りつつ、2年に一度開催している全国統一市民公開講座を2026（令和8）年3月に開催すべく準備を進めた。

(3) 全国のもやもや病患者のレジストリー構築

長年の課題であった全国レジストリーの構築を大きく前進させるために、本事業に特化したワーキンググループを初めて編成した。2024（令和6）年度、富山大学附属病院・臨床研究開発促進センターの協力のもと、インターネットを用いた全国登録事業のシステムをREDCap上に構築することができた。日本脳卒中学会が認定する一次脳卒中センターを中心とした全国約80施設が参加する形で、2025（令和7）年度に小児・成人を含む悉皆性の高いレジストリー

を稼働させる予定である。すでに富山大学附属病院・倫理委員会にて本事業

（REMODELING研究）の開始が承認されている。現時点では、登録された患者を少なくとも10年間追跡する予定である。

(4) 長期にわたる患者ケアの体制確立

多職種による就学就労支援やピアサポートを厚生労働省、日本脳卒中学会が主宰する全国規模の脳卒中・心臓病等総合支援センターモデル事業と連動する形で、2024（令和6）年度までに京都、富山、福岡など複数の自治体で実施した。2025（令和7）年度以降は全国の都道府県に拡充する予定である。

(5) 臨床上重要性が高い事項に関する科学的エビデンス創出を目指した、既存の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病態と予後を明らかにする多施設共同研究（AMORE）では、全103例の5年間の中間解析において、主要評価項目である脳卒中の結果を2023（令和5）年度にStroke誌に公表した。2024（令和6）年度は、これら103例のうち脳血流量のデータがある症例でサブ解析を実施した結果、Grade-2 choroidal channel + normal CBFの脳半球では脳出血のリスクがきわめて高いことが判明した（HR, 27.3）。日本脳卒中学会などで公表するとともに論文を投稿中である。さらに、副次評価項目である病期進行、一過性脳虚血発作（TIA）、新規の脳梗塞・微小出血の出現について解析した結果、病期進行は年間5.9% per patientと高率で、45歳以下（HR, 5.72）、高コレステロール血症（HR, 5.41）

が予測因子であった。TIAは10例（年間2.3% per patient）で発生しており、先行する病期進行（HR, 5.0）が予測因子であった。脳梗塞が3例3側に、微小出血が10例11側（年間2.3% per patient）に新たに出現した。新たな微小出血の予測因子は登録時の微小出血であった（HR, 5.53）。この結果はJ Neurosurg誌に公表した。

乳幼児患者の病態および予後を明らかにする多施設共同研究（MACINTOSH）では、過去10年間に加療した4歳未満の乳幼児73例が登録された結果、脳血管再建術に際して約20～30%に合併症が発生するとともに、小学校に進学した児童のうち約15%が高次脳機能障害のため普通学級に進学できていないことが判明した。また、ごく早期の病期の時点で脳梗塞を発症しやすいことが判明して、日本脳卒中学会などで公表するとともに論文を投稿中である。

60歳以上の高齢患者の疫学・病態・予後を明らかにする多施設共同研究（MODEST）では、2015（平成27）年9月1日～2019（令和元）年8月31日までの登録期間中に51例が登録された。そして、2024（令和6）年度までに全例で5年間の経過観察を終えた。その結果、登録症例の年齢は60～83歳（平均68.1歳）で男女比は10:41であった。発症形式は脳梗塞7例、TIA13例、脳出血15例、頭痛4例、その他12例であった。5年間の経過観察中に主要評価項目が8例（脳出血4例、脳梗塞4例）に、副次的評価項目が1例（全死亡1例）に発生した。2025（令和7）年度は画像解析委員会を組織して全症例の画像を詳細に解析して、主要、副次評価項目を予知する因子の抽出を試みる予定である。

脈絡叢型側副血行路を有するもやもや病の多施設共同研究（Moyamoya P-Choc Registry）は、出血ハイリスク血管として注目される脈絡叢型側副路（choroidal anastomosis）を有する非出血型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る。20～65歳以上のもやもや病患者のうち、頭蓋内外バイパス術を受けていないchoroidal anastomosis陽性半球を有する症例を対象とし、118例を目標に2019（令和元）年度から登録を開始している。2024（令和6）年度までに80半球が登録されており、そのうちこれまでに4半球で新規脳出血が、9半球で画像上の新規出血所見が確認されている。今後も2028年12月3日まで登録を継続予定である。2024（令和6）度にプロトコルペーパーを英文誌に発表した。

