Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial in 2002

JAM Trial Group

Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial in 2002

JAM Trial Group

Summary: Recurrent bleedings have been known to aggravate the prognoses of patients who experienced cerebral bleeding attacks related to moyamoya disease. Hemodynamic stress on the moyamoya vessels enlarged as collateral pathways has been attributed to the bleeding episodes. Bypass surgery has been performed for these patients to prevent recurrent attacks by reducing the hemodynamic stress on the moyamoya vessels. However, the preventive effect of bypass surgery against recurrent bleedings has not yet been statistically proven. To establish the treatment guidelines for moyamoya disease with hemorrhagic onset, 20 Japanese centers have combined to evaluate the benefit of direct anastomotic bypass surgery such as superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis 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 randomized controlled trial named the Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial was initiated in January 2001. Twenty patients have been already enrolled in this study.

Key words:

- randomized controlled trial
- moyamoya disease
- bypass surgery

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 31: 13–17, 2003

はじめに

脳出血発作で発症したもやもや病では、再出血が予後を悪化させ致死率を上昇させる要因であることはよく知られている⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。バイパス手術を行い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し再出血を予防できる可能性があると考えられてきた。経験の多いいくつかの施設やグループからこの可能性を示唆する成績も報告されてきたが、過去に行われた全国的なアンケート調査では必ずしも同様の結果ではない²⁾³⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾。つまり、バイパス手術のもつ再出血予防効果について科学的根拠に基づいて統計学的に証明した研究は存在しない。

このため、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 Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial)が2001年1月より開始した⁴⁾。本研究は、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 randomized controlled trial (RCT) である。study design についてはすでに公表したが、研究開始後JAM trial全体会議を経て若干のprotocol変更が行われた。

本稿は第31回日本脳卒中の外科学会において公表されたJAM trialのstudy designと研究の進捗状況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

JAM Trial Group(受稿日 2002.8.2) [連絡先: 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学 脳神経外科 宮本 享] [Mailing address: Susumu MIYAMOTO, M.D., Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Shogoin, Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto City, Kyoto 606-8507, Japan]

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、日常生活レベルがほぼ自立している(modified Rankin disability scale 0～2)16歳以上65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、対象の均一性を高めるために、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も除外した。

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、8) 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、患者本人および家族に病態・治療の現状について十分に説明し、書面による同意を得るインフォームド Consentが必須とされている。神経放射線学および臨床的inclusion criteriaへの適合についてeligibility confirmationを行い、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)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ようstratified randomizationが行われている。

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。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中に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、その他の原因による死亡あるいはsevere disability(modified Rankin disability scale 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(progressing 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は、再出血発作およびそれによる死亡あるいはsevere disability(modified Rankin disability scale 3, 4, 5)である。これらの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。

6. JAM (supplement) trial および non-randomized data base について

JAM trialはmodified Rankin disability scale 0～2のみを対象としているため、万一重篤な出血発症例がより高い頻度で再出血発作をきたす場合にはこれを反映しなくなる。このようなpreallocation biasを少しでも少なくするために、2002年7月より副次研究であるJAM (supple-

ment) trial と exclusion 症例についての non-randomized data base 登録が開始されている。JAM (supplement) trial は modified Rankin disability scale 3 のみを対象とした prospective RCT であり，再出血発作その他の原因による死亡を end point とする以外は JAM trial と同様の study design である。

7. 研究組織 (Table 1)

8. 進捗状況

Table 1 に示した合計 22 施設において症例登録が行われ

ており，2002 年 8 月 5 日現在 20 例の登録があり，手術群 11 例・非手術群 9 例に割り付けられている。これまで end point に達した症例はない。

考 察

出血発症もやもや病に対する治療指針を明らかにするためには，バイパス手術の持つ再出血予防効果を統計学的に検討する RCT が必要である。これまで統計学的な解明がなされなかった原因は，1) サンプルサイズが小さいため症例集約が難しい，2) 再出血率が不明である，3) 出血発

Table 1

研究組織		(平成 14 年 8 月 1 日現在)			
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	
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	慶應義塾大学医学部	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	
症例登録施設					
中村記念病院	脳神経外科	中川原譲二／神経内科	佐光	一也	
北海道大学医学部附属病院	脳神経外科	石川 達哉／神経内科	菊地	誠志	
札幌医科大学医学部附属病院	脳神経外科	宝金 清博／神経内科	千葉	進	
秋田県立脳血管研究センター	脳神経外科	鈴木 明文／神経内科	長田	乾	
岩手医科大学付属病院	脳神経外科	小川 彰／神経内科	東儀	秀夫	
東北大学医学部附属病院	脳神経外科	吉本 高志／神経内科	加藤	宏之	
長岡中央総合病院	脳神経外科	竹内 茂和／神経内科	大野	司	
東京女子医科大学病院	脳神経外科	岡田 芳和／神経内科	原	由紀子	
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	
岐阜大学医学部附属病院	脳神経外科	岩間 亨／神経内科	犬塚	貴	
滋賀県立成人病センター	脳神経外科	秋山 義典／神経内科	生天目	英比古	
奈良県立医科大学附属病院	脳神経外科	榊 寿右／神経内科	山尾	純一	
京都大学医学部附属病院	脳神経外科	宮本 享／神経内科	福山	秀直	
国立循環器病センター	脳神経外科	永田 泉／神経内科	成富	博章	
中国労災病院	脳神経外科	島 健／神経内科	時信	弘	
徳島大学医学部付属病院	脳神経外科	永廣 信治／神経内科	梶	龍兒	
九州大学医学部附属病院	脳神経外科	松島 俊夫／神経内科	井林	雪郎	
国立病院九州医療センター	脳神経外科	井上 亨／神経内科	岡田	靖	

症もやもや病の多様な病態，4) 外科治療法の多様性などの問題点が存在したためである。

まずサンプルサイズについては本研究開始前の試算では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⁴⁾。2001年1月～12月の間にはこの約半数に相当する29例がJAM trial症例登録施設において受療した。このうちJAM trialに登録されたのはさらにこの約半数の15例である。登録されなかった理由は年齢によるexclusion 4例・modified Rankin disability scale 3以上の重症4例・患者不同意2例・登録準備中2例・JAM trial参加前2例であった。この結果からJAM (supplement) trialとnon-randomized data base登録が開始されたが，広報活動を行い症例集約を行うことは本研究において非常に重要な問題と考えられる。

病態あるいは多様な手術術式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，JAM trialでは脳主幹動脈の脳動脈瘤による合併・一側性病変や類もやもや病を除外し，出血部位によるstratified randomizationを行うstudy designとなっている。また術式については必ず直接バイパスである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。

本症の再出血率については過去の文献では，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不詳な点が多い。福内らは厚生労働省研究班およびその関連施設を対象とした研究班調査票全国集計を基に，これにこれまで登録された出血発症例に対してアンケート調査を行い，出血発症229症例について治療法による予後の相違をretrospectiveに検討した¹⁾。この結果，保存的治療群と比較して手術群とくに直接バイパスを行った群において有意に累積生存率が高く，再出血死の累積発生が有意に低いことが判明しており，直接バイパスを必須とするprospective RCTであるJAM trialに対する期待は大きいものと考えられる。

追跡期間の長さは解決されていない問題点である。従来5年以内に再出血が起こるのは再出血例の60%とされてきたが，福内らの上記報告では5年後には両群間に差がみられ，さらに7年後にはその差が拡大するようである。JAM trialでは追跡期間を5年と設定している。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が，evidenceに基づく治療指針作成のため本研究の成果が期待される。

お 願 い

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，RCTの結果がバイパス手術にとってpositive/negativeのいずれであれ，出血発症もやもや病に対して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ます。

上記のように出血発症もやもや病は発生率の少ない疾患であり，精度の高いRCTのためには症例の集約がkeyであると思われます。

日本脳卒中の外科学会の会員の皆様におかれましては，出身大学その他の関連あるいは各施設における地域事情などもあると存じますが，どうか出血発症もやもや病症例を症例登録施設にご紹介いただきますようお願い申し上げます。

また，本研究にご質問やご連絡の際は下記までお願い申し上げます。

JAM trial研究事務局

宮本 享，山田圭介，菊田健一郎，高木康志
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54
京都大学脳神経外科内
TEL 075-751-3459 FAX 075-752-9501
E-mail: moya@kuhp.kyoto-u.ac.jp

文 献

- 1) 福内靖男，野川 茂，山口啓二，ほか：2001年度ウイリス動脈輪閉塞症調査票全国集計。厚生科学研究研究費補助金特定疾患対策研究事業ウイリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究 平成13年度総括・分担研究報告書，2002，pp7-10
- 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) JAM trial group: 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—. 脳卒中の外科 30: 23-27, 2002
- 5) Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T, *et al*: 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
- 6) 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
- 7) 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輪閉塞症調査研究班 平成12年度研究報告書，2001，pp11-14
- 8) 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輪閉塞症調査研究班 平成11年度研究報告書，2000，pp40-42
- 9) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, *et al*: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of

- moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracerebral hemorrhage: an extensive follow-up study. *Stroke* 30: 2272-2276, 1999
- 10) 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輪閉塞症調査研究班 平成 11 年度研究報告書，2000, pp20-25