

11. Kokaia, Z., et al. (1995). Regulation of brain-derived neurotrophic factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion with and without brain damage. *Exp. Neurol.* 136: 73–88.
12. Lin, T. N., Wang, P. Y., Chi, S. I., and Kuo, J. S. (1998). Differential regulation of ciliary neurotrophic factor (CNTF) and CNTF receptor alpha (CNTFR alpha) expression following focal cerebral ischemia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 55: 71–80.
13. Schabitz, W. R., Sommer, C., Zoder, W., Kiessling, M., Schwaninger, M., and Schwab, S. (2000). Intravenous brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size and counterregulates Bax and Bcl-2 expression after temporary focal cerebral ischemia. *Stroke* 31: 2212–2217.
14. Lamballe, F., Klein, R., and Barbacid, M. (1991). trkC, a new member of the trk family of tyrosine protein kinases, is a receptor for neurotrophin-3. *Cell* 66: 967–979.
15. Kaplan, D. R., Hempstead, B. L., Martin-Zanca, D., Chao, M. V., and Parada, L. F. (1991). The trk proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science* 252: 554–558.
16. Schabitz, W. R., Schwab, S., Spranger, M., and Hacke, W. (1997). Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 17: 500–506.
17. Yamashita, K., Wiessner, C., Lindholm, D., Thoenen, H., and Hossmann, K. A. (1997). Post-occlusion treatment with BDNF reduces infarct size in a model of permanent occlusion of the middle cerebral artery in rat. *Metab. Brain Dis.* 12: 271–280.
18. Beck, K. D., et al. (1995). Mesencephalic dopaminergic neurons protected by GDNF from axotomy-induced degeneration in the adult brain. *Nature* 373: 339–341.
19. Oppenheim, R. W., et al. (1995). Developing motor neurons rescued from programmed and axotomy-induced cell death by GDNF. *Nature* 373: 344–346.
20. Shingo, T., Date, I., Yoshida, H., and Ohmoto, T. (2002). Neuroprotective and restorative effects of intrastriatal grafting of encapsulated GDNF-producing cells in a rat model of Parkinson's disease. *J. Neurosci. Res.* 69: 946–954.
21. Zhang, W. R., et al. (2001). Time dependent amelioration against ischemic brain damage by glial cell line-derived neurotrophic factor after transient middle cerebral artery occlusion in rat. *Brain Res.* 903: 253–256.
22. Zhang, W. R., Sato, K., Iwai, M., Nagano, I., Manabe, Y., and Abe, K. (2002). Therapeutic time window of adenovirus-mediated GDNF gene transfer after transient middle cerebral artery occlusion in rat. *Brain Res.* 947: 140–145.
23. Barbin, G., Manthorpe, M., and Varon, S. (1984). Purification of the chick eye ciliary neurotrophic factor. *J. Neurochem.* 43: 1468–1478.
24. Hughes, S. M., Lillien, L. E., Raff, M. C., Rohrer, H., and Sendtner, M. (1988). Ciliary neurotrophic factor induces type-2 astrocyte differentiation in culture. *Nature* 335: 70–73.
25. Lillien, L. E., Sendtner, M., Rohrer, H., Hughes, S. M., and Raff, M. C. (1988). Type-2 astrocyte development in rat brain cultures is initiated by a CNTF-like protein produced by type-1 astrocytes. *Neuron* 1: 485–494.
26. Clatterbuck, R. E., Price, D. L., and Koliatsos, V. E. (1993). Ciliary neurotrophic factor prevents retrograde neuronal death in the adult central nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2222–2226.
27. Wen, T. C., Matsuda, S., Yoshimura, H., Kawabe, T., and Sakanaka, M. (1995). Ciliary neurotrophic factor prevents ischemia-induced learning disability and neuronal loss in gerbils. *Neurosci. Lett.* 191: 55–58.
28. Zhang, W. R., et al. (1999). Topical application of neurotrophin-3 attenuates ischemic brain injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res.* 842: 211–214.
29. Kobune, M., et al. (2003). Telomerized human multipotent mesenchymal cells can differentiate into hematopoietic and cobblestone area-supporting cells. *Exp. Hematol.* 31: 715–722.
30. Nakamura, T., Sato, K., and Hamada, H. (2002). Effective gene transfer to human melanomas via integrin-targeted adenoviral vectors. *Hum. Gene Ther.* 13: 613–626.
31. Tsuda, H., et al. (2003). Efficient BMP2 gene transfer and bone formation of mesenchymal stem cells by a fiber-mutant adenoviral vector. *Mol. Ther.* 7: 354–365.
32. Dmitriev, I., et al. (1998). An adenovirus vector with genetically modified fibers demonstrates expanded tropism via utilization of a coxsackievirus and adenovirus receptor-independent cell entry mechanism. *J. Virol.* 72: 9706–9713.
33. Krasnykh, V., Dmitriev, I., Mikhcheva, G., Miller, C. R., Belousova, N., and Curiel, D. T. (1998). Characterization of an adenovirus vector containing a heterologous peptide epitope in the HI loop of the fiber knob. *J. Virol.* 72: 1844–1852.
34. Bakker, A. C., et al. (2001). A tropism-modified adenoviral vector increased the effectiveness of gene therapy for arthritis. *Gene Ther.* 8: 1785–1793.
35. Doerfler, A., Engelhorn, T., and Forsting, M. (2001). Decompressive craniectomy for early therapy and secondary prevention of cerebral infarction. *Stroke* 32: 813–815.
36. Palmer, G. C., Peeling, J., Corbett, D., Del Bigio, M. R., and Hudzik, T. J. (2001). T2-weighted MRI correlates with long-term histopathology, neurology scores, and skilled motor behavior in a rat stroke model. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 939: 283–296.
37. Ogata, N., Ogata, K., Imhof, H. G., and Yonekawa, Y. (1996). Effect of CNTF on ischaemic cell damage in rat hippocampus. *Acta Neurochir. (Wien)* 138: 580–583.
38. Hermann, D. M., Kilic, E., Kugler, S., Isenmann, S., and Bahr, M. (2001). Adenovirus-mediated GDNF and CNTF pretreatment protects against striatal injury following transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Neurobiol. Dis.* 8: 655–666.
39. Rabizadeh, S., et al. (1993). Induction of apoptosis by the low-affinity NGF receptor. *Science* 261: 345–348.
40. Koh, J. Y., Gwag, B. J., Lobner, D., and Choi, D. W. (1995). Potentiated necrosis of cultured cortical neurons by neurotrophins. *Science* 268: 573–575.
41. Giehl, K. M., et al. (2001). Endogenous brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 antagonistically regulate survival of axotomized corticospinal neurons in vivo. *J. Neurosci.* 21: 3492–3502.
42. Bates, B., et al. (2002). Neurotrophin-3 promotes cell death induced in cerebral ischemia, oxygen-glucose deprivation, and oxidative stress: possible involvement of oxygen free radicals. *Neurobiol. Dis.* 9: 24–37.
43. Wyatt, S., Pinon, L. G., Ernors, P., and Davies, A. M. (1997). Sympathetic neuron survival and TrkA expression in NT3-deficient mouse embryos. *EMBO J.* 16: 3115–3123.
44. Farinas, I., Wilkinson, G. A., Backus, C., Reichardt, L. F., and Patapoutian, A. (1998). Characterization of neurotrophin and Trk receptor functions in developing sensory ganglia: direct NT-3 activation of TrkB neurons in vivo. *Neuron* 21: 325–334.
45. Schutte, A., Yan, Q., Mestres, P., and Giehl, K. M. (2000). The endogenous survival promotion of axotomized rat corticospinal neurons by brain-derived neurotrophic factor is mediated via paracrine, rather than autocrine mechanisms. *Neurosci. Lett.* 290: 185–188.
46. Schellinger, P. D., Fiebich, J. B., and Hacke, W. (2003). Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* 34: 575–583.
47. Kawano, Y., et al. (2003). Ex vivo expansion of human umbilical cord hematopoietic progenitor cells using a coculture system with human telomerase catalytic subunit (hTERT)-transfected human stromal cells. *Blood* 101: 532–540.
48. Dehari, H., et al. (2003). Enhanced antitumor effect of RGD fiber-modified adenovirus for gene therapy of oral cancer. *Cancer Gene Ther.* 10: 75–85.
49. Kanegae, Y., et al. (1995). Efficient gene activation in mammalian cells by using recombinant adenovirus expressing site-specific Cre recombinase. *Nucleic Acids Res.* 23: 3816–3821.
50. Nyberg-Hoffman, C., Shabram, P., Li, W., Giroux, D., and Aguilar-Cordova, E. (1997). Sensitivity and reproducibility in adenoviral infectious titer determination. *Nat. Med.* 3: 808–811.

# もやもや病

札幌医科大学脳神経外科

教授 宝金清博

## 【要旨】

もやもや病は、両側内頸動脈終末部の進行性の狭窄性病変と、これに起因する脳虚血を代償するために発達する大脳基底核のもやもや血管を特徴とする特異な疾患である。日本人に多発する疾患であり、小児脳卒中、若年性の脳卒中の主要な原因である。病因は不明であるが、家族発症がみられ、遺伝子の関与が示唆されている。診断は精度の高いものであればMRI/MRAが可能であり、脳血管撮影は必須ではない。治療法としては、間接的・直接的血行再建が確立されている。

## 一、もやもや病とは

(1) 疾患概念  
もやもや病は、英文の病名表示 moyamoya disease であり、日本語の病名がそのまま英文表記になっている数少ない疾患であ

る。日本人の人名がついた疾患を思いつくままに列挙すると、Hashimoto disease (橋本病)、Takayasu disease (高安病)などが挙げられるが、それほど多くはない。本疾患は、鈴木二郎教授ら日本の脳外科医により発見さ

## ◆キーワード

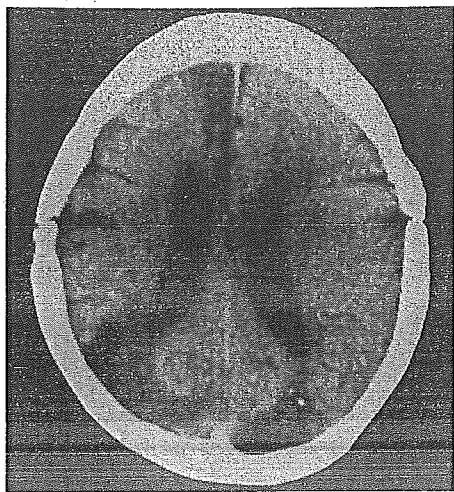
もやもや病  
MRA  
血行再建術  
脳卒中  
難病

れ、疾患概念が確立されてきた。

最初の邦文の報告は一九六五年であり、英文では一九六九年に報告されている。したがって、本疾患はその発見以来四〇年が経過したことになる。この間、本疾患は厚生省(現・厚生労働省)の指定する難病となり、本症の病因・病態・治療法の研究の大部分が日本の研究者により進められてきた。日本には、約一万人程度の患者がいると考えられる。新規患者の発生率は、人口一〇万人に対して一年間で〇・三五人程度、有病率は一〇万人当たり三人程度とされている。

もやもや病の病態の本質は内頸動脈終末部(ウイリス動脈輪前部)の進行性の閉塞であり、進行の度合いには左右差があるが、基本的には両側性の疾患である。進行すると内頸動脈は閉塞に至る。では、なぜ「もやもや」という言葉が使われてきたのであろうか。もやもや病の名称の由来となっているのは、内頸動脈の狭窄・閉塞による脳虚血を代償するために発達・拡張した大脳基底核部の穿通枝や側副血行路である。この小動脈が血管撮影で「タバコの煙」のように「もやもや」として見えるために「もやもや病」という名称が提唱されたのである(図1)。英文では、moyamoya II puff of smoke という表現となる。二〇〇三年までは、本疾患の正式名称は「特発性ウイリス動脈輪閉塞症」であり、本疾患の本質の表現という意味では、適切なものであった。しかし一般には、血管撮影上の特徴を非常によく表す「もやもや病」がよく使われてきた。そこで、厚生省難病研究班の正式名称ももやもや病となり、特

図3 小児(6歳, 男児)の  
もやもや病症例



精神運動發育遅延が主症状であり、  
多数の脳梗塞が認められる。

のため脳血管の収縮が起こり、脳が虚血状態になるためと考えられている。運動麻痺は全体の七〇%程度にみられるが、患者が小児であり、症状を明らかにするためには十分な問診が必要である。ただ、けいれん、不随意運動(舞蹈様運動)なども稀ならずみられ(全体の五%程度)、片頭痛様の頑固な頭痛発作が主要な症状であることも決して稀ではない。これらも一過性脳虚血症状の一つと考えられている。

脳梗塞発症例は、片麻痺、言語障害などの大脳巣症状を呈するこ  
ともあるが、はっきりした運動麻痺などがみられない場合でも、大脳皮質の梗塞が多発し、結果として精神運動發育障害が目立つこともある(図3)。

もやもや病患者では、血液・生化学検査では、特に異常を示さない。また、全身の理学的所見でも特異な所見はみられない。ただ、過呼吸時の脳波において、いったん徐波化した脳波が正常化した後に再び徐波化する特異な現象がみられ、これを“re-build up”と呼び、もやもや病の specific な所見とされている。

これに対して、成人では脳内出血が全体の半数を占める。成人の脳内出血では、通常の脳卒中と同様で、突然発症の運動麻痺、意識障害、言語障害などを呈する。小児例に比べると重篤である。発症のピークは、通常の脳内出血よりは若年にシフトしている。若年の脳卒中患者を診た場合には、「もやもや病」を一度は疑うべきである。成人の脳内出血は、大脳基底核に発達した穿通枝に発生する微小動脈瘤の破綻が主な原因であり、当然のことながら大脳基底核周辺が多い(図4・5)。また、しばしば脳室(第3脳室、側脳室)内に出血がみられ、大脳内には出血が目立たないことも多いので注意を要する。

最近、脳ドックの普及やMRAによる診断精度の向上により、画像上もやもや病の特徴を有する健康人が脳ドックなどで発見されることも多い。また、全国的な調査がされていないため、実態としてこの無症候性もやもや病患者がどれほどの頻度でみられるか、そして、こうした無症候性もやもや病

が症候性のもやもや病とどのよう  
な関係にあるかは不明である。印象象としては、こうした無症候性もやもや病の頻度は想像される範囲内(人口一〇万人に数名)であるように思われる。ただ、本疾患は家族内発症することがあり、こうした家系を調査すると、高率に無症候性もやもや病が発見される可能性は高い。

また、小児に対するMRA検査は、鎮静が必要であり一般化していない。したがって、小児において無症候性のもやもや病がどれほど存在するかは明らかではない。

(3) 病 因

こうしたきわめて特異なプロファイルを持つのもやもや病である。これを手がかりとして、これまで四〇年間にわたり、厚生省班会議を中心として病因探求がされてきた。各種の上気道感染症、自己免疫疾患、環境要因などが候補となつて研究対象となつてきた。しかし、その病因は未だに不明である。最近では、家系内発症が全体の一〇〜一五%程度存在することが知られており、遺伝が関与し

表1 もやもや病(ウィリス動脈輪閉塞症)の診断基準

<p>(1) 診断上、脳血管撮影は必須であり、少なくとも次の所見がある。</p> <p>①頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。</p> <p>②その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。</p> <p>③これらの所見が両側性にある。</p> <p>(2) ただし、磁気共鳴画像(MRI)と磁気共鳴血管撮影(MRA)により脳血管撮影における診断基準に照らして、下記のすべての項目を満たしうる場合は通常の脳血管撮影は省いてもよい。「MRI・MRAによる画像診断のための指針」を参照のこと。</p> <p>①MRAで頭蓋内内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部に狭窄または閉塞がみられる。</p> <p>②MRAで大脳基底核部に異常血管網がみられる。</p> <p>(注)MRI上、大脳基底核部に少なくとも一側で2つ以上の明らかなflow voidを認める場合、異常血管網と判定してよい。</p> <p>③①と②の所見が両側性にある。</p> <p>(3) もやもや病は原因不明の疾患であり、下記の特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外する。</p> <p>①動脈硬化、②自己免疫疾患、③髄膜炎、④脳腫瘍、⑤ダウン症候群、⑥レックリングハウゼン病、⑦頭部外傷、⑧頭部放射線照射、⑨その他</p> <p>(4) 診断の参考となる病理学的所見</p> <p>①内頸動脈終末部を中心とする動脈の内膜肥厚と、それによる腔狭窄ないし閉塞が通常両側性に認められる。時に肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともある。</p> <p>②前・中大脳動脈、後大脳動脈などウィリス動脈輪を構成する諸動脈に、しばしば内膜の線維性肥厚、内弾性板の屈曲、中膜の菲薄化を伴う種々の程度の狭窄ないし閉塞が認められる。</p> <p>③ウィリス動脈輪を中心として多数の小血管(穿通枝および吻合枝)がみられる。</p> <p>④しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。</p> <p>〔診断の判定〕</p> <p>(1)~(4)に述べられている事項を参考として、下記のごとく分類する。なお脳血管撮影を行わず剖検を行ったものについては、(4)を参考として別途に検討する。</p> <p>〈確実例〉</p> <p>(1)あるいは(2)のすべての条件および(3)を満たすもの。ただし、小児では一側に(1)あるいは(2)の①、②を満たし、他側の内頸動脈終末部付近にも狭窄の所見が明らかにあるものを含む。</p> <p>〈疑い例〉</p> <p>(1)あるいは(2)および(3)のうち、(1)あるいは(2)の③の条件のみを満たさないもの。</p>	<p>でウィリス動脈輪、特に内頸動脈終末部、中大脳動脈、前大脳動脈などの描出不良が認められる(図6)。これは、プロトン強調画像やT2強調画像で明瞭に認められる。また、もやもや血管が発達した例では、軸面、冠状面で拡張したもやもや血管が明瞭に認められる。</p> <p>MRAは、診断精度が十分である。ただし、MRAは狭窄性病変の診断では感度は高いが特異度は低い。また、MRAは狭窄性病変の診断では感度は高いが特異度は低い。</p> <p>経てきた。これまで薬物治療で有</p> <p>もやもや病の治療は長い変遷を</p> <p>(1)手術適応</p> <p>三、治療</p> <p>効なもの報告されていない。一方、外科治療では、頸動脈の神経節切除なども一時試験的に行われた時期があったが、基本的には血行再建術の改良が行われてきた。血行再建術は randomized clinical trial によって確立されたものではないが、有効な治療法として認められている。問題は、その適応である。おおよそ、以下のよ</p>
---	--

ある。できるだけ広い範囲で血流豊富な組織を脳に接着させることが、間接的血管再建術の基本である(図8)。

直接的血管再建は、浅側頭動脈(STA)を脳表の動脈である中大脳動脈(MCA)に直接吻合する方法である。いわゆるSTA-MCA bypass手術である。技術的には小児の細い血管では必ずしも容易ではないが、成人では特に困難なものではない(図9)。

