

もやもや病における抗血小板療法に関する全国実態調査

慶應義塾大学 医学部 神経内科
大木宏一，高橋慎一，鈴木則宏

研究要旨

もやもや病における抗血小板薬の有用性に関しては，明らかなエビデンスはない．本年度はそのエビデンス構築の第一段階として，全国の脳卒中診療専門施設でのもやもや病に対する抗血小板薬の使用実態調査を行った．抗血小板薬を使用する症例の割合は，各施設・診療科毎で大きく異なっていた．虚血発症もやもや病では，「原則抗血小板薬を使用する」と回答した診療科が約9割に上ったが，バイパス手術後に永続的に使用すると回答した診療科は2割程度であった．無症候性もやもや病では，「原則使用しない」回答した診療科が7割程度であった，条件によっては使用すると回答も一定数認められた．使用する抗血小板薬はアスピリンが最多で，次にシロスタゾールが続いた．本邦でのもやもや病における抗血小板療法の現状としては，脳卒中の専門施設においてもその方針は一定ではなく，エビデンス構築の重要性が改めて示された．

A. 研究目的及び背景

もやもや病は，頭蓋内内頸動脈終末部を中心とした進行性の血管狭窄・閉塞を生じる疾患であり虚血性脳卒中を起こし得るが，一方で代償性に発達する側副血管が破綻することにより出血性脳卒中をも生じ得るため，相反する事象が共存する疾患であるともいえる．従って虚血発作に対しての抗血小板療法は，常に出血のリスクを鑑みて施行しなければならないが，もやもや病における虚血発作は血行力学的機序の要素が大きく，抗血小板療法は（通常の動脈硬化性の虚血性脳卒中と異なり），絶対的な治療選択肢とは言えない．このような点から，もやもや病における抗血小板療法の有効性と安全

性を検討し，エビデンスを構築することは，臨床診療において極めて重要であるが，もやもや病が希少疾患であるため，そのエビデンスはほとんどないのが現状である．

今後もやもや病での抗血小板療法のエビデンス構築のためには，大規模前向き観察研究や介入研究が必要となると考えられるが，今回我々はその第一段階として，本邦における抗血小板療法の実態を把握するための全国調査を行った．

B. 研究方法

全国の脳卒中専門施設に対して質問票によるアンケート調査を行った．

対象施設：悉皆性のある程度保ちつつ、脳卒中診療の専門性を考慮すべく、全国の「日本脳卒中学会認定研修教育病院」765施設を対象とした。なお施設内にもやもや病を扱う診療科が複数ある場合は、その全ての科に回答を依頼した。

調査時期：2016年4月～5月

調査票内容：

- もやもや病診療の担当科（内科，外科等）
- もやもや病の年間診療症例数（概数）
- その中での抗血小板薬使用症例数（概数）
- 下記の項目に関するその施設の治療方針

1. 虚血発症もやもや病症例での抗血小板薬使用に関する質問（複数回答可）

- 原則使用する
- 使用しない（バイパス手術のみで加療）
- 使用しない（その他の理由）
- 手術までの期間に使用
- 手術後の一定期間まで使用
- 手術後，永続的に使用
- 手術後の虚血発作再発例にのみ使用
- 年齢に応じて検討
- その他：（自由記載）

2. 無症候性もやもや病症例での抗血小板薬使用に関する質問（複数回答可）

- 原則使用しない
- 原則使用する
- 明らかな脳出血痕があれば使用しない
- 脳微小出血があれば使用しない
- 血管狭窄度や脳循環評価と，出血痕（脳微小出血含む）のバランスで検討
- 年齢に応じて検討
- その他：（自由記載）

3. 出血発症もやもや病でその後虚血発作を認めた場合の抗血小板薬使用に関する質問（複数回答可）

- このような症例は稀で，経験がない。
- 原則使用しない

- 原則使用する
- 血管狭窄度や脳循環評価等での虚血の程度によって検討
- 年齢に応じて検討
- その他：（自由記載）

4. 使用する抗血小板薬（または脳循環改善薬）の種類（複数回答可）

- アスピリン
- クロピドグレル
- シロスタゾール
- イブジラスト（ケタス®）
- イフェンプロジル（セロクラール®）
- ニセルゴリン（サアミオン®）
- 抗血小板薬2剤併用
- その他：（自由記載）

なお本調査は各施設での治療方針を問うもので、患者診療録の閲覧の必要はないため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づく倫理申請は行っていない。

C. 研究結果

回答施設・診療科について

375病院，389診療科から回答を得た（病院数に基づいた回答率：49.0%）。389診療科のうち，もやもや病診療を行っているのは330診療科であり，以後の解析はこの診療科を対象に行った。330診療科の内訳としては，脳神経外科系89.1%，神経内科系9.7%，小児科0.6%，リハビリテーション科0.6%であった。

もやもや病診療実績と抗血小板薬処方比率

各診療科での1年間のもやもや病診療症例数（病型不問，概数）から算出した1診療科での平均診療症例数は17.6 ± 35.4（mean ± SD）症例（有効回答：326診療科）であった。この症例中の抗血小板薬投与症例（過去の処方歴を含む）の割合は平均：51.3 ± 29.8%であ

ったが、ほとんど抗血小板薬を処方しないという方針の診療科から、ほぼすべての症例に処方している診療科まで見受けられ、抗血小板薬の使用率は、各施設・診療科によって大きく異なっていた（図1）。

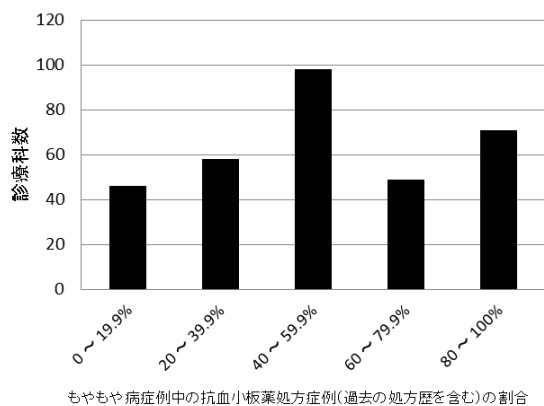


図1 抗血小板薬使用比率別に見た診療科数

虚血発症もやもや病での抗血小板薬使用

複数の回答選択肢のうち、原則として使用するか否かの選択肢のみを抽出して集計すると、「原則使用する」との回答が約9割を占めた（有効回答診療科数：240）（図2）。

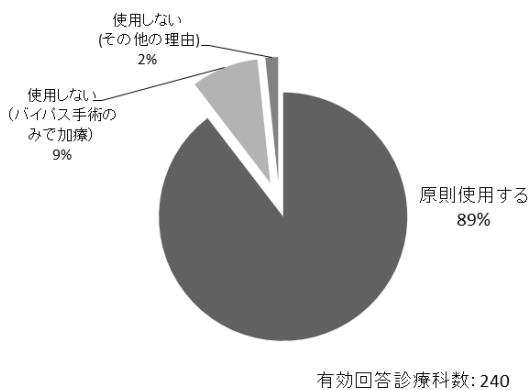


図2 虚血発症もやもや病での抗血小板薬使用

次に、実際の虚血発症もやもや病における治療の基本はバイパス手術であるため、周術期における抗血小板薬使用に関する選択肢のみを抽出して集計を行った（手術前後での抗血小板薬使用に関する選択肢に関して1つでも回答があった診療科を抽出したが、手術前後の使用

に関する回答はないものの、その前の選択肢で「使用しない」と回答した診療科に関しては、手術前後でどちらとも使用しない診療科として集計を行った。有効回答診療科数：155）。

手術前においては、抗血小板薬の使用を行わない診療科が多く、74%を占めた（図3）。

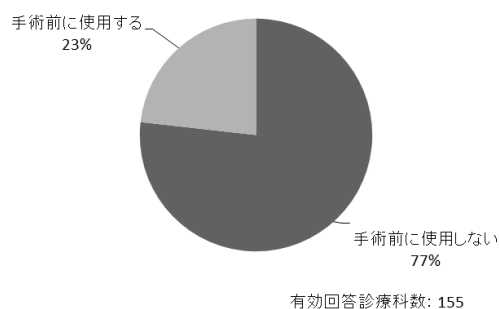


図3 手術前における抗血小板薬使用

手術後においては、「一定期間のみ使用する」とした診療科が45%と多く、次いで「使用しない」が35%で続いた。「永続的に使用する」と回答した診療科は17%と少なかった。

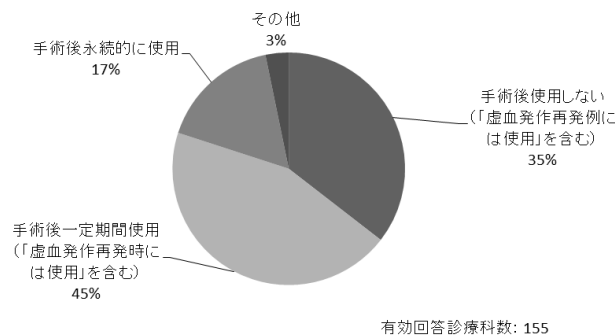


図4 手術後における抗血小板薬使用

無症候性もやもや病での抗血小板薬使用

脳ドック等で発見される無症候性もやもや病に関しては、70%の診療科が「原則使用しない」と回答したが、「画像検査で（脳微小出血を含む）脳出血痕があれば使用しない」（7%）（この回答に関しては、「出血痕がなければ使用することも検討」と解釈できる）、「虚血・出血の程度のバランスで検討」（19%）、「年齢・症例に応じて検討」（2%）、「原則使用する」

(2%) など、条件によっては無症候性であっても抗血小板薬の投与を検討する診療科も一定数認められた(有効回答数: 325 重複回答あり)(図 5)。

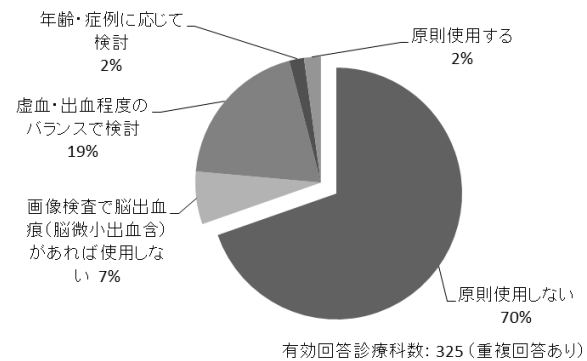


図 5 無症候性もやもや病での抗血小板薬使用

出血発症もやもや病での虚血発作時における抗血小板薬使用

この設問に関しては、「原則使用しない」とした診療科が 25%あった一方で、「原則使用する」と回答した診療科が 13%, また「虚血の程度・年齢等で検討」とした科も 33%あり, 診療科により治療方針が大きく異なっていた(有効回答数: 323 重複回答あり)(図 6)。

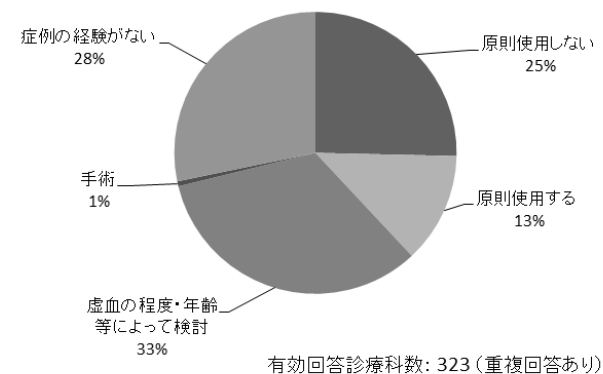


図 6 出血発症もやもや病での虚血発作時における抗血小板薬使用

使用抗血小板薬の種類

図 7 に示すように, アスピリンを使用する診療科が最多であったが, 次にシロスタゾールを使用する診療科が多く認められた。アスピリン,

シロスタゾール, クロピドグレルの 3 剤で全回答の 90%を占め, 脳循環改善薬を使用すると回答した診療科は少なかった(有効回答数: 312 重複回答あり)。

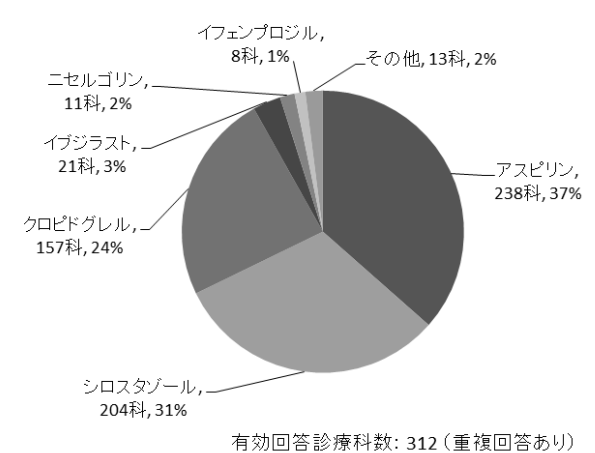


図 7 使用抗血小板薬の種類

D. 考察

もやもや病における抗血小板療法においては, 出血性事象の危険性を検討するのは当然であるが, それ以前にその有効性を検証することも重要である。無作為化比較試験の施行は困難としても, 各施設・診療科でさまざまな治療法が行われている現状においては, 前向き観察研究を行うだけでも各治療による転帰をある程度比較することができ, 一定の知見が得られると考えられる。また抗血小板療法としてアスピリンのみを念頭に置くのではなく, シロスタゾールやクロピドグレル等の他の抗血小板薬についての検討を行うことも重要と考えられる。

E. 結論

本邦でもやもや病における抗血小板療法の現状としては, 脳卒中の専門施設においてもその方針は一定ではなく, エビデンス構築の重要性が改めて示された。

F. 健康危険情報

分担研究者であるため, 記入せず。

G. 研究発表

大木宏一，勝又雅裕，伊澤良兼，高橋慎一，鈴木則宏，寶金清博，もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の診断・治療に関する研究班. もやもや病における抗血小板療法に関する全国実態調査. STROKE 2017. 2017年3月，大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

本研究において，質問票への回答に御協力いただいた日本脳卒中学会認定研修教育病院の先生方に深謝いたします.