

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 (multicenter survey of moyamoya disease over the age of sixty)

東北大学 大学院 神経外科学分野
富永悌二 藤村幹

研究要旨

もやもや病患者に対する血行再建術は有効であり、年齢を問わず本患者群への血行再建は推奨されている。一方、高齢者に対しても若年者と同等に血行再建術が有効であるかは不明である。これまで多施設における 60 歳以上もやもや病患者に対する血行再建術の治療成績を後方視的に検証し、60 歳未満の患者と周術期合併症を含めた治療成績について比較した。今回は単一施設の最新の結果を報告するとともにさらに前向視的な研究のデザインについて報告する。

A. 研究目的

もやもや病は内頸動脈終末部とその周囲の血管が進行性に狭窄し、周囲に異常血管網を認める原因不明の疾患である。発症年齢は小児と若年成人の二峰性を呈することが古くから知られてきたが、近年における画像診断の進歩により 60 歳以上で初めてもやもや病と診断される患者も稀ならず認められる。脳虚血症状を有するもやもや病患者に対する血行再建術の有効性は確立しており、患者年齢に関係なく本患者群への血行再建はガイドラインにおいて推奨されているが、高齢もやもや病患者に対しても若年成人同様にバイパス手術が有効な否かは不明である。また、高齢もやもや病患者の自然歴、予後が不明な点も手術適応決定を困難にしているのが現状である。手術時の患者年齢が高いほどバイパス術後の症候性過灌流のリスクが高いことが報告されているため、小児例や若年成人例同様の血再建術の benefit が期待できない可能性も推測される。本報告では単一施設

における最新の検討結果を報告し、これまでの検討結果を踏まえて、多施設における 60 歳以上の高齢もやもや病患者について、前方視的に検討すべく登録研究デザインを構築した。

B. 研究方法

対象は 2004 年 3 月以降に、東北大学病院、広南病院、ならびに仙台医療センターにて 252 半球側に対して直接血行再建術を施行したもやもや病連続症例（2~73 歳）の内、手術時の患者年齢が 60 歳以上であった 13 例（14 側手術）である。発症形式は 5 例で脳梗塞、8 例で一過性脳虚血発作(TIA)であり、TIA 発症の 3 例では頭蓋内出血を伴っていた。全例で術前の日常生活は自立しており（Modified Rankin Scale; mRS=0-2、平均 1.3）、術前 SPECT により症候側の脳循環不全が証明された。全例に対して STA-MCA 吻合術と間接血行再建術（EDMS）の複合手術を施行した。周術期の脳梗塞、過灌流症候群を含めた合併症の有無と、

術後3ヶ月の日常生活自立度(mRS)を検討した。

C. 研究結果

手術時の患者年齢は平均64.5歳(61~73歳)であった。術直後に新たな神経脱落症状を呈したものはなく、術後に日常生活自立度(ADL)が低下した症例も認めなかった。術直後のMRIで新たな脳梗塞を生じた症例はなく、MRAにて全症例においてSTA-MCA bypassの開存が確認された。周術期合併症については3例3側手術(23.1%)において過灌流症候群を認めた。また2例2側において術後急急性期遅発性の頭蓋内出血を認めたが2例とも過灌流症候群を呈した症例であった。周術期の脳梗塞は1例1側(7.7%)で認めたが、過灌流症候群に対する降圧療法の経過中に遠隔部に脳梗塞を呈したものであった。過灌流症候群や脳梗塞を呈した3例を含めて術後慢性期のADLが低下した症例はなく、13例における術後慢性期(約3ヶ月)のmRSは平均0.46(0=2)であり、13例中11例(84.6%)で術前と比較してmRSは改善していた。

D. 前向視的な多施設登録研究デザイン

これまでの後方視的検討結果を踏まえて、60歳以上の高齢もやもや病の疫学・病態・予後を明らかとすることを目的に、多施設共同前向き観察研究(multi-center prospective observation study)を予定している。昨年度に報告した後方視的施設調査結果を踏まえて、目標登録症例数は50症例、3年間の登録期間と5年間の観察期間を予定した。

本研究の対象は、60歳以上で新たに神経放射線学的に両側あるいは片側ウィリス動脈輪閉塞症(もやもや病)とはじめて確定診断された患者である。類もやもや病である患者、体内の金属などによりMRIの実施が困難である患者は除外される。観察期間中は年一度のMRI/MRAによる十分な注意深い観察を行な

うが、観察期間中の頭蓋外内バイパス術の施行ならびに抗血小板剤の使用は研究責任医師あるいは研究分担医師の方針に委ねる。評価項目は以下の通りである。

主要評価項目

全ての脳梗塞および頭蓋内出血の5年間の発生割合

副次的評価項目

1) 以下の項目の5年間の発生割合

- ① TIA
- ② 無症候性脳梗塞
- ③ 病期進行
- ④ 無症候性出血病変の出現
- ⑤ 全死亡

2) 以下の周術期合併症の発生割合

- ① 手術側の新規脳梗塞
- ② 過灌流症候群(過灌流による局所神経症状、症候性頭蓋内出血)
- ③ 周術期合併症によるADL低下

E. 考察

もやもや病に対する血行再建術の有効性は確立されており、長期的な脳卒中予防効果が期待できる。一方、高齢もやもや病患者に対しても若年成人例と同等に血行再建術が有効であるかは不明な点も多い。本研究では、最終的予後については高齢群においても術後、ADLの低下を来した症例はなく、術後慢性期の日常生活自立度も平均mRS=0.46と良好であった。一方、60歳以上の高齢もやもや病患者においては周術期過灌流による症候性出血の頻度が23.1%と比較的高頻度であり、周術期合併症には十分な留意が必要と考えられた。

昨年度報告した多施設における20例23半球側手術の後方視的な検討結果からも、高齢もやもや病患者に対する血行再建術の治療成績は概ね良好であったが、本患者群では術後過灌流、頭蓋内出血のリスクが高い可能性も示唆されたため、血行再建術に当たっては慎重な手術

適応の決定・厳格な周術期管理が必要と考えられた。今後の多施設前向き登録研究により、高齢もやもや病患者の周術期病態、血行再建術の治療効果をより明らかにできることが期待される。

F. 結論

60歳以上の高齢もやもや病患者に対する血行再建術の治療成績はおおむね良好であり、術後慢性期にADLの低下をきたした症例はなかった。一方、高齢患者においては血行再建術後の過灌流症候群、頭蓋内出血の頻度は若年者と比較して高い可能性もあり、より慎重な手術適応の決定・厳格な周術期管理が必要なものと考えられた。今後の前向き登録研究により高齢もやもや病患者の疫学・病態・予後が明らかとなるものと考えられる。

G. 文献

2014年度発表論文

- (1) Ogawa Y, Fujimura M, Tominaga T. Moyamoya syndrome associated with basal meningioma successfully treated by the modified transsphenoidal approach: Case report. *J Neurol Surg Rep* 75: e77-80, 2014
- (2) Fujimura M, Kimura N, Ezura M, Niizuma K, Uenohara H, Tominaga T. Development of de novo arteriovenous malformation after bilateral revascularization surgery in a child with moyamoya disease -Case report-. *J Neurosurg Pediatr* 13: 647-649, 2014
- (3) Fujimura M, Sonobe S, Nishijima Y, Niizuma K, Sakata H, Kure S, Tominaga T. Genetics and Biomarkers of Moyamoya Disease: Significance of RNF213 as a susceptibility gene. *J Stroke* 16: 65-72, 2014
- (4) Akamatsu Y, Fujimura M, Uenohara H, Shimizu H, Tominaga T. Development of Moyamoya Disease in Pregnancy and Puerperium -Case Report-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54: 824-826, 2014
- (5) Sonobe S, Fujimura M, Niizuma K, Fujimura T, Furudate S, Nishijima Y, Kure S, Tominaga T. Increased vascular MMP-9 in mice lacking RNF213; moyamoya disease susceptibility gene. *Neuroreport* 25: 1442-1446, 2014
- (6) Fujimura M, Niizuma K, Endo H, Sato K, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Quantitative analysis of early postoperative cerebral blood flow contributes to the prediction and diagnosis of cerebral hyperperfusion syndrome after revascularization surgery for moyamoya disease. *Neurol Res* 37: 131-138, 2015
- (7) Ito A, Fujimura M, Niizuma K, Kanoke A, Sakata H, Morita-Fujimura Y, Kikuchi A, Kure S, Tominaga T. Enhanced post-ischemic angiogenesis in mice lacking RNF213; a susceptibility gene for moyamoya disease. *Brain Res* 1594: 310-320, 2015
- (8) Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of Moyamoya Disease: International Standard and Regional Differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (in press)
- (9) Sakata H, Fujimura M, Mugikura S, Sato K, Tominaga T. Local vasogenic edema without cerebral hyperperfusion after direct revascularization surgery for moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* (in press)
- (10) 藤村幹. もやもや病に対する血行再建術の合併症とその発生メカニズム. *脳神経外科速報* 24: 538-545, 2014
- (11) 坂田洋之、藤村幹、佐藤健一、清水宏明、富永悌二. 周術期管理に苦慮した動脈硬化を合併した成人類もやもや病の1例. *脳神経外科* 42: 737-743, 2014
- (12) 藤村幹、富永悌二. もやもや病：診断と治療. *日本臨床* 72: 548-552, 2014
- (13) 藤村幹、新妻邦泰、遠藤英徳、佐藤健一、

井上敬、富永悌二. もやもや病に対する血行再建術後・過灌流に対するミノサイクリンを用いた周術期管理の現状と問題点. 脳卒中の外科 (出版中)

(14)赤松洋祐 藤村幹 坂田洋之 遠藤英徳 板橋亮 富永悌二. 1 型糖尿病に合併した成人・類もやもや病の 1 手術例. 脳神経外科 43:227-233, 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし