

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
京都大学大学院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る。2014 年の主要結果報告では、primary endpoint、secondary endpoint のいずれの発生率も手術群で有意に抑えられ、直接バイパスの再出血予防効果が証明された。さらに二次解析結果が 2016 年に報告され、後方出血群は前方出血群に比べ自然予後不良で、手術効果が高いサブグループであることが明らかとなった。

現在 JAM Trial Group では、前・後方出血群で予後に差異が生じる機序を明らかにするため、脳血管撮影所見の解析を行っている。これによると、後方出血群は前方出血群と比べ脈絡叢動脈からの異常側副路や後大脳動脈病変を有する割合が多い、という特徴が明らかとなった。

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。（サブ解析 1）
- (3) 出血部位による脳血管撮影上の特徴を明らかにする。（サブ解析 2）

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 endpoint 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

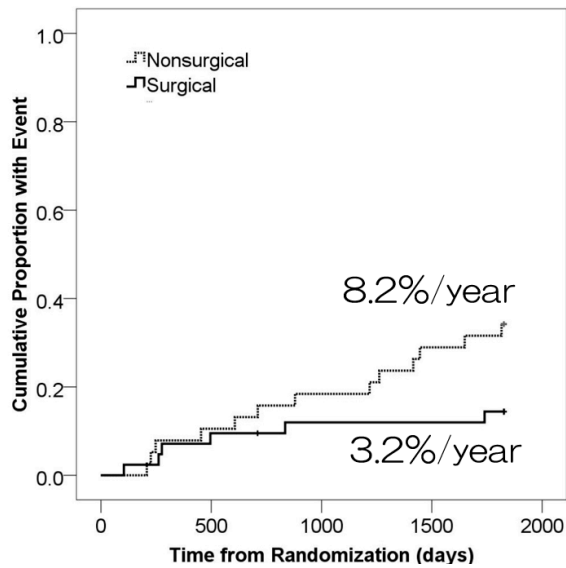
手術群の HR

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

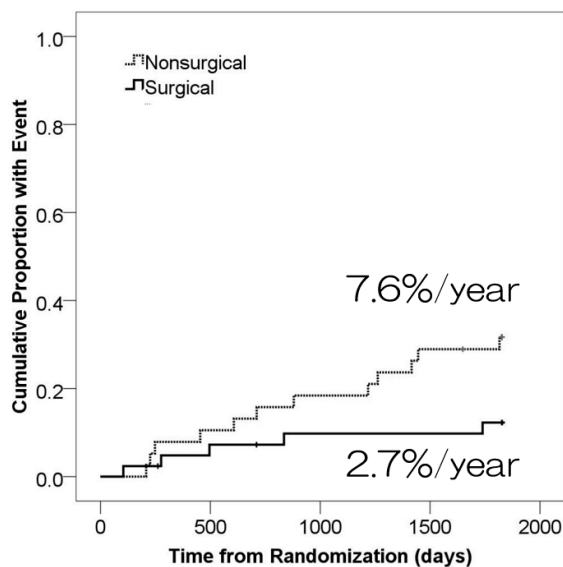
Primary endpoint, secondary endpoint に関する Kaplan-Meier 曲線を図1に示す。

図1 Kaplan-Meier 曲線

Primary endpoint



Secondary endpoint

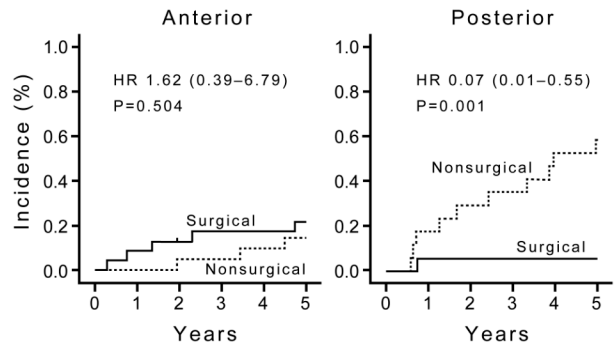


2. サブ解析 1

(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群間で手術効果が有意に異なることが示された(P=0.013)。

図2 サブ解析1(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)

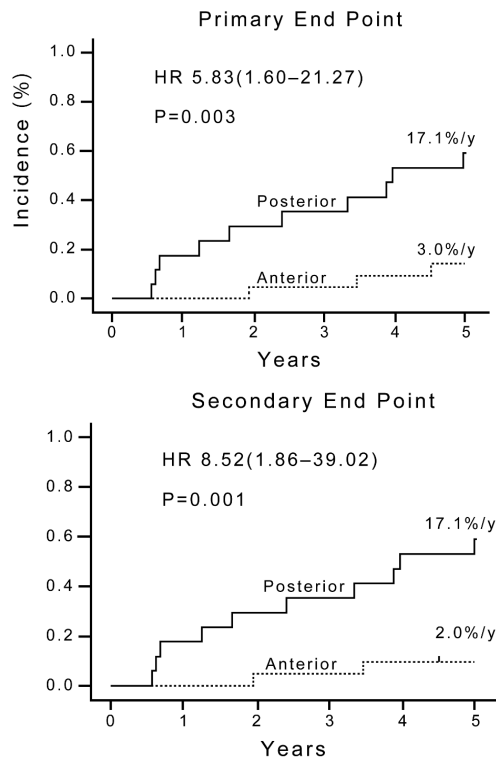
Secondary endpoint:

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)。以上の結果は、2016年にStroke誌に発表された。

図3. 非手術群におけるKaplan-Meier曲線



3. サブ解析 2

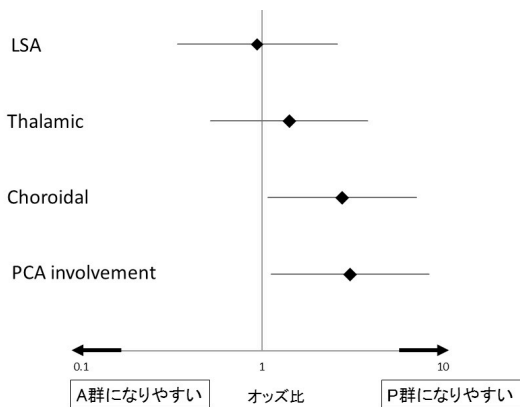
(1) 出血部位と異常側副路の関係

前・後方出血群間で予後に差異が生じる機序を明らかにするため、脳血管撮影所見の解析を行った。全 80 例中、出血側の判定が困難であった等の 5 例を除く 75 例において、出血部位 (A・P 群) と、出血側半球における異常側副路の発達や後大脳動脈狭窄性病変との関係を解析した。

異常側副路を、lenticulostriate type、thalamic type、choroidal type の 3 タイプに分類し、それぞれの発達の程度をスコア化して評価した。

P 群出血となるオッズ比は lenticulostriate type: 0.94、thalamic type: 1.41、choroidal type: 2.77、後大脳動脈病変: 3.06 であり、後方出血には脈絡叢動脈からの異常側副路と後大脳動脈病変が関連する可能性が示唆された (図 4)。これら 2 要因は、前述の 4 要因を投入したロジスティック回帰モデルでも有意に後方出血に関連した。

図 4. 各異常側副路と出血部位との関係



(2) 出血点の topographical analysis

画像判定委員会において、初回出血時の頭部 CT 等から、初回出血点の位置推定が行われた。P 群では、出血点の多くが側脳室三角部・体部後方の上衣下、すなわち脈絡叢動脈の灌流域に集中していた。

図 5. P 群における初回出血点

(全て左側にプロット。再出血例を赤で示す)

D. 考察

サブ解析 2 の結果からは、後方出血群の脳血管撮影上特徴は、脈絡叢動脈からの側副路発達と後大脳動脈の狭窄であり、P 群出血点の多くは脈絡叢動脈灌流域に生じることが示唆された。総合すると、後大脳動脈狭窄進行と、それに伴う脈絡叢動脈側副路の発達・破綻が、P 群出血の代表的臨床像と考えられる。

予後不良とされる後方出血群は、同じもやもや病でも前方出血群と極めて異なる血管構築を有することが確認された。特に脈絡叢動脈側副路から髄質動脈へ吻合するもやもや病特有の側副路は、出血に強く関係する dangerous anastomosis である可能性が示唆される。今後、JAM Trial 登録例と登録施設からの虚血症例との脳血管撮影所見の比較を行う case-control study や、非手術群による retrospective cohort study など、出血の機序解明や再出血予測に関する更なる研究が、JAM Trial group にて行われる予定である。

文献

(1) 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

(2) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial Investigators.

Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial.

Stroke. 2016 Jan;47(1):37-43

D. 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、岩手医科大学付属病院、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、岐阜大学医学部付属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部付属病院、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