



脳血管バイパス手術によるもやもや病患者の頭蓋内出血予防 —国内多施設共同無作為割付け試験によるエビデンスの確立—

高橋 淳

近畿大学医学部脳神経外科

Surgical revascularization for prevention of intracranial hemorrhage in moyamoya disease
—Results of the randomized controlled trial and its supplementary analyses—

Jun C. Takahashi, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Kindai University Faculty of Medicine

抄 録

もやもや病は、頭蓋内主幹動脈の進行性閉塞と異常な側副血管網の発達を特徴とする疾患である。小児例のほとんどが脳虚血発作で発症するが、成人例では脳虚血のみならず、約半数が頭蓋内出血で発症する。出血の病態は長期血行力学的負荷による異常血管網の破綻とされ、高い再出血率により予後不良であるが、その治療戦略は長年未確立であった。本邦で行われた多施設共同ランダム化試験「Japan Adult Moyamoya Trial」(2001~2013年)は、脳血管バイパス手術が再出血発作を抑制すること、特に大脳後半部出血例での再出血率が高く、これに手術が著効することを明らかにした。副次研究は2020年まで続けられ、側副血行路の形態が詳細かつ系統的に解明されるとともに、特に脈絡叢動脈由来の側副血管の発達伸長がハイリスクで、これに対してバイパス手術が(おそらく側副血管の血行力学的負荷を減じることで)有意な再出血防止効果を持つことが明確に示された。これら一連の研究により、出血型もやもや病の治療法確立は目前にある。さらに現在、未出血例での初回出血リスク因子とその防止法についての研究が開始されている。

Key words : moyamoya disease, intracranial hemorrhage, direct bypass surgery, periventricular anastomosis

はじめに

もやもや病(moyamoya disease, 別称:ウィリス動脈輪閉塞症)は、頭蓋内内頸動脈終末部が両側性・進行性に閉塞し、側副血行路として異常な血管網が代償性に発達する疾患である。1957年に日本で最初に報告されたこの疾患は、①血管閉塞による脳虚血発作(虚血型)、②側副血行路の破綻による頭蓋内出血発作(出血型)という、対照的な二種類の発症形態をとる。脳虚血発作には外科手術(脳血管バイパス術)の有用性が広く認められているが、再出血率が高く予後不良である頭蓋内出血への対処法は長年の間未確立であった。本邦で実施された出血

型もやもや病に関する randomized controlled trial は、本症の根元的な病態を明らかにするとともに、再出血防止のための新たな治療方針を確立した。本稿では、筆者が研究事務局で長年にわたり研究遂行・データ解析に従事したこの研究について概説する。

もやもや病の概要

もやもや病は動脈硬化などと異なる未知の機序により、頭蓋内主幹動脈が進行性に狭窄、閉塞していく疾患である。日本、韓国、中国など東アジア人に多く、国内患者数は約2万人と推定されている。発症年齢は幼小児から成人まで幅広く、女性に多い(男女比約1:2)。日本では厚生労働省指定難病、

小児慢性特定疾病に指定されている。

病変部位は通常、両側の頭蓋内内頸動脈終末部である(図1)。さらに一部の患者では、後大脳動脈の狭窄、閉塞も伴う。本症の特異な点は、これらの閉塞性病変の進行とともに、大脳半球皮質への血流を補う側副血行路として、レンズ核線状体動脈、視床穿通枝、前・後脈絡叢動脈が著しく拡張・伸展することである。「もやもや病」の名は、1960年代の(低画質の)脳血管造影画像でこれらの異常血管がもやもやと煙草の煙のように見えたことに由来する。

家族性発症が10~20%に認められること、明らかな人種差があることから遺伝的要因の関与が疑われ、2000年頃より原因遺伝子の探索が進められた。2011年に異なる2グループ(京都大学、東北大学)によって第17染色体短腕に存在する *ring finger protein 213* (*RNF213*) が疾患感受性遺伝子として同定され^{1,2}、日本人のもやもや病患者の約80%が *RNF213* における塩基変異を有することが明らかになった。一方でこの変異は日本人健常者の2%にもみられ、大多数は本症を発症しない。したがって *RNF213* は原因遺伝子ではなく感受性遺伝子と位置づけられ、これに未知の因子が加わることで発症すると考えられる。

もやもや病の発症形式

内頸動脈終末部の進行性閉塞により大脳半球への脳灌流圧が低下し、一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)や脳梗塞を発症する(虚血型もやもや病)。小児例の大多数と成人例の約半数はこの虚血型であり、特に過換気(啼泣、歌唱、摂食時の吹き冷ましや吸い込み動作)によるTIAが

有名である。脳梗塞の多くは前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉(後大脳動脈病変を有する場合)の皮質、あるいは深部白質に生じる。低年齢児の多発性脳梗塞はその後の精神発達遅滞につながり、また年齢を問わず脳梗塞は発生部位に応じて、片麻痺、言語障害、半盲などさまざまな神経脱落症状を後遺する。

一方、成人例の約半数が頭蓋内出血で発症する(出血型もやもや病、図2)。長期にわたる側副血行路血管への血行力学的負荷がこれらの血管壁の変性や微小動脈瘤形成をもたらし、破綻出血を生じると考えられる。出血の多くは被殻、尾状核、視床、側脳室近傍など脳実質内深部に生じ、脳室壁に近い後二者ではしばしば出血が脳室内に穿破する(脳室内出血)。後大脳動脈よりも近位(心臓側)の後方循環(脳底動脈、上小脳動脈、前下・後下小脳動脈)は侵されないため、脳幹出血や小脳出血は生じない。一旦出血が始まると、その後の再出血率は極めて高く、7.1%/年に達する³。反復する脳実質内出血のために患者予後は不良で、致死的大出血となることもある。

虚血型、出血型は同一疾患の発症時表現形の違いに過ぎない。したがって虚血型が後に出血転化したたり、出血型が脳梗塞を生じることがしばしばみられる。

脳血管バイパス手術

虚血型もやもや病の血行力学的脳虚血(脳灌流圧低下)とそれによる脳梗塞発症を防ぐため、1970年代より大脳皮質血管へのバイパス手術が試みられ、現在広く普及している。その代表が頭皮血管を大脳

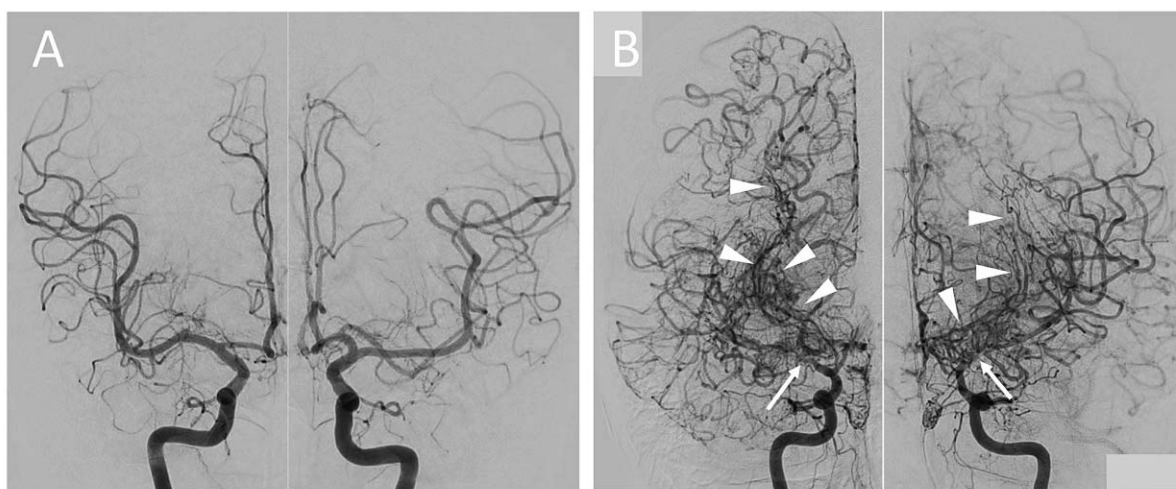


図1 正常例ともやもや病の脳血管造影画像(両側内頸動脈正面像)

A: 正常例

B: もやもや病

内頸動脈終末部が両側性に狭窄し(矢印)、代償性に側副血行血管が著明に発達している(矢頭)

