

## 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 遠藤英徳

### 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。多施設における 60 歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究（Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST）を施行している。今回はその登録状況と中間結果について報告する。

#### 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増加傾向にある。さらに 2015 年の厚生労働省診断基準改訂により、従来は類もやもや病に分類されていた動脈硬化を伴うもやもや病患者の一部も、脳血管撮影を施行した上で、もやもや病と確定診断可能となったことで今後はさらに高齢もやもや病患者は増加をたどることが推測される。治療に関しては、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。以上を明らかにする目的で、多施設における 60 歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究（Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST）を施行しており、その中間結果について報告する。

#### B. 研究方法

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）を目標登録症例数 50 症例で施行している。平成 27 年 9 月 1 日より登録期間 3 年、観察期間 5 年の予定で開始した。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した。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た。

診断は MRI/MRA または脳血管撮影にて行い、発症形式、既往症、もやもや病の家族歴、日常生活自立度 (modified Rankin scale)、登録時内服薬、頭痛の有無ならびに採血データについて登録した。1年毎に MRI/MRA を施行し、患者転帰について追跡した。

主要評価項目は、全ての脳梗塞および頭蓋内出血の5年間の発生割合とした。尚、24時間以内に神経症状が消失して症候学的に TIA と考えられても、MRI (DWI)にて脳梗塞が認められれば「脳梗塞」と診断した。副次的評価項目は次のとおりである。(1) 以下の項目の5年間の発生割合； TIA、無症候性脳梗塞の出現、病期の進行(MRA で不確かな場合はDSA を実施して確認する)、無症候性出血病変の出現、全死亡。(2) 以下の周術期合併症の発生割合；手術側の新規脳梗塞、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)、周術期合併症による ADL 低下。(3) 追跡期間中の、全ての脳梗塞および頭蓋内出血および上記 1) ~ の更なる発生割合。

### C. 結果

平成 30 年 3 月までで 19 例の患者が登録された。年齢は 61~83 歳 (平均 67.2 歳) で男女比は 2:17 であった。発症形式は脳梗塞 2 例、TIA 7 例、脳出血 4 例、その他が 6 例であった。無症候 (頭重感のみ) にて診断された 68 歳女性の 1 例において、登録 1 年後に脳出血を認めた。その他エンドポイントに至った症例は認めなかった。

### D. 考察

もやもや病は小児や若年成人に多い原因不明の脳血管障害である。2015 年の厚生労働省診断基準改訂により、従来は疑診例または類も

やもや病と診断された片側症例や動脈硬化合併症例も、脳血管撮影を行った上でもやもや病と確定診断可能となったことにより、高齢もやもや病患者は今後も増加することが予想される。しかしながら高齢もやもや病患者の自然歴については不明な点が多い。もやもや病に対する頭蓋外内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が、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についても詳細は明らかでない。これまでの 19 例の登録症例中では登録時無症候であった 1 例において、観察期間中に出血転化を認めた。今後、本研究により 60 歳以上の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。

### E. 結論

多施設における 60 歳以上もやもや病患者の病態を検証する目的で多施設共同前向き観察研究 (Multi-center survey of Moyamoya disease over the age of 60: MODEST) の中間結果を報告した。19 例の登録があり、観察期間中に 1 例で出血転化を認めた。今後、本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。

### F. 文献

平成 29 年度発表論文

- (1) 富永悌二、鈴木則宏、宮本享、小泉昭夫、黒田敏、高橋淳、藤村幹、宝金清博. もやもや病診断治療ガイドライン. 脳卒中の外科 46:1-24, 2018
- (2) Tu XK, Fujimura M, Rashad S, Mugikura S, Sakata H, Niizuma K, Tominaga T. Uneven cerebral hemodynamic change as a cause of neurological deterioration in the acute stage after direct revascularization for moyamoya disease: Cerebral hyperperfusion and remote

- ischemia caused by the 'watershed shift'. **Neurosurg. Rev.** 40: 507-512, 2017
- (3) Aburakawa D, Fujimura M, Niizuma K, Sakata H, Endo H, Tominaga T. Navigation-guided clipping of a de novo aneurysm associated with superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass combined with indirect pial synangiosis in a patient with moyamoya disease. **Neurosurg. Rev.** 40: 517-521, 2017
- (4) Uchida H, Endo H, Fujimura M, Endo T, Niizuma K, Tominaga T. Intra-operative hemorrhage due to hyperperfusion during direct revascularization surgery in an adult patient with moyamoya disease: a case report. **Neurosurg. Rev.** 40: 679-684, 2017
- (5) Sato-Maeda M, Fujimura M, Rashad S, Morita-Fujimura Y, Niizuma K, Sakata H, Ikawa S, Tominaga T. Transient global cerebral ischemia induces RNF213, a moyamoya disease susceptibility gene, in vulnerable neurons of the rat hippocampus CA1 sub-region and ischemic cortex. **J. Stroke Cerebrovasc. Dis.** 26: 1904-1911, 2017
- (6) Fujimura M, Fujimura T, Kakizaki A, Sato-Maeda M, Niizuma K, Tomata Y, Aiba S, Tominaga T. Increased serum production of soluble CD163 and CXCL5 in patients with moyamoya disease: Involvement of intrinsic immune reaction in its pathogenesis. **Brain Res.** 1679: 39-44, 2018
- (7) Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Tominaga T, Miyamoto S. Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya trial. **J. Neurosurg.** (in press)
- (8) 藤村幹、遠藤英徳、新妻邦泰、富永悌二. 出血発症もやもや病の治療戦略. 脳神経外科ジャーナル 26: 112-116, 2017
- (9) 藤村幹、富永悌二. 脳血管疾患 もやもや病 治療 日本臨床 75: 699-701, 2017
- (10) 藤村幹、富永悌二. もやもや病に対する血行再建術：術式選択と周術期管理の現状と課題. 脳卒中の外科（出版中）

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし