

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 新妻邦泰

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、特に虚血発症例に対しては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な点が多く、自然歴も明らかでない。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[1,2]。発症年齢は小児と若年成人の二峰性を呈することがわが国における最近の疫学調査でも再確認されているが[3]、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症例も、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[2]。以上より、今後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、虚血発症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[2]。また出血例に関しても Japan Adult Moyamoya trial の結果を受けて 65 歳以下の後方出血例に対する直接バイパス術の有効性

が確立されており[4,5]、最新のガイドラインでも直接バイパス術が推奨されているが[2]、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未だ不明である。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；①TIA、②無症候性脳梗塞の出現、③病期の進行(MRA で不確かな場合はDSA を実施して確認する)、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。(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) ①～④の更なる発生割合。

（倫理面への配慮）

インフォームド・コンセントについては、同意文書を用いて患者と家族に十分説明した上で、同意文書に患者と研究責任医師が自筆による署名し、原本を医療機関が保管するとともにコピーを患者に渡している。

プライバシーの保護と症例識別について

は、患者の個人情報の保護に最大限の努力を払っている。具体的には症例登録票や放射線学的データを研究事務局に送付する場合、各医療機関における識別番号を新たに付し、患者を特定できる情報を記載しないこととしている。研究事務局が医療機関へ照会する場合には研究責任医師が管理する患者識別番号を用いて行なう。

C. 結果

平成31年3月までで45例の患者が登録された。年齢は61~83歳（平均67.3歳）で男女比は6:38であった。発症形式は脳梗塞4例、TIA 13例、頭蓋内出血10例、その他が18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[3]。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[2]、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バイパス術の有効性は確立されているが、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不明な点も多い。これまでの45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。また当該施設から登録しバイパス術を施行した10症例については周術期合併症も見られず術後の脳血管イベントも認めていない。最近

の米国ならびに中国における単一施設からの後方視的検討でも若年成人同様にバイパス術は有効と報告されており[6-8]、若年成人同様の効果が期待できるかもしれない。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。45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

- (1) Suzuki J and Takaku A. Cerebrovascular 'moyamoya' disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 20: 288-299, 1969
- (2) 富永悌二、鈴木則宏、宮本享、他. 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
- (3) Kuriyama S, Kusaka Y, Fujimura M et al. Prevalence and clinicoepidemiological features of moyamoya disease in Japan: findings from a nationwide epidemiological survey. Stroke 39, 42-7, 2008
- (4) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N et al. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya trial. Stroke 45:1415-1421, 2014
- (5) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, et al. JAM Trial Investigators. Significance of the hemorrhagic site for recurrent bleeding:

- Prespecified analysis in the Japan Adult Moyamoya trial. Stroke 47:37-43, 2016
- (6) Gupta R, M Moore J, Adeeb N et al. Clinical presentation, progression, and treatment outcomes of moyamoya disease in the elderly. Acta Neurochir (Wien). 158:2409-2414, 2016.
 - (7) Williamson RW, Abla AA, Zabramski JM et al. Revascularization of moyamoya angiopathy in older adults. World Neurosurg 99:37-40, 2017.
 - (8) Ge P, Zhang Q, Ye X et al. Clinical Features, Surgical Treatment, and Long-Term Outcome in Elderly Patients with Moyamoya Disease. World Neurosurg 100:459-466, 2017.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし