

## 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、脈絡叢型側副路が出血ハイリスク血管である可能性が示されてきた。昨年度は非出血半球の解析結果を公表し、今までに出血したことの無い非出血半球でも、自然歴で年間 2.0% の新規出血率があり、脈絡叢型側副路が存在する場合には有意に出血率が高い (5.8%/年 vs 0%/年、 $p=0.017$ ) ことが明らかにされた。さらに、SPECT で測定される血行力学的重症度によるサブ解析が行われた。交互検定では有意ではないものの血行力学的重症度によりバイパス術の再出血予防効果が異なる傾向が示唆され ( $p=0.056$ )、また血行力学的重症度が再出血の独立危険因子であることが示された。(投稿準備中)

### A. 研究目的

出血発症もやもや病の非出血半球 (出血型もやもや病患者における過去に出血をしたことがない半球) において、脈絡叢型側副路 (choroidal anastomosis) が再出血の予測因子かどうかを検証する。

#### 【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、①前方出血群、②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。さらに、JAM Trial 保存的治療群のコホート解析<sup>(4)</sup>や、虚血発症例との case-control study では<sup>(5)</sup>、choroidal anastomosis の存在が再出血の独立予測因子であることが示された。

### 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存在し過去に出血を来した

ことの無い 36 半球を対象としたコホート解析を行った<sup>6)</sup>。主たる要因を choroidal anastomosis 陽性と定義し、アウトカムを対象半球における新規出血 (de novo hemorrhage) と定義した。

【結果】 choroidal anastomosis は 36 半球中 15 半球 (41.7%) 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、非出血半球全体での自然再出血率は 2.0%であり (図 1)、choroidal 陽性半球でその後の出血率が有意に高い (5.8%/年 vs 0%/年、 $p=0.017$ ) ことが明らかとなった (図 2)。

図 1: 非出血半球の Kaplan-Meier 曲線

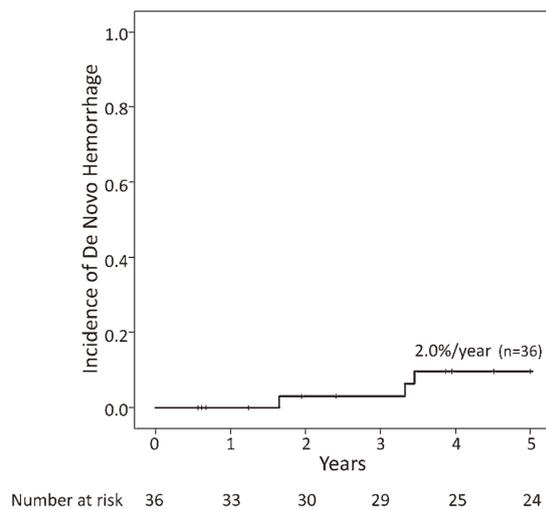
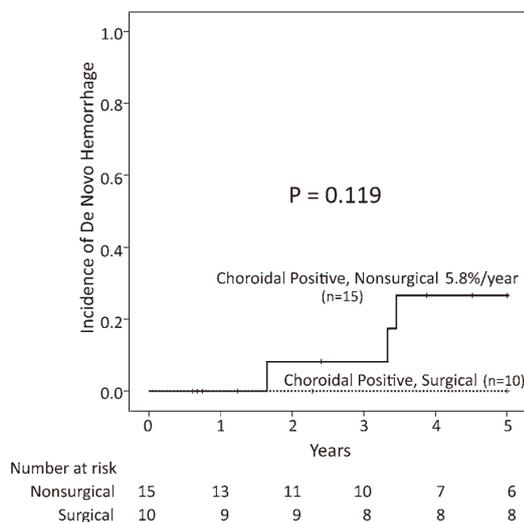


図 2: choroidal anastomosis 陽性・陰性比較



### C. 研究 2: 方法・結果

【方法】登録時に全例で施行された脳血流検査である single-photon emission tomography (SPECT) の結果を用いて、ベースラインの血行力学的重症度を画像判定委員会において stage 0 (正常)、stage 1 (脳血管反応性のみ低下)、stage 2 (安静時脳血流と脳血管反応性のいずれも低下) の 3 段階に分類し、半球ごとに解析を行った。エンドポイントを対象半球における出血と定義し、バイパス手術による再出血予防効果が血行力学的重症度により異なるかどうかを交互作用検定により調べるサブグループ解析を行った。さらに、保存的治療を受けた半球のみを抽出し、血行力学的重症度が出血率に与える影響を調べた。

【結果】SPECT の結果が異常低値であった 1 例 2 半球を除く 158 半球における各血行力学的重症度の割合は、stage 0: 37.3%、stage 1: 55.1%、stage 2: 7.6%であった。血行力学的障害群 (stage 1+2) ではバイパス術の再出血予防効果がみられた (HR 0.16 [95%CI, 0.04-0.57]) が認められたが (図 3)、血行力学的正常群 (stage 0) ではその差は明らかではなかった (図 4)。しかし、血行力学的重症度による交互作用検定は有意ではなく ( $p=0.056$ )、SPECT 重症度によって手術効果が有意に異なるとまではいえなかった。

図 3. 血行力学的障害群 (stage 1+2)

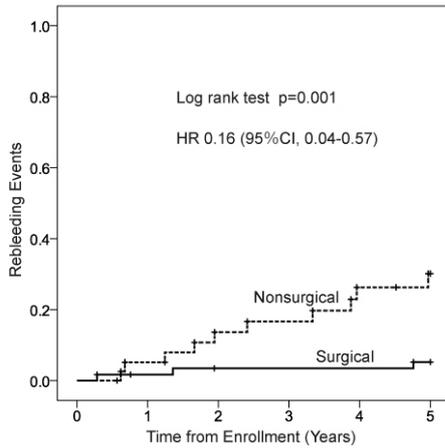


図 4. 血行力学的正常群 (stage 0)

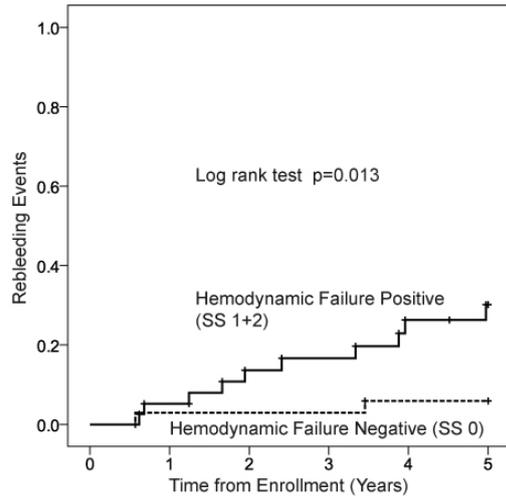
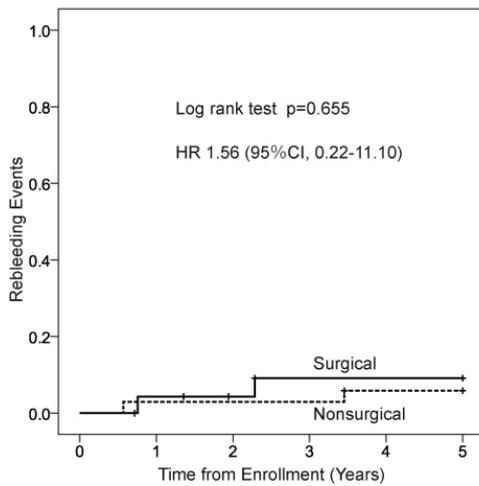


図 6. Cox 比例ハザードモデル

Variables	Multivariate		
	HR	95%CI	p value
Age	1.060	(1.002-1.121)	0.042
Gender	1.008	(0.191-5.305)	0.993
Choroidal	6.255	(1.429-27.385)	0.015
PCA involvement	0.889	(0.234-3.383)	0.863
Hemodynamic failure positive (SS1+2)	5.371	(1.068-27.023)	0.041

#### D. 考察

興味深いことに、本研究で示された非出血半球の新規出血率 (2%/年) は、従来報告されてきた無症候性もやもや病の新規出血率とほぼ一致している。さらに、choroidal anastomosis 陽性であった場合の新規出血率 (5.8%/年) は、脳動脈瘤や脳動静脈奇形などの他の出血性脳血管疾患と比べても高い。もし、脳出血を今まで来したことのないもやもや病患者においても、choroidal anastomosis の増生が明確であった場合に同程度の新規出血リスクがあるとするならば、出血の一次予防についての真剣な議論が必要であり、今後の多施設共同研究が必要で



さらに、保存的治療 (非手術群) 半球 (n=72) の解析では、再出血率は stage 1+2 では 6.9%/年に対し、stage 0 では 1.2%/年であった (p=0.013、図 5)。

年齢、性別、choroidal anastomosis、後大脳動脈病変を含めた多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) では、年齢、choroidal anastomosis、血行力学的障害の存在 (stage 1+2) が独立した再出血予測因子であった (図 6)。

図 5. 保存的治療半球の K-M 曲線

ある。

SPECT 解析の結果、出血型もやもや病においては、「血行力学的障害 (=脳虚血) が存在する群」でバイパス手術の有意な再出血予防効果がみられた。また、保存的治療半球の解析では「血行力学的障害の存在がその後の出血の有意な予測因子である」ことが明らかとなった。これまでの一連の研究で示された「後方出血群であること」「Choroidal anastomosis 増生があること」という要素に加え、再出血予防のための外科的治療介入を勘案する際には、「血行力学的障害の存在」を考慮する必要があることが示唆された。

### E. 結論

出血型もやもや病における非出血半球の解析では、新規出血率は 2.0%であり、choroidal anastomosis 陽性半球では有意に再出血率が高い (5.8%/年)。血行力学的重症度によるサブグループ解析では、血行力学的障害を有する群で手術効果がより高い傾向がみられた (交互作用検定は有意ではなく、血行力学的障害の有無で手術効果が有意に異なるとまではいえない)。また保存的治療半球の解析では、血行力学的障害を有することがその後の出血の有意な予測因子であることが示された。

### 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* [epub ahead of print ; doi: 10.3171/2017.11.JNS171990]

(6) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM

Trial Investigators. Effect of choroidal collateral vessels on de novo hemorrhage in moyamoya disease: analysis of nonhemorrhagic hemispheres in the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg [epub ahead of print 2019 Feb 8; doi: 10.3171/2018.10.JNS181139]

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

## 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, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Effect of choroidal collateral vessels on de novo hemorrhage in moyamoya disease: analysis of nonhemorrhagic hemispheres in the Japan Adult Moyamoya Trial. J Neurosurg [epub ahead of print 2019 Feb 8; doi: 10.3171/2018.10.JNS181139]

### 2. 学会発表

舟木健史、高橋淳、宮本享、JAM Trial Group  
「出血型もやもや病治療の新たな展開」  
第38回日本脳神経外科コンgres総会

## 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