

もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

国立循環器病研究センター脳神経外科¹
京都大学医学研究科脳神経外科²

高橋 淳¹、舟木健史²、宮本 享²

研究要旨

JAM Trial は出血発症もやもや病に対する直接バイパス手術の再出血予防効果を明らかにするための無作為割り付け試験であり、2014 年に成果が報告された。これによると、Primary endpoint、secondary endpoint のいずれの発生率も手術群で有意に抑えられた。もやもや病に関する初の randomized controlled trial により、直接バイパスが再出血予防効果を持つ可能性が強く示唆された。

本研究では「自然歴や手術効果が出血部位（前方群・後方群）により異なる」という研究開始前の仮説に基づいて出血部位による層別割り付けが行われたが、同仮説を検証するためのサブグループ解析が二次報告として行われた。これによると、後方出血群は前方出血群に比べ非手術群での予後が有意に不良であり、後方出血群で有意に手術効果が高いことが明らかとなった。本研究成果は、治療効果のより高い患者集団を今後同定する一助となり得る。

A. 研究目的

- (1) 出血発症もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすることを目的とする。
- (2) 出血部位による出血性もやもや病の自然歴や手術効果の違いを明らかにする。

B. 研究方法

多施設間共同臨床試験として登録 5 年・追跡 5 年の prospective randomized trial を行う。
[倫理面への配慮] 参加各施設の医の倫理委員会の審議と登録前の informed consent を必須

とする。

頭蓋内出血発作を 1 年以内に認めたモヤモヤ病確定診断例で、ADL が modified Rankin disability scale 0~2 のものを対象とし、事務局による登録条件のチェックの後、保存的治療のみの「非手術群」と STA-MCA anastomosis を実施する「手術群」への randomization を行う。出血部位により前方循環出血群（A 群）、後方循環出血群（P 群）に分類、層別割り付けを行うことで手術群・非手術群間の出血部位の偏りを排除する。

登録時、登録 6 ヶ月後、1 年後、その後 1 年毎に規定の諸検査を行いながら臨床経過を観察する。「再出血発作」、「ADL を悪化させる虚

血発作」、「その他の死亡ならびに重篤な ADL 悪化」、「内科医の判断による手術への移行（虚血発作頻発等）」が研究の primary endpoint、再出血発作単独が secondary endpoint である。目標症例数は 80 例（平成 18 年 1 月症例数見直し：手術群、非手術群各 40 例）とする。

C. 研究結果

1. 主要結果

平成 13 年 1 月より症例登録を開始し、本症の呼称として Japan Adult Moyamoya (JAM) trial を採択した。登録施設数は 22 施設。平成 20 年 6 月にこの症例数に到達し新規登録を終了した。80 症例の内訳は手術群 42 例、非手術群 38 例である。

平成 25 年 6 月に最終症例登録から 5 年が経過、全症例の観察期間が終了した。手術群 6 例 (3.2%/年)、非手術群 13 例 (8.2%/年) に primary endpoint に該当するイベントが発生した。再出血の発生 (secondary endpoint) は手術群 5 例 (2.7%/年)、非手術群 12 例 (7.6%/年) であった。

登録状況を表 1 に、また end point 到達症例の詳細を表 2 に示す。

表 1. JAM trial 登録状況

	A 群	P 群	計
手術群	24	18	42
非手術群	21	17	38
計	45	35	80

表 2. Primary endpoint 到達症例

(1) 手術群

性別	出血部位	登録からの期間	原因
F A		3 ヶ月	再出血
M P		8 ヶ月	脳幹梗塞死
M A		9 ヶ月	再出血

F A		1.4 年	再出血
F A		2.3 年	再出血
F A		4.8 年	再出血

(2) 非手術群

性別	出血部位	登録からの期間	原因
F P		7 ヶ月	再出血
F P		7 ヶ月	再出血
M P		8 ヶ月	再出血
F P		1.2 年	再出血
F P		1.7 年	再出血
M A		2.0 年	再出血
F P		2.4 年	再出血
F P		3.3 年	再出血
F A		3.5 年	再出血
F P		4.0 年	再出血
F A		4.5 年	虚血発作増強
M P		4.98 年	再出血
F P		3.9 年	再出血

手術群、非手術群で患者の年齢、性別、併存全身合併症、過去の神経学的イベント、出血様式や部位に有意差はなかった。

Primary endpoint

手術群 : 0.032/patient-year

非手術群 : 0.082/ patient-year

(a)Log rank 検定 p=0.048

(b)Cox regression analysis

手術群の Hazard ratio (HR)

0.391 (95%CI: 0.148-1.029, p=0.057)

Secondary endpoint (再出血)

手術群 : 0.027/patient-year

非手術群 : 0.076/patient-year

(a)Log rank 検定 p=0.048

(b)Cox regression analysis

手術群の HR

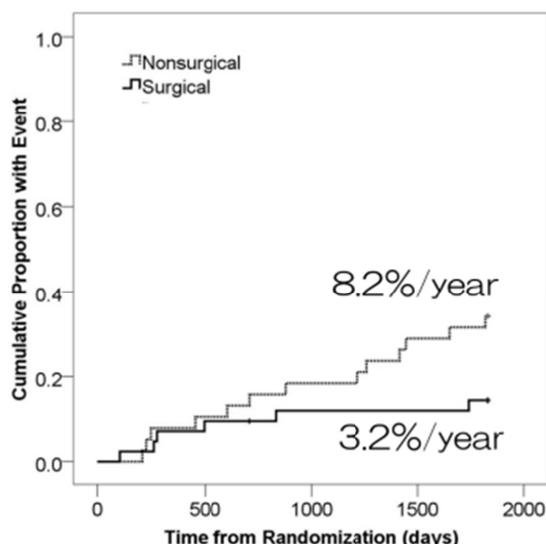
0.355 (95%CI: 0.125-1.009, p=0.052)

Primary endpoint, secondary endpoint に

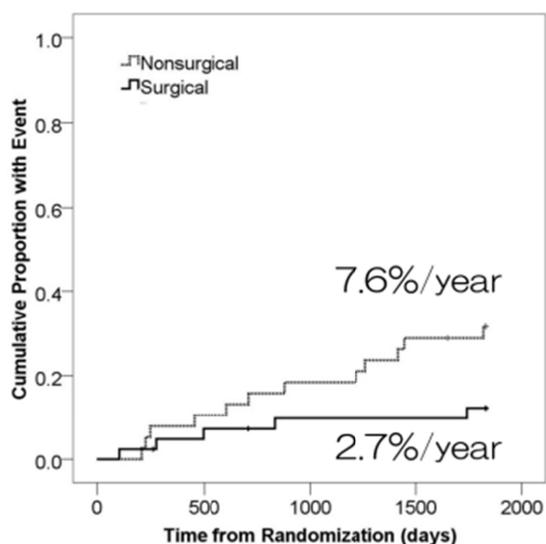
関する Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

図 1 Kaplan-Meier 曲線

Primary endpoint



Secondary endpoint



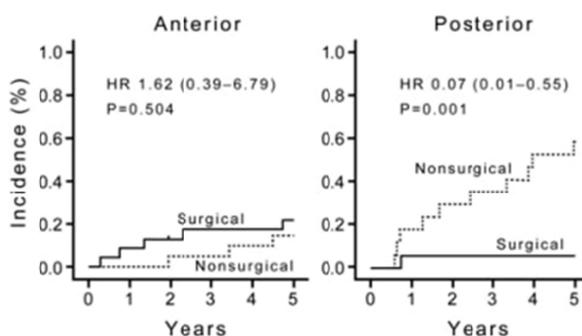
3. サブグループ解析

(1) 出血部位による手術効果の差異

P 群における HR(primary endpoint) は 0.07 (95%CI:0.01-0.55) であり、手術群で有意に予後が良好であるのに対し、A 群における HR は 1.62 (95%CI:0.39-6.79) であり、有意な手術効果は認められなかった (図 2)。交互作用検定では A・P 群間で手術効果が

質的・量的に有意に異なることが示された (P=0.013)。

図 2 サブグループ解析 (primary endpoint)



(2) 出血部位による非手術群予後の差異

非手術群 38 例のみを対象として A・P 群間での予後の違いを検討した。

Primary endpoint:

Log rank P=0.003

P 群の HR: 5.83 (95%CI 1.60-21.27)

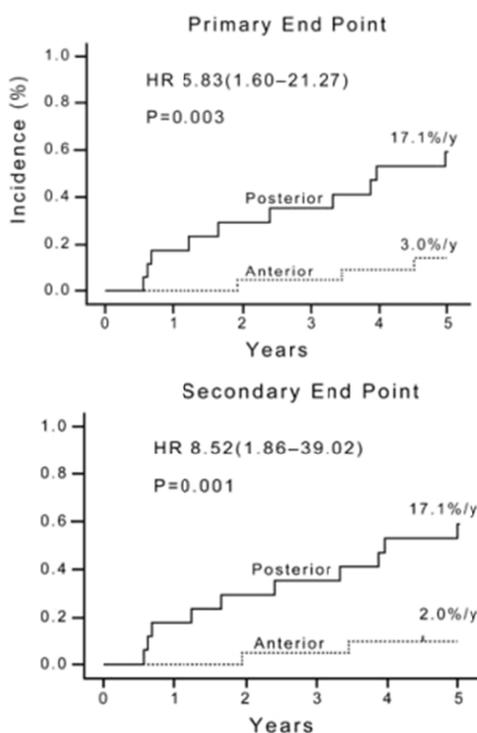
Secondary endpoint:

Log rank P=0.001

P 群の HR: 8.52 (95%CI 1.89-39.02)

であり、両 endpoint とも P 群で発生率が有意に高かった (図 3)。

図 3. 非手術群における Kaplan-Meier 曲線



D. 考察

サブグループ解析で得られたA群・P群の差異は、もやもや病における出血責任血管の脆弱性が解剖学的要因により異なることを反映している可能性がある。本解析結果は、後方出血群は再出血の高リスク群かつ、手術による再出血予防効果がより高い群であることを示唆しており、バイパスによる治療効果がより高い集団を同定する今後の一助となり得ると思われる。出血責任血管による予後の差異やバイパス手術による出血予防機序の更なる解明のために、更なる解析が望まれる。

結論

JAM trial に 80 症例（手術群 42 例、非手術群 38 例）の登録が行われ、統計学的に境界域ながら、直接バイパスの再出血予防効果が示された。二次解析結果からは、後方出血群は自然予後不良かつ手術効果の高いサブグループである可能性が示唆された。

文献

Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC; JAM Trial Investigators. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke. 2014 May;45(5):1415-21

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[症例登録 22 施設]

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大

学附属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部附属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院