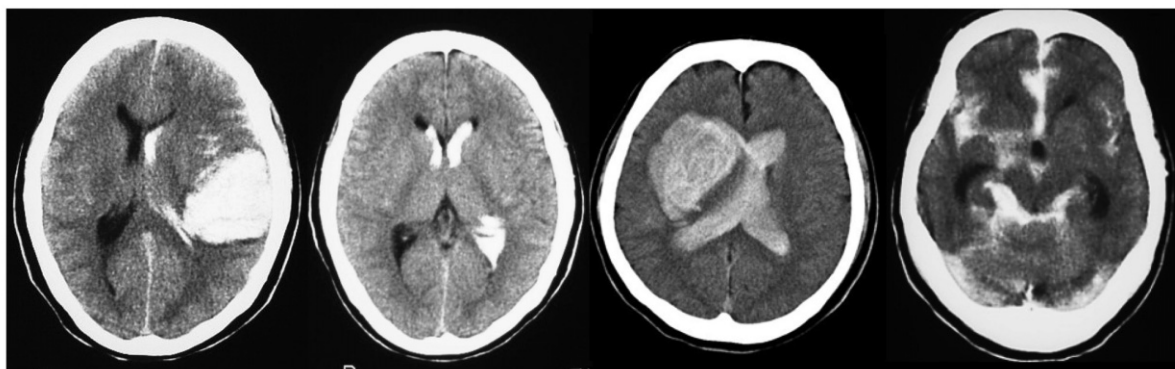


図2 もやもや病による頭蓋内出血の例

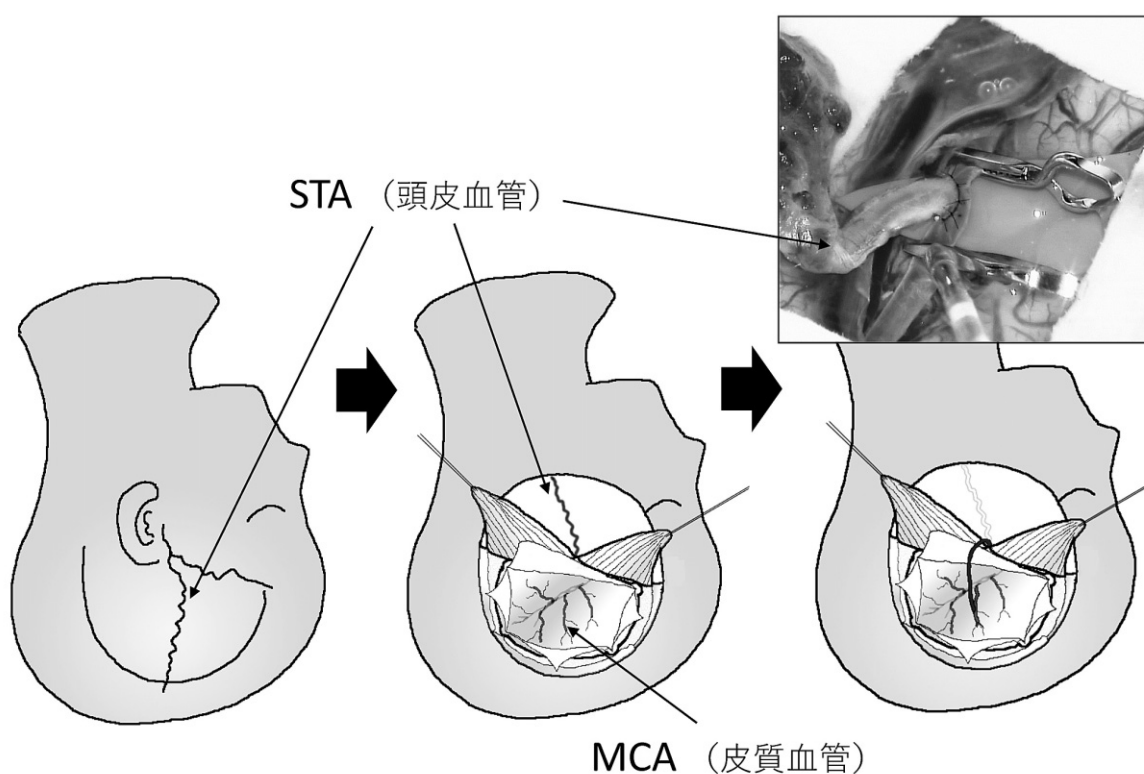


図3 もやもや病に対する脳血管バイパス術 (STA-MCA anastomosis)

頭皮血管を皮弁より剥離し，脳表の皮質血管に端側吻合する（顕微鏡下の手術）

皮質の動脈に吻合する，浅側頭動脈—中大脳動脈吻合術 (superficial temporal artery—middle cerebral artery [STA-MCA] anastomosis) であり，いわば人為的な側副血行路形成術である (図3). STA-MCA anastomosis は 0.6~1.0 mm 径の皮質血管に 0.8~1.4 mm 径の頭皮血管を端側吻合する. 肉眼での手術は不可能であり，手術用顕微鏡による microsurgery の技術を用いる. なお小児では脳表に側頭筋など血流豊富な有茎組織を置くことでも血管新生効果が期待できるため，血管吻合術 (直接バイパス術) に加えてこれらの有茎組織移植術 (間接バイパス) も併

用される.

脳血管バイパス手術の脳梗塞予防効果は高く，虚血型もやもや病の標準的治療として広く普及している. 患者の多くは magnetic resonance (MR) angiography で発見されるが，脳血管造影検査 (カテーテル検査) による血管形態評価と，single photon emission computed tomography (SPECT) や positron emission computed tomography (PET) による脳血流検査を行い，重篤な脳梗塞を生じる前にバイパス手術が行われれば，その後の脳梗塞発生率を極めて低く抑えることが可能である⁴.

出血型もやもや病に関する多施設共同研究

虚血型の治療が確立する一方、出血型の患者が繰り返す再出血発作で機能廃絶していくのをいかに防ぐかは、長年の未解決問題であった。有望なヒントとして、虚血型に対するバイパス術後の脳血管造影で異常血管網が退縮する現象が注目されていた。人為的なバイパス設置によって側副血行路の役目を減じているように見える。出血が側副血行路への長期負荷による破綻であるならば、出血型にも脳血管バイパス手術を行うことで、再出血を防止できるのではないかと仮説が生まれた。ただしこれを証明するには、randomized controlled study (RCT) を実施する必要があった。

1999年、旧厚生省難病研究班の研究として、Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial が計画された（主任研究者：宮本 享 [現、京都大学脳神経外科教授]）。本研究は、頭蓋内出血を生じたもやもや病患者を両側の直接バイパス手術群と非手術群に無作為割付けし、内科医と脳外科医が共同で5年間経過する全国22施設共同の RCT である⁵。登録基準は①16-65歳、②頭蓋内出血から1年未満、③ modified Rankin Scale (mRS) 0-2 のもやもや病確定診断例であり、主要評価項目は全有害事象（再出血発作、脳梗塞による症状悪化、他の医学的原因による悪化または死亡、非手術群で虚血発作によりバイパス治療が必要と内科医が判断したもの）、副次評価項目

は再出血発作とされた（図4）。患者登録に関する選択バイアスを回避するために、研究参加施設で基準を満たす患者を研究外で手術することは禁止された。各施設の倫理委員会承認を得て2001年より患者登録が開始され、2008年に80例で登録完了、最終患者のフォローアップが2013年6月に終了した。

初期解析結果

(1) 全体解析⁵

5年間の観察期間内に17例（21.3%）が再出血を生じた。Kaplan-Meier 法による解析では、全有害事象は非手術群8.2%/年に対し手術群3.2%（log-rank 検定 $p=0.048$ ）、再出血発作は非手術群7.6%/年に対し手術群2.7%（同、 $p=0.042$ ）であり、いずれも手術群で有意に低かった（図5）。ただし、Cox 回帰分析による非手術群に対する手術群のハザード比は、全有害事象0.391（95%信頼区間：0.148-1.029）、再出血発作0.355（同、0.125-1.009）であり、95%信頼区間がわずかに1をまたぐため有意と判定されなかった。この乖離はサンプル数とイベント発生数の少なさに起因すると推定される。

(2) 初回出血部位別の解析⁶

JAM Trial では患者の出血部位を中心溝を基準に前方出血と後方出血に分類し、前者と後者の各々に対して治療法の無作為割付けを行う stratified randomization（層別割付）の手法を採用していた。

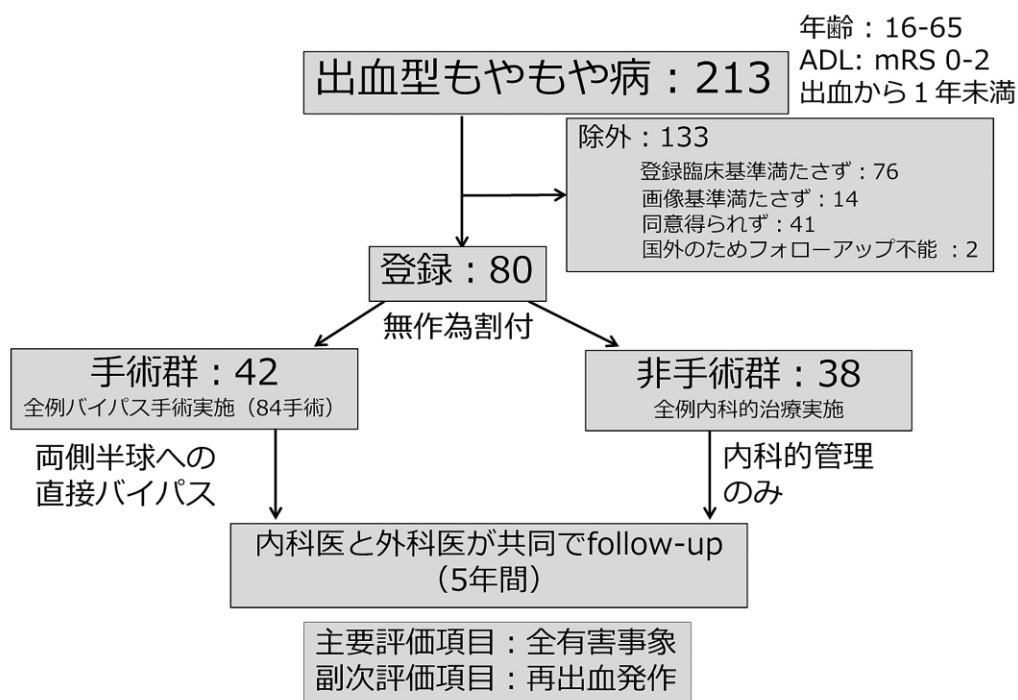


図4 JAM Trial の概要

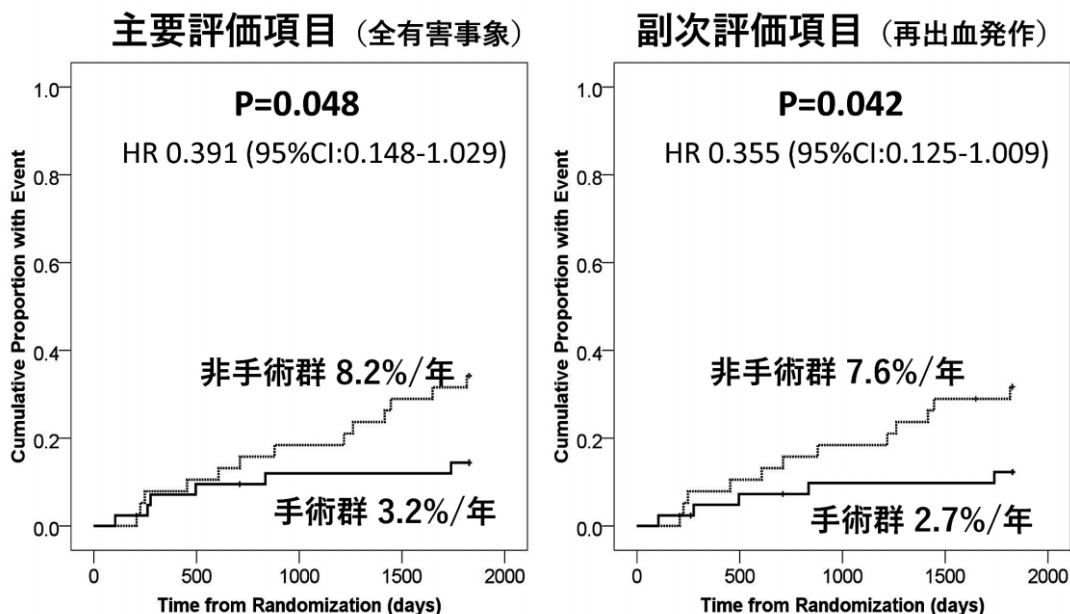


図5 JAM Trial 全体解析結果

主要評価項目

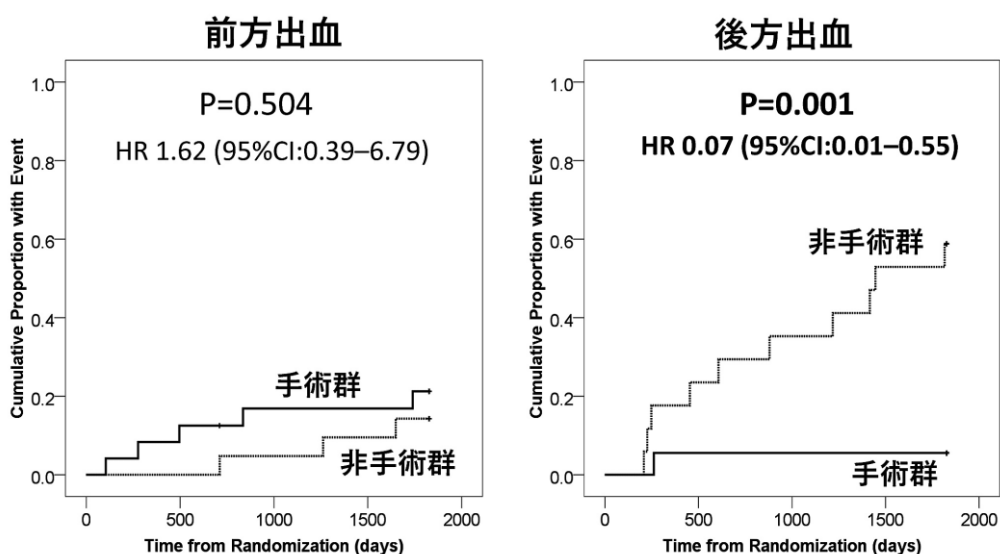


図6 出血部位別の全有害事象
 バイパス手術は、後方出血例において有意にリスクを低下させた

前方出血 (45例) :

被殻・尾状核・前頭葉・側頭葉前半部・側脳室/傍側脳室前半部・くも膜下出血のみで出血源位置不明

後方出血 (35例) :

視床・側頭葉後半部・頭頂葉・後頭葉・脳梁後半部・側脳室/傍側脳室後半部

主要評価項目に関し、後方出血例において有意に手術群のイベント発生が抑制されていた (p=0.001, ハザード比0.07 [95%信頼区間0.01-0.55], 図6)。副次評価項目 (再出血) についても、後方出血例において非手術群が極めて高い再出血率 (17.1%/年) を有したのに対し手術群の再出血例はなく、有意な再出血防止効果が証明された (p<0.001, 手術群イベント数0のためハザード比算出不能)。非出血群

(≒自然予後)のみを見ると、後方出血は前方出血に比べて再出血率が有意に高く ($p=0.001$, ハザード比8.52 [95%信頼区間1.86-39.02], 図7), バイパス手術がこれを著明に低減していることになる。

以上より、少なくとも登録後5年間においては後方出血例が特にハイリスクであり、バイパス手術がリスク回避に著効することが証明された。しかし、なぜ後方出血がハイリスクなのかは、この時点では不明であった。また多くの場合、STA-MCA bypass は一次運動野への効果を狙って前頭葉もしくは頭頂葉前方の脳表に設置される。この部位へのバイパスがなぜ後方深部の出血を有意に減らすのかについても、不明であった。

Periventricular anastomosis の概念確立

もやもや病の側副血行路網は古くより漠然と「脳底部もやもや血管」とよばれていたが、これまでその起始血管、走行経路、血流供給先についての系統的な解析は行われてこなかった。JAM Trial グループの Funaki らは、MRI の Flow-sensitive black-blood (FSBB) 画像や sliding-thin-slab maximum-intensity-projection (STS-MIP) 画像を用いた解析により、もやもや病の側副血行血管の由来は①レンズ核線状体動脈、②視床への穿通枝、③脈絡叢動脈であり、これらが脳実質内 (①, ②) あるいは脳室内 (③) を走行し、脳深部の傍側脳室領域で髄質動脈に吻合し、ここから外側脳表に向かって血流を送っていること、これら吻合の存在がもやもや病の

出血発症と有意に相関していることを示した^{7,8}。そして髄質動脈との吻合を「periventricular anastomosis」と命名し、上記①~③に対応して lenticulo-striate anastomosis, thalamic anastomosis, choroidal anastomosis に分類した (図8)。

そこで JAM Trial 事務局は新たな画像判定委員会を設置し、登録患者の脳血管造影画像における periventricular anastomosis の発達度と初回出血部位および再出血イベントとの関連を解析する副次研究を行った。

JAM Trial 副次研究： choroidal anastomosis の重要性

JAM Trial 症例の出血側半球における periventricular anastomosis の高度発達は、lenticulo-striate anastomosis が28.0%, thalamic anastomosis が29.3%, choroidal anastomosis が46.7%であった。初回出血部位との関連を解析すると、choroidal anastomosis が高度発達していると有意に (再出血リスクの高い) 後方出血になりやすいことが明らかになった (オッズ比2.77 [95%信頼区間: 1.08-7.10])⁹。また初回出血位置を脳断面像にプロットすると、choroidal anastomosis 高度発達例の出血の多くが、脈絡叢動脈 (choroidal arteries) の走行位置に一致していた。

JAM Trial 非手術群 (≒自然予後) の患者を choroidal anastomosis 高度発達例と非発達例に分け、その後の再出血イベントを調べると、高度発達例の再出血率は13.1%/年、非発達群では1.3%/年であり、

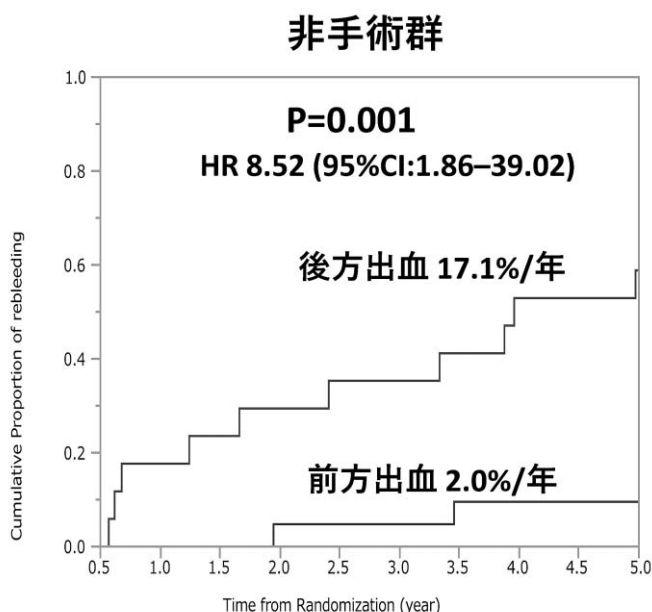


図7 非出血群 (≒自然予後) における再出血発作
後方出血は極めて高い再出血率を有する

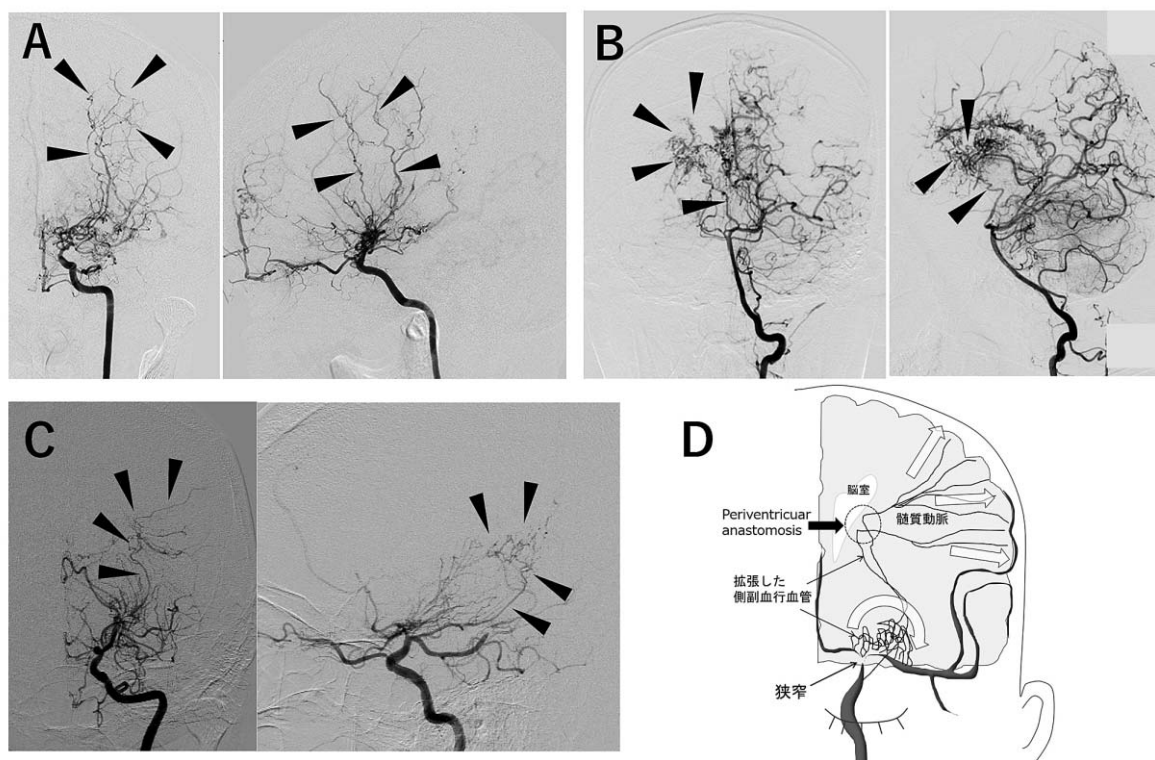


図8 側副血管の形態解析（3種類の periventricular anastomosis）

A：Lenticulostriate anastomosis（レンズ核線状体動脈由来）

B：Thalamic anastomosis（視床への穿通枝由来）

C：Choroidal anastomosis（脈絡叢動脈由来）

D：Periventricular anastomosis の模式図

A, B, Cはいずれも左が正面像，右が側面像

前者の再出血率が有意に高かった（ $p=0.008$ ，ハザード比11.10 [95%信頼区間：1.37–89.91，図9]¹⁰）。また，非手術群と手術群の各々における choroidal anastomosis 高度発達例のその後の再出血イベントを比較すると，前者に対する後者のハザード比は0.33（95%信頼区間：0.11–0.99）であり，choroidal anastomosis 高度発達例にバイパス手術を行うことで，再出血が抑制されることが示された。

バイパス手術による再出血抑制の機序

ここまで，choroidal anastomosis が高度に発達すると後方出血になりやすく再出血率が極めて高いこと，バイパス手術が再出血を約3分の1に減らすことが分かった。では前頭葉または頭頂葉前方の皮質に設置されるバイパスが，なぜ後方深部の出血を減らすのだろうか。図10は choroidal anastomosis の高度発達例に対して，前頭葉にバイパスを設置したケースである。術前画像では，choroidal anastomosis を経由した側副血行路が頭頂葉皮質に到達している。術後は側副血行路が到達していた領域を含

む広い範囲をバイパス血流がカバーするようになり，choroidal anastomosis による側副血行血管が著明に消退している。これが，前方皮質へのバイパスが後方深部出血を抑制する機序と考えられる。

さらなる副次研究と今後の展望

JAM Trial では次の副次研究として，登録患者の「非出血半球」の予後が解析された¹¹。非手術群（≒自然予後）において，非出血半球のその後の同側出血発生率は，choroidal anastomosis 高度発達例5.8%/年，非発達例0%/年であった（ $p=0.017$ ）。すなわち，choroidal anastomosis は再出血のみならず，初回出血の危険因子である可能性が示唆される。ただし，これはあくまで出血発症患者における解析である。虚血型や無症状型など，いまだ出血を経験していない患者の将来の初回出血にも choroidal anastomosis がハイリスクと言えるのか，またバイパスが出血を防ぐのかは，未証明である。これらを解明すべく，JAM Trial 研究班は新たな登録研究をスタートさせている。

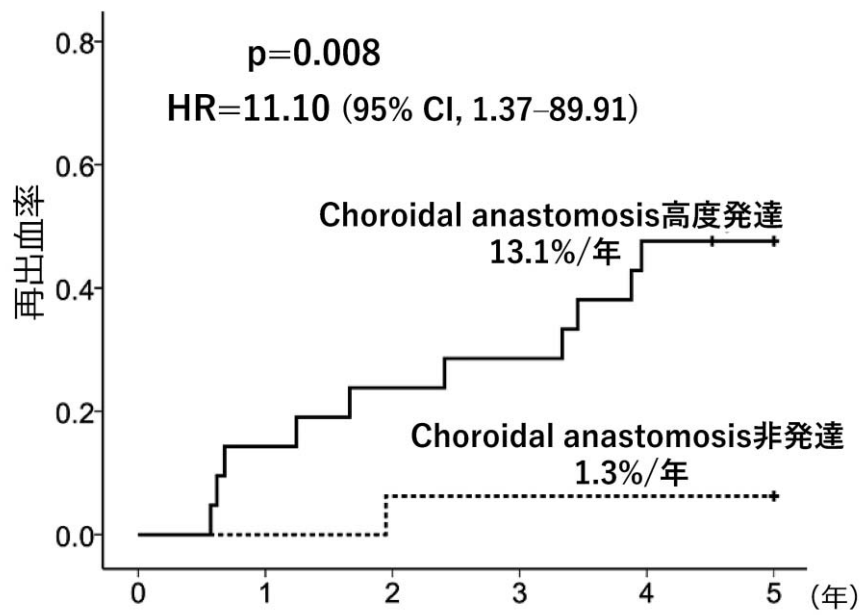


図9 非手術群（≒自然予後）の再出血イベント：choroidal anastomosis 高度発達例 vs 非発達例
Choroidal anastomosis が発達していると、有意に再出血率が高い

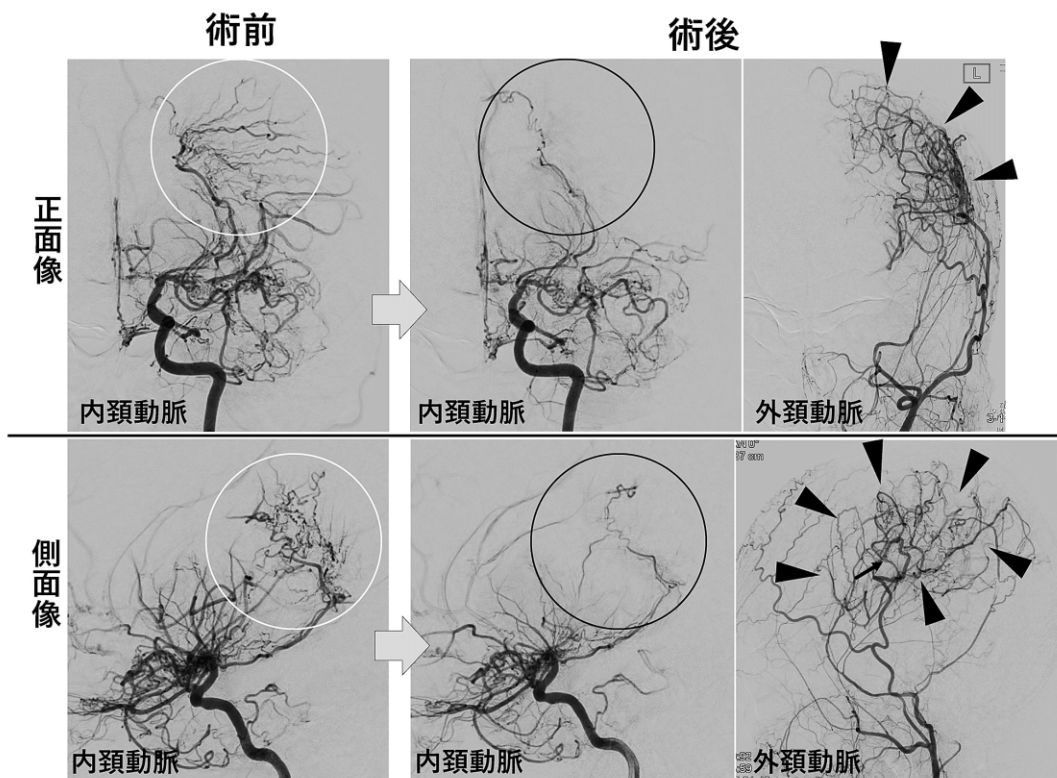


図10 Choroidal anastomosis 高度発達例に対するバイパス手術の効果
前頭葉に設置したバイパス血管が皮質を広範に灌流し、術前の choroidal anastomosis 標的的部位をカバーすると、側副血行血管が著明に退縮する。
白丸：高度に発達した choroidal anastomosis による側副血行血管
黒丸：術後の退縮
矢頭：バイパスからの皮質血流
矢印：バイパス血管の吻合部（前頭葉皮質）

おわりに

JAM Trial とその副次研究、関連研究によって出血型もやもや病の病態が解明され、再出血予防のための戦略が明確になってきた。現在、出血型に対するバイパス手術のエビデンスは、国内のガイドラインにも収載されている。長きわたり本研究の中核で仕事ができたと誇りに思うと共に、今後の研究進展によって、もやもや病の悲劇的な頭蓋内出血が防がれることを願ってやまない。

付 記

JAM Trial 年表

1999年	JAM Trial 計画開始 (研究事務局: 京都大学)
2001年 1月	JAM Trial 患者登録開始
2003年 4月	研究事務局を国立循環器病センター (旧称) に移転
2008年 6月	症例新規登録終了
2009年	研究事務局を京都大学脳神経外科に移転
2013年 6月	全症例の観察期間終了, データ解析結果公表
2014年 3月	JAM Trial 第一論文 (全体解析) 発表 (Stroke 誌)
2016年 1月	第二論文 (後方出血のリスクと手術効果) 発表 (Stroke 誌)
2017年 4月	第三論文 (periventricular anastomosis と後方出血) 発表 (Journal of Neurosurgery 誌)
2018年 3月	第四論文 (choroidal anastomosis と再出血, バイパス効果) 発表 (Journal of Neurosurgery 誌)
2018年 5月	第五論文 (JAM Trial 患者と虚血型患者の anastomosis 比較) 発表 (Journal of Neurosurgery 誌)
2019年 2月	第六論文 (非出血半球における choroidal anastomosis と初回出血) 発表 (Journal of Neurosurgery 誌)
2020年 3月	第七論文 (血行力学的脳虚血と再出血, バイパス効果) 発表

注 1) 発表年月はオンライン掲載日による

注 2) 著者は2003年~2013年に研究事務局で実務と解析を担当。2014年以後は論文執筆 (第一, 第二, 第七論文) およびすべての副次研究に従事した。

文 献

- Liu W, et al. (2011) Identification of RNF213 as a susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One*. 6(7): e22542.
- Kamada F, et al. (2011) A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet*. Jan; 56(1): 34-40
- Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamaura A (2000) Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg*. Dec; 93(6): 976-80.
- Funaki T, et al. (2014) Incidence of late cerebrovascular events after direct bypass among children with moyamoya disease: a descriptive longitudinal study at a single center. *Acta Neurochir (Wien)*. Mar; 156(3): 551-9
- Miyamoto S, et al. (2014) 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*. May; 45(5): 1415-21
- Takahashi JC, et al. (2016) Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke*. Jan; 47(1): 37-43
- Funaki T, et al. (2015) Visualization of periventricular collaterals in moyamoya disease with flow-sensitive black-blood magnetic resonance angiography: preliminary experience. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 55(3): 204-9
- Funaki T, et al. (2016) Periventricular anastomosis in moyamoyadisease: detecting fragile collateral vessels with MR angiography. *J Neurosurg*. Jun; 124(6): 1766-72
- Funaki T, et al. (2018) Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg*. Mar; 128(3): 777-784
- Funaki T, et al. (2019) 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*. Feb 1; 130(2): 337-673
- Funaki T, et al. (2019) Effect of choroidal collateral vessels on de novo hemorrhage in moyamoya disease: analysis of nonhemorrhagic hemispheres in the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg*. Feb 8; 132(2): 408-414