術前の脳血管撮影にて証明されたもやもや病病期進行例（第5-6期）の臨床像、脳循環、自然歴を明らかにすることを目的とした多施設共同研究（HIGMA）を2023（令和5）年度から開始している。本研究の対象は、もやもや病の診断基準を満たし、脳血管撮影時にEC-IC bypassを受けていない鈴木病期第5-6期のもやもや病半球で、主要評価項目は対象半球におけるmodified Rankin scaleの変化を伴う脳血管イベントの発生率、副次評価項目は画像上の新規脳梗塞または出血所見・一過性脳虚血発作・全死亡の5年間の発生割合、手術例については手術側半球の術後新規脳梗塞・過灌流症候群・周術期合併症によるADL低下の発生割合である。2024（令和6）年度は、登録〆切の10月31日までに10施設から目標を越える114半球が登録された。登録

半球のうち鈴木第6期が29半球（25%）、鈴木第5期が85半球（75%）であった。今後、追跡期間が終了する2030年3月31日まで経過観察を継続する予定である。

小児もやもや病患者の成人期における予後を調査する多施設共同研究（CHAMP）は、移行期医療を念頭に置いて、小児期に脳血管再建術を受けたもやもや病患者の脳出血など脳血管イベントの発生リスクとその因子を解明することを目的とする観察研究である。18歳未満の時に脳血管再建術を受けたもやもや病患者のうち、18歳以上の年齢において症候性頭蓋内出血を発症した患者を参加施設から50例収集して、臨床データ、放射線学的データを詳細に解析することで（1）最終診察日における機能予後、（2）対象半球における血管構築などを明らかにすることが目的である。倫理委員会での承認を得て、2024（令和6）年11月12日から症例登録を開始した結果、これまでに12例が登録されている。症例登録は2030年3月31日までを予定している。

(6) 臨床上重要性が高い事項に関する科学的エビデンス創出を目指した、新たな多施設共同研究の取りまとめと支援

近年、抗甲状腺抗体と RNF213 遺伝子変異の両者がもやもや病の発症に関与している可能性が浮上しているため、本研究班が中心となって新たな多施設共同研究

（THOMAS）を 2025（令和7）年度から開始すべく、2024（令和6）年度は新たなワーキンググループを編成して、研究計画を立案するとともに国立循環器病研究センターでの倫理委員会での審査を開始した。

本研究班が出血型成人もやもや病患者を対象に 2000～2013 年に実施した多施設共同ランダム化臨床研究（JAM Trial）では、脳血管再建術の予防効果が証明されるとと

もに、後方出血型もやもや病の病態が明らかとなった。一方、前方出血型もやもや病の病態や予後については未だに不明な点が少なくないのが現状である。そこで、前方出血型もやもや病の病態や予後を明らかにするために新たな多施設共同研究（LAST-moyamoya）を 2025（令和7）年度から開始すべく、2024（令和6）年度は新たなワーキンググループを編成して、研究計画を立案した。2025（令和7）年度に近畿大学附属病院での倫理委員会での審査を経て開始する予定である。

RNF213 遺伝子変異がもやもや病の発症にどのように関わっているのかを明らかにするために、上述の全国レジストリ登録事業と連動させる形で、全国規模の RNF213 遺伝子変異の調査を 2025（令和7）年度に新たに開始すべく、2024（令和6）年度は新たなワーキンググループを編成して、研究計画を立案した。

D. 考察

2024（令和6）年度は、主任研究者が宮本 享（京都大学）から黒田 敏（富山大学）に交代したが、宮本 享は従来通り分担研究者として研究班に残り、既存の研究班の事業はスムーズに移行するとともに、新たな複数の事業が展開した節目の年度となった。

既存の事業として、（1）長期にわたる患者ケアの体制確立、（2）臨床上重要性が高い事項に関する科学的エビデンス創出を目指した、既存の多施設共同研究の取りまとめと支援が挙げられる。前者では、患者の就学就労支援やピアサポートなど、これまでの研究班では展開されていなかった事業であり、今後も患者サービスのさらなる充実を目指して展開していく予定である。後者では、既存の多施設共同研究である AMORE、MACINTOSH、MODEST、Moyamoya PChoC Registry、HIGMA、CHAMP はいずれも順調に症例登録あるいは新たなエビデンスの公表が進んでおり、

今後数年間のうちに診療ガイドラインを大きく改訂する原動力になると期待されている。

2024（令和6）年度は、新規事業を効率的に開始するために6つのワーキンググループ（WG）を編成した。すなわち、（1）診断基準・重症度分類の改訂WG、（2）妊娠・出産に関する調査および啓発WG、（3）遺伝子変異に関する調査および啓発WG、（4）全国レジストリー事業WG、（5）抗甲状腺抗体に関する調査WG、（6）前方出血型出血に関する調査WGである。各WGでは複数回のウェブ会議を開催してもらって、毎回主任研究者が参加して助言することで、従来の年2回の班会議では達成し得なかった進捗を支援することができた。

本研究班は2024（令和6）年度に設立50周年を迎えた。50年という長い歴史の中で研究者間に醸成された知見や相互信頼に基づいて、本研究班は、今後も医学、医療、社会に貢献すべく、調査・研究のテリトリーを急性期から慢性期へ、治療から患者支援へ、病態から病因へ、国内から国外へさらに拡充する予定である。

E. 結論

もやもや病における難病の医療水準やQOL向上に資する研究の研究成果について、2024（令和6）年度の研究成果を総括した。

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 K, Hishikawa T, Araki Y, Hasegawa H, Takahashi J, Kuroda S, Houkin K, Miyamoto S, the SUPRA Japan Study Group: Posterior cerebral artery involvement in unilateral moyamoya disease is exclusively ipsilateral and influenced by RNF213 mutation gene dose: the SUPRA Japan Study. *J Stroke*

Cerebrovasc Dis Feb;33(2):107513. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107513. Epub 2023 Dec 22.

2) Koga Y, Yamamoto S, Kuroda S: Resolution of white matter hyperintensity after surgical revascularization in moyamoya disease – Report of three cases. *Surg Neurol Int.* 2024 Apr 12;15:131. doi: 10.25259/SNI_173_2024. eCollection 2024.

3) Kuroda S, Yamamoto S, Hori E, Kashiwazaki D, Noguchi K: Intraoperative monitoring of cerebrospinal fluid gas tension and pH before and after surgical revascularization for moyamoya disease. *Surg Neurol Int* 2024 May 10;15:158. doi: 10.25259/SNI_281_2024. eCollection 2024.

4) Tan KS, Jeyaraj K, Liu L, Toyoda K, Leung TW, Uchiyama S, Kuroda S, Suwanwela NC, Aaron S, Chang HM, Venketasubramanian N: Stroke in Asia. *Cerebrovasc Dis Extra* 2024;14(1):58-75. doi: 10.1159/000538928. Epub 2024 Apr 26.

5) Kashiwazaki D, Tomita T, Hori E, Akioka N, Akai T, Noguchi K, Kuroda S.: Frequency, characteristics, and preventability of adverse drug reactions in perioperative neurosurgery – Analysis over 11 years. *World Neurosurg* 2024 Jun 29:S1878-8750(24)01095-7. doi: 10.1016/j.wneu.2024.06.136. Online ahead of print.

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, Kashiwazaki D, Ito YM, Miyamoto S, the AMORE Study Group: Disease progression, TIA, and de novo parenchymal lesions in asymptomatic moyamoya disease – Results of 5-year interim analysis of AMORE study. *J Neurosurg* 142(3): 658–666, 2025 doi: [10.3171/2024.6.JNS24736](https://doi.org/10.3171/2024.6.JNS24736)

7) Kashiwazaki D, Yamamoto S, Hori E, Akioka N, Noguchi K, Kuroda S: Reversible sulcal fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity after combined bypass surgery for moyamoya disease – A “crevasse” sign. *Surg Neurol Int.* 2024 Sep 6;15:322. doi: 10.25259/SNI_571_2024. eCollection 2024.

8) Rifino N, Hervé D, Acerbi F, Kuroda S, Lanzino G, Vajkoczy P, Bersano A: Diagnosis and management of adult moyamoya angiopathy: an overview of guideline recommendations and identification of future research directions. *Int J Stroke* 2024 Oct 19:17474930241297031. doi:

10.1177/17474930241297031. Online ahead of print.

9) Yamamoto S, Akai T, Kashiwazaki D, Maruyama K, Hori E, Akioka N, Noguchi K, Kuroda S: Impact of surgical revascularization on regression of enlarged perivascular spaces in adult moyamoya disease. *Transl Stroke Res*. 2024 Oct 8. doi: 10.1007/s12975-024-01303-3. Online ahead of print.

10) 黒田 敏：無症候性頸部および脳主幹動脈狭窄・閉塞。高嶋修太郎・伊藤義彰(編) 必携脳卒中ハンドブック改訂第4版、pp365-369, 2024

11) 黒田 敏：無症候性もやもや病の病態と自然歴。メディカル・サイエンス・ダイジェスト 50:315-316, 2024

12) 黒田 敏：脳卒中と性差—そのメカニズムと病態。 *medicina* 62:278-282, 2025

2. 学会発表

1) Kuroda S. 5-year interim results of AMORE study. 2024 台湾神経血管外科與介入治療醫學會年會, 2024

2) Kuroda S. Bypass surgery for moyamoya disease. 2024 台湾神経血管外科與介入治療醫學會年會, 2024

3) Kuroda S. Five-year interim results of asymptomatic Moyamoya registry [AMORE] . 11th European-Japanese Cerebrovascular Congress (EJCVC), 2024

4) Kuroda S. Clinical features, radiological findings, and outcome in symptomatic mild (<50%) carotid stenosis - the results of music study. 11th European-Japanese Cerebrovascular Congress (EJCVC), 2024

5) Kuroda S. Surgical technique and perioperative managements for moyamoya disease - Toyama experience. 11th European-Japanese Cerebrovascular Congress (EJCVC), 2024

6) Kuroda S. OA-PCA bypass + aneurysm trapping for hard-to-treat giant PCA aneurysm. The 17th Japan-Korea Joint Conference on Surgery for Cerebral Stroke (JKJC 2024), 2024

7) Kuroda S. International collaboration on the diagnosis and treatment of moyamoya disease.

The 17th Asian Australasian Congress of Neurological Surgeons (AACNS 2024), 2024
8) Kuroda S. Nose-to-brain delivery of Multipotent MUSE cells for mice MCA occlusion model. The 17th Asian Australasian Congress of Neurological Surgeons (AACNS 2024), 2024

9) Kuroda S. Current status and technique of carotid endarterectomy. The 14th Asian Congress of Neurological Surgeons 2024

10) Kuroda S. Bypass surgery for occlusive carotid disease - Theory, technique, and management. The 14th Asian Congress of Neurological Surgeons 2024

11) Kuroda S. Pathophysiology and outcome in asymptomatic Moyamoya disease. 5-year results of AMORE study. The 14th Asian Congress of Neurological Surgeons 2024

12) 黒田 敏, 柏崎大奈, 舟木健史, 藤村幹, 荒木芳生, 原 祥子, 菱川朋人, 遠藤英徳, 片岡大治, 野村俊介, 宮脇 哲, 西村中, 山本修輔, 高橋 淳, 川俣貴一, 高木康志, 宮本 享, Investigators Macintosh. 乳幼児もやもや病の特異な病態と画像—MACINTOSH 研究—, *STROKE* 2024 (第53回日本脳卒中の外科学会学術集会)

13) 黒田 敏, 柏崎大奈, 舟木健史, 藤村幹, 荒木芳生, 原 祥子, 菱川朋人, 遠藤英徳, 片岡大治, 高橋 淳, 山本修輔, 川俣貴一, 宮本 享. 乳幼児もやもや病の特異な病態と画像 MACINTOSH 研究, 第52回日本小児神経外科学会

14) 黒田 敏. 無症候性もやもや病の病態と予後, 第33回日本脳ドック学会総会

15) 黒田 敏. 無症候性頸動脈狭窄と脳血行再建術, 第33回日本脳ドック学会総会

16) 黒田 敏. もやもや病術後の過灌流・過灌流症候群の病態, 第42回 The Mt. Fuji Workshop on CVD

17) 黒田 敏, 脳卒中における性差, 第18回日本性差医学・医療学会学術集会

18) 黒田 敏, 厚生労働省もやもや病研究班：将来の展望, *STROKE* 2025(第50回日本脳卒中学会学術集会、第54回日本脳卒中の外科学会学術集会、第41回 SAH/スバズム・シンポジウム)

19) 黒田 敏, 無症候性もや

総括研究報告書

もや病にどう向き合うか?, STROKE
2025(第 50 回日本脳卒中学会学術集会、第
54 回日本脳卒中の外科学会学術集会、第
41 回 SAH/スパズム・シンポジウム)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし