

もやもや病における抗血栓療法

慶應義塾大学 医学部 神経内科
（*東京都済生会中央病院 脳神経内科・脳卒中センター）

伊澤良兼，大木宏一*，勝又雅裕，中原仁

研究要旨

本年度は，昨年と同様にもやもや病における抗血栓療法の効果，および使用実態に関する報告について論文を渉猟し，現時点における抗血栓療法の位置づけを明らかにするとともに，今後の観察研究のデザインを考慮する上で必要な事項について検討した．

過去 1 年間の報告では，岩手医科大学から抗血小板薬に関する重要な論文が 3 件報告されている。コホート研究であるが，希少疾患である当疾患の研究としては比較的多くの症例を登録・追跡しており，また論文内では今後の研究デザインについても言及がなされており，きわめて示唆に富む内容となっている。

一方，無作為化試験の新たな報告はなく，もやもや病の抗血栓薬関連の報告は，そのほとんどが非介入・後ろ向き研究であるため，その抗血栓薬の有効性・安全性に関するエビデンスはいまだ明確ではない。このほか，もやもや病治療に携わる専門医を対象とした，実臨床での治療方針に関する質問票調査も複数認める。虚血性もやもや病の治療として抗血小板療法が支持される一方で，背景，虚血性イベント・出血性イベントのリスク，投薬期間，抗血小板薬の種類を考慮し，症例ごとに投薬の有無が判断されている現状も浮かびあがった。希少疾患であるもやもや病での抗血栓療法に関する無作為化試験は，今後も困難と予測され，上記症例ごとの背景のほか，頭部 MR，SPECT，神経機能評価などの時間経過を，抗血栓薬の内容とともに詳細に記録・追跡できるレジストリー試験を構築し検討を行うことが必要と考えられた。

A. 研究目的及び背景

もやもや病は、頭蓋内内頸動脈、中大脳動脈近位部などの進行性狭窄による慢性閉塞性動脈疾患であり、主に血行力学的虚血がその病態の主体と考えられているほか、最近では動脈原性塞栓症の関与も指摘されている[1]。これまでに、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による虚血性イベント減少の有効性が証明されており[2-6]、また、本邦で行われたJAM trialでは、血行動態に基づいた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[7]。

もやもや病患者における、成人発症の急性期脳梗塞の治療として、一般的にはアスピリンを中心とした抗血小板療法が考えうるが、一方で虚血性イベントの再発予防を目的とした長期の抗血小板療法は出血を助長する可能性がある。また、同疾患が希少疾患であることも、多症例を対象とした randomized controlled trial を行うことを困難にしており、現時点ではエビデンスレベルの高い抗血栓療法に関する指針は示されていない。

2018年度の本研究では、本邦における抗血小板療法の実状について「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、エビデンス構築に必要な基礎データ収集を行い、論文として報告した[8]。本年度は、昨年度に引き続き2020年3月までに報告された、もやもや病における抗血栓療法に関する論文、抗血栓療法の有効性を規定する可能性がある因子に関する論文など、今後のレジストリー作成において必要な情報に関する文献を渉猟し、抗血栓療法の総括を行った。

B. 方法

PubMed を用い「moyamoya disease」「antiplatelet」および「antithrombotic therapy」をキーワードとして、2020年3月以前に報告された文献を渉猟し、もやもや病における抗血栓療法、および抗血栓療法以外

の治療方針の決定にかかわる文献報告について検索を行った。

C. 結果

2019年3月から2020年3月までの1年間に報告された、もやもや病における抗血栓薬関連の論文はそれほど多くないが、そのなかに岩手医科大学から報告されたシロスタゾールに関するデータがある。

Chibaら[9]は、misery perfusionを認めない虚血型もやもや病を対象としたコホート研究[10]において、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薬剤選択、2年間の観察期間）の脳血流量改善効果について報告を行っている。この報告では、71名のもやもや病症例のうち、30歳から60歳未満の患者で、受診から遡って過去3か月以内に前方循環系の虚血症状を来した modified Rankin Scale 0-1 の患者、かつ ^{15}O gas PET で misery perfusion を認めない症例が組み込まれた。抗血小板薬は、50歳以上の患者ではクロピドグレル 75 mg、50歳未満の患者ではシロスタゾール 200 mg が投与され、副作用が出現した場合には他方の薬に変更するという手法がとられた。結果、シロスタゾール投与群では、2年のインターバルをおいた2回の ^{15}O gas PET において有意な血流増加を認めとことが報告された。これは主に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。

さらに、このコホート研究のサブ解析が新たに報告され、シロスタゾール投与群はクロピドグレル投与群と比較し、一部の神経心理学テストにおいてスコアの有意な改善を認めたことが報告された[11]。

この一連の報告により、もやもや病成人症例の一部において、シロスタゾールの虚血イベントに対する予防効果以外に、脳血流や高次機能の改善効果の可能性が示された。今後のもやもや病レジストリーにおいて、抗血栓療法に関する重要な評価項目を示した論文といえる。

一方、上記の研究以外では、抗血栓薬使用

についての新たな進展は見られていない。

Kraemer ら[12]によるドイツにおける単施設 21 症例, Yamada ら[6]は日本における多施設レジストリー344 例の虚血型もやもや病症例を対象とした報告がある。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。しかし, 非介入での結果であり, 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バイアスが大きいと想定される。

Onozuka ら[13]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を用いて, 傾向スコア(プロペンシティスコア)を用いた解析を報告している。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軽度であった。

Zhao ら[14]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た後ろ向き研究を報告している。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し, 虚血性・出血性イベントの発症, バイパスグラフトの開存率には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った。

Jeon ら[15]は, もやもや病における一過性脳虚血発作や虚血性脳卒中の機序として, 一般には血行力学的な問題, すなわち低灌流が主な原因と考えられているが, 動脈原性塞栓も重要であることを, microembolic signal(MES)の観察結果に基づき報告している。計 48 名の 20 歳から 60 歳までの新たにもやもや病と診断された患者について, 両側の中大脳動脈の MES を経頭蓋ドプラーで 30 分間測定したところ, MES は 48 人中 11 人で観察され, 平均の MES 検出回数は 2 回であった。また, MES の検出は, 過去 3 か月以内の虚血性イベント, および中大脳動脈における高い平均血流速度(>80cm/s)と相関する

ことが示された。一方で, 抗血小板薬の事前内服の有無と MES の検出については有意な相関は示されていない。なお, MES が観察された 11 例のうち 10 例において抗血小板薬が投与され, うち 1 例において周術期の一時的なアスピリン中断に伴い虚血性脳卒中を発症したと報告されている。

アンケート調査として, Kraemer[16]らは, 専門医の大半は, もやもや病における長期の抗血小板薬投与に対して確信を持っていないことを報告しているほか, 我々も[6]虚血性イベントを伴うもやもや病症例で抗血小板薬の投薬の有無によって脳梗塞の発症リスクに有意差が認められなかったことを報告している。しかし, 出血例や偶発的に見つかったもやもや病症例を除き, 最近の虚血性イベントを認めた症例については, MES の有無や回数などによってリスクを層別化することで, 抗血小板薬の投薬を考慮しても良い集団が同定されるかもしれない[15]。また, 抗血小板薬の中でも急性期に有利な薬剤と慢性期に有利な薬剤は異なる可能性がある。今後のもやもや病レジストリーにおいては, MES, 虚血イベント発症後からの経過時間との関連性についてもデータ収集を行うことが望ましいと考えられる。

レジストリー以外の質問票ベースでの研究報告は, ここ 1 年間新たな展開はない。

Andaluz ら[17]は, アメリカ合衆国内のもやもや病診療に携わるエキスパート医師 46 人を対象にした質問票式での調査報告を行っている。このなかで, 抗血栓薬に関連する項目として, 55%の医師が無症候性もやもや病に対して抗血小板薬を使用すると回答している。

Kraemer ら[16]は同様にもやもや病エキスパート医師 77 人を対象に調査を行い, 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。この中で多くの医師が「長期的な抗血小板治療は必ずしも必須ではない」との意見に肯定的であった。

2018 年度に施行したわれわれの研究[8]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、虚血型もやもや病については「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」との回答が最も多かった (74 診療科 (53%))。

一方、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ている。使用する抗血小板薬の種類として、アルピリンが最多で、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、希少疾患であるうえに、各症例によって病状が多様であり、治療方針が個々の症例ごとに検討されることが多い。そのため、無作為化試験を行うことは難しく、ここまで述べてきたように非介入試験がほとんどである。

出血性・虚血性の病型、外科的治療の有無、急性期と慢性期、人種差、側副路の発達状態や主幹動脈の狭窄状況、MES の有無、使用する抗血栓薬の違いなど、様々な条件により、抗血栓薬の使用の有無、使用する場合はその選択肢、さらには投与期間に違いが生まれるものと推測される。

もやもや病における抗血小板薬の使用目的は、微小循環の改善作用、微小塞栓の予防、バイパス術後の血流維持などである。また、Chiba ら [9]、Ando ら [11] の一連の報告は、シロスタゾールによる脳血流増加作用、神経機能回復の可能性を示唆している。

これらの観点は、今後のレジストリー登録、データベース作成において、注意、検討すべき点といえる。

E. 結論

もやもや病における抗血栓療法に関して、ここ1年ほどでシロスタゾールの様々な治療効果が示唆される報告が確認された。今後は、症例数の多い観察研究を通じて、抗血栓薬、

とくにシロスタゾールなどの抗血小板薬により有益な効果が得られる患者群を特定することが、今後の研究をデザインする上で重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. Chiman J, et al. Clinical role microembolic signals in adult moyamoya disease with ischemic stroke. *Stroke*, 2019; 50: 1130-1135.
2. 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.
3. Ishikawa, T., et al., Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke*, 1997. 28(6): p. 1170-3.
4. Miyamoto, S., et al., Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus*, 1998. 5(5): p. e5.
5. 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.
6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Miyoshi K, et al. Two-Year Clinical, Cerebral Hemodynamic, and Cognitive Outcomes of Adult Patients Undergoing Medication Alone for Symptomatically Ischemic Moyamoya Disease Without Cerebral Mismatch Perfusion: A Prospective Cohort Study. *Neurosurgery*. 2019 Jun 1;84(6):1233-1241.
 11. Ando S, et al. Cilostazol may improve cognition better than clopidogrel in non-surgical adult patients with ischemic moyamoya disease: subanalysis of a prospective cohort. *Neurol Res*. 2019; 41(5): 480-487.
 12. Kraemer, M., W. Heienbrok, and P. Berlit, Moyamoya disease in Europeans. *Stroke*, 2008. 39(12): p. 3193-200.
 13. 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.
 14. Zhao, Y., et al., Effect of aspirin in postoperative management of adult ischemic moyamoya disease. *World Neurosurg*, 2017. 105: p. 728-731.
 15. Jeon C, et al. Clinical Role of Micro-embolic Signals in Adult Moyamoya Disease With Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019; 50(5): 1130-1135.
 16. 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.
 17. 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.