

図1 Therapeutic Time Window

ある虚血レベルにおいては、時間が経過すると、救済ゾーン（可逆性損傷）から梗塞ゾーン（不可逆性損傷）へ移動が起こる。その臨界点が、未治療の場合に3時間であっても、何らかの治療を行うことによりそれを延長することが考えられる。この時間の利得により、治療可能時間を延長し、血流回復を目指すというのが、今日の基本的な急性期虚血に対する治療戦略である。

度・特異度の点で信頼性は高くない。これに対して、画像診断は、4-5年の単位で技術的進歩が進み、感度・特異度の点で、予後予測の重要な predictor となってきた。

実際の医療現場における治療の立場から、理論的に考えると、最良の脳虚血画像診断は

- 1) 低侵襲性であること
- 2) 感度が高いこと
- 3) 特異度が高いこと
- 4) 観察者間バイアスが低い
- 5) 組織障害の程度が診断できること
- 6) 病変の局在診断ができること
- 7) その診断機器が実地医療で普及していること
- 8) 検査コストが安いこと

などの要件を満たすものとなる。

2. 各診断方法の評価

現在、脳卒中の臨床で使用されている主な診断機器をあげると、1) CT scan, 2) MRI, 3)

SPECT, 4) 血管撮影 (DSA), 5) 超音波診断, 6) PET, の6つの modality があげられる。さらに、CTでは、1) Early CT sign, 2) Perfusion CT, 3) CT angiography の3つがあげられる。MRでは、1) Diffusion MRI, 2) MRA の2つが臨床ではルーチンで行われている。DSAは、診断の目的ではなく、動脈内へのt-PAの投与を前提とした診断として行われる。この場合には、閉塞末梢のback pressureの測定が、虚血による組織障害の判定に用いられていることがある。

画像診断では、1) 部位診断（血管情報）、2) 組織障害の程度の診断、3) 脳循環障害の程度の診断などに区別して考える必要がある（このパネルディスカッションでも中川原が述べている）。一つの診断機器で、この全てを満足するものがない。従って、単純な比較は意味がないが、上記の3つの診断の全てが、therapeutic time windowの限られた時間内で得られるわけではなく、実地診療では、総合的なdecisionが必要になる。

そこで、現在、医療現場で使用されている画像

表1 急性期脳梗塞診断機器の成績表

| | 非侵襲性 | 感度 | 特異度 | 低バイアス | 組織障害 | 局在診断 | 普及度 | コスト | 合計 |
|---------------|------|----|-----|-------|------|------|-----|-----|----|
| Early CT Sign | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 10 |
| Perfusion CT | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 7 |
| CTA | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 9 |
| Diffusion MRI | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 12 |
| SPECT | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 9 |
| MRA | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 10 |
| USG | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 10 |
| PET | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 9 |

診断機器を比較すると表1のようになる。ここでは、各評価項目には特に序列を付けなかった。また、それぞれの項目では、最良のものを2点、最低のものを0点、中間のものを1点とした。その結果は、合計点に示されている。これは、当然のことながら、各項目の重み付けが必要であるし、それぞれの項目の評価もはっきりしたエビデンスに基づいたものではない。しかし、これまでの各診断機器に対する評価などを総合すると、その結果は、臨床現場での感覚と大きな差異はないように思われる。合計点で見ると、拡散強調画像法によるMRIが最も高得点を示した。この評価表は、あくまで、現時点における筆者の経験に基づいたものである。また、modalityの違いは、診断の目的そのものの違いでもあり、単純な合計点で比較するのは難しい。

しかし、ここから見えることは、治療方法の選択という観点から見て、現時点で、実用的なmodalityはMRを中心としたものであろうということである。ただ、therapeutic time windowを推定する定量的な方法としては、今のところ、diffusion MRIには限界がある。組織障害が不可逆的なものかどうかという判定が確実にできる方法が治療の直前に行える診断法が要求される。

3. Stroke CTか? Stroke MRIか?

脳虚血急性期では、hourから場合によっては、minute単位での診断が求められ、これに基づいた治療方針の決定が行われる。そのため、全ての診断機器を総合して詳細な診断を行う時間的な猶予はなく、また、その必要もない。そこで、実際

には、診断機器としてCTを中心とした脳卒中治療とMRを診断に中心においた脳卒中治療がある。

a) Stroke Care based on CT (Stroke CT)

CT診断の感度、特異度に関しては、本特集での佐々木らの論文によれば、標準化を行えば、高い感度・特異度が達成できる。標準化が普及した場合には、灌流CT、CT血管撮影との組み合わせにより、CT baseのbrain attack治療のframeが可能であることを示している。また、multi-detector CTの普及が急速に進み、CT診断によるstroke治療、すなわちstroke CTの可能性は否定できない。現在、MRの普及度はほぼプラトーに達している。これに対して、CTは、MDCTの開発と普及が進み、脳卒中以外の領域ではその有用性がますます評価され、地域の一般病院への普及がさらに進んでいる。これは、一般病院における脳卒中治療の選択として、Stroke CTが基本となる可能性を示している。事実、米国では、Stroke CTが一般的に行われ、これに基づいて、alteplaseの静脈内投与などが行われている。

b) Stroke care based on MRI (Stroke MRI)

MRIを中心とした診断法(diffusion MRI, MRA)などは、その普及度が向上した場合、治療方針決定のための虚血診断の中心になることは疑いがないように思われる。言い換えると、拡散強調MRI、高解像度MRAが24時間撮像可能な設備が十分に普及した場合には、CTによる急性期診断・治療の必要はなくなるという意見も多い。

ただ、何度も言われていることであるが、diffusion MRIにしても組織の障害と完全に一致する所見を示しているわけでない。灌流低下があるが拡散低下がまだない領域（diffusion-perfusion mismatch）がいわゆるtreatable penumbraeであるという考えはおおよそ正しいが、人為的な再開通によるダメージから免れるかという点は明らかで

はない。

今後、急性期脳虚血の診断は、t-PAの使用が可能になることにより、さらに重要な課題となる。CTとMRをどう利用するか、SPECTや超音波診断をどう組み合わせるか？ プロトコルの見直しと最適化が必要になると想像される。

2. 小児モヤモヤ病の病期分類と治療

中村記念病院脳神経外科部長 中川原譲二

key words pediatric moyamoya disease, angiographical classification, cerebral ischemia, cerebral hemodynamics, surgical revascularization

動 向

小児モヤモヤ病は、小児の虚血性脳血管障害の中で最も頻度の高い疾患であり、外科的に治療可能な疾患であることは欧米でもすでに認知されている¹⁾。しかし、その疾患概念の確立からすでに40年以上経過しているが、その病因については遺伝子解析が進展しつつあるもののいまだに充分には解明されておらず²⁻⁶⁾、脳血管再建術などの治療法についても有効性を検証した臨床研究が乏しいために国際的には十分なコンセンサスが得られていない。本疾患の発症頻度は、東アジアに多いという地域的・人種的な偏りがみられ、わが国の場合、都道府県単位でみると人口10万人あたり年間0.2～0.5人程度の発症であり⁷⁾、小児例は人口100万人あたり年間1～2人程度と推定される。また、最近では脳ドックの普及により、無症候性のモヤモヤ病も少なくないことが知られ、その潜在的頻度は従来よりも高い可能性がある⁸⁾。本疾患では家族発症が約10%近くみられ⁹⁾、遺伝的背景の解明が待たれる。

