厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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，髙橋愼一，鈴木則宏

研究要旨

昨年度は，本邦でのもやもや病における抗血小板薬の使用実態調査の結果を報告した．本年度はそのデータを基に，年間での診療症例数の多い診療科と少ない診療科に分けて再解析を行い，いわゆる「エキスパート」の意見として重要な治療方針があるかどうかについて検討を行った．その結果，無症候性もやもや病において「抗血小板薬を原則使用しない」という方針が，診療症例数の少ない診療科より多い診療科において，有意に多く認められた．その他の治療方針に関しては，診療症例数の少ない診療科と多い診療科の間で大きな差異は認められなかった．本研究は実態調査であり多数意見が最善の治療とは限らないが，現状を把握し、今後の検討点を整理するための重要なデータであると考えられる．

A．研究目的及び背景

もやもや病における抗血小板療法の有効性と安全性は確立しておらず，そのエビデンス構築のための基礎データとなるように，昨年度は「もやもや病の抗血小板療法に関する全国実態調査」を行った．その結果として，施設によりさまざまな治療方針がとられていることが判明したが，希少疾患であり，また症例に応じてさまざまな病態を取り得る本疾患においては，経験のある「エキスパート」の意見も重要である．本年度は，昨年度のデータを診療症例数の多い施設と少ない施設に分けて解析することにより，「エキスパート」の意見として重要な治療方針を見出すことを行った．

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．（アンケートの実施やその内容については2016年度報告書の記載と同じ内容であるが，診療症例数の多寡によって診療科を 2 群に分け比較する点が本年度の研究の相違点である．）

対象施設：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．また 1 年間での診療患者数が 11 人以上の診療科を「診療症例数の多い診療科」，10 人以下の診療科を「診

ページ数は不要

療症例数の少ない診療科」と定義し，両者の比較も行った(フィッシャーの正確確率検定を用いて統計解析を行い，有意水準を 5%に設定した).

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
   □手術後の一定期間に使用
   □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. 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 診療科での診療症例数は、平均 17.6 ± 35.4（mean ± SD）、中央値は 10 であった（有効回答：325 診療科）. また，本研究で設定した定義に従い，118 診療科が「診療症例数の多い診療科」，207 診療科が「診療症例数の少ない診療科」に分類された（図 1）.

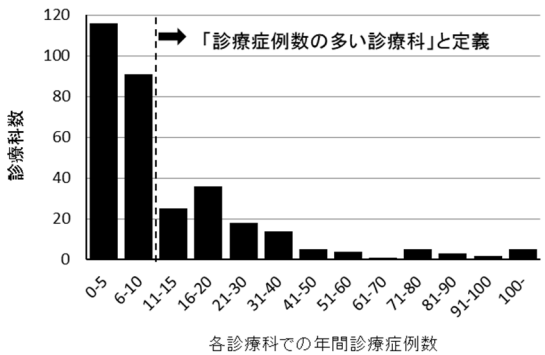

図 1　年間診療症例数別の診療科数

ページ数は不要

各診療科で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（0%）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（100%）まで見受けられ，とくに「診療症例数の少ない診療科」においてそのばらつきが大きい傾向が認められた（図 2）．

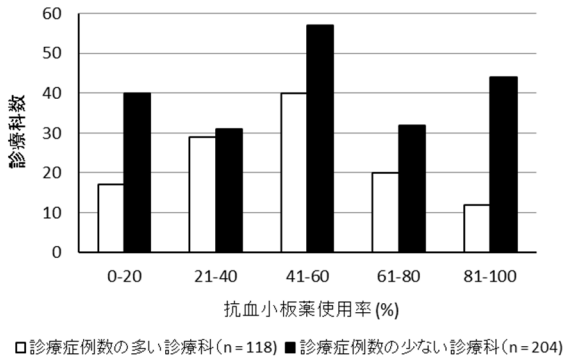

図 2 抗血小板薬使用率別に見た診療科数

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（有効回答診療科数：242），「原則使用する」との回答が約 9 割を占めた．一方で「使用しない」と回答した科も少数ながら認められた．年間診療症例数の多い科と少ない科の間で統計学的に有意な差は認められなかった（表１）．

次に，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．有効回答診療科数：141）（表 2）．手術前においては，抗血小板薬の使用を行うと回答した診療科は約 1/4 程度であった．原則として抗血小板薬を使用すると回答した診療科が 9 割程度を占めたこととは背反する結果であるが，この相違の理由としては，①原則使用すると回答した科の多くが術後に抗血小板薬を使用している可能性や，②質問票の回答を「手術前のみに使用する」と誤解して回答した可能性，等が考えられる．手術後においては，「術後の一定期間，使用する」とした診療科が 52.5%と多く，次いで「虚血発作再発例のみに使用（＝基本的には使用しない）」が 22.7%，「術後，永続的に使用する」が 22.0%で続いた．これらの結果について，年間診療症例数の多い科と少ない科の間で統計学的に有意な差は認められなかった．

年齢に関する回答をおこなった診療科は 15 のみであったが，若年者において「抗血小板薬を投与する」と回答した診療科を多く認める傾向があった（図 3）．

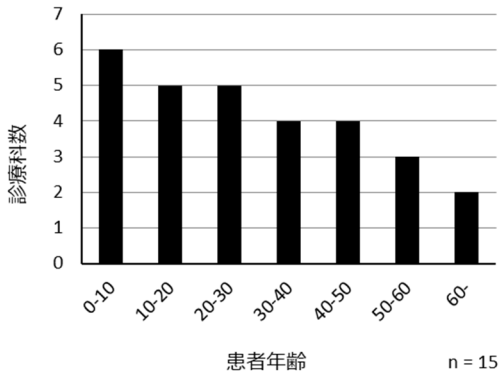

図 3　患者年齢別の抗血小板薬投与診療科数

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，78.8%の診療科が「原則使用しない」と回答したが，「脳出血痕・脳微小出血があれば使用しない（この回答に関しては，出血痕がなければ使用することもありうると解釈できる）」（7.1%），「虚血・出血のリスクに応じて検討」（21.2%），「年齢に応じて検討」（1.5%），「原則使用する」（2.5%）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）（表 3）．また「原則使用しない」の回答は，年間診療症例数

ページ数は不要

の多い科において有意に多く認められた.

表 1　虚血発症もやもや病に対する抗血小板療法の基本的方針

回答（複数回答可）	診療科数 (%)		
	全ての診療科 (n = 242)	診療症例数の少ない診療科 (n = 153)	診療症例数の多い診療科 (n = 86)
抗血小板薬を原則使用する	218 (90.1%)	140 (91.5%)	75 (87.2%)
使用しない（バイパス手術のみで加療）	21 (8.7%)	13 (8.5%)	8 (9.3%)
使用しない（その他の理由）	4 (1.7%)	1 (0.7%)	3 (3.5%)

※　診療症例数が不明な 3 診療科は，診療症例数の多寡による比較からは除外した.

表 2　虚血発症もやもや病における手術前後の抗血小板療法の方針

回答（複数回答可）	診療科数 (%)		
	全ての診療科 (n = 141)	診療症例数の少ない診療科 (n = 77)	診療症例数の多い診療科 (n = 63)
手術までの期間に抗血小板薬を使用	36 (25.5%)	19 (24.7%)	16 (25.4%)
手術後の一定期間，抗血小板薬を使用	74 (52.5%)	36 (46.8%)	38 (60.3%)
手術後，永続的に抗血小板薬を使用	31 (22.0%)	17 (22.1%)	14 (22.2%)
手術後の虚血発作再発例にのみ使用	32 (22.7%)	19 (24.7%)	13 (20.6%)

※　診療症例数が不明な 1 診療科は，診療症例数の多寡による比較からは除外した.

表 3　無症候性もやもや病に対する抗血小板療法の方針

回答（複数回答可）	診療科数 (%)		
	全ての診療科 (n = 325)	診療症例数の少ない診療科 (n = 203)	診療症例数の多い診療科 (n = 118)
抗血小板薬は原則使用しない ($p < 0.05$)	256 (78.8%)	149 (73.4%)	104 (88.1%)
脳出血痕・脳微小出血があれば使用しない	23 (7.1%)	21 (10.3%)	2 (1.7%)
虚血と出血のリスクに応じて検討	69 (21.2%)	48 (23.5%)	17 (14.4%)
患者年齢によって検討	5 (1.5%)	5 (2.5)	0 (0%)
抗血小板薬を原則使用する	8 (2.5%)	7 (3.4%)	1 (0.8%)

※ 診療症例数が不明な 4 診療科は，診療症例数の多寡による比較からは除外した.

表 4　もやもや病における抗血小板薬の選択

回答（複数回答可）	診療科数 (%)		
	全ての診療科 (n = 312)	診療症例数の少ない診療科 (n = 192)	診療症例数の多い診療科 (n = 115)
アスピリン	238 (76.3%)	142 (74.0%)	93 (80.9%)
シロスタゾール	203 (62.5%)	116 (56.9%)	83 (70.3%)
クロピドグレル	156 (48.0%)	93 (45.6%)	60 (50.8%)
イブジラスト（ケタス®）	21 (6.5%)	10 (4.9)	8 (6.8%)
ニセルゴリン（サアミオン®）	11 (3.4%)	7 (3.4%)	3 (2.5%)
イフェンプロジル（セロクラール®）	8 (2.5%)	7 (3.4%)	1 (0.8%)

※ 診療症例数が不明な 5 診療科は，診療症例数の多寡による比較からは除外した.

ページ数は不要

使用抗血小板薬の種類

表 4 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）. これらの結果について, 年間診療症例数の多い科と少ない科の間で統計学的に有意な差は認められなかった.

D. 考察

本調査においては, 虚血発症もやもや病に対して「抗血小板薬を原則使用する」との回答が多数を占めた. これはもやもや病ガイドラインや脳卒中治療ガイドライン 2015 での記載を受けたものであると考えられるが, その推奨エビデンスレベルが低いことは留意しなければならない. あくまでも本研究は実態調査であり, それが真に有効な治療であるかはさらなる検討が必要である.

無症候性もやもや病において, 「抗血小板薬は原則使用しない」との回答が年間診療数の多い（すなわち経験のより多い）診療科において, 有意に多く認められたことは, 重要な知見と考えられる. 虚血発作とともに出血事象も起こり得るもやもや病において, また頭蓋内出血の多いアジア人においては, 無症候性患者に対しての安易な抗血小板療法は慎重にならなければならないという経験則に基づいた意見と考えられる.

年間診療症例数の多寡によって診療科を 2 群に分け比較を行った本年度の調査においても, 上述の無症候性もやもや病に対する治療方針以外は, 2 群間に大きな差異は認められなかった. 経験の多い診療科においても, 抗血小板療法の治療方針はさまざまであることが明らかになった.

E. 結論

本邦でのもやもや病における抗血小板療法に関しては, 脳卒中の専門施設においても, さらにはもやもや病患者診療数の多い施設においても, 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

Oki K, Katsumata M, Izawa Y, Takahashi S, Susuki N, Houkin K; Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of Willis (Moyamoya Disease). Trends in antiplatelet therapy for the management of Moyamoya disease: Results of a nationwide survey in Japan. The 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference. Niigata, Japan, October 2017

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.

ページ数は不要