

## 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<sup>1</sup>  
京都大学大学院医学研究科脳神経外科<sup>2</sup>  
高橋 淳<sup>1</sup>、舟木健史<sup>2</sup>、宮本 享<sup>2</sup>

### 研究要旨

出血型もやもや病に関する RCT である JAM trial の追加解析では、後方出血およびその代表的責任血管である choroidal anastomosis の重要性が示唆されてきた。これを踏まえて、保存的治療群の縦断解析が行われ、choroidal anastomosis の発達が再出血の独立予測因子であることが明らかとなった。また、JAM Trial 登録症例と虚血発症例を比較した case control study でも、choroidal anastomosis が出血発症に強く関連する要因であることが判明した。choroidal anastomosis は、もやもや病における出血要因として非常に重要であり、今後さらなる追加解析が求められる。

### A. 研究目的

出血発症もやもや病において、choroidal anastomosis が再出血の予測因子かどうかを検証する。また、出血発症例と虚血発症例の脳血管構築の差異を明らかにする。

#### 【研究の背景】

JAM Trial は、出血型もやもや病に対する直接バイパス術の再出血予防効果を検証する多施設共同 randomized controlled trial として実施された（2001～2013 年）。登録基準を満たす 80 例が内科治療群および外科治療群に割付けられ、5 年間観察された。統計学的に境界域ではあるものの、全有害事象（primary endpoint）再出血発作（secondary endpoint）いずれにおいても、直接バイパスの再出血予防効果が強く示唆された<sup>(1)</sup>。

JAM Trial では出血部位の偏りを排除する目的で、前方出血群、後方出血群の各々において内科治療 - 外科治療への無作為割付けを採用した（stratified randomization）。出血部位に基づいた prespecified subgroup analysis の結果、後方出血は前方出血に比べ自然予後不良かつ、直接バイパスの再出血予防

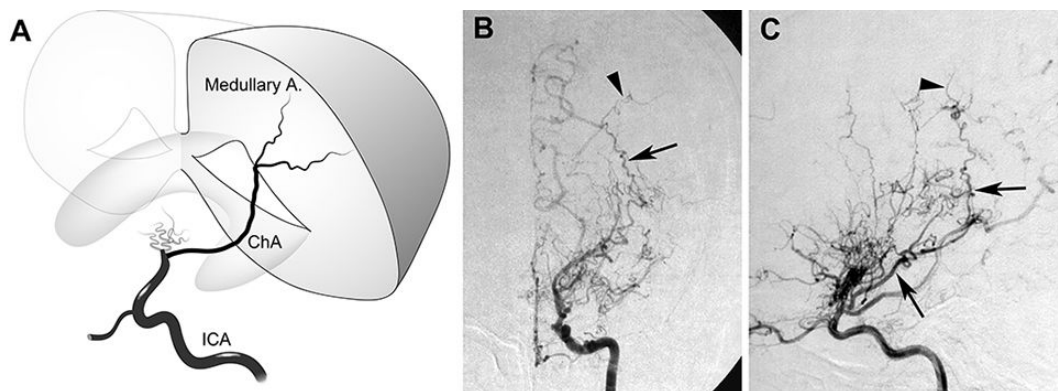
効果の高いサブグループであることが明らかとなった（交互作用検定  $p=0.013$ ）<sup>(2)</sup>。

ハイリスクである後方出血に関わる脳血管撮影上の要因を調べるため、JAM Trial Group では、本症の側副路を 3 型（lenticulostriate, thalamic, choroidal）に分類する基準を確立し（JAM angiographic definition of collateral）、登録時脳血管撮影で認められた各側副路と出血部位との関連を解析した。多変量解析の結果、choroidal anastomosis（OR 2.66 [95%CI 1.00-7.07]）と、PCA involvement（OR 2.92 [95%CI 1.01-8.46]）が、後方出血と有意に関連していた<sup>(3)</sup>。すなわち、choroidal anastomosis は、ハイリスク後方出血の責任血管である可能性が示唆された。

### B. 研究 1: 方法・結果

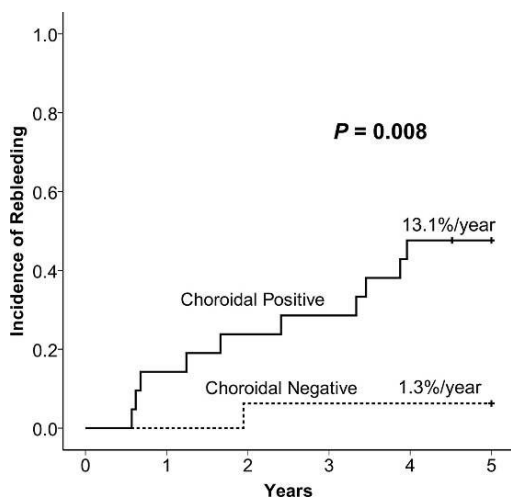
【方法】JAM Trial 保存的治療群 38 例のうち、登録時脳血管撮影が失われた 1 例を除く 37 例を対象としたコホート解析を行った<sup>(4)</sup>。主たる要因を choroidal anastomosis 陽性（左右いずれかの半球に choroidal anastomosis を有する）と定義し（図 1）アウトカムを JAM Trial の副次エンドポイントである再出血発作とした。

図 1: Choroidal anastomosis(A)とその代表的脳血管撮影所見(B,C)



交絡因子として年齢・高血圧・PCA involvementを想定し、これらで調整した多変量解析を、Cox 比例ハザード法を用いて行った。  
**【結果】** choroidal anastomosis は 37 例中 21 例 ( 56.8% ) で陽性であり、choroidal anastomosis 陽性・陰性群の間に、有意なベースライン要因の差異は認められなかった。Kaplan-Meier 法では choroidal 陽性群で有意に再出血率が高い ( 13.1%/年 vs 1.3%/年、 $p=0.008$  ) ことが明らかとなった ( 図 2 )。

図 2: Kaplan-Meier 曲線



年齢・高血圧・PCA involvement で調整を行った多変量解析 ( 脳血管撮影画像が失われた 1 例を含めた sensitivity analysis も同時に施行 ) の結果 ( 表 1 ) でも、choroidal anastomosis は再出血に関わる有意な要因であった ( HR 11.10 [95%CI 1.37-89.91] ) ( 4 )。

表 1. 多変量解析結果

Analysis	Crude		Multivariate Adjustment*	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Choroidal anastomosis (primary analysis)†				
Negative	1.00	Reference	1.00	Reference
Positive	9.66	1.23–75.60	11.10	1.37–89.91
Choroidal anastomosis (sensitivity analysis)‡				
Negative	1.00	Reference	1.00	Reference
Positive	9.10	1.16–71.59	10.82	1.33–88.35

### C. 研究 2: 方法・結果

**【方法】** JAM Trial に参加した 4 施設において、JAM Trial と同時期に脳血管撮影を施行された虚血発症もやもや病連続 80 例 103 症候半球を対照群として、JAM Trial に含まれる出血側を確定しえた 75 例 75 出血半球との間で、脳血管撮影の特徴を比較した<sup>(5)</sup>。

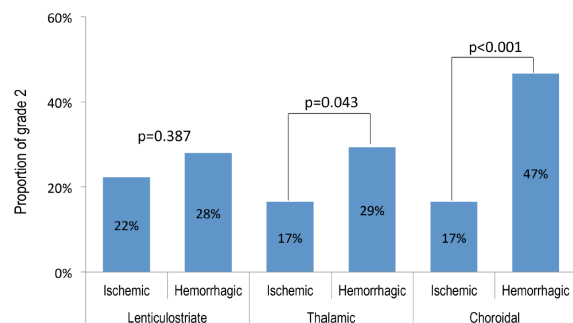
脳血管撮影における側副路の subtype は、JAM angiographic definition of collateral に従って lenticulostriate, thalamic, choroidal の 3 型に分類し<sup>(3)</sup>、画像判定委員会により半球ごとに側副路の発達を Grade 0~2 の 3 段階に判定し、Grade 2 を陽性と定義した。その他の変数として、年齢・性別を含むベースライン要因および脳血管撮影における鈴木分類・PCA involvement を測定し、ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。

**【結果】** 出血群と虚血群の間で有意な性差は見られなかったが、平均年齢は虚血発症群で有意

に低かった (35.8才 vs 41.5才、 $p < 0.001$ )。

出血群と虚血群の脳血管撮影所見の比較では、lenticulostriate type の割合には有意差がなかったが、thalamic anastomosis と choroidal anastomosis は出血群でより多く認められ、統計学的にも有意であった (図 3)。年齢・性別での調整後も、thalamic anastomosis と choroidal anastomosis は出血発症と有意に関連していた (それぞれ、OR 2.18 [95%CI 1.03-4.60], OR 4.74 [95%CI 2.31-9.72])。

図 3: 出血・虚血群の側副路の比較



PCA involvement の割合に関しては、両群間で差は認められなかったが、鈴木分類での病期進行 (Grade 4 以上) 割合は出血群で有意に多く (68.0% vs 52.4%,  $p = 0.038$ )。年齢・性別での調整後も、病期進行は有意に出血発症と関連していた (OR 1.95 [95%CI 1.02-3.74])<sup>(5)</sup>。

#### D. 考察

保存的治療群の縦断解析では、後方出血の代表的責任血管である choroidal anastomosis の発達、再出血の独立予測因子であることが明らかとなった。また、出血発症例と虚血発症例では側副路の構築に明らかな差異があり、特に choroidal anastomosis は出血例を強く特徴づける所見であった。

これらの知見はいずれも、choroidal anastomosis が出血リスクの高い dangerous channel であるとの仮説を裏付ける結果であり、従来「もやもや血管」のみに注目してきた出血発症もやもや病の診療を大きく転換させ

る結果と思われる。また、choroidal anastomosis は血行再建術により treatable な要因であることから、この知見が患者の予後の更なる改善につながることを期待される。

一方、従来外科的治療の適応ではない無症候例や軽症虚血例において、choroidal anastomosis が新規出血の要因となりうるかどうかは明らかとなっていない。この clinical question に対する研究として、現在 JAM Trial 症例に含まれる非出血半球の解析が現在行われているが、他の多施設共同研究と協力して研究を推進していくことも今後重要になると考えられる。

また、JAM Trial では、登録時に全例で安静時およびアセタゾラミド負荷 SPECT が行われており、血行力学的重症度によるサブグループ解析も現在進行中である。

#### E. 結論

choroidal anastomosis は出血発症もやもや病における再出血の独立予測因子であり、本症特有の側副路の中でも特に脆弱性の高い dangerous channel である可能性が示唆される。

#### 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. 45:1415-21,2014

(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. 47(1):37-43,2016

(3)Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 128:777-784, 2018

(4) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. High rebleeding risk associated with choroidal collateral vessels in hemorrhagic moyamoya disease: analysis of a nonsurgical cohort in the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 2018 [epub ahead of print ; DOI: 10.3171/2017.9.jns17576]

(5) Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Teiji Tominaga, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 2018 (*in press*)

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y,

Miyamoto S; JAM Trial Investigators. High rebleeding risk associated with choroidal collateral vessels in hemorrhagic moyamoya disease: analysis of a nonsurgical cohort in the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg 2018 [epub ahead of print ; DOI: 10.3171/2017.9.jns17576]

(2) Fujimura M, Funaki T, Houkin K, Takahashi JC, Kuroda S, Tomata Y, Teiji Tominaga, Miyamoto S; JAM Trial Investigators.

Intrinsic development of choroidal and thalamic collaterals in hemorrhagic-onset moyamoya disease: Case control study of the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg (*in press*)

## 2. 学会発表

高橋 淳.

もやもや病における頭蓋内出血の原因解明と出血防止のための戦略

第47回日本脳卒中の外科学会学術集会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[JAM Trial 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