小児モヤモヤ病の本態が、両側内頸動脈終末部の狭窄、閉塞による大脳皮質の脳虚血と、これを代償するための穿通動脈の拡張（モヤモヤ動脈の発達）であることはすでに明確であるが、その血

管病変の病期分類や脳虚血の重症度分類をできる限り非侵襲的に行うことが新たな課題となっている。また、脳虚血発症の小児モヤモヤ病に対する脳血管再建術は脳虚血発作を消失あるいは軽減させることから有効と考えられているが、自然歴に対する脳血管再建術の長期的有効性については明確なエビデンスが得られていない。さらに、小児期の脳血管再建術は大脳皮質の脳循環動態の改善効果により脳虚血発作を減少させるが、モヤモヤ血管の退縮効果により成人期における脳出血を減少させることができるかについても依然不明である。本稿では、小児モヤモヤ病の病期・重症度分類に関する新たな非侵襲的評価方法の概要と、小児モヤモヤ病に対する脳血管再建術の現況および長期治療成績について概説する。

A. 小児モヤモヤ病の病期・重症度分類

モヤモヤ病の病期分類として、これまで脳血管撮影所見に基づく鈴木のstage I～VIの病期分類¹⁰⁾が用いられてきたが、MRIや脳血流SPECTなどの画像診断の進歩を踏まえて、MRAによる非侵襲的な病期分類と脳血管再建術の適応や効果判定を客観的に評価するための脳血流SPECTに

よる脳虚血の重症度分類が検討されている。

1. MRAによる病期分類

モヤモヤ病の確定診断は、従来脳血管撮影所見

により行われてきたが、1995年に作成された厚生省研究班（福井班）の診断基準ではMRIとMRAによっても診断が可能となった^{11,12)}。しかし、この診断基準は、脳血管撮影所見に基づく鈴

表1 MRA scoreとMRA gradeの定義

(ICA, MCA, ACA, PCAの各MRA scoreの合計点数からMRA gradeを4期に分類) (文献13より改変)

| | | MRA score |
|-----|---|-----------|
| ICA | normal | : 0 |
| | stenosis of C1 | : 1 |
| | discontinuity of C1 signal | : 2 |
| | invisible | : 3 |
| MCA | normal | : 0 |
| | stenosis of M1 | : 1 |
| | discontinuity of M1 signal | : 2 |
| | invisible | : 3 |
| ACA | normal A2 and its distal | : 0 |
| | A2 and its distal signal decrease or loss | : 1 |
| | invisible | : 2 |
| PCA | normal P2 and its distal | : 0 |
| | P2 and its distal decrease or loss | : 1 |
| | invisible | : 2 |

MRA grade (Sum of MRA score) : grade 1 (1~2), grade 2 (3~4), grade 3 (5~7), grade 4 (8~10)

ICA: internal carotid artery, MCA: middle cerebral artery, ACA: anterior cerebral artery, PCA: posterior cerebral artery

表2 脳血管撮影所見に基づく鈴木氏の病期分類

(stage I~VI)とMRA病期分類 (grade 1~4)との関係 (文献13より改変)

| MRA grade | Suzuki's AG stage | | | | | |
|-----------|-------------------|----------|----------------------|--------------|----|-----------|
| | I | II | III | IV | V | VI |
| grade 1 | ○○ ○○ | ○○ ○○ | | | | |
| grade 2 | | ○ | ○○○○ ○○○○ ○○○○ | ○ | | |
| grade 3 | | | ○○ | ○○○○ ○○○○ | | |
| grade 4 | | | | | ○○ | ○○○ ○○ |

木の病期分類 (stage I~VI) に踏み込むものではなく、MRAによる非侵襲的な病期分類が新たに検討されている。宝金らは、1.5TeslaのMRA (TOF法)における内頸動脈 (ICA), 中大脳動脈 (MCA), 前大脳動脈 (ACA), 後大脳動脈 (PCA) の狭窄所見をscore化し、その合計点数 (0~10点) からMRA grade (1~4) として病期を分類する方法を新たに提唱している (表1, 2)¹³⁾。この方法によると、MRA grade 1は血管撮影分類 stage Iと stage IIに対して80%の感度と100%特異度を、MRA grade 2は血管撮影分類 stage IIIに対して86%の感度と80%特異度を、MRA grade 3は血管撮影分類 stage IVに対して92%の感度と86%特異度を、MRA grade 4は血管撮影分類 stage V, VIに対して100%の感度と特異度をそれぞれ示した。この結果は、MRAによる病期分類が従来の脳血管撮影分類に比して、非侵襲的に十分な感度と特異度を有することを示

すものであり、治療の適応や効果判定にも応用が可能と考えられる。

2. 脳血流SPECTによる脳虚血の重症度分類

脳血流SPECT検査による血行力学的脳虚血の重症度分類は、脳血行再建術の適応を判定する場合に特に重要であるが、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やすく、全脳に占める脳虚血領域の定量的評価が充分できないことなどが問題点であった¹⁴⁾。そこで、脳血流SPECT統計画像解析法の一つとして開発された3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) 法¹⁵⁾をモヤモヤ病の病期 (重症度) 分類に臨床応用し、定位定量的解析 (Z-score解析) と定位定量的解析法 (SEE: stereotactic extraction estimation)¹⁶⁾による判定方法の妥当性が検証された¹⁷⁾。その結果、構

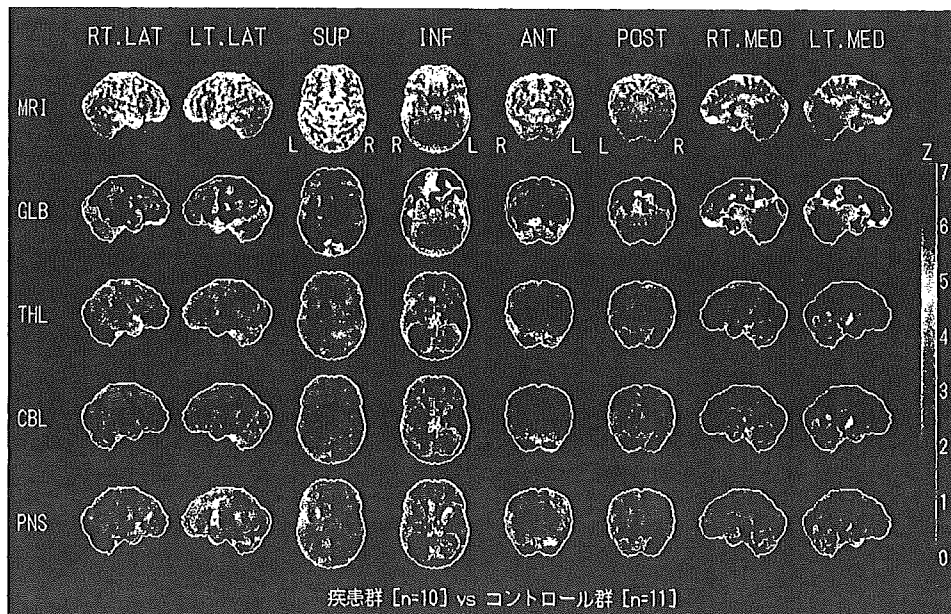


図1 健常小児脳表血流データベースと小児モヤモヤ病群10例との比較¹⁷⁾

3D-SSPを用いて健常小児の脳表血流データベースと小児モヤモヤ病群10例の脳表血流データとをZ-score解析により群間比較したところ、小児モヤモヤ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定量的に捉えられた。

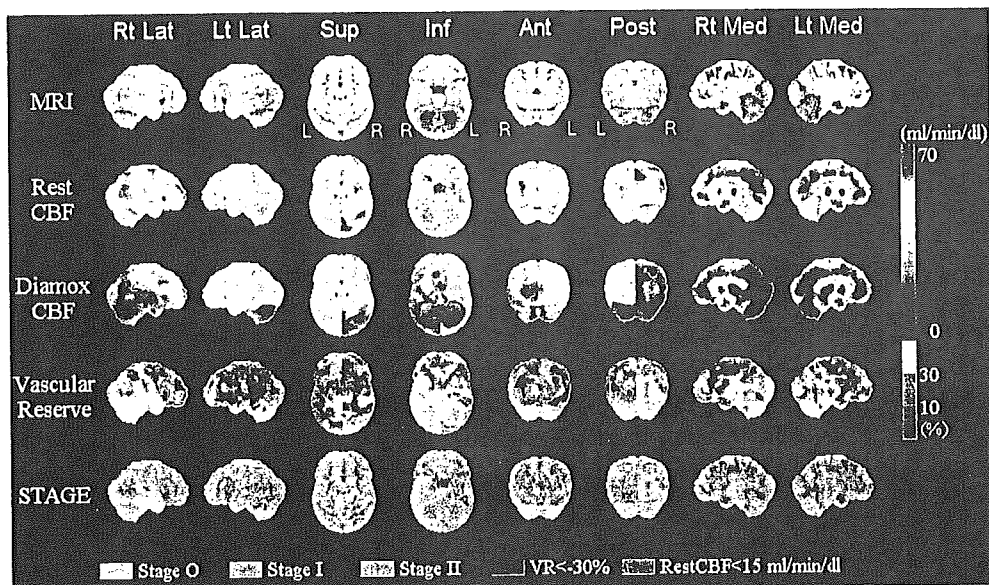


図2 モヤモヤ病症例(7歳女児)術前の脳血流 SPECT 定量画像の SEE 解析結果¹⁷⁾

上段から、標準脳の脳表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方向から観察できる。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。SEE 解析では、従来の断層画像による判定とは異なり、stage 2 の領域が脳表上に定位定量的に表示される。

表3 3D-SSP の Z-score 解析によるモヤモヤ病の重症度評価(3段階評価)(文献17を改変)

| | 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 |

3D-SSP: 3-dimensional stereotactic surface projections

resting or rest: 安静時

DMX-activated or DMX: acetazolamide 負荷時

Z: mean Z-score in the affected territories

築された健常小児の脳表血流データベース(男児: 3例, 女児: 8例, 平均年齢は 11.5 ± 2.9 歳)と小児モヤモヤ病群 10 例の脳表血流データとを Z-score 解析により群間比較したところ、小児モヤモヤ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ている(図1)。個々の症例の脳血流低下領域は健常小児の脳血流データベースに

基づき Z-score の変動する領域として定位的に捉えられ、Z-score からその重症度が評価される(表3)。一方、モヤモヤ病の患児から安静時および acetazolamide 負荷時脳血流量の定量画像が得られた場合には SEE 解析が可能となり、標準脳座標系に安静時脳表血流量の分布、acetazolamide 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 に表示される。いずれの指標も定位定量的に判定することが可能で(図2)、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捉えられている¹⁷⁾。脳血流 SPECT 統計画像解析法により小児モヤモヤ病の脳虚血の重症度が患児の状態に応じて定位定性的または定位定量的に捉えられ、判定精度が向上するものと考えられる。

B. 小児モヤモヤ病の治療

小児モヤモヤ病の発症病型はほとんどが虚血型であり、出血型はきわめてまれである。また、発症年齢が低年齢であるほど、脳虚血が重症化しやすく、脳梗塞を合併するために転帰も不良である¹⁸⁾。したがって、小児モヤモヤ病に対しては脳虚血を改善するための治療法が試みられてきた。内科的治療としては、現在でも抗血小板剤ならびに脳虚血発作頻発時にステロイド剤の投与が行われるが、内科的治療のみでは脳虚血を改善することは期待できない。その結果、脳虚血発症例に対しては多くの場合外科的な脳血管再建術が選択されている。しかし、その有効性を検証した臨床研究がきわめて乏しいためにエビデンスに基づく治療ガイドラインは現在のところ作成されていない。

1. 治療の現況

1995年のモヤモヤ病研究班による小児モヤモヤ病全国調査では、16歳以下の小児モヤモヤ病651例のデータが収集され、その解析結果がIkezakiによって報告された¹⁹⁾。その報告によると、発症病型は、出血型が2.5%、虚血型が97.5%であった。初期治療計画では、虚血型のうち約20%の症例では観察あるいは内科的治療が選択され、約80%に対して脳血管再建術が施行された。脳血管再建術には、間接バイパス、直接バイパス、両者の複合バイパスなどがある²⁰⁾が、この報告では間接バイパスが最も多く（single 29%、multiple 17.9%）、複合バイパスが19.4%、直接バイパスは8.3%であった。その後、大脳半球数で16.1%に治療計画の変更があり、非外科治療群ではその約40%に対して、平均30カ月後に脳血管再建術が施行された。再手術は、症状の進行がみられたためとされ、直接バイパス群の2.3%、間接バイパス群の9.0%に施行された。この結果か

ら、経過観察や内科的治療が選択された症例ではその後の症状の進行により外科的治療が選択されること、また外科的治療のうち間接バイパス群において再手術率が高いことなどが明らかになった。したがって、虚血型では軽症のうちに血行再建術が選択され、バイパスから良好な側副路が得られることが治療上きわめて重要となる。

2. 脳血管再建術の適応条件

小児モヤモヤ病に対する脳血管再建術の適応と治療時期は、脳虚血症状の推移、脳梗塞の有無、脳血管撮影所見、脳虚血の重症度などによって決定される。脳血管撮影ではモヤモヤ病の病期を判定できるが、病期と脳虚血症状の相関は乏しく、病期によって脳血管再建術の適応が左右されることはない²¹⁾。小児モヤモヤ病にみられる脳虚血病態は、これまでのPETやSPECTを用いた研究で、misery perfusionなどの血行力学的脳虚血としての特徴が明らかにされており²²⁾、脳循環予備能の評価を基準とする重症度評価がすでに臨床応用されている²³⁻²⁵⁾。特に脳血管再建術の適応を決定するためには、汎用性の高いacetazolamide負荷脳血流SPECTを用いて脳循環予備能の低下を見出すことが重要と考えられる²⁵⁾。しかし、小児では、定量的な脳血流検査を行うことが困難な場合が多く、定性的評価によって脳虚血の重症度を把握しなければならない。先に述べた脳血流SPECT統計画像解析法¹⁷⁾は判定精度の改善をもたらす方法として期待される。また最近では、perfusion MRIによる局所の脳血液量（rCBV map）と循環時間（TTP map）を指標として小児モヤモヤ病の脳循環動態の重症度評価が試みられている²⁶⁾が、検査の標準化が課題である。

3. 脳血管再建術の周術期合併症および転帰

Fungらの文献調査（the OVID Medline database 1966～2004年から1,448例を集計、そのほ

とんどが日本からの英文文献を集計)²⁷⁾によると、脳血管再建術の周術期脳梗塞や可逆性脳虚血事象は、間接バイパスで4.4%、直接および複合バイパスで6.1%であった。脳血管再建術が行われた1,156例の小児モヤモヤ病症例中、症候学的効果が得られた1,003例では、間接バイパスと直接バイパスとの間に有意差はなかった。また、バイパスの形成は直接および複合バイパスの方が間接バイパスよりも有意に良好であった。これらの結果から、小児モヤモヤ病に対する脳血管再建術は安全な手技であり、多くの症例で症候学的効果が得られることが示唆されたと評価している。しかし、患者の選択条件や国際的に用いられている転帰の評価に関するデータが不足しており、脳血管再建術の自然歴に与える影響については依然不明であるとしている。また、直接および複合バイパスがより確実な血行再建をもたらすにもかかわらず、間接バイパスとの間で症候学的転帰に差がないなどの結果に対しては、脳血管再建術の最適な適応条件と治療時期については未だに議論の余地があり^{28,29)}、臨床研究の国際的基準に従ってより厳密に評価する必要があると述べている。

4. 脳血管再建術後の長期成績

本邦において小児モヤモヤ病に対する脳血管再建術が始められてから、すでに四半世紀が経過しているが、その長期治療成績は必ずしも明らかとはなっていない。

黒田らは、術後平均約10年の経過を追った51症例の結果を報告している³⁰⁾。その結果、発症が低年齢になるほど、脳梗塞で発症する症例が増加し、術後の知能も不良であった。さらに、発症後長期にわたって脳血管再建術を施行されなかった症例や、TIAから脳梗塞をきたした症例では、その後に脳血管再建術が行われても、知能障害が残存することが明らかにされた。一方、TIA発症例で早期に脳血管再建術が実施された症例で

は、進学・就労状況が良好であった。この結果は、TIA発症例では、早期に診断し早期に脳血管再建術を施行することが、長期の成績に寄与することを示唆している³¹⁾。

本疾患の成人発症例では脳出血をきたすことが知られているが、小児期に脳血管再建術が施行された症例の成人期における脳出血が予防されるか否かの検討は行われていない。黒田らの51症例では経過観察中に脳出血をきたした症例はいまのところないとのことであるが、対象症例の年齢が脳出血の好発年齢である30～40歳を越すまでは明確な結論は得られず、さらに長期の経過観察が必要である。脳血管造影の長期観察例の報告³²⁾では、バイパス血管からの側副路の発達により穿通動脈や前脈絡動脈からの側副路は減少するが、後方循環からの側副路の形成は減少しないため、後方循環からの異常に拡張した側副路からの出血が増加する可能性は否定できないとされている。

むすび

本邦では、脳虚血で発症した小児モヤモヤ病に対する治療として、外科的な血行再建術が第一選択とされているが、治療適応は長期の治療成績に基づいてより厳密に行う必要がある。一般にTIA発症例では、血行力学的脳虚血の程度は比較的重症でmisery perfusionを呈する場合が多く、外科的血行再建術がよい適応となる。このような症例を安易に経過観察すると中には脳梗塞をきたす症例があるので注意しなければならない。手術のリスクを充分考慮し早期に治療を行うことが重要である。しかし、その一方で同じTIA発症例でもより軽症の脳虚血症例では、自然経過のなかでTIAが消失し、良好に経過する症例もあるに違いない。そのような症例に対する脳血管再建術は、手術のリスクを過少に評価するもので、成人期の脳出血を予防する可能性があるとしても正当化されるものではない。本邦では小児モヤモ

ヤ病に対する脳血管再建術についてのコンセンサスがすでに形成され、ランダム化比較試験 (RCT) などの臨床研究については今さら必要ない、できる環境ではない、などの見解が支配的であるが、小児モヤモヤ病に対する脳血管再建術の有効性が国際的な基準で認知されるためには、治療経験が最も豊かな本邦においてこそ何らかの臨床研究を組織する責務がある。現在 RCT として進められている出血発症型成人モヤモヤ病に対する脳血管再建術の有効性の検証試験 (JAM trial)³³⁻³⁶⁾ にならって、脳循環動態の評価に基づいた虚血発症型軽症小児モヤモヤ病に対する脳血管再建術の有効性の検証試験などを RCT として考慮すべきである。また、もやもや病調査研究班が開発したデータベースソフト³⁷⁾ の普及により国内での症例登録事業を継続し、長期的な治療成績を把握することも必要と考えられる。

文献

- 1) Scott RM. Moyamoya syndrome: a surgically treatable cause of stroke in the pediatric patients. *Clin Neurosurg.* 2000; 47: 378-84.
- 2) Ikeda H, Sasaki T, et al. Mapping of a familial moyamoya disease gene to chromosome 3p24.2-p26. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 533-7.
- 3) 宝金清博, 難波里奈, 黒田 敏, 他. もやもや病の遺伝子異常—もやもや病病因研究の展望—。脳と循環。2002; 7: 301-5.
- 4) Sakurai K, Horiuchi Y, Ikeda H, et al. A novel susceptibility locus for moyamoya disease on chromosome 8p23. *J Hum Genet.* 2004; 49: 278-81.
- 5) 池田秀敏. 家族性もやもや病の分子遺伝学. In: 吉本高志, 編. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する調査研究 平成14年～16年度総合研究報告書. 仙台: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する研究班; 2005. p. 67-70.
- 6) 黒田 敏, 難波里奈, 多田光宏, 他. 家族性もやもや病の原因遺伝子の検索. In: 吉本高志, 編. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する調査研究 平成14年～16年度総合研究報告書. 仙台: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する研究班; 2005. p. 63-5.
- 7) 辻 一郎, 栗山進一. モヤモヤ病の疫学調査による臨床疫学像の解明と患者数推計値. In: 吉本高志, 編. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する調査研究 平成14年～16年度総合研究報告書. 仙台: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する研究班; 2005. p. 15-24.
- 8) 黒田 敏, 難波里奈, 石川達哉, 他. 無症候性もやもや病の多施設調査と治療指針. In: 吉本高志, 編. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する調査研究 平成14年～16年度総合研究報告書. 仙台: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する研究班; 2005. p. 25-7.
- 9) Fukui M, Kono S, Sueishi K, et al. Moyamoya disease. *Neuropathol.* 2000; 20: s61-4.
- 10) Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease: A disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol.* 1969; 20: 288-99.
- 11) ウィリス動脈輪閉塞症診断の手引き(0995年改訂). 厚生省特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班, 平成6年度研究報告書. 1995; p. 133-7.
- 12) Fukui M. Guideline for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis ('moyamoya' disease). Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan, *Clin Neurol Neurosurg.* 1997; 99 (Suppl 2): s238-40.
- 13) 宝金清博. MRAによるモヤモヤ病の新病期分類. In: 吉本高志, 編. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する調査研究 平成14年～16年度総合研究報告書. 仙台: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する研究班; 2005. p. 35-40.
- 14) Saito N, Nakagawara J, Nakamura H, et al. Assessment of cerebral hemodynamics in childhood moyamoya disease using a quantitative and a semiquantitative IMP-SPECT study. *Ann Nucl Med.* 2004; 18: 323-31.
- 15) 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.* 1995; 36: 1238-48.
- 16) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, et al. Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: Objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. *Ann Nucl Med.* 2004; 18: 13-21.
- 17) 中川原譲二. 脳血流SPECT統計解析法によるモヤモヤ病の病期(重症度)分類一定位定性的解析法と定位置量的解析法の確立一. In: 吉本高志, 編. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する調査研究 平成14年～16年度総合研究報告書. 仙台: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する研究班; 2005. p. 41-8.
- 18) 黒田 敏, 難波里奈, 石川達哉, 他. 乳幼児もやもや病の臨床像. *脳神経外科.* 2003; 31: 1073-8.
- 19) Ikezaki K. Rational approach to treatment of moyamoya disease in childhood. *J Child Neurol.* 2000; 15: 350-6.
- 20) 松島善治. モヤモヤ病治療の最近の進歩. In: 柳澤信夫, 他 編. *Annual Review 神経 2000.* 東京: 中外医学社; 2000. p. 316-23.
- 21) 黒田 敏, 中山若樹, 難波里奈, 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.* 2003; 25: 215-29.
- 22) Ikezaki K, Matsushima T, Kuwabara Y, et al. Cerebral circulation and oxygen metabolism in childhood moyamoya disease: a perioperative positron emission tomography study. *J Neurosurg.* 1994; 81: 843-50.
- 23) Touho H, Karasawa J, Ohnishi H. Preoperative and postoperative evaluation of cerebral perfusion and vasodilatory capacity with 99mTc-HMPAO SPECT and acetazolamide in childhood moyamoya disease. *Stroke.* 1996; 27: 282-9.
- 24) Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, et al. Response to hypercapnia in moyamoya disease. Cerebrovascular response to hypercapnia in pediatric and adult patients with moyamoya disease. *Stroke.* 1997; 28: 701-7.
- 25) Nakagawara J, Takeda R, Suematsu K, et al. Quantification of regional cerebral blood flow and vascular reserve in childhood moyamoya disease using I-123 IMP-ARG method. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997; 99 (Suppl 2): s96-9.
- 26) Kim SK, Wang KC, Oh CW, et al. Evaluation of cerebral hemodynamics with perfusion MRI in childhood moyamoya disease. *Pediatric Neurosurg.* 2003; 38: 68-75.
- 27) Fung LWE, Thompson D, Ganesan V. Revascularization surgery for pediatric moyamoya: a review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2005; 21: 358-64.
- 28) Scott RM. Surgery for moyamoya syndrome? Yes. *Arch Neurol.* 2001; 58: 128-9.
- 29) Roach ES. Immediate surgery for moyamoya syndrome? Not necessarily. *Arch Neurol.* 2001; 58: 130-1.
- 30) 黒田 敏, 宝金清博, 石川達哉, 他. 小児もやもや病の術後長期成績—当科における20年間の経験から—.*脳卒中の外科.* 2000; 28: 421-6.
- 31) 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.* 2004; 20: 302-8.
- 32) Goda M, Isono M, Ishii K, et al. Long-term effects of indirect bypass surgery on collateral vessel formation in pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg.* 2004; 100: 156-62.
- 33) JAM Trial Group. 出血発症成人もやもや病の治療方針に関する研究—Japan Adult Moyamoya (JAM)Trial—.*脳卒中の外科.* 2002; 30: 23-7.
- 34) 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.* 2003; 24: 480-4.
- 35) 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. *Neurol Med Chir.* 2004; 44: 218-9.
- 36) 宮本 享, 高橋 淳. もやもや病成人出血例の治療方針に関する研究. In: 吉本高志, 編. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する調査研究 平成14年～16年度総合研究報告書. 仙台: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する研究班; 2005. p. 49-51.
- 37) 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 他. モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)調査研究班 新データベース—症状としての頭痛の重要性—.*In: 吉本高志, 編. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する調査研究 平成14年～16年度総合研究報告書. 仙台: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 モヤモヤ病(ウィリス動脈論閉塞症)に関する研究班; 2005. p. 9-13.*

1. 痴呆（認知症）の community care

国立長寿医療センター外来診療部部長，社会復帰支援室長 鷲見幸彦

key words dementia, community care, care model

動 向

最近数年の間に認知症のケアは個人から地域全体によるケアへと大きく変化しつつある。その背景には現在進行形で増加しつつある認知症患者が、今後爆発的に増加することが予測されること¹⁾、介護保険制度の開始により認知症介護に関する議論の高まりや啓発活動によって認知症は家族だけのケアから、社会全体で支え介護サービスを中心に第三者の力を借りるという方向へ考え方が変わってきていることがあげられる。このような状況下で医師の認知症への対応も変化を求められている。本稿では2006(平成18)年度から施行される新たな介護保険制度改革のなかで示されている、地域包括支援センターを拠点とする地域包括ケアシステムを念頭に置き、今後の認知症の地域ケアについて医療と福祉の連携、医師の果たすべき役割について述べる。

A. 認知症地域ケアの背景となる政策とその変遷

1989(平成元)年に策定され1990(平成2)年から施行された「高齢者保健福祉推進10カ年戦略」いわゆるゴールドプランは主として高齢者の寝たきり予防という観点から公共サービスの基盤作り

がなされた。この政策は1994(平成6)年見直し(新ゴールドプラン)が行われ、基本理念として、1)利用者本位・自立支援、2)普遍主義、3)総合的サービスの提供、4)地域主義があげられ市町村を基本に住民に最も身近な地域において必要なサービスをきめ細かく行う体制づくりを行うことが理念として掲げられた。また施策の目標としてはじめて痴呆性老人対策の総合的実施があげられ、1)知識の普及・啓発、相談・情報提供体制の整備、2)発症予防、早期発見・早期対応、3)痴呆性老人の治療・ケアの充実、4)痴呆に関する治療法の確立・調査研究の推進、5)痴呆性老人の権利擁護といった現在の痴呆対策の骨格が示された。さらに介護保険の開始をみすえて、1999(平成11)年に「今後5カ年間の高齢者保健福祉施策の方向(ゴールドプラン21)」が策定された。ここでは基本的な目標として、1)活力ある高齢者像の構築、2)高齢者の尊厳の確保と自立支援、3)支えあう地域社会の形成、4)利用者から信頼される介護サービスの確立があげられ、具体的施策としては痴呆性高齢者支援対策の推進として、1)痴呆に関する医学的研究の推進、2)グループホームの整備等介護サービスの充実、3)痴呆介護の質的向上、4)早期診断・診療体制の充実、5)権利擁護体制の充実が示された。詳細については

- 2003; 32: 395-404.
- 53) Rojas DC, Smith JA, Benkers TL, et al. Hippocampus and amygdala volumes in parents of children with autistic disorder. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 2038-44.
- 54) Amaral DG, Bauman MD, Schumann CM. The amygdala and autism: implications from non-human primate studies. *Genes Brain and Behav*. 2003; 2: 295-302.
- 55) Printer JD, Brown WE, Eliez S, et al. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high-resolution MRI study. *Neurology*. 2001; 56: 972-4.
- 56) Sumi SM. Brain malformations in the trisomy 18. *Brain*. 1970; 93: 821-30.
- 57) Kobayashi E, Facchin D, Steiner CE, et al. Mesial temporal lobe abnormalities in family with 15q26qter Trisomy. *Arch Neurol*. 2002; 59: 1476-9.
- 58) Fitoz S, Atasoy C, Deda G, et al. Hippocampal malrotation with normal corpus callosum in a child with Opitz syndrome. *Clin Imaging*. 2003; 27: 75-6.
- 59) Yukie M. Connections between the medial temporal cortex and the CA1 subfield of the hippocampal formation in the Japanese monkey (*Macaca fuscata*). *J Com Neurol*. 2000; 423: 282-98.
- 60) Abe S, Takagi K, Yamamoto T, et al. Assessment of cortical gyrus and sulcus formation using magnetic resonance images in small-for-gestational-age fetuses. *Prenat Diagn*. 2003; 23: 225-31.
- 61) Abe S, Takagi K, Yamamoto T, et al. Semiquantitative assessment of myelination using magnetic resonance imaging in normal fetal brains. *Prenat Diagn*. 2004; 24: 352-7.
- 62) Boddart N, Chabane N, Good GCD, et al. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: avoxel-based morphometry MRI study. *NeuroImage*. 2004; 23: 364-9.
- 63) Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain*. 2000; 123: 1838-44.
- 64) Bachevalier J. Medial temporal lobe structures and autism: a review of clinical and experimental findings. *Neuropsychologia*. 1994; 32: 627-48.
- 65) Bauman M, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology*. 1985; 35: 866-74.

Cerebral hemodynamics and metabolism in adult moyamoya disease: Comparison of angiographic collateral circulation

Rishu PIAO,* Naohiko OKU,** Kazuo KITAGAWA,* Masao IMAIZUMI,** Kohji MATSUSHITA,*
Takuya YOSHIKAWA,* Masashi TAKASAWA,* Yasuhiro OSAKI,** Yasuyuki KIMURA,**
Katsufumi KAJIMOTO,** Masatsugu HORI* and Jun HATAZAWA**

*Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine

**Department of Tracer Kinetics and Nuclear Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

Purpose: The extent of the hemodynamic and metabolic impairments in adult patients with moyamoya disease is still controversial. The aim of the present study was to evaluate the hemodynamic and metabolic status in relation to the development of basal moyamoya vessels (BMVs). **Methods:** The cerebral blood flow (CBF), cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂), oxygen extraction fraction (OEF), and cerebral blood volume (CBV) were measured using PET in ten patients with ischemic adult moyamoya disease (mean age, 36.6 years) and six age-matched normal controls (mean age, 33.3 years). The cerebrovascular reserve (CVR) after acetazolamide (ACZ) loading was also estimated using iodine-123 *N*-isopropyl-*p*-iodo amphetamine single photon emission computed tomography (¹²³I-IMP SPECT). **Results:** Based on the angiographic findings, eleven cerebral hemispheres with well-developed BMV (extensive BMV hemispheres) and nine cerebral hemispheres with diminished BMV (diminished BMV hemispheres) were identified. The main routes of collateral circulation in extensive BMV hemispheres were BMVs and leptomeningeal anastomoses. On the other hand, in diminished BMV hemispheres, transdural anastomosis was predominant, and leptomeningeal anastomoses were less developed. In cortices distal to the occluded internal carotid artery, the extensive BMV hemispheres exhibited a significantly lower CBF, CMRO₂, CBF/CBV, and CVR ($p < 0.05$) and a significantly higher CBV and OEF than in diminished BMV hemispheres and controls ($p < 0.05$). Except for the CBF in the white matter, the mean hemodynamic and metabolic parameters of the diminished BMV hemispheres were not significantly different from those of the controls. **Conclusion:** The extensive development of basal moyamoya vessels is a sign of severe hemodynamic impairment in adult patients with ischemic moyamoya disease. The results may not apply to adults with hemorrhagic onset.

Key words: adult moyamoya disease, collateral circulation, PET, cerebral blood flow, cerebral metabolism

INTRODUCTION

MOYAMOYA DISEASE is a cerebrovascular disease characterized by the spontaneous and progressive occlusion of the terminal portion of the bilateral internal carotid arteries (ICA), proximal parts of the anterior cerebral artery (ACA), and the middle cerebral artery (MCA) with a spontaneously developed collateral vascular network.¹⁻³ Most pediatric patients demonstrate extensive development of basal moyamoya vessels and present with

Received September 29, 2003, revision accepted November 26, 2003.

For reprint contact: Naohiko Oku, M.D., Ph.D., Department of Tracer Kinetics and Nuclear Medicine (D9), Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, JAPAN.

E-mail: oku@medone.med.osaka-u.ac.jp

Table 1 Patient characteristics

| Patient No. | Age y/Sex | Subtype | Major clinical symptoms | Duration from onset of disease | Infarct on MRI |
|-------------|-----------|---------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------|
| 1 | 31/F | TIA | Weakness of Rt limbs | 22 y | Lt WM lacunar |
| 2 | 37/F | TIA | Weakness of limbs | 28 y | Negative |
| 3 | 21/F | TIA | Syncope | 3 mo | Lt WM lacunar |
| 4 | 37/M | CI | Lt hemianopsia | 3 mo | Rt occipital |
| 5 | 42/F | AS | None | None | Negative |
| 6 | 47/F | CI | Weakness of Lt limb | 3 mo | Rt precentral area |
| 7 | 29/F | CI | Lt hemianopsia | 23 y | Rt parietooccipital |
| 8 | 35/F | TIA | Weakness of Rt limbs, aphasia | 1 mo | Lt LN lacunar |
| 9 | 32/F | AS | Headache | 8 y | BG-WM lacunar |
| 10 | 50/M | CI | Rt hemianopsia | 5 y | Lt occipital |

TIA, transient ischemic attack; CI, cerebral infarction; AS, Asymptomatic: indicates asymptomatic carotid artery disease; BG, basal ganglia; WM, white matter; LN, lentiform nucleus; Lt, left; Rt, right.

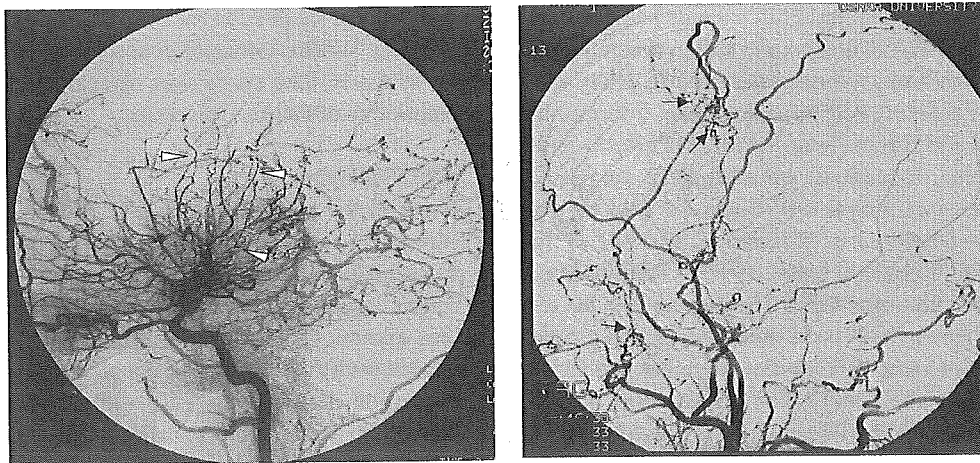


Fig. 1 Representative findings of the cerebral angiography in moyamoya disease. Left panel: Typical angiographic image of extensive basal moyamoya vessels development type. Neither middle nor anterior cerebral arteries are visible, and moyamoya vessels with retrograde filling of long-penetrating medullary arteries developed (*white arrowhead*). Right panel: Typical angiographic image of diminished basal moyamoya vessels type. Branches of the internal carotid artery and basal moyamoya vessels are not seen. Transdural anastomosis (*arrow*) developed instead.

ischemic events.⁴ Previous studies have indicated a decrease in cerebral blood flow (CBF) and CBF in response to carbon dioxide inhalation.⁵⁻⁷ Compensating mechanisms, such as an increase in cerebral blood volume (CBV) and the oxygen extraction fraction (OEF) have been found in the territory of the occluded arteries.⁷ Cerebral oxygen metabolism was maintained in the normal range.^{8,9}

In contrast, the severity of the hemodynamic and metabolic impairments in adult patients remains controversial. Kuwabara et al. found no significant reduction in CBF or the cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) in four adult patients. Misery perfusion was not detected either.⁸ Taki et al. found a decrease in the CBF/CBV ratio, an index of perfusion pressure, in nine adult patients.⁹ In both of these studies, the CMRO₂ did not decrease in

the cortical gray matter, basal ganglia, or white matter. On the other hand, Morimoto et al. found a decrease in the cortical CBF and CMRO₂ and an increase in the CBV and OEF in five patients who later underwent superficial temporal artery to middle cerebral artery (STA-MCA) bypass surgery.¹⁰ The discrepancies among these studies may be caused partly by a selection bias in the patients, the severity of the primary steno-occlusive ICA lesion, or the development of collateral circulation.

The aim of the present study was to clarify the extent of the hemodynamic and metabolic impairments in adult patients with ischemic moyamoya disease by examining collateral circulation using cerebral angiography. Patients with well-developed basal moyamoya vessels (BMVs) were compared with those with diminished basal moyamoya vessels.

PATIENTS AND METHODS

All the patients were seen at the Osaka University Medical School Hospital between March 2000 and April 2003. Eighteen consecutive patients diagnosed as having moyamoya disease were selected. Pediatric patients, patients with a cerebral infarction measuring more than 3 cm in diameter in the ICA territory (based on magnetic resonance imaging [MRI] images), patients with intracerebral hemorrhage and patients with a history of head surgery were excluded from the study. Patients were also excluded if they had experienced a clinical stroke event within one month prior to the start of the study.

A total of ten patients with moyamoya disease (two males, eight females; mean \pm SD age, 36.6 ± 9.1 years, range 21 to 50 years) were finally enrolled in the study. All patients had undergone a digital subtraction angiography (DSA) and MRI examination. Four patients had transient ischemic attacks (TIAs), one patient suffered from headache, one patient had asymptomatic carotid artery disease, and four patients had minor cerebral infarctions. Table 1 shows the clinical features and MRI findings of these ten patients. All patients were clinically diagnosed as definite cases of moyamoya disease based on the *Criteria for the Diagnosis of Moyamoya Disease* (Ministry of Health and Welfare of Japan, 1996).¹¹ We evaluated the angiographic findings of all 20 hemispheres in the ten patients. The hemispheres were divided into two groups according to the extent of BMV development, extensive BMV with retrograde filling of long-penetrating medullary arteries (extensive BMV group; n = 11 hemispheres),

and poor BMV with no retrograde filling of the medullary arteries (diminished BMV group; n = 9 hemispheres) (Fig. 1). Furthermore, the development of leptomeningeal collateral circulation was evaluated using the classification system established by Mugikura et al.¹² The development of leptomeningeal anastomosis was classified into four grades: good, cortical branches in all three (frontal, parietal, and temporal) lobes opacified; moderate, cortical branches in two lobes opacified; poor, cortical branches in one lobe opacified; none, no collateral circulation. Six age-matched normal volunteers (two males and four females, 33.3 ± 6.6 years, range 26 to 43 years) were recruited as a control group. All subjects underwent both PET and iodine-123 *N*-isopropyl-*p*-iodo amphetamine single photon emission computed tomography (¹²³I-IMP SPECT) examinations. A detailed explanation of the purpose of the study and all the procedures used in the study was given prior to the enrollment of the subjects in the study. Written informed consent was obtained from all the subjects. The study was approved by the Ethical Committee of Osaka University.

SPECT Imaging

We used the split-dose ¹²³I-IMP SPECT method.¹³ A high-performance, four-head rotating gamma camera (Gamma View SPECT 2000H, Hitachi Medical Co., Tokyo, Japan) was used to perform the SPECT imaging. This gamma camera was equipped with a low-energy, general purpose, parallel-hole collimator with a spatial resolution of 13.0 mm full-width-at-half-maximum (FWHM). Subjects were asked to lie supine on the

Table 2 Development of basal moyamoya vessels and collateral circulation on angiography

| | patient No. | side | site of ICA occlusion | leptomeningeal* | transdural |
|----------------|-------------|---------|-----------------------|-----------------|------------|
| extensive BMV | 1 | Rt | cavernous | moderate | + |
| | 1 | Lt | lacerum | poor | + |
| | 2 | Rt | communicating | moderate | + |
| | 2 | Lt | communicating | moderate | + |
| | 3 | Rt | cavernous | good | - |
| | 3 | Lt | cavernous | good | + |
| | 4 | Rt | clinoid | poor | + |
| | 4 | Lt | ophthalmic | poor | + |
| | 5 | Rt | communicating | good | - |
| | 6 | Rt | ophthalmic | good | + |
| 10 | Lt | clinoid | good | + | |
| diminished BMV | 5 | Lt | communicating | none | - |
| | 6 | Lt | ophthalmic | none | + |
| | 7 | Rt | cavernous | poor | ++ |
| | 7 | Lt | ophthalmic | moderate | ++ |
| | 8 | Rt | communicating | moderate | ++ |
| | 8 | Lt | communicating | moderate | ++ |
| | 9 | Rt | ophthalmic | good | + |
| | 9 | Lt | communicating | poor | ++ |
| | 10 | Rt | clinoid | good | + |

BMV, basal moyamoya vessels; ICA, internal carotid artery; Lt, left; Rt, right; +, indicates thin collateral; ++, indicates rich collateral; -, none; *, classification of Mugikura et al.