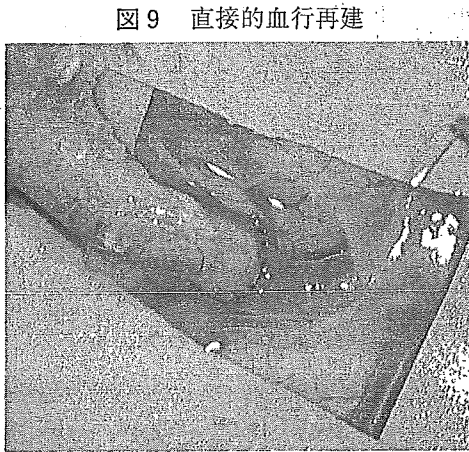
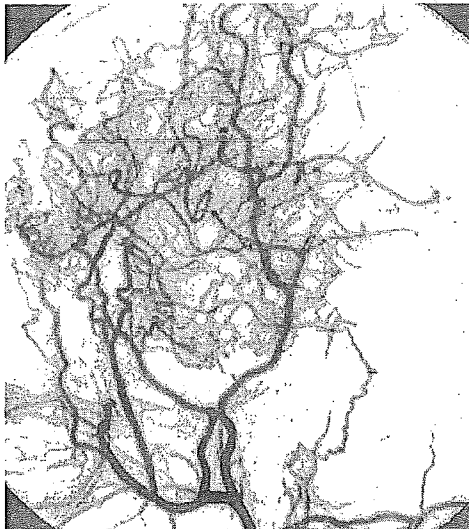


図9 直接的血管再建

浅側頭動脈と中大脳動脈を直接吻合する。

た、帽状腱膜などもドナーとして利用できる。前大脳動脈領域の虚血に対しては開頭を広げ、こうした間接的血管再建を広く行うことが基本となる。ただ、基本的には直接的な血管再建(STA-MCA bypass)が安全に行われる場合には、直接的な血管再建も併用すべきである。

図10 血管再建術後の外頸動脈撮影の側面像



術後は、図10に示したように、直接バイパスからは直接的に皮質動脈が造影され、一方、間接的再建血管からは血管新生(vasogenesis)と考えられる動脈の新生がみられる。

#### 四、まとめ

もやもや病は、診断精度が高くなった現在においても欧米での発症頻度は稀である。いい換えると、疾患の発症頻度の分布は、これまで報告されてきたように日本に特有に高いと考えるべきである。したがって、今後も日本における基礎研究と臨床研究なしには、本疾患の完全な解明は不可能である。

その診断・治療についても、日本が世界のリーダーにならざるを得ない疾患である。最近ではMKAによるスクリーニングが可

能となり、初期に発見される症例も増加している。

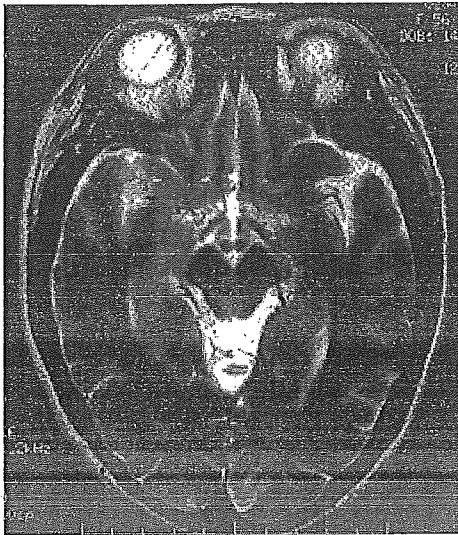
治療法としては、間接的・直接的血管再建術が有効である。しかし、さらに有効な血管再建の結果を得るためには、血管新生を強く誘導するような遺伝子治療、サイトカインの誘導などを目的とした治療法をターゲットとすべきである。

病因については、今後の遺伝子解析がさらに必要であるが、多因子遺伝を示す疾患と考えられる。

【文 献】

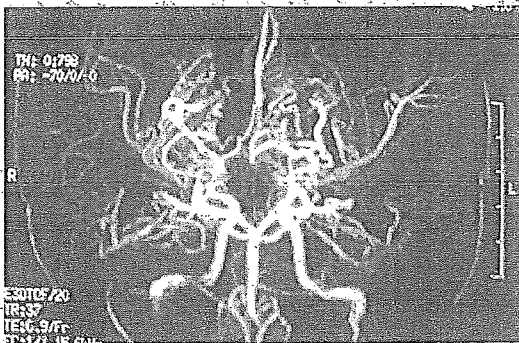
- 1) 日本高血圧学会：最新の診断、手引き(2001年)、厚生省特定疾患「ウイリス動脈輪閉塞症」調査研究班 平成12年度総合研究報告書、2001、p73.
- 2) 鈴木 二郎、他：脳と神経、17：767、1965.
- 3) Suzuki J, et al: Arch Neurol 20: 288, 1969.
- 4) 福内靖男、他：ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班調査票全国集計、厚生省特定疾患「ウイリス動脈輪閉塞症」調査研究班 平成11年度～13年度総合研究報告書、2002、p7.
- 5) Yamauchi T, et al: Stroke 31: 930, 2000.
- 6) Houkin K, et al: Stroke 27: 1342, 1996.
- 7) Houkin K, et al: Childs Nerv Syst 10: 421, 1994.
- 8) Houkin K, et al: Stroke 25: 2159, 1994.

図6 MRI/T2強調画像



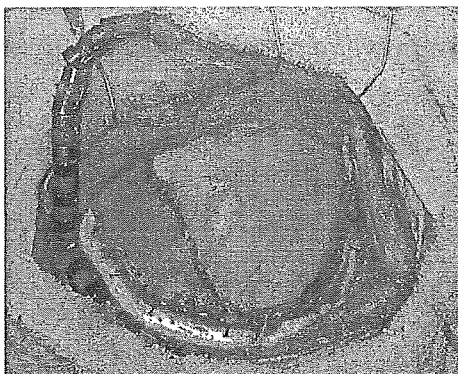
内頸動脈終末部、中大脳動脈水平部の signal voidが認められない。脳底部のもやもや血管と思われる signal voidを認める。

図7 MRAの正面像



もやもや血管 (basal moyamoya)の発達を認める。

図8 間接的血行再建



帽状腱膜と側頭筋を脳表面に接着させる。

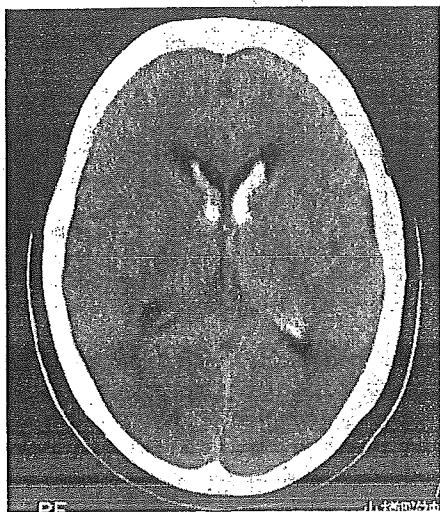
うなものである。  
 ①一過性脳虚血発作頻発例。  
 ②梗塞慢性期だが、ADLが確立している例。  
 ③他に原因が特定できないコントロール不良の不随意運動(舞踏病など)。  
 ④難治性で虚血側と一致する頭痛で薬物治療でのコントロールが不良なもの。

成人の出血例でも、外科的治療が有効であるとする報告<sup>8)</sup>が多い。現在、日本において無作為割付研究(Japan Adult Moyamoya Trial; JAM Trial)が進んで

いる。  
 無症候例(側)に関しては自然歴が不明であり、手術適応とはいえない。ただ、血管撮影上、典型例(両側)で一側が有症候の場合には、無症候性の反対側も早晚症候を呈する可能性が高い。合併症がなければ、無症候側の外科治療も考慮してもかまわないと思われる。  
 (2)手術手技  
 血行再建術は血流を改善させることが可能であり、特に脳虚血症状を呈するもやもや病では有効

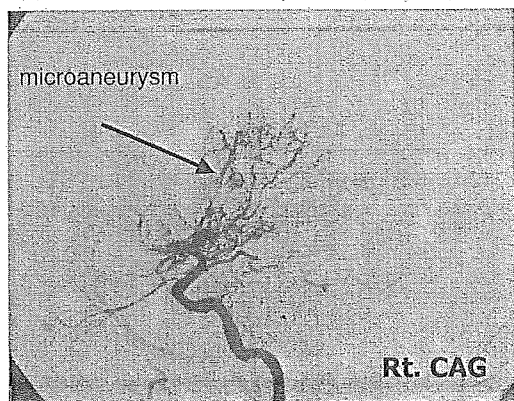
な治療法である。成人の出血例においても、もやもや血管にかかる血行力学的なストレスが出血の原因と考えれば、血行再建によってもやもや血管へのストレスを軽減させることは、出血を予防することができると考えられている。ただ、本疾患の本質が内頸動脈終末部の狭窄性変化であることを考えると、血行再建術は根本的な治療とはいえない。  
 もやもや病に対する血行再建法には、二つの方法がある。間接的血行再建と直接的血行再建の二つ

図4 成人の脳出血発症症例



脳室内出血が認められるが、出血源は明らかでない。

図5 成人もやもや病患者の脳血管造影側面像



もやもや血管末梢に微小動脈瘤が認められる。

ていることは明らかである。また、こうした家族発症家系をみると、clinical anticipation(臨床的促進現象)の存在が示唆されている。しかし、遺伝形式や遺伝子の同定、あるいはTriplet repeatの証明には至っていない。これまでに、染色体3番、6番、17番にもやもや病と関連した遺伝子が存在することが報告されている。

二、画像診断

(1) 脳血管撮影

本疾患は、すでに本症の疾患概念形成の歴史的な経過から明らかのように、脳血管撮影所見がその

疾患概念の中核であり、いい換えると放射線学的診断が診断に必須である。したがって、これまでは血管撮影所見が絶対要件であった。すなわち、①両側性の内頸動脈終末部の狭窄、②大脳基底核にもやもや血管の発達、という二つの特異的な所見が血管撮影上認められる。本症の最初の報告者である鈴木の種類は、血管撮影上の病期分類ではあるが、内頸動脈の狭窄の進行とこれと並行に進行する側副血路の発達を加味したものであり、病態の進行をよく表して

いる。ただ、臨床的な重症度と相関がなく、治療選択や適応の決定には大きな意味を持っていない。こうした特徴的な血管撮影所見は、基本的には両側の内頸動脈に出現するが、左右差がみられることはしばしばある。また、小児例において、血管撮影では非常に初期の変化で、一側ではほぼ正常、病側で初期の内頸動脈狭窄といった症例でも、頻繁に一過性脳虚血症状を呈する場合がある。一方、成人例で、血管撮影上は両側の内頸動脈が閉塞しているような症例

(2) CT, MRI, MRA

でも、まったく無症候であることもある。ダウン症やレックリングハウゼン病などの疾患に合併する場合には、診断基準では「類もやもや病(quasi-moyamoya disease)」として別に分類されている(表1)。しかし血管撮影上は、類もやもや病といわれる特発性ワイリス動脈輪閉塞症(もやもや病)を鑑別することはできない。

CTでは多くの例で正常であり、脳萎縮、脳梗塞などの異常がない限り、もやもや病を疑わせる特別な所見を認めることは難しい。CT検査が正常でも、本疾患を否定してはならない。脳梗塞ばかりでなく、小児例で脳萎縮をみた場合にも、もやもや病を疑ってみる必要がある。

これに対して現在、多くの施設にMRIが普及しており、もやもや病が疑われた場合はMRI/MRAを施行すべきである。注意深く観察すると、MRIだけでももやもや病を疑う所見を観察することができる。まず、軸面画像(axial)

図1 典型的なもやもや病の血管撮影所見

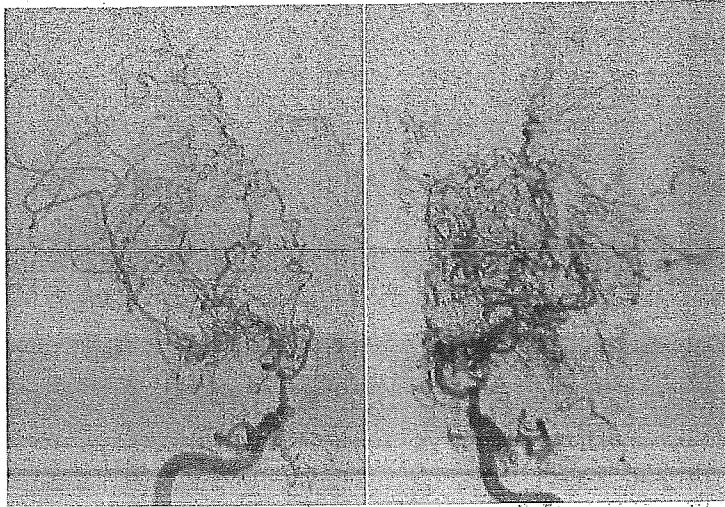
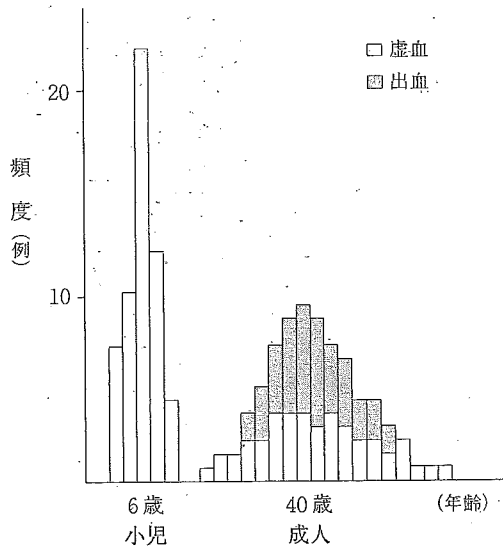


図2 札幌医科大学・北海道大学(1990～2005年登録例)における初発年齢分布



発性ウイルス動脈輪閉塞症は括弧づけとなった。  
 (2) 臨床症状  
 本疾患はきわめて特異な臨床像・疫学的特徴を示す。その概要をまとめると、以下のようになる。  
 (1) 疫学的特徴  
 ・日本人に特異的に多い。韓国、中国の報告が相次いでいるが、多い。

米の患者発生は稀である(日本国内での地域発生率には有意差はない)。  
 図2のように六歳前後の小児と成人(中年)の二つの発症頻度のピークがある(患者全体では小児が七〇%、成人が三〇%である)。  
 ・男女比は、一・一・八と女性に多い。

・さまざまな病因(感染症、環境要因、自己免疫など)が考えられてきたが、現在でも原因は不明である。家系内発症が全体の一五%以上あるとされ、遺伝子異常が関係している(すでに第3、6、17番染色体に関連遺伝子が報告されている)。  
 (2) 臨床的特徴  
 ・小児では、脳虚血症状がほとんどである。  
 ・小児の典型例は、吹奏楽器演奏や、激しい泣きなどの過呼吸(hyperventilation)によって誘発さ

れる「過性の脱力発作(transient ischemic attack: TIA)でも」。  
 ・けいれん、不随意運動、頭痛なども稀ではない。  
 ・成人では、もやもや血管の末梢に発生した微小動脈瘤の破綻による脳出血、特に大脳基底核の出血や脳室内出血が全体の半数程度にみられる。  
 ・成人出血例では、片麻痺、意識障害などの重篤な症状を呈するものもある。

典型的なもやもや病患者は、日本人の小学生低学年の女児を考えると覚えやすい(図2)。小児期では、脳の急速な発育に対して脳血流量の増加が追従できないために、脳虚血症状を示すと考えられている。脳虚血症状は、一過性脳虚血発作型と脳梗塞型の二型に分けて考えられる。  
 一過性脳虚血発作は、過呼吸(小児では、泣いたり、興奮したりする際にしばしばみられる)により誘発され、運動麻痺、言語障害などが短時間出現し、軽快する。これは、過呼吸により動脈血中の二酸化炭素分圧が低下し、こ



# 小児もやもや病の血行再建術

馬場雄大<sup>1)</sup> 宝金清博<sup>1)</sup>

Yudai BABA, Kiyohiro HOUKIN

1) 札幌医科大学脳神経外科

〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目

## I. 小児もやもや病の外科治療の適応

もやもや病は、小児の脳虚血の原因疾患の代表的なものである。出血は全体の1%程度と考えられ、われわれは虚血症例以外、経験していない。小児の脳虚血は、①過呼吸時に頻発する脱力発作、②発熱などを契機として起こる脳梗塞 (infantile hemiplegia)、③不随意運動 (主に舞踏病様の症状)、④慢性脳虚血 (梗塞) の進行に伴う精神発育遅延、⑤片頭痛様の頭痛など、さまざまな臨床病型を呈することが知られている<sup>4, 5)</sup>。

基本的に、①~④に関しては外科治療の適応を考えてかまわない。当然のことながら、患者のADLや症状の程度を総合的に考慮する必要がある。⑤の頭痛のみの方はまれであり、これだけでは外科治療の適応にならない。ただ、多くの場合、①~④の症状を合併している。

また、いわゆる血管撮影上の病期による手術適応からいえば、血管撮影病期と症状との

相関が乏しく、参考にはなるが、病期によって手術適応が左右されることは原則としてない<sup>4)</sup>。

本来、脳血流検査 (SPECT, PET) などが最も症状との相関が強いと想像されるが、小児の場合は定量的な血流検査を完全に行うことは必ずしも容易ではない。また小児の場合、乳幼児から学童期までは血流が大きく変化する時期と考えられ、正常値の判定も困難であり、現在のところ、血流検査が手術適応を完全に決定できる実用的な検査であるとはいえない。成人では血流検査 (安静時, ダイアモックス負荷時) が手術適応の重要な判定基準になるが、これはそのまま小児には適応されない。

問題は、症候側に合併した無症候側に対する外科治療の適応である。この場合、血流検査などが参考になるが、基本的には無症候側の手術適応はないと考えられる。しかし、まったく無症候である場合は少なく、頻度が低い場合が多い。この場合もまず症状の強い、頻度の高い側に対する外科治療を行ったうえで経過を観察することが薦められる。一側優位の小児もやもや病ではもちろん両側に病期が

進行していくことがあり、観察が必要であるが、必ずしもすべての例で両側対象のもやもや病が完成するわけではない<sup>1)</sup>。

われわれは両側にはっきりした症状がない場合には一侧を外科治療し、少なくとも経過観察をしたうえで、後日反対側の治療計画を立てることにしており、この方針でこれまでに治療機会を逸したことはない。

外科治療にはさまざまなvariationがあり、単純にどれが最良であるとはいえない。しかし、できるだけ侵襲が少ない方法で最大限の治療効果を得る方法を選択すべきであることは事実である<sup>2)</sup>。

もやもや病の基本的病態は、ウィリス動脈輪前半部を中心とした動脈の狭窄性病変の進行である。これに対する根本的な治療法は、残念ながらこれまで見つかっていない。この部位に対するステントによる血管形成の成功例が報告されているが、バセドー氏病に合併した症例で長期のdurabilityに関する情報がなく、とて一般的な治療法として推薦できるものではない。

現在、もやもや病に対する外科治療は間接・直接の血行再建術である。そのためには血行再建に用いられる頭部軟部組織の血管解剖の知識が求められる。軟部組織の血流の知識は頭蓋底外科による再建術にも必要なものであり、覚えていて損はない。

この稿では、頭部軟部組織の血管解剖学的知見に基づいた小児もやもや病の血行再建術のポイントにつき解説する。

## II. 血管解剖

手術の際、実際に用いられる血管、組織およびその血流支配は頭皮表面から①浅側頭動脈(頭皮、帽状腱膜)、②眼窩上動脈(前頭部

帽状腱膜)、③中側頭動脈(側頭筋膜)、④深側頭動脈(側頭筋、骨膜)、⑤中硬膜動脈(硬膜)となる。頭皮および骨を血行再建に用いることは実際的ではないため、それ以外の組織を血流を保った状態で活用することを考えると、自ずと手術手順が浮かび上がってくる。したがって、この手術の最も重要なポイントは直接吻合を除けば開頭までであり、開頭後の手術操作にさほど困難なものはない。

これらすべての血流を利用して行われるSTA-MCA直接血行再建およびencepharo-duro-arterio-myo-galeo-synangiosis (EDAMGS)を紹介する。

## III. 手術の実際

### 1. 皮切から浅側頭動脈の剥離

頭位は、手術側側頭部が水平になるよう設置する。3点固定器は必ずしも必要ないが、使用する場合は小児用ピンを用いることを考慮する。小児用ピンはピン先が短いため、根本まで皮膚に食込み皮膚壊死を起こす可能性があるがあるので、留意する。

当然のことながら、剃毛はまったく不要であるが、ドップラー血流計でSTAの頭頂枝、前頭枝の走行をできるだけ遠位部まで確認し、マーキングしておく。皮膚切開は通常double anastmosisを行う際のSTA-MCA吻合術と同様で、STAの頭頂枝に沿って行う。

手術では最初から顕微鏡を用いる。まず、浅側頭動脈頭頂枝に沿って動脈を剥離しつつ皮膚切開を進める。小児のSTAは細いが、走行は直線的で、剥離を丁寧に行うことはいうまでもないが、蛇行が強い成人例と比べて特に困難であることはない(図1)。小さな金属製の両端フックが便利であり、これを用いて皮膚に緊張を与えることが正確な剥離を容易

にする。成人の直接吻合と異なり、頭頂枝は間接吻合 arterio-synangiosis に用いるため、きれいに動脈のみを剥離する必要はなく、周囲の帽状腱膜を付着させつつ剥離する。開頭範囲を想定しつつ十分な長さの頭頂枝を剥離した後、血流を温存させたまま頭皮を翻転しつつ帽状腱膜の裏側にある前頭枝の剥離に移る。

前頭枝は直接吻合に用いるため、吻合部位を想定し、それに足る長さを剥離する。5cmほどの長さがあれば、通常吻合には十分である(図2)。また、あまり長い距離を剥離すると小児では動脈が皮膚の浅層になり、術後の皮膚の血行障害などの原因となるので、必要以上に剥離することはない。

帽状腱膜を温存した皮弁を作製すれば翻転時に前頭枝を損傷することはないが、皮弁の折れ曲がる部位を走行することが多く、適切な張力をかけることが必要である。張力をかけすぎると血管の引き抜き損傷を生じることもあり、その際は修復が非常に困難である。また、張力をかけるためのフックの場所にも注意が必要である。前頭枝は可能であれば血流を保ったまま以下の操作に進むことが望ましいが、皮弁の翻転の妨げになるため、切離する場合はヘパリンで内腔を洗浄後、塩酸パバベリンもしくは塩酸ファスジル(エリル)を浸した敷綿で愛護的に温存しておく。

## 2. 側頭筋、骨膜弁の剥離

側頭筋の血流は深側頭動脈に由来し、顎動脈より中硬膜動脈が分岐後に分岐する。中頭蓋窩を走行した後、前枝は側頭筋の前縁を側頭筋と骨膜の間を走行する。したがって、側頭筋は前方を皮弁から切離することなく、後方より骨膜を温存した状態で丁寧に剥離すると栄養血管を損傷することなく剥離可能である。可能な限り広範囲に筋層を得るため、皮

切を越えて剥離し、切開を加える。前頭部の骨膜は眼窩上動脈より栄養されているため、後のEGSを行いやすくするため側頭筋膜とは別に広範囲に剥離する。

## 3. 開頭

開頭での留意点は中硬膜動脈の温存である。中硬膜動脈は棘孔を通過して頭蓋内に入った後、側頭骨内面で動脈溝を形成し、時として骨内を走行する場合がある。したがって、安全に中硬膜動脈を温存するためには、まず側頭骨の動脈溝からフリーになった部位で確保することである。ほとんどの場合、pterionより遠位では硬膜状に存在するため、中硬膜動脈の走行を想定し、ドリルを用いて中硬膜動脈を確保する。

そのほかのburr holeはEASに用いる浅側頭動脈頭頂枝の走行に一致した近位部と遠位部におき、必要があれば開頭しやすいよう前頭骨に設け、ハート型の骨弁をEMS、EGSができる範囲の大きさで作製する。

## 4. 硬膜切開

硬膜切開は中硬膜動脈に沿って行う。主に頭頂枝と前頭枝の2本に分岐するため、少なくともこの2本は温存し、切開された硬膜が開頭範囲外の硬膜下に折り込みやすいよう切開するが、あまり細い硬膜片は作製せず、広めの硬膜片となるように切開する。中硬膜動脈ぎりぎりに切開すると、止血の際中硬膜動脈が損傷する危険があるため、余裕が必要である。

硬膜には細かな静脈洞が発達しており、動脈を温存した止血は必ずしも容易ではない。バイポーラーの強い出力で行うと動脈も凝固してしまう危険があり、フィブリン糊などを用いて丁寧に止血する(図3)。

また、もやもや病では術中の麻酔による

hyperventilationは避けるべきであり、当然、normocapneaの状態での手術となる。したがって硬膜開放時には、最初に脳が腫脹してくることがあり、手早く、的確に硬膜を開く必要がある。また、吻合部を早く決め、その部位のくも膜を切開し、少し髄液を吸引するとわずかに脳がslackとなる。ただ、当然のことながら、吻合部以外のくも膜を開放する必要はまったくない。

## 5. 直接血行再建

Recipient, donorの処置には細心の注意が必要である。特に、recipientの処置では吻合部位から分岐している細かな枝の凝固に注意が必要である。弱い出力のバイポーラーで本管が損傷されないように注意する。Donorの処置では断端をfish mouthにカットして、十分な径を得るように工夫する。色素の使用は断端の認識に有用であるが、最低限にとどめるべきである。

Recipientの動脈切開は、直接血行再建の成功の鍵の一つである。われわれはツベルクリン針で動脈切開を行っている。また、11-0の針で壁を吊り上げて縦長のくり抜きを行う方法も慣れると有効である。

STA-MCA吻合術は浅側頭動脈前頭枝を用いて行う。成人に比し血管径が小さく、壁が薄いため、わずかな牽引力で血管が裂けることがあり、針を引き抜くときに血管が裂けないように十分に注意する。特に、極力手前側への牽引力が加わらぬよう吻合する。11-0の縫合糸の使用も考慮する。両端のstay sutureがうまくできれば、縫合はほぼ成功したと考えても間違いはない。

また、donorとrecipientも壁が薄いので、裏側を縫い付けてしまわないように注意する必要がある。2本のstay sutureを含めて全部で10針程度の縫合で十分であるが、大切なポイン

トはdonorとrecipientの長さがマッチしていることである。

遮断時間は20～30分で、これによる脳の虚血損傷の心配はない。遮断解除の際に多少のリークがあっても、軽い圧迫止血で通常は止血される。ただ、donorとrecipientの動脈切開線の長さが合っていないと止血できないことがあり、縫合追加が必要となる(図4～6)。

## 6. 間接血行再建

直接血行再建の後、EDS, EAS, EMS+EGSと操作を進める。側頭筋はあらかじめbase側の硬膜と裏縫いしておく術後の髄液漏を予防しやすい。注意点は、止血を十分行うこと、STAの血流がkinkしないようにEMSを行うことである。

側頭筋をきつく縫合してしまうとSTAの血流を悪くしてしまう可能性があり、近位部は緩めに縫合する必要がある。側頭筋の脳への接着面の止血はきちんと行うべきである。止血すると血管新生に影響があるという危惧はあまり意味がない。むしろ、不完全な止血により術後に硬膜下血腫などが形成されると血管新生を大きく阻害することになる。

この手術ではwater tightな硬膜閉鎖は理論的にも不可能である。したがってほとんどすべての症例で、ある程度筋肉と硬膜を縫合した時点でフィブリン糊のスプレーによる閉鎖を行うことになる。

## 7. 閉頭

閉頭は、通常どおり行くと頭蓋内に敷き込んだ側頭筋がmassとなって術後のトラブルの原因になる。したがって、少なくとも側頭側の骨弁は側頭筋分浮かして骨弁を固定する。そのためには段差ができないように骨弁を薄くし、骨弁の裏側にチタンプレートを固定する。また美容的には側頭筋分の痩せが生じる

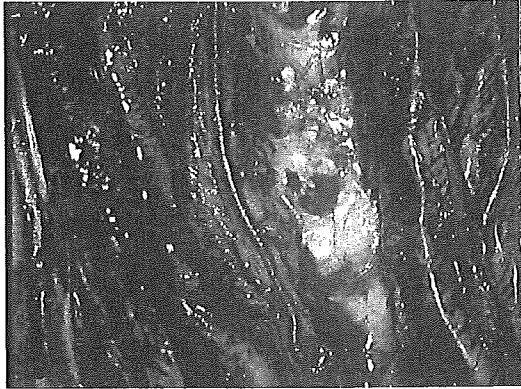


図1 浅側頭動脈の剥離  
小児では頭頂枝は直線的である。

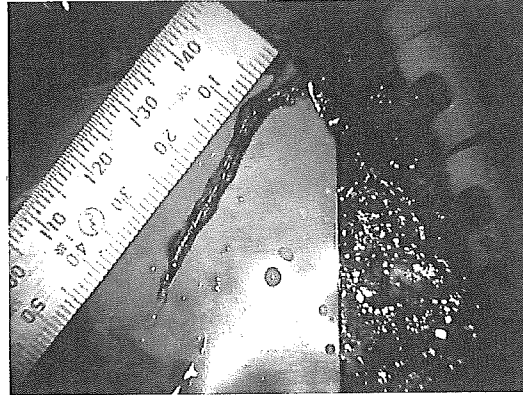


図2 剥離された浅側頭動脈の前頭枝  
吻合に必要な距離は4~5cm程度である。

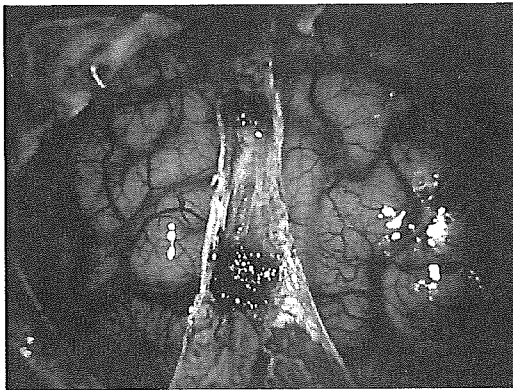


図3 温存された硬膜動脈

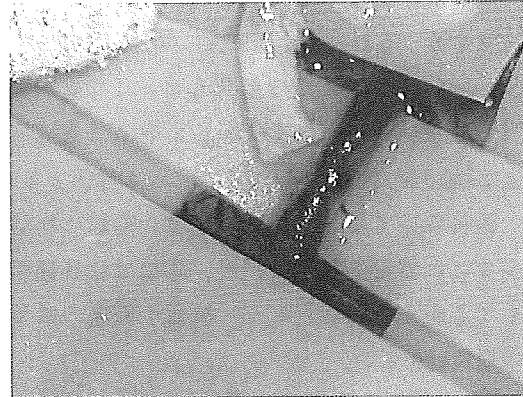


図4 直接吻合直前の浅側頭動脈と中大脳動脈

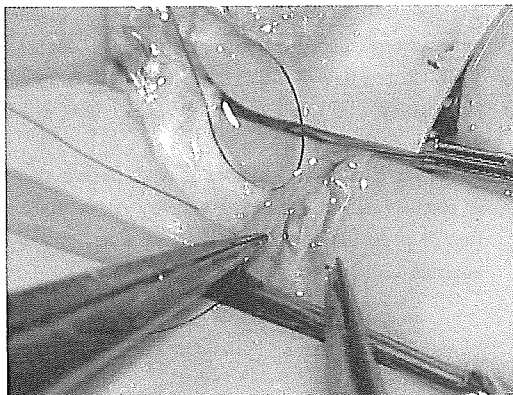


図5 Interrupted sutureによる吻合



図6 吻合終了の状態

ため、必要があれば開頭の際に削除した骨片をフィブリン糊で固めて形成する方法も考慮する。皮弁の血行障害に注意し閉創する。皮下の縫合は、通常の手術以上に丁寧に行うべきである。

#### 8. その他

術後の問題としては頭蓋内の血腫や筋肉の腫脹が挙げられる。どちらもmassとなって、もともと循環予備能の低い低還流の脳組織にmass effectが生じると容易に虚血巣が完成してしまう。術後の画像所見でそのような所見があり、神経症状の悪化を見た際は、速やかに再開頭、減圧を行うべきである。

また、術後の貧血やhypovolemiaには十分に注意する。その一方で、まれに部分的なhyperperfusionによる症状の悪化もまったくないわけではないから、必要に応じて早めに血流検査(定性SPECTで十分)を行うことも考慮する。

術後の抗てんかん薬の投与は、術前に痙攣がなければ特に必要ないが、直後は数日使用してもかまわない。また、抗血小板薬の投与は通常行わない。

特に問題なく経過した場合、術後10日から2週間で退院可能となる。術後の血管撮影は、MRAが十分な空間分解能がある場合、必要ではない。退院後は、1ヵ月程度は体育や吹奏楽(ピアノカなど)などの音楽授業を避けさせるが、その後はできるだけ早期に通常の学校生活に復帰させるべきである。ただ、格闘技(柔道、相撲など)に関しては開頭の癒合が完全になるまで回避させたほうが無難である。残存する頭痛に対してはパファリンなどで対症的に治療を行う。

術前の症状が頻回な症例では直後より明ら

かな発作頻度の減少がみられることがある。しかし、一般に虚血発作はしばらく持続し、1年前後でかなり軽快する経過をとるのが通常である。3ヵ月後、6ヵ月後にMRI/MRA検査を行い、間接・直接の血行再建の効果を確認する。その後は1年に一度のMRI/MRA検査で十分である<sup>3)</sup>。

## IV. まとめ

今回はもやもや病の血行再建としてわれわれが標準的に行っているSTA-MCA吻合術+EDAMGSを供覧したが、術前の外頸動脈系からの側副血行路は症例によって異なり、必ずしも本法が施行できるとは限らない。大事なことは、すでに存在する脳血流を温存しつつ、新たな血管網を作製することであるので、決して本法のみにとらわれず、可能な間接的血行再建を組み合わせる工夫が必要である。

### 文献

- 1) Houkin K, Abe H, Yoshimoto T, et al: Is "unilateral" moyamoya disease different from moyamoya disease? *J Neurosurg* 85: 772-776, 1996
- 2) Houkin K, Kuroda S, Ishikawa T, et al: Neovascularization (angiogenesis) after revascularization in moyamoya disease. Which technique is most useful for moyamoya disease? *Acta Neurochir (Wien)* 142: 269-276, 2000
- 3) Houkin K, Nakayama N, Kuroda S, et al: How does angiogenesis develop in pediatric moyamoya disease after surgery? *Childs Nerv Syst* 20: 734-741, 2004
- 4) 黒田 敏, 中山若樹, 難波理奈, 他: もやもや病の診断・治療に関する現状と今後の展望. *脳卒中* 25: 215-229, 2003
- 5) Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, et al: Determinants of intellectual outcome after surgical revascularization in pediatric moyamoya disease: a multivariate analysis. *Childs Nerv Syst* 20: 302-308, 2004

# もやもや病に対する STA-MCA 吻合術後・過灌流と 一過性神経脱落症状について —IMP SPECT を用いた検討—

藤村 幹<sup>1</sup>, 清水 宏明<sup>2</sup>, 富永 悌二<sup>1</sup>

## Transient Focal Neurological Deficit Due to Hyperperfusion after Superficial Temporal Artery-Middle Cerebral Artery Anastomosis in Patients with Moyamoya Disease

Miki FUJIMURA, M.D.,<sup>1</sup> Hiroaki SHIMIZU, M.D.,<sup>2</sup> and Teiji TOMINAGA, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, and

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital, Sendai, Japan

**Summary:** Surgical revascularization for moyamoya disease is believed to prevent cerebral ischemic attacks by improving cerebral blood flow (CBF). We investigated how the rapid increase in CBF through the direct bypass affects the ischemic brain.

CBF was measured by N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I] iodoamphetamine single-photon emission computed tomography (<sup>123</sup>I-IMP-SPECT) within 1 week after superficial temporal artery-middle cerebral artery (STA-MCA) anastomosis performed on 27 sides of 22 consecutive patients (male:female=6:16, 2-62 years old) with moyamoya disease from March 2004 to April 2005. Five patients (male:female=1:4, 26-55 years old) suffered delayed transient focal neurological deficit mimicking ischemic attack at 2 to 7 days after surgery. Postoperative SPECT revealed focal intense increase in CBF at the sites of anastomosis in all 5 patients. Postoperative magnetic resonance imaging showed no ischemic changes, and magnetic resonance angiography showed the apparently patent STA-MCA anastomosis as thick high signal intensity sign in all 5 patients. The anatomical location and the temporal profile of hyperperfusion were completely in accordance with the neurological deficits. Strict blood pressure control and administration of a free radical scavenger were instituted. The symptoms were resolved in all patients.

In conclusion, transient focal neurological deficit following STA-MCA anastomosis can be caused by focal hyperperfusion in patients with moyamoya disease. Routine CBF measurement is recommended to differentiate hyperperfusion and transient ischemic attack, since the treatments for these conditions are contradictory.

### Key words:

- moyamoya disease
- superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis
- hyperperfusion
- single-photon emission computed tomography

Surg Cereb Stroke  
(Jpn) 34: 37-41, 2006

<sup>1</sup>東北大学 神経外科学分野, <sup>2</sup>広南病院 脳神経外科(受稿日 2005. 7. 25)(脱稿日 2005. 8. 31)(連絡先: 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 東北大学病院 脳神経外科 藤村 幹) [Address correspondence: Miki FUJIMURA, M.D., Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan]

## はじめに

もやもや病は両側内頸動脈終末部, 前および中大脳動脈近位部が進行性に狭窄・閉塞し, その付近に異常血管網の発達を認める原因不明の疾患である<sup>10)</sup>. 浅側頭動脈・中大脳動脈(STA-MCA)吻合術は本疾患による脳虚血を改善するための有効な治療法として広く用いられている<sup>3)8)</sup>. 一方, もやもや病患者においてはバイパス術後に神経学的症状が大きく変動することもあり, 脳虚血発作による一過性の局所神経脱落症状を呈することもまれでないと考えられてきた<sup>4)7)</sup>. しかしながらこれら周術期の神経脱落症状の原因となる病態の詳細は不明である. またもやもや病に対するバイパス術による急激な血流増加が脳循環代謝に与える影響についても不明な点が多い. 本報告では当施設において最近STA-MCA吻合術を施行したもやもや病連続症例の中で, バイパス術後に術後過灌流による一過性局所神経脱落症状を呈した5例を報告する. 術後の一過性神経脱落症状は虚血発作に類似していたが, 全例でN-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP-SPECT)により局所神経脱落症状の責任病巣として矛盾しない吻合部周囲に局限した過灌流を認めた.

## 対象と方法

対象は平成16年3月から17年4月まで当施設にてSTA-MCA吻合術を施行したもやもや病・連続27例・22例(男/女=6/16, 2-62歳, 平均34.5歳)である. 2例の片側症例と神経線維腫に合併した類もやもや病1例を除いて全例, 厚生労働省ウイリス動脈輪閉塞症診断基準を満たしている. 全症例においてSTA-MCA吻合術を含めた血行再建術を施行した. 初期の4例を除いてencephalomyosynangiosis (EMS)にdural pedicle insertionを加えた間接血行再建術を追加した<sup>8)</sup>. 手術は原則として症候性であり術前IMP SPECTにて脳血流の低下と脳循環予備能の低下が

認められたものに対して施行している. recipient arteryには原則として頭頂葉に向かうM4 (anterior parietal artery)を用いている. 可能な症例では赤外線画像装置 (Infrared imaging system: IRIS-IV, Sparkling Photon Inc., Tokyo, Japan)による吻合前後の術中脳表モニタリングを行った. 全例で術後急性期(第1-2病日, 第6-7病日)に<sup>123</sup>I-IMP-SPECT (ARG法)により脳血流の定量を行い, 各関心領域の脳血流を3DSRT-version 2.0(第一ラジオアイソトープ)にて解析した. 脳実質の術後変化, バイパスのpatencyは1.5 Teslaのmagnetic resonance imaging (MRI)/magnetic resonance angiography (MRA)にて術後2-3日目, ならびに10-14日目に評価した. MRIについてはT1, T2強調画像に加えて拡散強調画像, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)とT2\*強調画像による評価を行った. 術後急性期の臨床症状と放射線学的検査結果の経時的変化との関連を検討した.

## 結 果

術直後に神経学的脱落症状を呈した症例は麻酔覚醒時に5分間, 一過性の術反対側大脳半球の虚血症状を呈した1例を除いてみられなかった. 5例・5例において術後経過中, 遅発性に一過性脳虚血発作(TIA)に類似した一過性・局所神経脱落症状を認めた(男:女=1:4, 26-55歳). 5例全例で術後SPECTにて吻合部の皮質に局所的高灌流域を認め, この高灌流域の局在は局所神経脱落症状の責任病巣として矛盾しなかった. MRI/MRAでは5例全例でSTA-MCAバイパスは太く描出され, 吻合部位周囲皮質にはFLAIRにて線状の高吸収域を認めた. 拡散強調画像にて虚血巣を認めた症例はなかった. 血圧コントロール(降圧), ならびに抗酸化剤(エダラボン)の使用にて5例全例で局所神経脱落症状は改善した. 22例・27手術を通して, 退院時にあらたな神経学的脱落症状を残した症例はなかった. 過灌流による一過性局所神経脱落症状を呈した5

Table 1 Summary of 5 cases with transient focal neurological deficit due to hyperperfusion

Case No.	Age/sex	Type	Side of operation	Symptoms	Period of deficit	Hyperperfusion by SPECT
1	38/F	infarction	left	aphasia	POD 2-6	POD 1, 7
2	55/F	hemorrhage	right	dysarthria, numbness	POD 7-20	POD 6
3	36/F	TIA, seizure	left	aphasia	POD 2-14	POD 1*, 7
4	37/M	infarction	right**	aphasia	POD 4-60	POD 2, 7
5	26/F	TIA	right	dysarthria, facial palsy	POD3-12	POD1*, 7

M: male, F: female, POD: postoperative day, SPECT: single-photon emission computed tomography, TIA: transient ischemic attack.

\* Slight increase at the site of the anastomosis.

\*\* Language dominance in the right hemisphere as shown by functional magnetic resonance imaging.



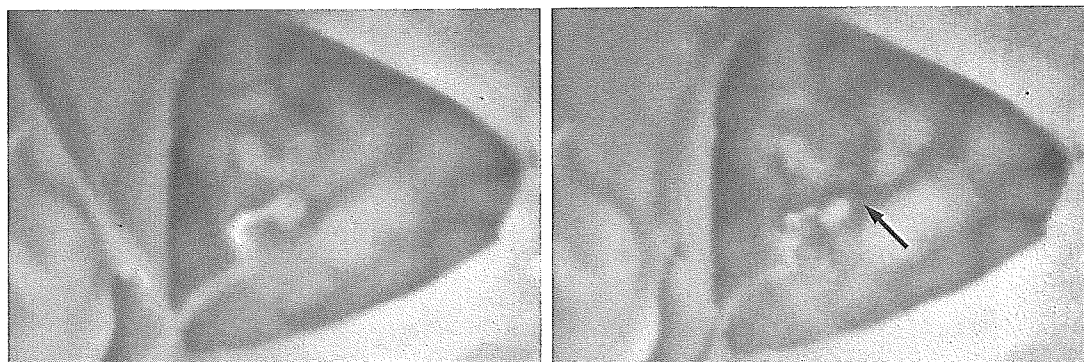


Fig. 1 Case 5. Monitoring of the cerebral surface flow dynamics using Infrared Imaging System: IRIS-IV (Sparkling Photon Inc., Tokyo, Japan) before (A) and after (B) STA-MCA anastomosis, showing significant increase of cerebral blood flow around the site of anastomosis [arrow in B] as shown by black color. A|B

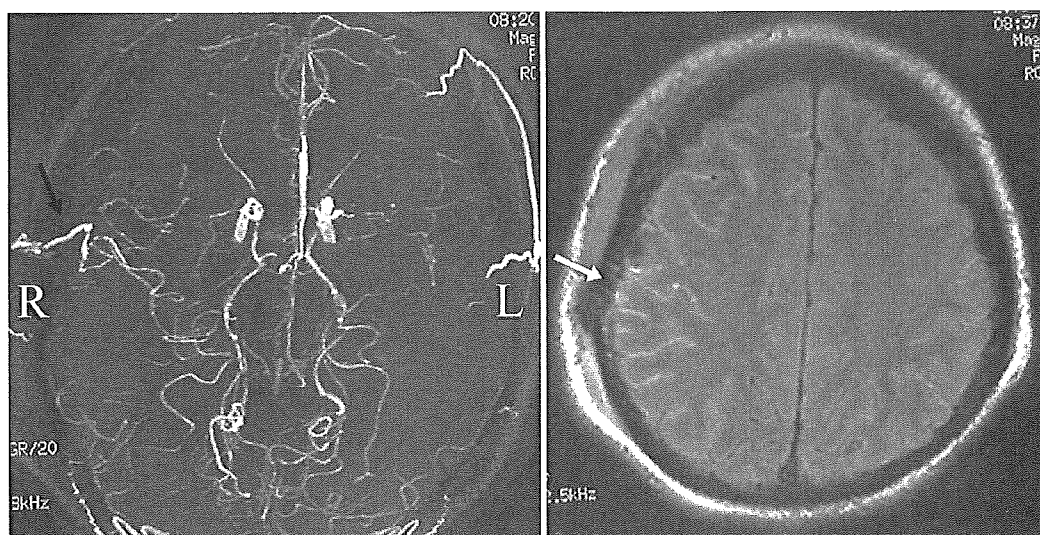


Fig. 2 Case 5. Postoperative magnetic resonance angiogram showing the apparently patent STA-MCA bypass as a thick high signal intensity sign (A). Fluid attenuated inversion recovery showed laminar high signal intensity at the site of anastomosis (arrow in B). R: right, L: left A|B

例のまとめを Table 1 に示す。

(代表症例：症例 5) 26 歳，女性。

平成 16 年 8 月頃より左上肢の脱力発作が出現。近医にてもやもや病が疑われ当科紹介，血行再建術目的に入院となった。神経学的脱落症状なく，脳血管撮影では両側・3 期<sup>10)</sup>のもやもや病を認めた。術前 SPECT では両側大脳半球の血流低下と脳循環予備能の低下を認めた(右側が steal 現象あり)。17 年 3 月に右 STA-MCA 吻合術と間接血行再建術を施行した。頭頂葉に向かう 0.8 mm の皮質動脈(M4)に STA(直径 1.0 mm)を吻合した。赤外線画像装置 IRIS-IV (Sparkling Photon Inc., Tokyo, Japan)による術中脳表モニタリングでは吻合後の STA クランプ解除直後より吻合部周囲に黒色で示されるように皮質枝の血流の著明な上

昇を認めた(Fig. 1)。術直後，神経学的脱落症状を認めず術後 MRI 拡散強調画像でも虚血巣の出現は認めなかった。術後 MRA ではバイパスは太く描出されており patency が確認された(Fig. 2A)。術翌日の安静時 SPECT では吻合部位である左側頭・頭頂葉に脳血流の増加を認めた(Fig. 3B)。術後 2 日目の MRI (FLAIR)では吻合部位周囲に脳溝に沿った線状の高信号を認めた(Fig. 2B)。術後 3 日より術直後にはみられなかった左上肢の感覚障害，構語障害と左顔面麻痺が出現した。術後 7 日目の SPECT では右側頭・頭頂葉に局限した高灌流はさらに増加していた(Fig. 3C)。MRI (FLAIR)でも吻合部位周囲に脳溝に沿った線状の高信号は顕著となった。抗酸化剤と降圧剤にて加療を行ったところ症状は徐々に改善し術後 12 日目には完

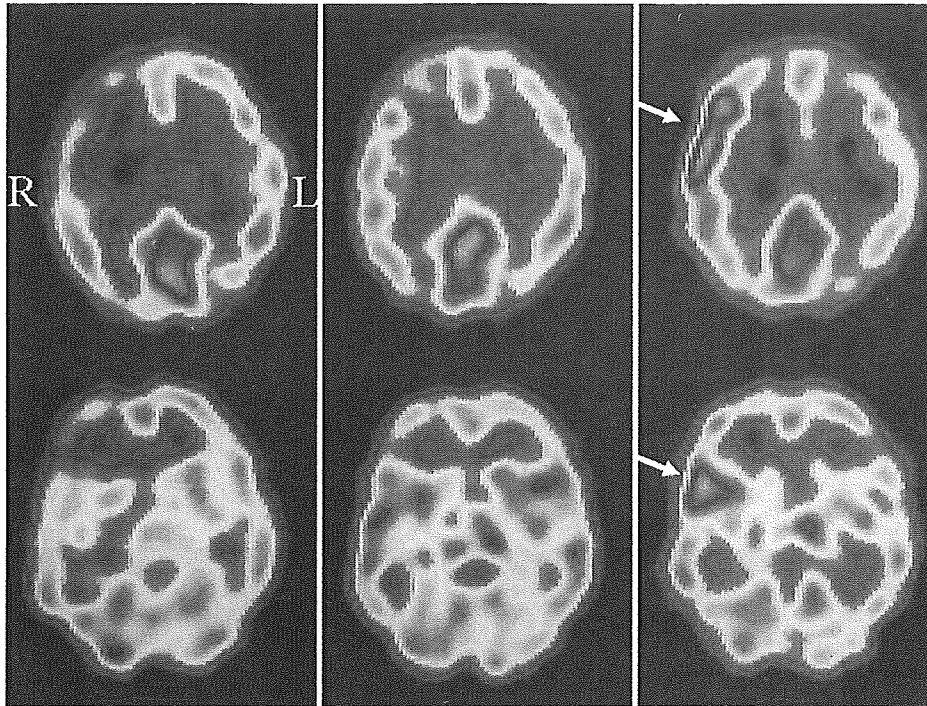


Fig. 3 Case 5.  $^{123}\text{HMP}$ -SPECT scans before surgery (A) and 1 (B) and 7 days (C) after surgery. Mild increase in CBF was detected on the side of anastomosis 1 day after surgery. The focal intense increase in CBF at the site of anastomosis (arrows in C) was evident 7 days after surgery, in accordance with the manifestation of dysarthria and facial palsy. R: right, L: left

A|B|C

全に消失した。術後13日目に新たな神経学的脱落症状なく独歩退院した。

### 考 察

今回提示した5症例におけるバイパス術後の一過性局所神経脱落症状の原因は、以下の理由で術後過灌流によるものと考えられた。(1)術直後にはみられなかった局所神経脱落症状の出現に先立ってSPECTにより術側の血流増加を認めた。(2)血流の増加は局所神経脱落症状の責任病巣として矛盾しない吻合部位に限局していた。(3)術後MRAにて術側にthickなSTAの描出と脳表の血管へのflowが確認され、拡散強調画像でも新たな虚血病変がみられなかった。(4)局所神経脱落症状の経過に沿って過灌流域に一致してMRI FLAIRにて脳溝に沿った高信号域を認めた。

もやもや病以外の閉塞性脳血管障害に対する頸動脈内膜剥離術(CEA)やSTA-MCA吻合術後においては、慢性虚血脳に対する急激な血流上昇による「過灌流症候群」<sup>9)</sup>を呈することがまれではない。一方、もやもや病においては術後の虚血発作についてはまれでないと考えられてきた反面<sup>4)7)</sup>、術後過灌流による神経症状発現の可能性について

はほとんど検討されてこなかった<sup>2)</sup>。今回のわれわれの連続22例・27手術症例の検討においては、術後遅発性に、明らかな一過性局所神経脱落症状を呈した5例はすべて吻合部位に限局した過灌流を呈していた。非もやもや病患者に対するSTA-MCAバイパス後も同様のSPECT所見をまれならず認めるにもかかわらず、頭痛や痙攣を伴わず過灌流による局所神経脱落症状を呈する例はまれであることを考えると、5症例で認められた過灌流による臨床症状発現はもやもや病に特異的な反応である可能性がある。

今回の5症例においてはSPECTにて過灌流の病態への関与が明らかであったため降圧、抗酸化剤の投与により神経学的脱落症状を残すことはなかった。しかし臨床症状のみからは虚血発作との鑑別はいずれも困難であり過灌流に対する適切な診断、対処がもやもや病血行再建術後には不可欠なものと考えられた。さらにはもやもや病における術後過灌流の予測因子の解明が望まれる。術前SPECTにおける脳循環予備能、解剖学的な血管構築、年齢、発症形式などの関与が推測される。なお、今回のわれわれのシリーズには8歳以下の小児例が5例含まれているが術後過灌流による臨床症状は呈さなかった。年齢も含めた因子の関与については今後症例数を増やし、さらなる検討が必要と考

えられる。

過灌流による特異的な臨床症状の発現に関してはもやもや病特有の脳血管における分子発現，過灌流時の活性酸素の発現量の違い，活性酸素に対する反応の違いが寄与している可能性がある<sup>5)</sup>。過灌流症例における髄液中，血中の蛋白発現の変化について検討することにより病態解明の糸口がつかめるかもしれない。また神経細胞死(necrosis)に至らない程度の活性酸素の産生も長期的にはシグナル伝達経路を介したアポトーシスを惹起することが知られており<sup>1)</sup>，今回のような一過性神経脱落症状を呈した症例の長期的な脳機能的予後についても興味を持たれるところである。実際，CEA後に過灌流症候群を呈した症例では術後長期の高次脳機能が低下していることが報告されている<sup>6)</sup>。なお，今回報告した5例の中でも1例で術後長期のMRIにて過灌流部位に一致したatrophic changeを認めており長期的な器質的变化についても現在検討中である。

## 文 献

- 1) Fujimura M, Tominaga T, Chan PH: Neuroprotective effect of antioxidant in cerebral ischemia: role of neuronal apoptosis. *Neurocritical Care* 2: 59-66, 2005
- 2) Furuya K, Kawahara N, Morita A, et al: Focal hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in a patient with moyamoya disease. Case report. *J Neurosurg* 100: 128-132, 2004
- 3) Houkin K, Ishikawa T, Yoshimoto T, et al: Direct and indirect revascularization for moyamoya disease: surgical techniques and peri-operative complications. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2: S142-145, 1997
- 4) Houkin K, Nonaka T, Baba T: Peri-operative complications in surgical treatment for moyamoya disease. Report by the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease), 2004
- 5) Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, et al: Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 55: 1060-1067, 2004
- 6) Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, et al: Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 102: 38-44, 2005
- 7) Sakamoto T, Kawaguchi M, Kurehara K, et al: Risk factors for neurologic deterioration after revascularization surgery in patients with moyamoya disease. *Anesth Analg* 85: 1060-1065, 1997
- 8) Shirane R, Yoshida Y, Takahashi T, et al: Assessment of EGMS with dural pedicle insertion in childhood moyamoya disease: characteristics of cerebral blood flow and oxygen metabolism. *Clin Neurol Neurosurg* 99 Suppl 2: S79-85, 1997
- 9) Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, et al: Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc* 56: 533-543, 1981
- 10) Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular 'moyamoya' disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 20: 288-299, 1969

モヤモヤ病に対する血行再建術後・過灌流と  
その臨床像について：<sup>123</sup>IMP SPECT を用い  
た検討

藤村 幹<sup>1</sup>、金田 朋洋<sup>2</sup>、麦倉 俊司<sup>2</sup>、清水 宏明<sup>3</sup>、  
富永 悌二<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東北大学神経外科学分野、<sup>2</sup> 放射線診断科、<sup>3</sup> 広  
南病院脳神経外科

連絡先：980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1

東北大学病院 脳神経外科 藤村 幹

phone:022-717-7230                      fax:022-717-7233

e-mail: [fujimur@nsg.med.tohoku.ac.jp](mailto:fujimur@nsg.med.tohoku.ac.jp)