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

慶應義塾大学　医学部　神経内科
大木宏一，南和志，伊澤良兼，中原仁

研究要旨

昨年度までは，本邦におけるもやもや病での抗血小板薬の使用実態調査の結果を報告した．本年度は，現在までに報告されている，もやもや病での抗血小板療法の使用実態や効果についての記載がなされた論文を検索し，現時点における同治療の総括を行った．

現時点において，抗血小板薬に関する無作為化試験は行われておらず，多くが非介入の後ろ向き研究であるため，その有効性・安全性に関するエビデンスは明らかではない．その為医師の治療方針を問う質問票調査も複数行われているが，その中では虚血型もやもや病の治療として抗血小板療法も半数以上の施設・医師によって支持されている．一方でその使用は永続的ではなく，一定期間のみに限定するという意見が多い．希少疾患であるもやもや病での抗血小板療法に関する無作為化試験は今後も困難である可能性が高いが，各症例の経過を詳細に観察できるレジストリー試験を構築し検討を行うことが，今後の課題と考えられる．

A. 研究目的及び背景

虚血型もやもや病の病態としては，内頸動脈終末部の進行性狭窄による血行力学的虚血が主体と考えられている．従って，この血行力学的虚血を改善させる外科的な頭蓋内外バイパス術が，理論的には最も適した治療法と考えられ，実際にその有効性が証明されている[1-5]．また本邦で行われた JAM trial では，出血型もやもや病に対する頭蓋内外バイパス術の再出血予防効果も証明されている[6]．

一方で，もやもや病における抗血小板療法に関しては，同疾患の虚血機序が動脈硬化性脳梗塞とは異なるため，また脳虚血とともに脳出血も起こし得る疾患であるため，その有用性・安全性を確認する必要があるが，現時点では明確なエビデンスは示されていない．昨年度まで本研究では，本邦における抗血小板療法の実状を明らかにしエビデンス構築のための基礎データを得るために，「もやもや病の抗血小板療法に関する全国実態調査」を行い，報告を行った．本年度は，現在までに報告されている，もやもや病での抗血小板療法の使用実態や効果についての記載がなされた論文を検索し，現時点における同治療の総括を行った．

B. 研究方法

PubMed にて，「moyamoya disease」及び「antiplatelet」をキーワードとして 2018 年以前に発行された文献を検索し，その中でもやもや病における抗血小板療法について検討されているものを抽出した．またそれらの文献の引用文献の中からも重要と思われるものについても抽出を行った．

C. 研究結果

PubMed でのキーワード検索から 6 文献を抽出し，またその引用文献からさらに 2 文献を追加し，合計 8 文献の検討を行った．そのうち 5

文献（表１）は，実際のもやもや病症例における抗血小板薬の使用について検討を行ったもので，他の 3 文献（表２）は，医師や医療機関に対して治療方針を問う質問票形式の調査であった．

症例データを用いた研究

もやもや病症例における抗血小板薬使用について調査を行った 5 報告は，すべて非介入の後ろ向きまたは前向き観察研究であった．

Kraemer ら[7]は，ドイツの単施設の 21 例，Yamada ら[5]は日本の 29 施設が参加したレジストリーデータにおける 344 例の虚血型もやもや病症例を対象として，内科的治療と外科的治療，または抗血小板薬使用群と非使用群を比較検討し，双方とも脳卒中・脳梗塞の発症に差異はなかったとしているが，非介入での結果であり，selection bias（misery perfusion がなく手術を必要としない症例が内科的治療群に入るなど）が大きく影響していると考えられる．従って，これだけで抗血小板薬の有用性を考察することはできない．Onozuka ら[8]は，日本の 327 施設が参加した脳卒中入院レジストリーデータから，非出血発症でかつ「もやもや病の診断基準」に合致した 1925 症例（虚血型と無症候性）を抽出し，入院前における抗血小板薬使用群と非使用群を比較したところ，抗血小板薬使用群の方が mRS で評価した入院時の機能障害が良好であったと報告している．この研究においては，抗血小板薬の使用は非介入であるが，傾向スコア（プロペンシティスコア）を用いた解析によって両群間の患者背景を可能な限りマッチさせた上での結果であり，前述の 2 つの研究に比し selection bias が軽減されていると考えられるが，一方で傾向スコアでは補正できない各種因子が治療の選択に影響している可能性は常にあり，その結果の解釈には注意を要する．

Zhao ら[9]は中国の単施設での虚血型もやもや病のバイパス術施行症例を対象として，術後 1 か月間アスピリンを投与した群と投与しなかった群を比較する後ろ向き研究を行い，虚血性・出血性イベントの発症やバイパスグラフトの開存率に両群間で有意な差を認めないが，予後はアスピリン投与群で良好であることを報告した．アスピリン投与の有無は主治医の判断によるため selection bias が多分に含まれると考えられるが，出血性イベントに明らかな差異は認められなかった点からは，術後のアスピリン使用を否定する結果ではなく，むしろ今後の更なる研究の必要性が一層強調されたと捉えるべきであろう．

Chiba ら[10]は，日本の単施設での misery perfusion を認めない虚血型もやもや病を対象として，シロスタゾール投与群とクロピドグレル投与群（主治医の判断による選択，2 年間の観察期間）を比較し，2 年間の投与前後での PET による脳血流量評価において，シロスタゾール群の方が有意に血流増加を認めたと報告している．シロスタゾールによる血管拡張作用等を介しての効果と考えられるが，もやもや病における高次機能障害は重要な問題として認識されつつあり[11]，虚血イベント予防効果以外を目的とした新たな抗血小板療法の側面を提示した報告と考えられる．

質問票形式による研究

Andaluz ら[12]は，アメリカ合衆国内のもやもや病診療を行っているエキスパート医師 46 人を対象に質問票を用いた調査を行い，32 人から回答を得た．本研究においては，もやもや病における診断，検査，治療等の全てについての方針を問う質問を行っており，抗血小板薬に関する記載は無症候性もやもや病についてのみであった（症候性もやもや病に関する質問では，抗血小板療法の記載なし）．この報告においては，無症候性もやもや病において 55%の医師が抗血小板薬を使用すると回答した．

Kraemer ら[13]は，世界中の全ての地域のもやもや病エキスパート医師 77 人を対象に質問票を用いた調査を行い，32 人(アジア系医師 21 人，非アジア系医師 11 人)から回答を得た．この研究においては，多くの医師が「長期的な抗血小板治療は必ずしも必須ではない」の意見に賛同した．またアジア系医師の方が非アジア系医師より抗血小板療法に慎重である傾向が認められた．

昨年度までに施行したわれわれの研究[14]

では，全国の「日本脳卒中学会認定研修教育病院」765 施設に質問票を送付し，330 診療科からの回答を得た. 本研究では, 218 診療科（67%）が, 虚血型もやもや病の場合には「原則として」抗血小板療法を考慮すると回答した. また周術期においては,「術後の一定期間，抗血小板薬を使用する」との回答を一番多く認めた（74 診療科（53%））. 無症候性もやもや病に関しては，256 診療科（79%）が「原則として」抗血小板薬を使用しないと回答し, より多くの症例を診療している施設ほどこの傾向が強かった. 使用する抗血小板薬の種類としては，アルピリンが最多であり, それに次いでシロスタゾール，クロピドグレルの順であった.

D. 考察

もやもや病は，①希少疾患である，②病態・病状が進行・変化するため，その都度治療方針を検討する必要がある, ③長期的な観察が必要である, 等の理由から無作為化試験が行いにくく, 症例データを用いる研究は非介入試験がほとんどである. また抗血小板治療に関する検討では（手術療法と違い），永続的に行うのか，一定期間のみ行うのかという選択肢も加わるため, 詳細な投薬状況を把握しないと間違った結論を導いてしまう可能性がある. このような現状から，質問票にて専門医師・医療機関の治療方針を問う研究が行われていることも, もやもや病の抗血小板療法に関する研究の特徴と考えられる.

前述の症例データを用いた研究は全て非介入のものであり，selection bias を考えるとそれだけで抗血小板薬の有用性や安全性を議論することはできない. 特に，出血リスクの高い症例と主治医が判断した場合には抗血小板療法を避けている可能性が十分考えられる. 一方で Zhao らの報告[9]は, そのような主治医による判断が行われた非介入の研究であるが, そのような状況では術後の一定期間のアスピリン投与では明らかな出血性イベントの増加はないとされており, 術後のアスピリン使用を否定する結果ではないと考えられる. 今後はその効果・有用性について，さらなる研究を行っていく必要があると考えられる.

アジア系医師と非アジア系医師間での抗血小板療法に関する治療方針の差異は大きく, 特に無症候性もやもや病に対しても過半数以上の医師が抗血小板薬を「使用する」と回答したアメリカの報告[12]と，過半数以上の診療科が「使用しないと」と回答した本邦からの報告[14]は対照的である. この結果には，出血型もやもや病も多く認めるアジア人種と, それらをほとんど認めないコーカソイド人種という人種間の違いが影響していると考えられる.

一方虚血型のもやもや病においては, 本邦でも過半数以上の症例または診療科で抗血小板薬が使用されている実態が報告されているが[5, 14]，もやもや病の長い経過の中で，どの時期に, どれぐらいの期間使用すべきかについては明確な回答はない. 現時点での複数の報告から言えることは，必ずしも永続的ではなく，また周術期に関しては術後の一定期間に使用するというような状況が多いのではと推測される.

もやもや病における抗血小板薬の使用目的は, ①微小循環の改善作用, ②微小塞栓の予防, ③バイパス術後の血流維持等であるが[13], Chiba ら[10]が報告したシロスタゾールによる脳血流増加作用の可能性については, 今後も十分検討すべき点と考えられる. われわれの研究[14]においても，一般的に使用されるアスピリンに次いで多く使用されている抗血小板薬はシロスタゾールであり，臨床の場では，出血性副作用の少なさとともにこれらの機序も期待して, シロスタゾールが処方されている可能性もあると考えられる.

E. 結論

もやもや病における抗血小板療法に関しては，非介入の後ろ向きまたは観察研究，もしくは質問票を用いた治療方針を問う研究のみが行われており, 疾患の希少性を鑑みると無作為化介入試験は困難であると考えられる. 今後は, 非介入の観察研究であっても, 抗血小板薬の投薬時期や投薬期間を詳細に把握し, かつどのような目的で抗血小板薬が投与されたかを検討することにより, 新たな知見が得られる可能性があると考えられる.

F. 健康危険情報

なし.

G. 研究発表

Oki K, Katsumata M, Izawa Y, Takahashi S, Suzuki N, Houkin K, Research Committee on Spontaneous Occlusion of Circle of W: Trends of Antiplatelet Therapy for the Management of Moyamoya Disease in Japan: Results of a Nationwide Survey. J Stroke Cerebrovasc Dis 2018;27:3605-3612.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Houkin, K., et al., *Direct and indirect revascularization for moyamoya disease surgical techniques and peri-operative complications.* Clin Neurol Neurosurg, 1997. **99 Suppl 2**: p. S142-5.
2. Ishikawa, T., et al., *Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease.* Stroke, 1997. **28**(6): p. 1170-3.
3. Miyamoto, S., et al., *Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease.* Neurosurg Focus, 1998. **5**(5): p. e5.
4. Research Committee on the, P., W. Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of, and D. Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable, *Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis).* Neurol Med Chir (Tokyo), 2012. **52**(5): p. 245-66.
5. Yamada, S., et al., *Effects of Surgery and Antiplatelet Therapy in Ten-Year Follow-Up from the Registry Study of Research Committee on Moyamoya Disease in Japan.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016. **25**(2): p. 340-9.
6. Miyamoto, S., et al., *Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial.* Stroke, 2014. **45**(5): p. 1415-21.
7. Kraemer, M., W. Heienbrok, and P. Berlit, *Moyamoya disease in Europeans.* Stroke, 2008. **39**(12): p. 3193-200.
8. Onozuka, D., et al., *Prehospital antiplatelet use and functional status on admission of patients with non-haemorrhagic moyamoya disease: a nationwide retrospective cohort study (J-ASPECT study).* BMJ Open, 2016. **6**(3): p. e009942.
9. Zhao, Y., et al., *Effect of aspirin in postoperative management of adult ischemic moyamoya disease.* World Neurosurg, 2017. **105**: p. 728-731.
10. Chiba, T., et al., *Comparison of Effects between Clopidogrel and Cilostazol on Cerebral Perfusion in Nonsurgical Adult Patients with Symptomatically Ischemic Moyamoya Disease: Subanalysis of a Prospective Cohort.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018. **27**(11): p. 3373-3379.
11. Takagi, Y., S. Miyamoto, and C.O.-J.S. Group, *Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study): study protocol.* Neurol Med Chir (Tokyo), 2015. **55**(3): p. 199-203.
12. Andaluz, N., O. Choutka, and M. Zuccarello, *Trends in the management of adult moyamoya disease in the United States: results of a nationwide survey.* World Neurosurg, 2010. **73**(4):

p. 361-4.

13. Kraemer, M., et al., *What is the expert's option on antiplatelet therapy in moyamoya disease? Results of a worldwide Survey.* Eur J Neurol, 2012. **19**(1): p. 163-7.

14. Oki, K., et al., *Trends of Antiplatelet Therapy for the Management of Moyamoya Disease in Japan: Results of a Nationwide Survey.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018. **27**(12): p. 3605-3612.

表 1　もやもや病における抗血小板療法について症例データを用いて検討した研究

著者 （発行年）	地域	研究方法	対象病型 比較対象	症例数	参加 施設数	結果
Kraemer ら [7] (2008)	ドイツ	後方視及び前向き観察研究 （非介入）	虚血型もやもや病 手術群 vs 内科的治療群	21	1	• 手術群と内科的治療群間で脳卒中の発症に有意差なし • 治療の選択に selection bias が影響している（論文自体に考察あり）
Onozuka ら [8] (2016)	日本	レジストリーデータを用いた 後方視研究（非介入） （傾向スコア補正あり）	非出血型もやもや病 （虚血型+無症候性） 抗血小板薬投与群 vs 非投与群	1925	327	• 入院時（前）に抗血小板薬を服用していた症例は 702 例（36.5%） • 入院時（前）に抗血小板薬を服用していた群の方が，入院時の機能障害が良好
Yamada ら [5] (2016)	日本	レジストリーデータを用いた 後方視研究 （非介入）	虚血型もやもや病 抗血小板薬投与群 vs 非投与群	344	29	• 344 例の虚血型もやもや病症例のうち，191 例(55.5%)において抗血小板薬投与あり • 抗血小板薬投与群と非投与群間で，脳梗塞の発症に有意差なし • 抗血小板薬投与群に比し非投与群の方に脳出血発症が多い
Zhao ら [9] (2017)	中国	後方視研究 （非介入）	虚血型もやもや病 バイパス術後 1 か月間の アスピリン投与群 vs 非投与群	184	1	• 両群間で虚血・出血イベントの発生に有意差なし • 両群間でグラフトの開存率に有意差なし • アスピリン投与群の方が予後良好.
Chiba ら [10] (2018)	日本	前向き観察研究 （非介入）	misery perfusion のない 虚血型もやもや病 クロピドグレル群 vs シロスタゾール群	68	1	• 抗血小板薬投与期間 2 年間の前後において PET で脳血流を測定 • シロスタゾール群では脳血流増加，クロピドグレル群では不変

表 2　もやもや病における抗血小板療法について質問票を用いて検討した研究

著者 （発行年）	地域	研究目的	質問票送付先数	回答数	結果
Andaluz ら [12] (2010)	アメリカ 合衆国	もやもや病の疫学と管理方針 についての調査	46 人のもやもや病診療 の専門医師	32 人	• 55%の医師が，無症候性もやもや病に対する抗血小板薬の使用に賛同
Kraemer ら [13] (2012)	全世界	もやもや病における 抗血小板療法に関しての 専門医師の治療方針の調査	77 人のもやもや病診療 の専門医師	32 人 (アジア系 21 人， 非アジア系 11 人)	• 多くの医師が長期間の抗血小板療法は必須ではないと回答（一方で 31%の医師は長期間の抗血小板療法に賛同） • 非アジア系医師の多くが抗血小板薬使用を推奨したが，アジア系医師は同治療に慎重な意見が多い
Oki K ら [14] (2018)	日本	もやもや病における 抗血小板療法に関しての 実態解明・治療方針の調査	765 のもやもや病診療の 専門施設	330 診療科	• 67%の診療科が虚血型もやもや病に対して「原則として」抗血小板薬を考慮すると回答 • 虚血型もやもや病に対するバイパス術周術期では，術後の一定期間に抗血小板薬を使用する意見が最も一般的（53%の診療科） • 使用する抗血小板薬の種類では，アスピリンが最も多く，次いでシロスタゾール，クロピドグレルの順