出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究 —Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial—

JAM Trial Group

Prospective Randomized Study on the Management of Moyamoya Disease with Hemorrhagic Onset: Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial

JAM Trial Group

Summary: The prospective effect of bypass surgery against recurrent bleedings should be statistically evaluated to establish treatment guidelines for moyamoya disease with hemorrhagic onset. Twelve Japanese centers have combined to evaluate the benefits of direct anastomotic bypass surgery in randomized patients who have experienced hemorrhagic episodes related to moyamoya disease and who have received either best medical treatment alone or best medical treatment plus extracranial-intracranial bypass surgery. This prospective study (Japan Adult moyamoya <JAM> Trial) was initiated in January 2001.

Key words:

- Prospective randomized study
- moyamoya disease
- hemorrhagic onset
- extracranial-intracranial bypass surgery
- Japan Adult moyamoya (JAM) Trial

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 30: 23-27, 2002

はじめに

脳虚血発作で発症したウイリス動脈輪閉塞症(以下もやもや病)に対する治療においては直接バイパス手術をはじめとしてさまざまな脳血行再建術が報告され、その有効性が確認されている^{2) 4) 5) 6) 10) 12) 19)}。一方、出血発症成人もやもや病では、再出血は予後を悪化させ致死率を上昇させることが明らかとなってきたが、これらに対する治療方針はいまだ明らかにされていない^{1) 3) 7) 8) 9) 11) 13-18) 20)}。血行再建術により脳血流量が改善するともやもや血管にかかる血行力学的負荷が軽減するこがで再出血に対する予防効

果があると考えられてきた。しかし、これはあくまで推論や個人的な経験論であり、出血発症もやもや病の病態や外科治療が必ずしも均一でないこと、発症症例数が少ないといった問題点があり、バイパス手術の持つ再出血予防効果については科学的根拠に基づいた証明がいまだなされていない。

そこで、出血発症成人もやもや病に対する治療指針を決定しバイパス手術の再出血予防効果を明らかにするため、厚生労働省特定疾患対策研究事業の一環として、多施設間共同研究により内科的治療群と、内科的治療+バイパス手術群との無作為割付による比較検討を行う prospective

JAM Trial Group(受稿日 2001.6.29) [連絡先: 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学医学部 脳神経外科 宮本 享]
[Mailing address: Susumu MIYAMOTO, M.D., Department of Neurosurgery, Kyoto University School of Medicine, 54 Shogoin Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan]

Fig. 1 P group.

Fig. 2 A group.

randomized study (Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial) が2001年1月1日より発足開始した。この内容は第30回日本脳卒中の外科学会において公表され、本稿はその study design を報告するものである。

研究の対象

脳出血、脳室内出血もしくはくも膜下出血の発作を1年以内に認めたもやもや病患者で、付随する水頭症などの続発的病態に対する治療が終了後1カ月以上経過し、ADL がほぼ自立している(modified Rankin disability scale 0～2)18歳以上60歳以下の症例を対象とした。

神経放射線学的にCT上一血管支配領域にわたる広汎な脳梗塞を認めず、脳梗塞があっても contrast enhancement を受けないこと、血管造影所見としては厚生労働省診断基準の確実例に準拠することが必須で、いわゆる一側性もやもや病や類もやもや病は除外した。また、ウイリス動脈輪の脳主幹動脈に脳動脈瘤を合併するものは除外した。

これ以外の臨床的な exclusion criteria としては、1) Modified Rankin disability scale 3以上の重篤な神経症状、2) 動脈硬化性病変および塞栓性病変による内頸動脈の閉塞性病変があるもの、3) 悪性腫瘍、心房細動その他塞栓源となるような不整脈、心不全、肝不全、腎不全、呼吸不全があるもの、4) 6カ月以内の心筋梗塞、および冠動脈不全があるもの、5) 出血時間や凝固時間の延長、6) 空腹時血糖値が300 mg/dl 以上あるいはインスリン治療を要する耐糖能低下があるもの、7) 拡張期血圧110 mmHg 以上の高血圧症、8) 過去に EC-IC bypass 術を施行されているもの、9) 妊娠中の症例などを除外項目とした。

方 法

1. 症例登録

本研究の登録にあたっては、神経放射線学的および臨床的 inclusion criteria に照合し eligibility confirmation を行い、患者本人および家族に本症出血発症例の病態・治療の現状について十分に説明し、同意(書面によるインフォームド Consent)が必須とされている。その後に症例が登録され、研究登録責任者によって手術群・非手術群の無作為割付がなされる。もやもや病ではその出血部位によりバイパス手術のもつ出血予防効果に違いがある可能性があるため、後大脳動脈から起始する穿通枝領域(視床・側脳室三角部など)に起こった出血症例を P 群 (Fig. 1) とし、内頸動脈終末部・前および中大脳動脈近位部から起始する穿通枝領域(レンズ核線条体・側脳室前角・側脳室体部など)に起こった出血症例を A 群 (Fig. 2) と分類し、randomization にあたっては A 群・P 群の含まれる比率が手術群・非手術群の双方でほぼ同数になる stratified randomization を用いている。

登録期間は2001年1月1日より5年間として、手術群、非手術群各80例、合計160例を目標症例数とし、登録から5年間の経過を追跡解析することとした。なお、5年間の追跡期間が終了しても、原則的に本研究終了まで全症例を follow up する。

2. 治療法

手術群では術者を限定し登録後3カ月以内に elective staged operation として原則として両側かつ左右別に行い、この期間内の手術回数は問わないこととした。手術術

Table 1 Follow-up schedule

検査・観察スケジュール	登録時	6カ月	1年	毎年	再出血時
神経症候	●	●	●	●	●
CT/MRI	●	●	●	●	●
MRA			●	●	
脳血流測定	●	●	●		●
脳血管造影	●	▲			●
凝固・出血時間	●	●	●	●	●

●：いずれの群も必須
▲：手術群のみ必須

式の選択については各施設に委ねるが、少なくともその術式のなかに single もしくは double STA-MCA anastomosis を行うこととし、間接バイパスを付加することは可能であるが、間接バイパスのみの術式や high flow bypass あるいは omental graft は認めないこととした。

薬物治療の内容としては、出血発作以外に脳虚血症状を併せて呈する症例など例外的な場合を除いて原則として抗血小板製剤や抗凝固製剤は用いない。

3. 追 跡

各施設で内科と外科がペアを組み経過を追跡観察し、神経症候、CT/MRI、脳血流測定、脳血管造影などの検査項目を追跡し、CT/MRI、脳血管造影、脳循環などの評価に関しては適宜、画像診断委員会を設けて評価される。

4. End point

再発予防に関する primary end point は再出血発作、脳虚血発作による completed stroke、その他の原因により、死亡あるいは severe disability (Modified Rankin 3, 4, 5) となったもの、および内科医の判断でバイパス手術に移行したもの (progressive stroke, crescendo TIA など) を bad outcome として、各時期において手術群と非手術群との間で比較検討する。

再出血予防に関する secondary end point としては、同側の再出血発作およびそれによる死亡、major neurological deficit (Rankin 3, 4, 5) 下記の episode を bad outcome として、各群におけるその比率を比較評価する。

5. 研究の中止、変更

中間解析の結果で、一方の群が有意に勝ることが明らかになった場合、あるいはその他必要が生じた場合には安全監視委員会に検討を依頼して研究の中止あるいは適切な変更を行う。

Table 2 JAM Trial Group

【研究実施体制】		
主任研究者	東北大学大学院医学系研究科	
	神経外科学分野	吉本高志
統計解析総括者	東北大学大学院医学系研究科	
	公衆衛生学分野	辻 一郎
症例登録管理者	京都大学大学院医学研究科	
	臨床疫学	福井次矢
研究事務局	京都大学大学院医学研究科	
	脳神経外科	宮本 享 山田圭介 菊田健一郎
研究企画担当	京都大学大学院医学研究科	
	脳神経外科	宮本 享
	国立病院九州医療センター	
	脳血管内科	岡田 靖
安全監視委員会	慶応義塾大学医学部	神経内科 福内靖男 (委員長)
	岡山大学医学部	脳神経外科 大本堯史
画像診断委員会	九州大学医学部	放射線部 桑原康雄 (委員長)
	中村記念病院	脳神経外科 中川原譲二
	国立循環器病センター	
	脳神経外科	永田 泉
	京都大学大学院医学研究科	
	脳神経外科	宮本 享
【症例登録参加施設】 (平成13年6月1日現在)		
北海道大学医学部附属病院	脳神経外科 宝金清博	神経内科 菊地誠志
中村記念病院	脳神経外科 中川原譲二	神経内科 佐光一也
東北大学医学部附属病院	脳神経外科 吉本高志	神経病態制御学分野 加藤宏之
岩手医科大学附属病院	脳神経外科 小川 彰	神経内科 東儀英夫
長岡中央総合病院		脳神経外科 竹内茂和
新潟大学医学部附属病院		神経内科 小野寺 理
北里大学病院	脳神経外科 藤井清孝	神経内科 鈴木則宏
名古屋市立大学医学部附属病院	脳神経外科 山田和雄	神経内科 小鹿幸生
名古屋第二赤十字病院	脳神経外科 鈴木善男	神経内科 安藤哲朗
京都大学医学部附属病院	脳神経外科 宮本 享	高次脳機能総合センター 福山秀直
国立循環器病センター	脳神経外科 永田 泉	内科脳血管部門 成富博章
九州大学医学部附属病院	脳神経外科 福井仁士	第二内科 井林雪郎
国立病院九州医療センター	脳神経外科 井上 亨	脳血管内科 岡田 靖

6. 研究組織 (Table 2)

なお投稿後に、奈良県立医科大学、岐阜大学、東京女子医科大学、徳島大学、倉敷中央病院、札幌医科大学が研究参加を認められ、これらを含め参加施設は平成14年より合計18施設となる。

考 察

出血発症もやもや病に対する治療指針を考えるためには、バイパス手術の持つ再出血予防効果を evidence に基づいて統計学的に検討することが必要であり、prospective randomized study が切望されていた。しかしながら、prospective study を行ううえでの問題点は、1) サンプルサイズの小ささ、2) 再出血率が不明であること、3) 出血発症もやもや病の多様な病態、4) 外科治療法の多様性などがあげられる。

このため、本研究の開始前にこれらの問題点についての検討が行われ、protocol はそれを考慮して作成された。

本症の新規症例の年間発生率は0.35人/10万人と報告されており、その大半が小児脳虚血発症例である(たとえば小児:成人=5:2, 成人で出血:虚血=1:1と仮定)ことを考慮すれば、出血例の年間発生率は0.05人/10万人、日本全体で年間60人程度の発生と試算された。しかしながら、症例はさまざまな施設に分散しており、事前調査により今回の研究参加施設およびその関連施設では、平成10年および11年度の2年間で合計103例の対象症例を治療していることが判明し、これまでの試算より多く発生している可能性が示唆された。

本症の再出血率についてはさまざまな報告があるが、いまだに不明である。症例経験数の多い単一グループからの報告では手術群と非手術群で再出血率に関して差異を認める傾向が多いが、多施設へのアンケート調査などでは手術群と非手術群で再出血率に差異を認めない報告もある。過去の文献では、バイパス手術を受けた症例では10-20%、非手術例では30-40%の再出血率を報告しているものが多いが、追跡期間や症状などは不明なことが少なくない。メタアナリシスにより手術群、非手術群で予想される再出血の割合をそれぞれ20%、40%と仮定し、 α error=0.05, β error=0.2 (power=0.8) で本研究に必要なサンプルサイズを各群79例と試算し、5年間で各群80例という目標症例数を設定した。これは上記の症例発生数から考え、実現可能な目標であると思われる。

病態あるいは手術法に関する方針の不均一性という問題点を解決するために、本症に合併した脳主幹動脈の破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血、一側性病変やいわゆる類もやもや病を除外し、stratified randomization を行う study design となっている。また術式については手術術式に必

ずSTA-MCA anastomosisを含みその術者を限定することが規定されている。

追跡期間の長さは解決されていない問題点である。5年以内に再出血が起こるのは再出血例の60%とされている。追跡期間を5年としても症例集積期間を含めると10年以上の study になり、脱落症例・protocol違反・担当医師の移動・data蓄積などの問題を考えると study に伴う困難は小さくない。しかしながら、もやもや病の病態や治療が本邦で解明されてきた歴史を振り返れば、出血発症もやもや病に対して、精度の高い prospective study を行い、その結果がバイパス手術にとって positive/negative のいずれであってもなんらかの治療指針を打ち出すことはわれわれ日本の脳神経外科医の責務であると考えられる。

文 献

- 1) Aoki N: Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of Moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the patients presenting with the intracranial hemorrhage. *Surg Neurol* 40: 372-377, 1993
- 2) Fujii K, Ikezaki K, Irikura K, *et al*: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 194-195, 1997
- 3) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, *et al*: Surgical therapy for adult Moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracranial hemorrhage? *Stroke* 27: 1342-1346, 1996
- 4) Ikezaki K, Fukui M, Inamura T, *et al*: The current status of the treatment for hemorrhagic type moyamoya disease based on a 1995 nationwide survey in Japan. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 183-186, 1997
- 5) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, *et al*: Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. *J Neurosurg* 49: 679-688, 1978
- 6) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, *et al*: A surgical treatment of "moyamoya" disease "encephalo-myo-synangiosis". *Neurol Med Chir (Tokyo)* 17 [Part I]: 29-37, 1977
- 7) 唐澤 淳, 細井和貴, 森迫敏貴: 成人出血性もやもや病における血行再建術, 厚生省特定疾患ウイリス動脈閉塞症調査研究班平成12年度研究報告書, 2001, pp55-58
- 8) Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T: Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg* 93: 397-401, 2000
- 9) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, *et al*: Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg* 93: 976-980, 2000
- 10) 宮本 享, 永田 泉, 唐澤 淳, ほか: もやもや病に対する直接バイパスの長期予後. 脳卒中の外科 28: 111-114, 2000
- 11) 宮本 享, 橋本信夫: 出血発症患者の治療方針の検討. 厚生省特定疾患ウイリス動脈閉塞症調査研究班平成11年度研究報告書, 2000, pp43-44
- 12) Mizoi K, Kayama T, Yoshimoto T, *et al*: Indirect revascularization for moyamoya disease: is there a beneficial effect for adult patients? *Surg Neurol* 45: 541-549, 1996
- 13) 盛岡基浩, 濱田潤一郎, 甲斐 豊, ほか: 熊本県下におけるモヤモヤ病患者の長期追跡調査. 厚生省特定疾患ウイリ

- ス動脈倫閉塞症調査研究班平成 12 年度研究報告書, 2001, pp11-14
- 14) 大本堯史, 勝間田篤, 中嶋裕之, ほか: 岡山県におけるウイリス動脈輪閉塞症の疫学調査. 厚生省特定疾患ウイリス動脈倫閉塞症調査研究班平成 12 年度研究報告書, 2001, pp15-21
 - 15) Saeki N, Nalazaki S, Kubota M, *et al*: Hemorrhagic type moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 196-201, 1997
 - 16) 辻 一郎: 出血型モヤモヤ病に対する血行再建術の再出血予防効果に関する研究. 厚生省特定疾患ウイリス動脈倫閉塞症調査研究班平成 11 年度研究報告書, 2000, pp40-42
 - 17) 米川泰弘, 山下耕助, 滝 和郎: ウイリス動脈輪閉塞症の出血例の検討; 特に再出血例について. 厚生省特定疾患ウイリス動脈倫閉塞症調査研究班昭和 62 年度研究報告書, 1988, pp81-84
 - 18) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, *et al*: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with regleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: an extensive follow-up study. *Stroke* 30: 2272-2276, 1999
 - 19) Yoshida Y, Shirane R, Yoshimoto T: Non-anastomotic bypass surgery for childhood Moyamoya disease using dural pedicle insertion over the brain surface combined with encephalogaleosynangiosis. *Surg Neurol* 51: 404-411, 1999
 - 20) 吉本高志, 吉田康子, 白根礼造: 宮城県における出血発症モヤモヤ病患者の長期追跡報告. 厚生省特定疾患ウイリス動脈倫閉塞症調査研究班平成 11 年度研究報告書, 2000, pp20-25