

# 脳血流 SPECT 統計解析法によるモヤモヤ病の病期 (重症度) 分類 — 定位定性的解析法と定位定量的解析法の確立 —

中川原譲二

## A. 研究目的

モヤモヤ病の病期分類には、脳血管造影検査による脳血管病変の進行度に基づく形態的分類と、脳血流 SPECT 検査による血行力学的脳虚血の重症度に基づく機能的分類とがある。後者は、脳血行再建術の適応を判定する場合において特に重要であるが、断層画像上に関心領域 (ROI) を設定するこれまでの半定量的 (定性的) 評価法や定量的評価法では、ROI 設定が恣意的になり易く、全脳に占める脳虚血域の定量的評価が十分できないことなどの問題点により画像解析の標準化が困難であった<sup>1)</sup>。しかし、標準脳座標系をプラットフォームとして解析を進める脳血流 SPECT 統計解析法の導入により、前述の問題点が克服されつつある。本分担研究の目的は、脳血流 SPECT 統計解析法の一つとして開発された 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) 解析法<sup>2)</sup>をモヤモヤ病の病期 (重症度) 分類に臨床応用し、その判定方法の妥当性を検証し、判定方法を確立することである。3D-SSP 解析法には、被検者の全脳表における脳血流の分布を正常脳表血流データベースとの間で統計学的に処理し、脳血流が有意に低下している領域を定量的に描出することが出来る Z-score 解析 (定位定性的解析法) と、標準脳座標系に安静時脳表血流量、Diamox 負荷時脳表血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血の重症度をそれぞれ pixel by pixel に表示することが出来る segmental extraction estimation (SEE) 解析 (定位定量的解析法) とがある。本研究では、この二つの解析法によるモヤモヤ病の病期 (重症度) 分類を試み、それぞれの解析方法を確立した。

## B. 研究方法

### 1. Z-score 解析 (定位定性的解析法)

若年から発症するモヤモヤ病患者の脳血流 SPECT を 3 D-SSP 解析するためには、健常小児、健常若年成人、健常成人から得られた各年齢層の脳表血

流データベースが必要となる。そこで、健常小児ボランティア11名 (男児: 3、女児: 8、平均年齢は  $11.5 \pm 2.9$  歳)、健常若年成人12症例 (男性: 4、女性: 8、平均年齢  $20.7 \pm 2.6$  歳) の脳血流 SPECT からそれぞれの正常脳表血流データベースを構築した。健常小児、健常若年成人の脳血流 SPECT データは、中村記念病院において行われた『脳血流 SPECT と CT/MRI 画像の重ね合わせソフトウェアの精度を検討する研究課題 (平成14年 8 月 7 日、中村記念病院倫理委員会承認)』において登録収集されたデータファイルが用いられた。本研究課題では、検査対象者に対してあらかじめ、検討の目的と施行内容、検査の安全性、プライバシーの保護、承諾の自由、費用の負担、などを文書で説明し、対象者から署名にて同意を得た。健常成人の脳表血流データベースについては、未破裂脳動脈瘤患者12症例 (男性: 4、女性: 8、平均年齢  $58.7 \pm 9.2$  歳) から得られた脳血流 SPECT データを用いて脳表血流データベースを構築した。脳血流 SPECT 検査に用いる脳血流トレーサーは、I-123 IMP とした。脳血流データの収集には多施設での利用を可能とするため、汎用の SPECT 機器を用い、通常の収集条件が用いられた。

構築された各年齢層の脳表血流データベースについては、全脳を規定値とした場合に、脳血流分布にどのような違いがあるかを 3 D-SSP 解析により群間比較した。

### 2. SEE 解析 (定位定量的解析法)

水村らが開発した SEE 解析<sup>3)</sup>では、脳血流 SPECT による安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の定量測定が必要となるが、これまでに用いられてきた IMP-ARG 法などの脳血流 SPECT 定量解析では、安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量を別日に 2 回定量測定することになり、被験者の負担が大きいだけでなく動脈採血によって得られる入力関数の測定誤差により脳循環予備能 [(acetazolamide 負荷脳血流量/安静時脳血流量 - 1) × 100%] を正確に評価出来ない場合があることが問題点であった。そこで、入力関数の誤差を回避するために等量のトレー

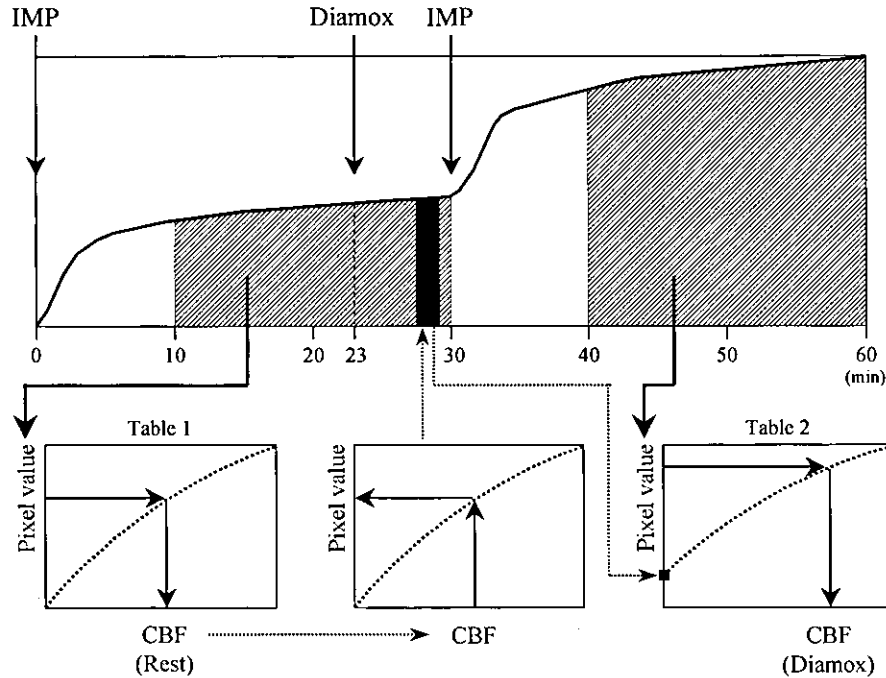


図1 Dual table ARG法の理論

安静時脳血流の画像化では、IMP-ARG法に準じて決定された入力関数からSPECT計数値(pixel value)と脳血流との関係がTable化(Table 1)され、このTableを参照して各pixelの計数値が安静時脳血流に変換される。Diamox負荷時脳血流の画像化では、安静時と同一の入力関数を用いるが、各pixelでのSPECT計数値がすでに上昇しているためSPECT計数値と脳血流との関係が安静時とは別にTable化(Table 2)され、このTableを参照して各pixelの計数値がDiamox負荷時脳血流に変換される。

サーを用いて安静時とacetazolamide負荷時のSPECT計数値を連続的に求め、それぞれに対して別々のtableを作成することにより安静時とacetazolamide負荷時脳血流の定量画像を得る方法を用いた(飯田らが開発したDual table ARG法: 図1)。本法では、安静時一回の動脈採血によって共通の入力関数を決定し、IMP-ARG法<sup>1)</sup>と同等の精度の高い安静時とacetazolamide負荷時脳血流の定量画像をpixel by pixelに連続的に測定することができる。SEE解析では、Dual table ARG法によって得られた安静時脳血流定量画像とDiamox負荷時脳血流定量画像を標準脳座標系に変換し、pixel by pixelに脳循環予備能と血行力学的脳虚血の重症度を標準脳座標系の脳表上に色で識別して表示した。血行力学的脳虚血の重症度は、Stage 0: 安静時脳血流には関係なく、脳循環予備能が+30%以上に保たれている場合、Stage 1: 脳循環予備能が10%~30%に保たれている場合、あるいは脳循環予備能が10%以下でも、安静時脳血流が正常範囲内である場合、Stage 2: 安静時脳血流が正常範囲の下限(IMP-ARG法では成人では34ml/100g/min以下、小児では40ml/100g/min以下とした)よりも低下し、かつ、脳循環予備能が10%以下と喪失している場合、とした(図2)<sup>5, 6)</sup>。

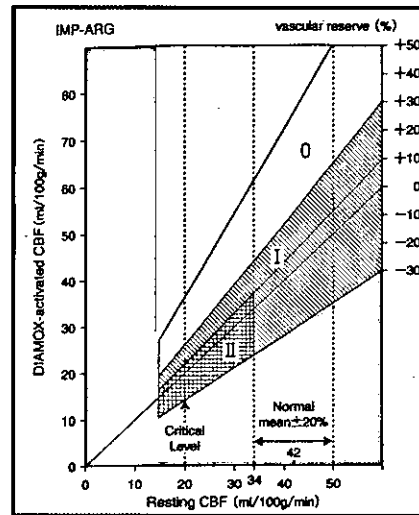


図2 血行力学的脳虚血の定量的重症度判定(成人例の場合)

### C. 研究結果

#### 1. Z-score解析(定位定性的解析法)

全脳を規定値として健常小児脳表血流データベースを健常若年成人脳表血流データベースと比較したところ、前方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血流の増加領域が認められ、後方循環においてZ-scoreが有意に変動する脳血流の低下領域が認められたが、脳血流の変動幅の示標となるZ-scoreの変動幅は全般的に低値であった。この変動は健常小

児脳表血流データベースと健常成人脳表血流データベースとの比較でも認められたが、Z-scoreの変動幅はより高値となった(図3)。更に、健常若年成人脳表血流データベースと健常成人脳表血流データベースとの比較でも同様の変動が見られ、Z-scoreの変動幅も比較的高値であった。健常小児の脳血流データベースに対して小児もやもや病群10例との間で群間比較(Z-score解析)を行った結果、小児もやもや病群では前方循環の大脳皮質に広汎で多様な脳虚血領域が捉えられた(図4)。

## 2. SEE解析(定位定量的解析法)

モヤモヤ病患者から得られた安静時およびacetazolamide負荷時脳血流量画像のSEE解析では、標準脳座標系に安静時脳表血流量の分布、Diamox負荷時脳表血流量の分布、脳循環予備能の分布、血行力学的脳虚血の重症度(Stage)の分布がpixel by pixelに表示され、いずれの指標も定位定量的に判定することが可能であった(図5)。また、血行再建術が必要となる血行力学的脳虚血Stage 2の領域が各脳葉上に定位的に捉えることが可能であった。また、主たる脳葉上における各Stageの割合については標準脳座標系のPixel数から算出することが出来るため、血行力学的脳虚血のStage分類を脳葉毎に客観的に評価することも可能であった。

## D. 考 察

3D-SSP解析の定位定量的解析法であるZ-score解析では、正常脳表血流データベースが必要となるが、これまでは痴呆症や脳血管障害の患者を対象にしているため、平均年齢60歳前後の健常成人から得られた脳表血流データベースしか用いることが出来ず、若年発症のモヤモヤ病患者を対象とする解析には適さないとされてきた。今回、年齢層別の脳血流データベースを構築し、3D-SSP解析により群間比較したところ、これまでの脳循環研究でも明らかにされてきたように、若年群ほど前方循環の脳血流が相対的に高く、後方循環の脳血流が相対的に低いことが明らかとなった。若年発症のモヤモヤ病患者の脳血流SPECTを健常成人の正常脳表血流データベース(平均年齢60歳前後)を用いて3D-SSP解析すると、前方循環における脳血流低下の過少評価と後方循環における脳血流低下の過大評価が生じることが示唆された。主として前方循環が障害されるモヤモヤ病の3D-SSPによる病期(重症度)分類では、被検者の年齢に応じた正常脳表血流データベースを用いることが必要であると考えられた。

脳血流SPECTのZ-score解析によるモヤモヤ病の病期(重症度)分類では、安静時脳表血流におけるZ-scoreの変動幅とacetazolamide負荷時脳表血流におけるZ-scoreの変動幅により重症度判定の基準を作成することが必要となる。成人のアテローム血栓性脳梗塞を対象とした研究では、脳血流SPECT

### Child 群 (n=11) vs. Adult control 群 (n=12)

11.5 ± 2.9

58.7 ± 9.2

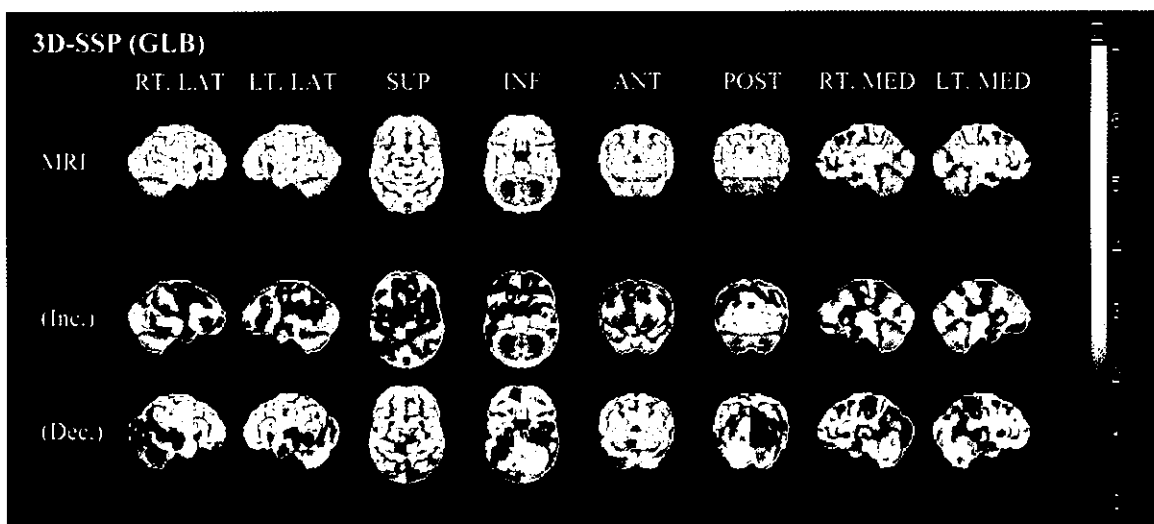


図3 健常小児脳表血流データベースと健常成人脳表血流データベースとの比較

# 小児モヤモヤ病群 (n=10) vs. Child control 群 (n=11)

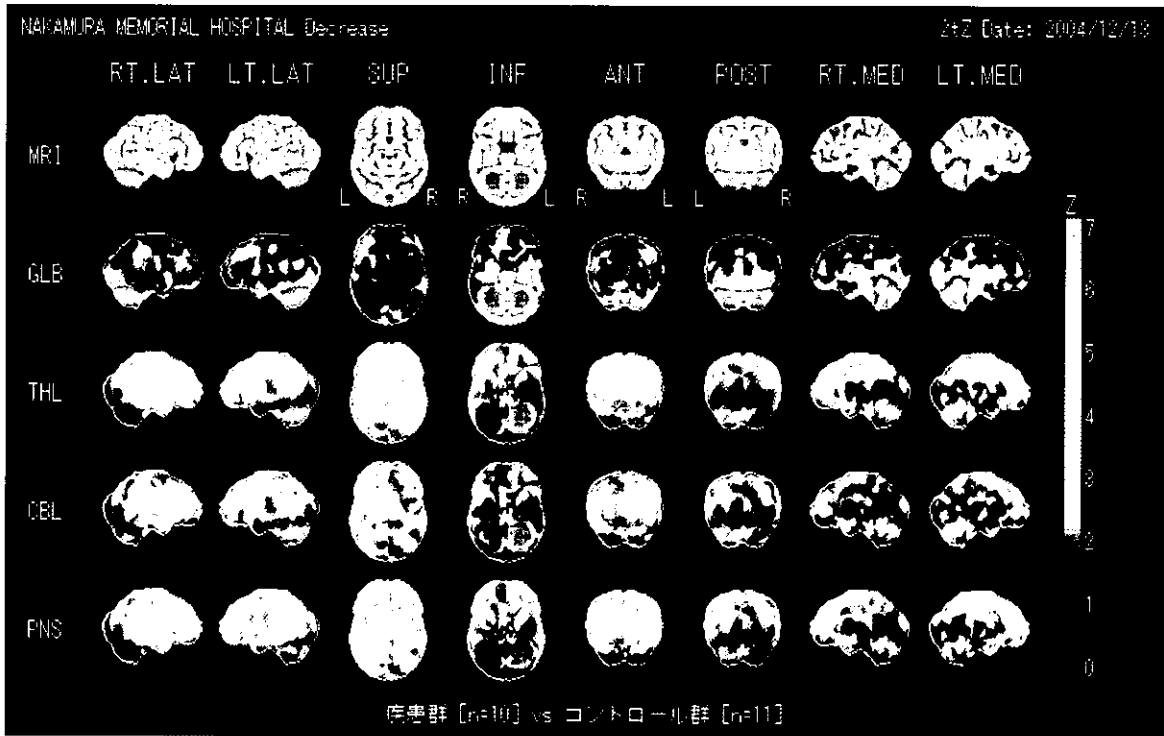


図4 健常小児脳表血流データベースと小児モヤモヤ病群10例との比較

## Case E.T. 7F Moyamoya disease (Pre-op.)

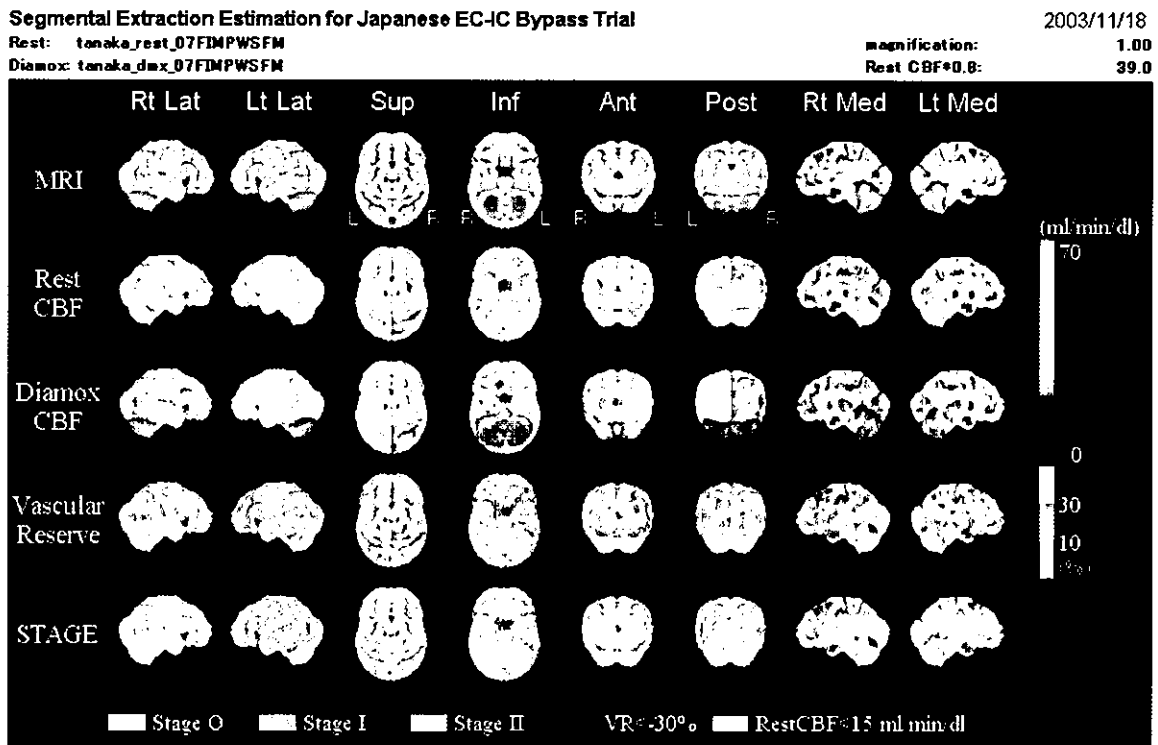


図5 モヤモヤ病症例術前の脳血流 SPECT 定量画像の SEE 解析結果

上段から、標準脳の MRI、安静時脳血流量分布像、Diamox 負荷時脳血流量分布像、脳循環予備能分布像、血行力学的脳虚血の重症度分布像が 8 方向から観察出来る。下段の血行力学的脳虚血の重症度分布像では、右中大脳動脈領域内に Stage 1 の領域、左中大脳動脈領域内に Stage 1~2 の領域が捉えられた。従来の SPECT 断層画像による判定比べ、Stage 2 の領域が客観的に表示された。

定量解析にて血行再建術の適応とされる血行力学的脳虚血 Stage 2 の領域は、安静時脳表血流の3D-SSP 解析では Z-score が有意 ( $2 <$ ) に増大する低灌流領域として捉えられ、さらに acetazolamide 負荷時脳表血流の3D-SSP 解析では同領域の Z-score が安静時の値よりも更に増大することが明らかとなっている。小児モヤモヤ病でも血行力学的脳虚血 Stage 2 の領域は同様の所見として捉えられるため、年齢層別の脳表血流データベースの構築により、Z-score 解析による血行力学的脳虚血の重症度スクリーニング判定基準（正常、軽症、重症の3段階程度）（表1）をモヤモヤ病に対しても適応することが可能と考えられる。

表1 3D-SSP (Z-score) 解析によるモヤモヤ病の病期 (重症度) 解析

	Resting CBF	DMX-activated CBF
Normal	Z (Rest) < 2	Z (DMX) < 2
Mild	Z (Rest) < 2	Z (DMX) > Z (Rest) + 2
Severe	Z (Rest) > 2	Z (DMX) > Z (Rest) + 2

一方、3D-SSP 解析の定位定量的解析法であるSEE 解析では、定量された安静時および acetazolamide 負荷時の脳血流 SPECT 画像を用いることが必要であり、Z-score 解析に比して被験者の負担が大きいが、標準脳座標系に安静時脳表血流量の分布、Diamox 負荷時脳表血流量の分布、脳循環予備能の分布、血行力学的脳虚血の重症度 (Stage) の分布が得られる点でより客観的な評価が可能となる。これまでの血行力学的脳虚血の定量的重症度評価は、任意の断層画像上に手動で設定された関心領域 (ROI) の平均脳血流量によって評価されてきたが、関心領域の恣意的設定が常に問題とされた。SEE 解析では、こうした恣意性を排除することが出来るばかりでなく、標準脳座標系を用いることによって、各脳葉だけでなく主要な脳血管支配域のテンプレートを作成することにより血行力学的脳虚血の重症度が脳血管支配域毎に定位的に分析され、より客観的な重症度判定が可能になるものと考えられた。また、Dual table ARG 法によって一回の動脈採血によって IMP-ARG 法と同等の精度の高い安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の定量画像を連続的に測定することができることから、

モヤモヤ病を対象とする SEE 解析においては特に本法の有用性が高いと考えられた。

## E. 結 論

脳血流 SPECT 検査による血行力学的脳虚血の重症度に基づくモヤモヤ病の病期 (重症度) 分類の判定方法を確立するために、脳血流 SPECT 統計画像解析の一つである 3D-SSP 解析を用いた判定方法の妥当性について検討した。3D-SSP 解析の定位定量的解析法である Z-score 解析では、年齢層別の正常脳表血流データベースを構築することにより、重症度判定スクリーニングが可能と考えられた。3D-SSP 解析の定位定量的解析法である SEE 解析では、Dual table ARG 法によって被験者の負担を減じ、主要な脳血管支配域のテンプレートを作成することにより血行力学的脳虚血の重症度が脳血管支配域毎に定位的に分析され、より客観的な重症度判定が可能になるものと考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中川原譲二：脳血行再建術における血行力学的脳虚血の定量的重症度評価. 脳卒中の外科30：7-14 2002
- 2) 中川原譲二：SPECT による新しい脳機能画像解析法. 脳と神経54：959-966 2002
- 3) 中川原譲二、斎藤寛浩、大里俊明、上山憲司、武田利兵衛、中村博彦：小児モヤモヤ病の脳血流 SPECT による病期 (重症度) 分類. 脳卒中34：491-495, 2003
- 4) Saitou N, Nakagawara J, Nakamura H, Teramoto A: Assessment of cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study. Annals of Nucl Med18, 323-331, 2004
- 5) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, Kumita S, Cho K, Nakajo H, Toba M, Kumazaki T: Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: Objective evaluation using

SEE analysis and 3D-SSP display. Ann Nucl Med 18 : 13-21, 2004

## 2. 学会発表

- 1) 中川原譲二、ほか：小児モヤモヤ病の脳血流 SPECT による病期分類. 第27回日本脳卒中学会総会. 仙台. 2002.4.25
- 2) 中川原譲二、ほか：脳血流 SPECT の3D-SSP による血行力学的脳虚血の重症度スクリーニング. 第42回日本核医学会総会. 神戸. 2002.11.4
- 3) 中川原譲二、ほか：脳血流 SPECT の3D-SSP 解析に基づく血行力学的脳虚血の重症度スクリーニング. 第12回日本脳循環代謝学会. さいたま. 2002.11.14
- 4) 竹之下 拓、中川原譲二、ほか：脳血流 SPECT の3D-SSP 解析による血行力学的脳虚血の重症度スクリーニング. 第28回日本脳卒中学会総会. 2003.3.14
- 5) 中川原譲二、ほか：脳血流 SPECT による EC-IC バイパス術の適応判定に関する新たな画像解析法の検討. 第62回日本脳神経外科学会総会. 仙台. 2003.10.1
- 6) 中川原譲二、ほか：3D-SSP 解析法のための若年健常者脳表血流データベースの構築. 第43回日本核医学会総会. 東京. 2003.10.27
- 7) 中川原譲二：脳血流 SPECT 画像解析の進歩とモヤモヤ病の重症度評価. モヤモヤ病シンポジウム. 仙台. 2003.11.28
- 8) 黒川 徹、中川原譲二、ほか：脳血流 SPECT による血行力学的脳虚血の重症度評価に関する新たな画像解析法の検討. 第29回日本脳卒中学会総会. 名古屋. 2004.3.18
- 9) 中川原譲二：脳血流 SPECT による血行力学的脳虚血の重症度分類の精度改善と標準化. 第28回日本脳神経 CI 学会. 愛知. 2004.4.1
- 10) Nakagawara J, et al: New CBF-SPECT imagings on severity of hemodynamic cerebral ischemia. 第5回世界脳卒中学会. パンクーパー. 2004.6.23

- 11) 中川原譲二、ほか：脳血流 SPECT による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の標準化について. 第63回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 2004.10.6

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 参考文献

- 1) Saitou N, Nakagawara J, Nakamura H, Teramoto A : Assessment of cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study. Annals of Nucl Med18, 323-331, 2004
- 2) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al : A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36 : 1238-1248, 1995
- 3) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, Kumita S, Cho K, Nakajo H, Toba M, Kumazaki T : Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study : Objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. Ann Nucl Med 18 : 13-21, 2004
- 4) Iida H, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med 35 : 2019-2030, 1994
- 5) 中川原譲二：SPECT と PET. 脳卒中学 The Frontiers of Strokeology, 山口武典ら編, 医学書院, 東京, 1998, pp. 139-154.
- 6) 中川原譲二：脳血行再建術における血行力学的脳虚血の定量的重症度評価. 脳卒中の外科30 : 7-14, 2002

## ABSTRACT

### **Stereotactic semiquantitative and quantitative imagings using statistical image analysis of CBF SPECT**

Jyoji Nakagawara

Department of Neurosurgery, Nakamura memorial Hospital

Assessment of severity of hemodynamic cerebral ischemia using CBF-SPECT might be useful for the stratification of the progress in patients with moyamoya disease. However, standardization of quantified stratification of hemodynamic cerebral ischemia using CBF-SPECT imaging has not been established yet. Using statistical image analysis of CBF-SPECT such as 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) technique, sets of CBF data in cerebral cortex were projected toward to the standardized brain surface images and severity of hemodynamic cerebral ischemia was stratified semiquantitatively and quantitatively pixel-by-pixel.

Z-score analysis using 3D-SSP could be a stereotactic semiquantitative method for the stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease. However, there was not any normal CBF database from children and young adults. For this reason, normal CBF database from children and young adults volunteer were constructed under the code of ethics of Nakamura Memorial Hospital (2002. 8. 7). I-123 IMP-CBF SPECT was performed in 11 children volunteer (average age : 11.5+/-2.9) and 12 young adults volunteer (average age : 20.7+/-2.6) after the conformation of informed consent from their parents or themselves. In Z-score analysis of child moyamoya disease, change of Z-score (hypoperfusion) in the anterior circulation was markedly observed using normal CBF database from children volunteer or young adults volunteer, however, change of Z-score (hypoperfusion) in the anterior circulation was underestimated using normal CBF database from adults database (average age : 58.7+/-9.2). 3D-SSP analyses using normal CBF database from children volunteer could be improved the accuracy of a non-invasive stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease.

Segmental extraction estimation (SEE) analysis using 3D-SSP techniques could be a stereotactic quantitative method for the stratification of cerebral hemodynamics in child moyamoya disease. In SEE analysis, resting CBF, acetazolamide-activated CBF, vascular reserve (VR), and the stage of hemodynamic cerebral ischemia were unfolded pixel-by-pixel on the standardized brain surface images. Using minimal invasive procedures without deterioration of measurement accuracy, Dual table ARG method was also developed to provide same-day quantification of both resting CBF and acetazolamide-activated CBF using split dose of CBF tracer (IMP) and common arterial input function by one arterial blood sampling. SEE analysis could realize stereotactic estimation of the stage of hemodynamic cerebral ischemia in the standardized brain surface without arbitrary ROI selections. In SEE analysis of moyamoya disease, territories of Stage2 hemodynamic cerebral ischemia in which the EC-IC Bypass was beneficial for stroke prevention were displayed in 3D-SSP views.

These newly developed CBF-SPECT analyses could improve the accuracy of severity of

hemodynamic cerebral ischemia and contribute to establish the standardization of the stratification of hemodynamics in moyamoya disease using CBF-SPECT.

**Key words :** hemodynamic cerebral ischemia, moyamoya disease, CBF-SPECT, 3D-SSP



# もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

宮本 享、高橋 淳

## A. 研究目的

出血発症もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

多施設間共同臨床試験として登録5年・追跡5年の prospective randomized trial を行う。[倫理面への配慮] 参加各施設の医の倫理委員会の審議と登録前の informed consent を必須とする。

頭蓋内出血発作を1年以内に認めたモヤモヤ病確定診断例で、ADLが modified Rankin disability scale 0～2のものを対象とし、事務局による登録条件のチェックの後、保存的治療を行う「非手術群」と STA-MCA anastomosis を行う「手術群」への randomization を行う。登録時、登録6ヵ月後、1年後、その後1年毎に規定の諸検査（脳循環測定を含む）を行いながら臨床経過を観察する。「再出血発作」、「ADLを悪化させる虚血発作」、「その他の死亡ならびに重篤なADL悪化」、「内科医の判断による手術への移行（虚血発作頻発等）」が研究の end point である。目標症例数は160例（手術群、非手術群各80例）であり、これに満たない場合は必要に応じて研究期間を延長する。

## C. 研究結果

平成13年1月より11の症例登録施設により症例登録を開始し、本研究の呼称として Japan Adult Moyamoya (JAM) trial を採択した。登録施設数はその後増加し平成17年1月1日現在23施設となった。これまで合計54症例（非手術群21例、手術群33例）の登録が行われ、非手術群3例、手術群2例、が再出血発作を来し end point となった。観察期間を加味して算出された再出血率は非手術群7.4%/年、手術群3.5%/年である。非手術群3例はいずれも初回出血と同部位からの再出血であり、手術群2例では初回出血と異なる部位からの再出血と考

国立循環器病センター脳神経外科

Key Words：もやもや病、多施設間共同臨床試験

えられた。

また、平成14年度からは副次研究である JAM (supplement) および non-randomized data base の登録が開始された。JAM trial は modified Rankin disability scale 0-2の日常生活が自立した軽症例を対象としているが、JAM trial から exclusion された成人出血発症もやもや病を重症度に関わらず follow up することも必要と考えられたためである。さらに平成16年度には片側性モヤモヤ病出血発症例を対象とした non-randomized data base への登録も開始されることとなり、プロトコルの策定が行われ今後登録開始予定となっている。

### (1) JAM (supplement)

JAM (supplement) はより重篤な出血発症例において再出血予防に関する bypass の効果を解明するための、補完的な別立ての prospective randomized controlled trial である。study design は JAM trial とほぼ同一であるが、対象は modified Rankin disability scale 3のみを対象として同様に randomization を行い、再出血発作とそれによる morbidity/ mortality だけを end point とする研究である。

なお、統計学的な解析にあたっては JAM trial および JAM (supplement) を独立して個別に検討するが、再出血率については両者を加えて解析することとした。

JAM (supplement) は各施設医の倫理委員会での承認が得られた施設から登録可能となり、平成17年1月1日現在3症例が登録されている。

### (2) non-randomized data base

modified Rankin disability scale 4ないし5は本人の意思確認が難しく randomized trial の実施には問題があり、また exclusion を含めて JAM trial の preallocation bias を少しでも少なくするために、本 data base を作り informed consent を得て登録後、神経症状、再発作などについての年次報告を行うこととした。平成17年1月1日現在21症例が登録されている。

(3) Unilateral moyamoya non-randomized data base

片側性モヤモヤ病においても出血発症例があり上記の non-randomized data base に準じて臨床経過を観察する。

[平成14～16年度の変更事項]

平成16年1月1日付で研究事務局が京都大学大学院医学研究科脳神経外科より国立循環器病センター脳神経外科に移転された。

[研究参加施設]

平成17年1月現在の研究参加施設は以下の23施設である。

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、名古屋第二赤十字病院、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、徳島大学医学部付属病院、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

D. 考 察

もやもや病は日本で多く報告されてきたが、出血発症例に対するバイパス手術の再出血予防効果を科学的に立証した研究は国際的にもなく、本研究によりその治療指針を明らかにすることは学術的に有意義であると共に社会的責務である。

これまでの登録数は当初の試算（年間30人）を下回っているものの、症例登録は順調に進行しており、安全監視委員会からも研究続行に支障をきたす問題点は指摘されていない。現在までに5例の再出血発作が確認され、観察期間を加味した年間出血率は前述の如く非手術群のほうが手術群よりも高い傾向にある。今後統計学的有意差が証明されるか否かが注目される。

今後は地域ごとの症例集約促進を目的に、各種学会における本研究の紹介やA項C項施設長宛に協力依頼書の送付を繰り返し行っていくとともに、症例登録施設を適宜追加する。また同時に前述の3つの

副次的研究についても出来るだけ多くの登録を呼びかけ、成人出血発症型もやもや病に対する悉皆性の高い情報蓄積を目指す。

E. 結 論

平成17年1月現在、JAM trialに54症例、JAM (supplement) に3症例、non-randomized data base に21例が登録され、研究は順調に進行している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

宮本 享

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：223-27, 2002

宮本享、菊田健一郎

脳血管障害 もやもや病

Clical Neuroscience 20：336-339, 2002

宮本享：出血発症成人もやもや病に関する Japan Adult Moyamoya (JAM) trial

脳卒中 24(4)：480-484 2003

宮本享、高木康志：もやもや病

小児内科 35増刊号：692-699, 2003

宮本享、高木康志：もやもや病 改訂第2版脳神経外科周術期管理のすべて MEDICAL VIEW 56-68, 2003

The Japan Adult Moyamoya Trial Group

Study Design for a Prospective Randomized Trial of Extracranial-Intracranial Bypass Surgery for Adults with Moyamoya Disease and Hemorrhagic Onset

Neurologia medico-chirurgica 44, No4：218-219, 2004

2. 学会発表

宮本 享：成人発症もやもや病の治療と問題点、第23回日本脳神経外科コンgres (大阪), 2003

宮本 享：もやもや病. 難病患者医療相談講演会  
(京都), 2003

宮本 享：もやもや病の外科治療  
第7回岐阜 Vascular 研究会 (岐阜), 2003

JAM Trial Group

Japan Adult Moyamoya Trial in 2003  
The 22nd Meeting of The Mt. Fuji Workshop  
on CVD, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## ABSTRACT

### **Study on the management of adult moyamoya disease with hemorrhagic onset**

Susumu Miyamoto, Jun C. Takahashi

Department of Neurosurgery, National Cardiovascular Center

The preventive effect of bypass surgery against recurrent bleedings has not been statistically evaluated. To establish the treatment guidelines for moyamoya disease with hemorrhagic onset, 23 Japanese centers have combined to evaluate the benefit 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, and 54 patients have been already enrolled in this study. Five patients (medical group : 3, surgical group : 2) have experienced re-bleeding attacks until December, 2004.

To clarify the clinical features and to evaluate the benefit of surgery in the patients who suffer severer deficits (Modified Rankin's scale III) due to hemorrhage, another randomized controlled trial (JAM supplement) was initiated in July, 2002. Three patients have been enrolled in this study.

To eliminate preallocation bias as much as possible, non-randomized data base was established. Twenty-one patients have been registered.

## 出血型成人モヤモヤ病の臨床・放射線学的検討

片野広之<sup>1</sup>、川村康博<sup>1</sup>、春日洋一郎<sup>2</sup>、杉野文彦<sup>3</sup>、福島庸行<sup>4</sup>、山田和雄<sup>1</sup>

### A. 緒言

一般にモヤモヤ病では脳出血で発症する症例は成人に多く、小児10%に対し成人では60%を占めるが、脳虚血で発症する症例との臨床的あるいは放射線学的な差異については未だ明らかではない点が多い。我々は、脳血管撮影所見を中心に、病態から推測される次の4点を主眼において出血型と虚血型モヤモヤ病の違いについて検討した。1) basal moyamoya の存在あるいは増生が出血と関連するか 2) vault あるいは ethmoid moyamoya によって basal moyamoya, 基底核、脳室周囲の血管にかかる負荷の軽減により出血が少なくなるか 3) 逆に、発達した太い前脈絡叢動脈、後交通動脈は脳室周囲の血管への負荷増大により出血を助長するのか 4) 両半球間の病期の差異によって、片側への負荷が増して出血が惹起されやすくなるかどうか、である。

また、出血型モヤモヤ病では、少なからぬ症例が再出血を経験し重篤となる傾向がある。我々はこれらの出血発症成人モヤモヤ病のうち再出血を呈した症例について、その臨床的、放射線学的特徴を調べ過去の報告とあわせて検討した。

最後に、モヤモヤ病の診断は現在、DSA と MRA によってなされており、3D-CTA は初期の頃に描出が試みられた<sup>3)</sup>があまり用いられていない。しかし、マルチスライスとなり、検出器の数が増えて画像も改善されてきている。我々は、高性能 MDCT を用いて出血型および虚血型モヤモヤ病と EC-IC バイパス (STA-MCA 吻合術) に関する描出を試みた。

### B. 症例及び方法

名古屋市立大学脳神経外科およびその関連施設に

1. 名古屋市立大学大学院医学研究科  
神経機能回復学 (脳神経外科)
2. 名鉄病院 脳神経外科
3. 蒲郡市民病院 脳神経外科
4. 臨港病院 脳神経外科

において治療を受けたモヤモヤ病患者について診療録、脳血管撮影、CT、MRI などを retrospective に検討した。各モヤモヤ血管は描出の程度により一、+、++ の3段階に、前脈絡叢動脈と後交通動脈は一、±、+、++ の4段階に評価分類した。

また、とくに出血で発症した成人例15例について、再出血に関し、診療録、脳血管撮影、CT、MRI などを retrospective に検討した。

出血型および虚血型モヤモヤ病患者および STA-MCA 吻合術を施行した患者について、術前、術後の MDCT を撮像し、3D Workstation で VR 像、MIP 像に画像再構成し DSA、MRA 像と比較、検討した。

### C. 結果

#### 1) 臨床像および脳血管撮影

発症は、出血型では3/4が脳室内出血で、他に基底核周囲の脳内出血、くも膜下出血がみられた。虚血型では3/4が一過性脳虚血発作で、他は失神発作と脳梗塞発症であった。出血側は左側、虚血側は右側に多かった。

脳血管撮影上で+以上に描出された basal moyamoya と vault moyamoya は、出血型、虚血型で明らかな差異は認められなかった。虚血型の対側が少ないのは第1期の症例が2例含まれているためと思われた。ethmoid moyamoya は虚血型よりも出血型で少ない傾向があった。Microaneurysm は出血型で2例認めただのみであった (図1)。発達した太い前脈絡叢動脈は、出血例に多い傾向があったが、反対側や虚血型でも認められた。後交通動脈は出血型で+以上の太いものが多い傾向があったがやはり反対側、虚血型にも認められた。

病期分類では出血型は basal moyamoya の増生する第3期ではなく、むしろ細く縮小消退する第4期、第5期に多い傾向が見られた。両半球間の病期の差異は、出血型もその差の大きいものよりも、むしろ差がないか1のものが多かった。

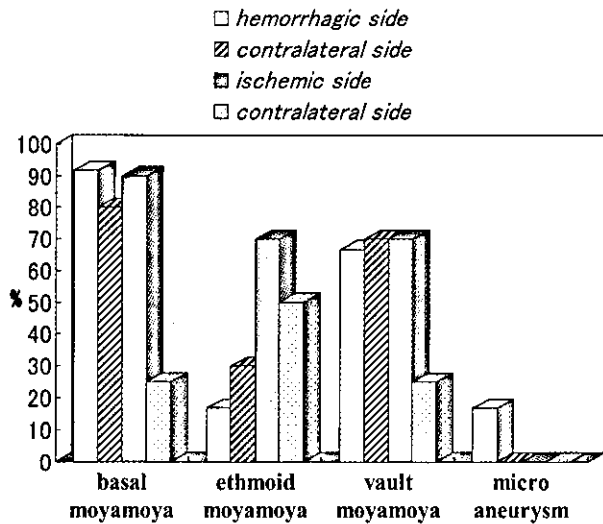


図1 moyamoya vessels

### 2) 再出血

成人出血発症例15例中、6例(40%)が再出血を来した。追跡期間は4~13年(平均7.7年)で、うち1例は3回出血していた。6例中5例は女性であった。初回出血は28~66歳(平均46.7歳)、再出血は41~70歳(平均55.0歳)で再出血までの期間は虚血発作を挟んで30年後に出血した1例を除くと4~7年(平均5.5年)であった。初回出血後、3例にmulti-burr hole surgeryが施行されていた。再出血時の出血は脳内+脳室内出血が多かった(66.7%)。病期は初回出血時に3例(50.0%)、再出血時では5例(83.3%)が第5期以降であった。これに対し、再出血を来さなかった出血例では9例中7例(77.8%)が3、4期で、虚血例では成人発症の8例(10半球)中7例(9半球)(90.0%)が3、4期であった(図2)。

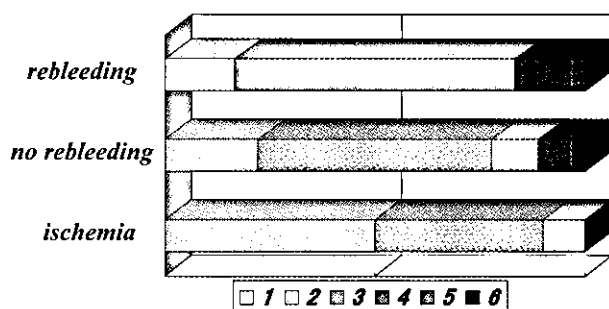


図2 Stage of moyamoya disease

### 3) MDCTによるモヤモヤ病の描出

53才女性、虚血発症例、病期分類第3、4期でDSAにて①内頸動脈終末部狭窄、②中大脳動脈狭窄・閉塞、③基底核部モヤモヤ血管など典型的な所

見がみられた。MRAでは①、②は明瞭に観察され③はある程度描出されていた。3D-CTA VR像ではルーチンの撮影像で静脈も共に描出されており①、②は観察可能ながら③は判別は困難であった。MIP像ではよりDSAに近い像が得られ、モヤモヤ血管も描出可能であった(図3)。さらに、MIP像をslabの動画として観察することによりより理解しやすい画像が得られた。

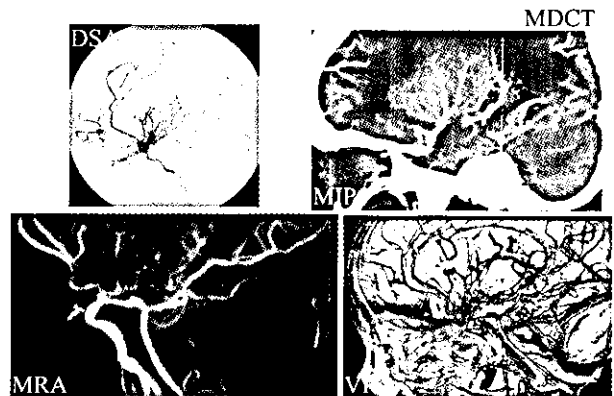


図3 Stage 3

47才女性、出血発症、病期分類4、5期でも上記と同様な所見の他、④leptomeningeal anastomosisもVR像、MIP像で確認可能で、また併存病変としてのAcoAおよびbasilar top aneurysmsの描出は優れていた。

51才男性、出血発症、両側第6期で、⑤後方循環からの前方へのsupply、⑥外頸系を主とするsupplyはMRAでは⑤が観察され、3D-CTA VR像では全体が描出され⑤、⑥は捉えにくく、やはり動画のslab MIPで後方からの循環が確認し得た。

37才女性、脳ドックMRAで①、②と一部③がみられ、片側モヤモヤ病が疑われた。3D-CTAではVR像、MIP像ともに①、②、③いずれも描出良好であった。

浅側頭動脈(STA)の走行はVR像で明瞭に描出され、骨構造との関係が術前にDSAより把握しやすいと思われた。また、骨を透過させることにより中大脳動脈のrecipientの候補をSTAとの関係から術前に類推することが可能な場合があった。術後の吻合部は、VR像で骨内面からの観察や骨透過像で閾値の調節などやや工夫が必要であった。また、MIP像のステレオ画像での立体視でも吻合部が把握しやすい。

## D. 考 察

### 1) 臨床像および脳血管撮影

出血型モヤモヤ病における出血は、血行力学的ストレスによる脳内とくに大脳基底核部、脳室周囲深部白質のモヤモヤ血管あるいは microaneurysm の破綻が原因であろうと考えられている。従って basal moyamoya あるいは基底核、脳室周囲の血管への血行力学的負荷が強まるような状況が作られれば、脳内出血あるいは脳室内出血を来す可能性が高くなると予想される。

しかし、まず直接の出血部位と関連する basal moyamoya 自体の発達は、出血型、虚血型で有意な差はなく、むしろ病期による分析では消退しかかった第4-5期に出血型は多い傾向が見られた。これは、増生の程度より消退期のモヤモヤ血管の狭細度、脆弱度に出血惹起の可能性を示唆するものと思われる。次に、ethmoid moyamoya あるいは vault moyamoya といった leptomeningeal、transdural anastomosis の発達は外頸動脈系とくに脳辺縁部への血流増加により、中心部の基底核、脳室周囲への負荷が減弱することにより出血が回避される可能性が考えられ、ethmoid moyamoya は虚血型にやや多い傾向があったが、vault moyamoya は差がなかった。また、基底核、脳室周囲の血流を供給する前脈絡叢動脈、後交通動脈の発達により血行力学的負荷が強まり出血に傾くと考えられ、確かに出血例で太い両動脈が確認されることが多かったが、出血と反対側や、虚血型でも発達した両動脈が認められることもあった。より多くの症例の検討でも明らかな有意差をもって両動脈の拡張・分枝が出血側に多かったとの報告がある<sup>4)</sup>。最後に、半球間で病期が大きく異なり、一方の頸動脈狭窄度が強く反対側への血行力学的負荷が相対的に強まることにより出血が助長される可能性が考えられたが、実際には出血型でも両半球間の差が少ないものが多く、逆に両半球間の差が大きいものに出血が多い傾向もなかった。これは、先に述べたように出血が実は第4-5期と遅めに多いため、病期の差が大きいものの反対側病期は頸動脈血流が比較的良好的な早期であることと、もともと全身性疾患のため、左右差は生じにくく病期差の少ないものが多いことが原因と考えられた。

### 2) 再出血

今回の結果では、成人出血型モヤモヤ病の40%が初回出血の平均5.5年後（平均46.7歳）に再出血を来した。これらの再出血は第5-6期の病期の進んだ段階で見られることが多く、従って年齢では50歳前後に多いものと推測された。

諸家の報告では、再出血率は8.0~61.1%（平均24.9%）とばらつきがあるが、61.1%を除くと25-35%あたりが多かった。年齢は初回出血は30-40台で、再出血は45~55歳代に多く、我々の症例もこれに一致している。36歳以上の年齢が再出血の危険因子とするものもあった。治療については、STA-MCA 吻合術後には再出血がなかったとするものと、再出血が見られたとするものがあった。過去の報告では病期に言及したものはほとんどないが、3-4期であったとするものが2論文でみられた<sup>1, 2)</sup>。我々のように病期が進んだ症例の場合、適当な recipient がなく間接血行再建術となる可能性が高いが、multi-burr hole surgery の3例は再出血し出血抑止効果はなかった。再出血までは4.8~8.3年とやはり数年を要するものが多かったが、中には6ヵ月未満あるいは2ヵ月未満で再出血を来したとするものも見られた。とくに、2ヵ月未満のものは再出血部位が同じことが多いという。今回の検討では、再出血は前述のように進んだ病期で多く見られたが、再出血の原因としては、退縮・狭細化した血管の脆弱性のためと言うよりも、平均5.5年を要する再出血までの期間を考えると、いわゆる microaneurysm の成長と破裂に起因するのではないかと考えられた。現在の MRA の解像度では、日常の外来における MRA での follow up に於いてこれらの microaneurysm の検出は困難であり、とくに初回出血時に advanced stage を呈したものは、再出血の可能性の高まりつつある3~4年後あたりに脳血管撮影による確認が推奨されうると考えられた。

### 3) MDCT によるモヤモヤ病の描出

3D-CTA によるモヤモヤ病の診断について、過去の single slice の時代の報告の VR 像をみると、明瞭な描出が成されているとは言い難く、何か異常（IC 狭窄、閉塞、モヤモヤ血管など）や側副血行（leptomeningeal anastomosis）があるらしいことはわかって、それにより明確な診断を下すのはやや困難と思われるレベルであった<sup>3)</sup>。

本研究において、16列 MDCT による評価では、IC や MCA の狭窄、閉塞、モヤモヤ血管、側副血行、付随する他病変の描出はほぼ良好であった。VR 像の画像も向上し、ある程度、描出診断が可能であったが、特に MIP 像、動画の活用でモヤモヤ血管や側副血行の描出力は向上した。総合的には MRA と同程度には診断可能と思われたが、X 線被爆や造影剤の demerit がある割に、DSA ほどの細かな血管の描出力は未だないと言わざるを得ない。ただ、STA の走行は明瞭に描出され骨構造などと同時に把握可能で有用であった。EC-IC バイパスについての描出は Tsuchiya らの主に IC, MCA 閉塞例に対する 4 列 MDCT による評価の報告があり、VR 像、MIP 像での吻合部描出の可能性が指摘されているが、モヤモヤ病におけるより狭細化した血管の吻合描出の呈示はない。今回の16列 MDCT での評価をふまえても、recipient の候補の選択や術後の吻合の状態の評価については今後の工夫、検討が必要と考えられた。

## E. 結 論

1) basal moyamoya の増生の程度は、必ずしも出血の発症と平行せず、むしろ細く消退しかかった時期に多い傾向が見られた。ethmoid や vault moyamoya の発達は basal moyamoya や基底核、脳室周囲の負荷が軽減されている可能性はあると思われたが、やはり必ずしも出血が回避されて少ないともいえなかった。発達した太い前脈絡叢動脈、後交通動脈は出血例によく見られる傾向があったが、例外もあった。両半球間の病期の差異は、出血の発症には関係がなかった。

2) 再出血は第 5 - 6 期の病期の進んだ段階で見られることが多く、従って年齢では文献上の如く 50 歳前後に多いものと推測された。再出血の原因として平均 5.5 年を要する再出血までの期間を考えると、いわゆる microaneurysm の成長と破裂に起因するのではないかと考えられた。

3) マルチスライス CT により、出血・虚血型モヤモヤ病における狭窄、閉塞、モヤモヤ血管、側副血行、付随する他病変の描出はほぼ良好であった。STA の走行は明瞭に描出され有用であるが、recipient の候補の選択、術後の吻合の状態の評価は今後のさらなる工夫、検討が必要と思われた。総合的には MRA と同程度には診断可能と思われた

が、X 線被爆や造影剤を使う demerit がある一方、DSA ほどの描出力は未だない。しかし、MDCT の進歩に伴い画像は改善しており、とくに MIP 像、動画の活用で診断能は向上すると思われた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 論文発表

山田和雄. モヤモヤ病への分子生物学的アプローチ. 生塩之敬編. 脳神経外科医に必要な分子生物学. pp113-116 三輪書店 東京 2002

片野広之、梅村 淳、相原徳孝、間瀬光人、金井秀樹、山田和雄. モヤモヤ病に対する外科的治療. Modern Physician 23 : 1645-1650、2003

## H. 研究発表

片野広之、加藤康二郎、相原徳孝、竹内洋太郎、丹羽裕史、間瀬光人、金井秀樹、山田和雄. 成人モヤモヤ病の画像所見. 出血型と虚血型の比較. モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) に関する調査研究班研究発表会総会 平成14年12月4日 東京

片野広之、竹内洋太郎、川村康博、杉野文彦、春日洋一郎、山田和雄. モヤモヤ病再発作例 (再出血) の検討. モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) 研究シンポジウム 平成15年11月28日 仙台

片野広之、山田和雄. マルチスライス CT によるモヤモヤ病・EC-IC バイパスの評価の試み モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) に関する調査研究班研究発表会 平成16年12月16日 東京

## I. 知的所有権の出願・登録状況

なし

## 文 献

- 1) Kawaguchi S, Sakaki T, Kakizaki T, Kamada K, Shimomura T, Iwanaga H. Clinical features of the haemorrhage type moyamoya disease based on 31 cases. Acta Neurochir (Wien) 138 : 1200-1210, 1996
- 2) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S,

- Yamaura A. Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg* 93 : 976-980, 2000
- 3) Tsuchiya K, Makita K, Furui S. Moyamoya disease : diagnosis with three-dimensional CT angiography. *Neuroradiology* 36 : 432-434, 1994
- 4) 森岡基浩、濱田潤一郎、甲斐 豊、生塩之敬.

出血発症型モヤモヤ病患者の臨床的、放射線学的特徴. 吉本高志編. 厚生科学研究研究費補助金 特定疾患対策研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症の病院・病態に関する研究 平成13年度総括・分担研究報告書 pp33-37, 2002.

## ABSTRACT

### **Clinico-radiological evaluation of hemorrhagic adult type moyamoya disease**

Katano H<sup>1</sup>, Kawamura Y<sup>1</sup>, Kasuga Y<sup>2</sup>, Sugino F<sup>3</sup>, Fukushima T<sup>4</sup>, Yamada K<sup>1</sup>

1. Department of Neurosurgery and Restorative Neuroscience, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
2. Department of Neurosurgery, Meitetsu Hospital
3. Department of Neurosurgery, Gamagori Municipal Hospital
4. Department of Neurosurgery, Rinko Hospital

We retrospectively investigated patients with Moyamoya disease with hemorrhagic and ischemic onsets and compare them clinically and angiographically to elucidate differences that may lead to the pathogenesis. The existence of rich basal moyamoya did not always lead to hemorrhage, while abundant ethmoid and vault moyamoya did not necessarily tolerate it. The existence of a relatively bold anterior choroidal artery or a posterior communicating artery might have a tendency to elicit hemorrhage rather than ischemia, but there are exceptions. The difference of stages between cerebral hemispheres meant little in considering onset of Moyamoya disease : hemorrhage or ischemia. However, the small sample size of the present cases may prevent the detection of these differences and further studies with large series are expected.

Not a few cases of the hemorrhagic type experience rebleeding and tend to be more disabled or dead. We retrospectively investigate rebleeding cases of hemorrhagic type in adult moyamoya disease and evaluate clinical and radiographical features as well as review of previous reports. Among all 35 moyamoya disease patients, 15 patients with adult hemorrhagic type were found and six of them rebled (40%). Rebleeding cases often showed intracerebral with intraventricular hemorrhage. Initial rebleeding occurred at the average of 46.7 years and rebleeding at 55.0 years. Five of six patients (83.3%) were included in advanced 5 or 6 angiographic stage. A previous report has pointed out that ages over 36 is a risk factor for rebleeding in hemorrhagic moyamoya disease. In our study, patients experienced rebleeding were apt to be in advanced disease stages. The fact may affect the dominance in ages around 50s. The interval initial bleeding and rebleeding



took 5.5 years in average. This may suggest that rebleeding is ascribed to the growth and rupture of microaneurysm rather than the vulnerability of vessels.

Diagnosis for moyamoya disease is now mainly done with DSA and MR angiography. Three-dimensional CT angiography has not been used with problems such as poor images, X-ray exposure and usage of contrast media. In this study, we tried to depict Moyamoya diseases and EC-IC bypasses with recently developed multidetector CT made images improved. With patients in Stage 3 to 5, stenosis at IC terminal, stenosis and occlusion of MCA and leptomeningeal anastomosis were observed with VR images. Basal moyamoya vessels were well-depicted with MIP images, especially in movie of slab images. With patients in Stage 6, blood supply from posterior circulation and external carotid artery were recognized with only slab MIP movies. Though the course of STA was clearly demonstrated and comprehensive with surrounding bony structures, evaluation of STA-MCA anastomosis sites and choice for recipients with 3D-CTA need contrivance.

# もやもや病患者の免疫学的検討と出血症例の治療成績

宇野昌明、小川浩一、永廣信治

## A. 研究目的

1) もやもや病患者における自己免疫との関連性を調べるために、患者血清中の抗内皮細胞抗体について検討したので報告する。

2) 当科で経験した出血発症のもやもや病について retrospective に検討し、その発症年齢、治療方法、予後を中心に分析したので報告する。

## B. 研究方法

1) もやもや病の病因として以前から自己免疫との関連が示唆されている。今回我々はもやもや病患者32人についてヒト臍体静脈内皮細胞 (HUVEC) に TNF- $\alpha$  で apoptosis 刺激を加えた場合と無刺激の場合の患者血清中の抗内皮細胞抗体の有無を健常者 (n=32) と比較して検討した。

2) 対象は徳島大学脳神経外科で1976年1月から2004年11月までに経験した出血発症もやもや病24例 (男性2例、女性22例)、25病変側である。その内訳は typical moyamoya が15症例 (16病変側)、

atypical moyamoya (片側もやもや病) 5例、類もやもや4例であった。

## C. 研究結果

1) ヒト臍体静脈内皮細胞 (HUVEC) に TNF- $\alpha$  で apoptosis 刺激を加えた場合と無刺激の場合の患者血清中の抗内皮細胞抗体の有無を検討したが、その結果、無刺激の HUVEC に対しては高い抗体価を示さなかったが (図 1 A)、Apoptotic HUVEC に対しては健常者と比較して高い抗体価を示した (図 1 B)。またこの対応抗原は apoptosis に伴って分断化された  $\alpha$ -fodrin である可能性が示唆された。

2) 発症時の年齢と当科受診時の年齢を各病型別に検討した。Typical moyamoya の発症時の平均年齢は31.6歳であったが受診時の平均年齢は40.1歳であった。初回発作のために当科に受診した症例はわずか7例 (46.7%) であった。Atypical moyamoya はすべての症例が初回発作のために受診し、その平均年齢は50.8歳であった。類 moyamoya は初回発作のために受診した症例は3

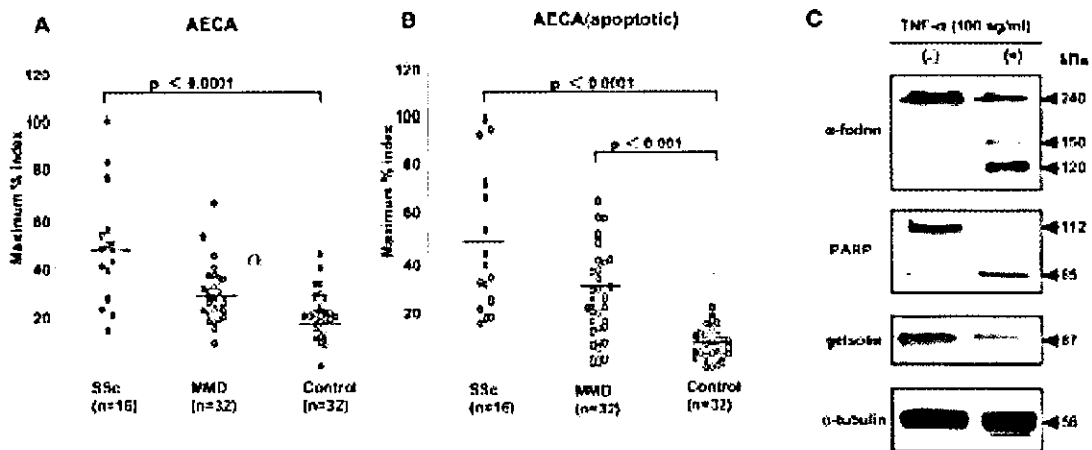


Figure 1. A, IgG AECA level was significantly higher in sera of SSc patients than control subjects ( $P < 0.0001$ , Mann-Whitney U test). B, A high proportion of SSc and MMD patients were positive for IgG AECA using apoptotic HUVECs compared with control subjects ( $P < 0.0001$  and  $P < 0.001$ , respectively, Mann-Whitney U test). C, Proteolysis of  $\alpha$ -fodrin to 150- and 120-kDa breakdown products was detected in TNF- $\alpha$  (100 ng/mL)-stimulated HUVECs. Treatment with TNF- $\alpha$  (100 ng/mL) affected breakdown of PARP (85 kDa) and gelsolin (cleavage product not detected).

図1 Anti- $\alpha$ -Fodrin Autoantibodies in Moyamoya Disease

症例であり、初回発作時の平均年齢は33.3歳、受診時の平均年齢は37.3歳であった。発症時の年齢分布と受診時の年齢分布を図2に示す。

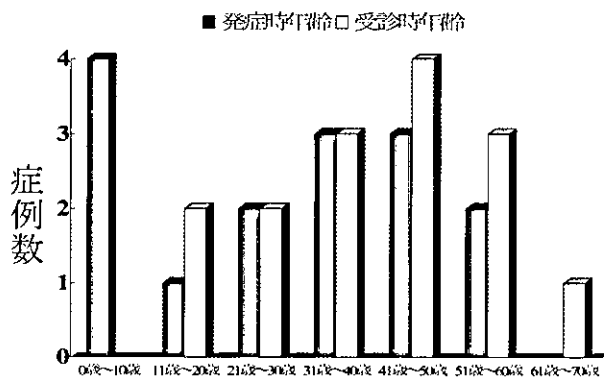


図2 Typical moyamoya 症例の発症時および受診時の年齢分布

出血部位について各病型で検討した結果を図3に示す。Typical moyamoyaとAtypical moyamoyaは基底核と脳室内出血を来した症例が最も多く、次いで脳室内出血のみであった。類もやもや病は基底核出血のみが2例と多かった。

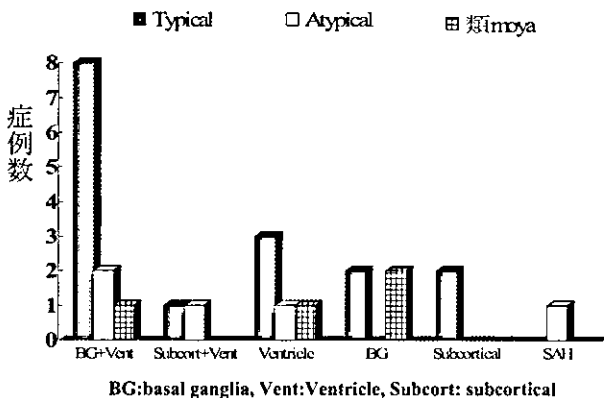


図3 各群の出血部位

各群の治療方法を検討した。Typical moyamoyaの16病変に対して STA-MCA bypass+EDAS/EMSが7例、EDAS/EMSが4例、脳室ドレナージ術のみ3例、血腫除去術のみ1例、保存療法1例であった。退院時のmodified Rankin Scale (mRS)と最終追跡時のmRSを図4に示す。退院時、mRS 0-2が11例(73%)であったが、その後2例(13%)で突然死(詳細は不明だが、脳出血の可能性も否定できない)がSTA-MCA bypass 6年後とEMS 11年後にみられた。また2例(13%)で再出血が起きた(1例は保存的加療の3年後、1例はbypass術後3日目)。最終的なmRS 0-2は8例

(53%)であった。Atypical moyamoya 5例に対して4例でSTA-MCA bypass+EDAS/EMSを施行し、1例で血腫除去術のみを施行した。再発作は現在までなく、3例がmRS 0-1で自立生活を送っている。類もやもや病4例に対してSTA-MCA bypassを施行した症例はなく、EDASを施行した1例のみ自立生活を送っている。

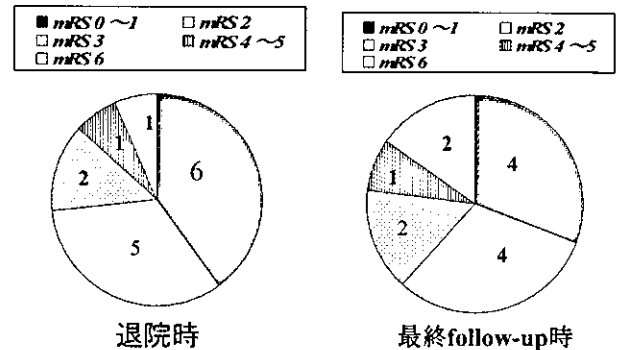


図4 Typical moyamoya disease の治療成績と予後

#### D. 考 察

##### 1) Anti-alpha-fodrin autoantibodies in Moyamoya disease

今回我々が得た知見はもやもや病の発症機序に何らかの関連性を示している可能性が考えられた。この結果はStroke 34:e244-e246,2003に報告した。

##### 2) 出血発症のもやもや病の治療成績について

Moyamoya 病で再出血がおけると予後が不良となることは以前から報告されているが<sup>4)</sup>、今回の我々の検討でTypical moyamoya diseaseの出血発症から受診までに時間がかかった症例が半数以上あった。この治療開始の遅れが脳血管への負荷や再出血の可能性を拡大することが考えられ、もやもや病のさらなる啓蒙と、正しい診断が重要であると考えられた。治療方法として以前は間接的血行再建術が中心であったが、近年は直接的血行再建術と間接的血行再建術のcombined therapyを中心とした治療が施行されている<sup>2, 3)</sup>。我々の症例では退院時の治療成績は良好であったが、長期追跡中には再出血や突然死を来す率が高くなった。Kobayashiら<sup>4)</sup>は42例の出血症例での自然経過を観察し、14例(33.3%)で再出血が起き、年間再出血率は7.09%であったと報告している。またMoriokaら<sup>6)</sup>は長期間追跡の報告では61.1%に再出血が起きたとしており、もやもや病では長期の観察が必要としている。

現在、出血発症のもやもや病に対して血行再建術が有効であるかどうかの prospective study が進行であり、長期予後を含めての結果が待たれる<sup>5)</sup>。

Atypical moyamoya 症例ではすべての症例が初回発作で来院し、1例をのぞき直接的血行再建術が施行でき、治療成績は良好であった。Typical moyamoya と atypical moyamoya の相同性については議論のあるところであるが<sup>1)</sup>、出血例に関しては atypical moyamoya の予後は良さそうである。この症例について血行再建術が有効であるかどうかについて科学的根拠がないのが実状であり、今後はこの病態についても prospective な検討が必要であろう。我々が経験した類 moyamoya 症例では積極的な血行再建術を施行できたものはなく、予後は不良であったが、この病態はいろいろな基礎疾患を含んでおり、現状としては個々の症例で治療法を検討しているのが実状であろう。

#### E. 結 論

もやもや患者は Apoptotic HUVEC に対しては健常者と比較して高い抗体価を示し、この対応抗原は apoptosis に伴って分断化された  $\alpha$ -fodrin である可能性が示唆された。出血発症のもやもや病について我々の症例を検討し、文献的考察を加えた。JAM trial により治療法の科学的データが出るよう、今後も努力が必要であろう。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. Ogawa K, Nagahiro S, Arakaki R, Ishimaru N, Kobayashi M, Hayashi Y : Anti-alpha-fodrin autoantibodies in Moyamoya disease Stroke 2003 34:e244-6

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### 文 献

- 1) Cultrera F, Giuffrida M, Alberio N, Chiaramonte I : Hemorrhagic unilateral moyamoya: report of one case. Neurologia. 2004 ; 19 : 277-9
- 2) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, Takahashi A, Kuroda S : Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? Stroke. 1996 ; 27 : 1342-6.
- 3) 上之郷眞木雄、永田泉 : もやもや病に対する外科治療。脳神経56 : 143-152,2004
- 4) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, Hirai S, Yamaura A : Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. J Neurosurg. 2000 ; 93 : 976-80.
- 5) Miyamoto S ; Japan Adult Moyamoya Trial Group : Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset—the Japan Adult Moyamoya Trial Group. Neurol Med Chir (Tokyo). 2004 ; 44:218-9
- 6) Morioka M, Hamada J, Todaka T, Yano S, Kai Y, Ushio Y. : High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease : long-term follow-up study. Neurosurgery. 2003 ; 52 : 1049-54.