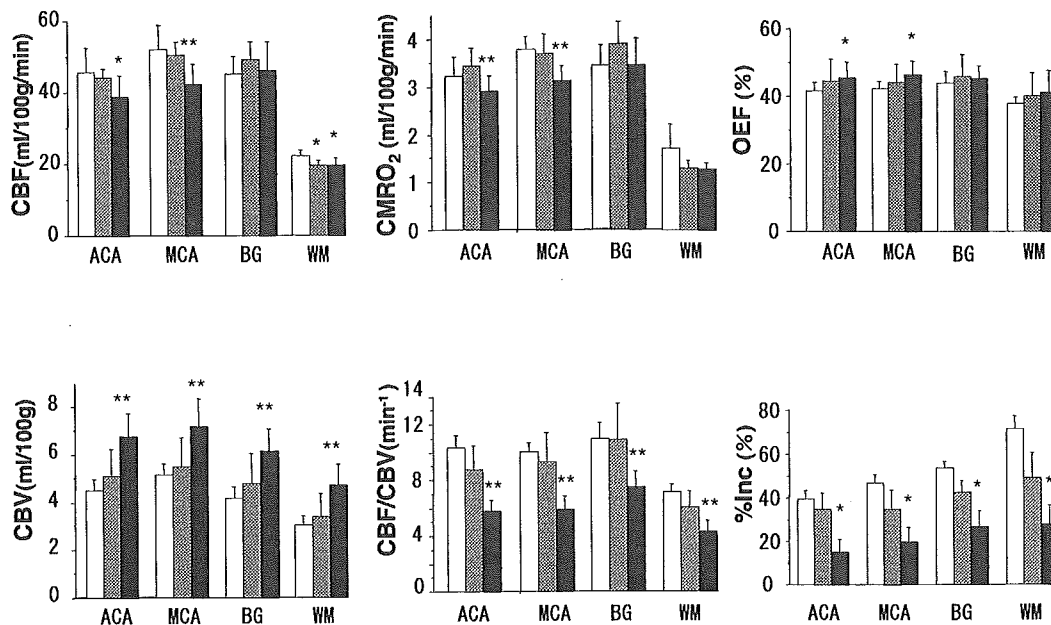


Fig. 2 Comparison of regional cerebral blood flow (CBF), regional cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂), regional oxygen extraction fraction (OEF), regional cerebral blood volume (CBV), regional cerebral blood flow over cerebral blood volume (CBF/CBV), cerebrovascular reserve (CVR) by the angiographic types. Data are show as means plus SD. Open column, hatched column, and closed column indicate normal control, diminished basal moyamoya vessel (BMV) group, and extensive BMV group, respectively. MCA, middle cerebral artery territory; ACA, anterior cerebral artery territory; BG, basal ganglia; WM, white matter; *, $p < 0.05$ vs. normal control; **, $p < 0.05$ vs. normal control and diminished BMV group.

scanner bed with their eyes closed in a dimly lit and quiet room. The subject's head was immobilized using a head holder. A built-in light beam was adjusted to the subject's orbito-meatal (OM) line so that the system would reconstruct images parallel to the OM line. The acquisition started with the intravenous injection of 111 MBq of ¹²³I-IMP (Perfusamine™, Nihon Medi-Physics Co., Ltd., Nishinomiya, Japan). Nine minutes later, 1 g of acetazolamide (ACZ) (Diamox™, Lederle Ltd., Tokyo, Japan) was slowly administrated intravenously. At 27 minutes after the first injection, an additional 111 MBq of ¹²³I-IMP was injected. Data were collected in a continuous rotating mode in reciprocal directions at 20 seconds per revolution for 66 minutes from 96 directions. The transaxial images were reconstructed using a filtered back projection algorithm and a Butterworth prefilter. Resting and vasodilated perfusion images were obtained using the subtraction technique. Data were formatted as a 3-dimensional (3D) dataset with 64 × 64 × 64 cubic voxels, 4 mm per voxel side.

PET Imaging

A Headtome V/SET 2400W system (Shimadzu Co., Ltd., Kyoto, Japan) was used for the PET imaging. Prior to the emission scan, a Ge-68/Ga-68 transmission scan was performed for 10 minutes for attenuation correction. All

scans were performed at a resolution of 3.7 mm FWHM in the transaxial direction and at 5 mm in the axial direction. Images were reconstructed using an ordered subset expectation maximization algorithm (12 iterations with 4 ordered subsets). The subject's head was fixed in place with a head holder and was positioned using light beams to obtain transaxial slices parallel to the OM line. Data were formatted as a 3D dataset with 63 slices (3.17 mm thick) in 128 × 128 matrices. CBF, CMRO₂, OEF and CBV were measured using the conventional O-15 gas steady-state method.

Data Analysis

The SPECT and PET data were analyzed using an image analyzing software system (Dr. View Pro 5.0, Asahi Kasei Joho System Ltd., Tokyo, Japan). The SPECT and PET image data sets were displayed side by side, and regions of interest (ROIs) were drawn at corresponding positions in both images.¹⁴ Multiple circular ROIs (20 mm in diameter) were placed in the cortical ribbon, basal ganglia, and white matter. ROIs in multiple slices from the basal ganglia level to the centrum semiovale level were linked together into four areas: the ACA territory, MCA territory, basal ganglia territory, and white matter.

The cerebrovascular reserve (CVR) was calculated from the SPECT data using the following equation: CVR

= (ACZ challenge count – resting count) × 100 / resting count.

All data were expressed as the mean ± 1SD. Differences in the mean values of the groups were analyzed using a one-way ANOVA followed by Bonferroni's multiple comparison. Differences were considered to be significant when the statistical p value was under 0.05.

RESULTS

Table 2 presents the individual findings of cerebral angiography. The main routes of collateral circulation in extensive BMV hemispheres were BMVs and leptomeningeal anastomoses. On the other hand, in diminished BMV hemispheres, transdural anastomosis was predominant, while leptomeningeal anastomoses were less developed. The feeders of those transdural anastomoses in the ACA territory were the anterior falx artery and middle meningeal artery, and those in the MCA territory were the middle meningeal artery. In three diminished BMV hemispheres (Pt No. 5, 6, 9), the left ACA or MCA periphery was filled by developed basal thin channels. Of these three hemispheres, one (Pt No. 5) had neither leptomeningeal nor transdural anastomoses.

Figure 2 shows the CBF, CMRO₂, OEF, CBV, CBF/CBV, and CVR as measured using PET and SPECT. In the extensive BMV group, the CBF and CMRO₂ in the ACA territory and the MCA territory were significantly lower than those in the other groups. The regional OEF in the ACA territory and the MCA territory was significantly higher in the extensive BMV group than in the normal controls.

No significant differences in the CBF, CMRO₂, or the OEF in the basal ganglia or white matter were seen among the groups, except for the CBF in the white matter.

Large differences in the CBV and the CBF/CBV were seen among the groups. In all the regions examined, the extensive BMV group showed a significantly higher CBV and a lower CBF/CBV than the other groups. The CVR was significantly lower in the extensive BMV group than in the normal controls in all the regions examined.

In contrast, no significant differences in any of the PET measurements were seen between the normal control group and the diminished BMV group, except for the CBF in the white matter.

DISCUSSION

The present study on the hemodynamic and metabolic impairments in adult patients with ischemic moyamoya disease shows that the hemodynamic status of hemispheres with extensive BMV is different from that of hemispheres with diminished BMV. Transdural, rather than intracerebral, collaterals were effective for maintaining cerebral circulation in the territory of the occluded ICA.

In contrast to pediatric patients, adult patients with moyamoya disease often develop intracerebral hemorrhage. To evaluate the hemodynamics in adult ischemic moyamoya disease, the present study excluded patients with hemorrhagic episode because the hemodynamics in hemorrhagic cases might be different from those in ischemic cases. In some previous papers, it was reported that CBF and CVR were not impaired in moyamoya patients with hemorrhagic onset. From this point of view, the results of this study may not apply to adult hemorrhagic moyamoya disease.

BMV, leptomeningeal anastomosis between the PCA and anterior circulation, and transdural anastomosis between the extracranial and intracranial vessels are the main routes of collateral circulation in patients with moyamoya disease. Mugikura et al. reported that leptomeningeal collaterals developed most when prominent BMVs are present. In the advanced angiographic stage, the degree of leptomeningeal collaterals from the PCA decreases as the steno-occlusive lesion extends to the PCA.¹² The transdural anastomoses, represented by ethmoid moyamoya and vault moyamoya vessels, develop later in the advanced angiographic stage.^{15,16}

In the present study, we classified the patients into two subgroups: patients with extensive BMVs and retrograde filling of long-penetrating medullary arteries and patients with poor BMVs and no retrograde filling of long-penetrating medullary arteries. The former group corresponded to stage III and the latter to stage IV (minimization of moyamoya vessels) and stage V (reduction of moyamoya vessels) in Suzuki's angiographic classification.²

The most important finding of the present study was that the patients with extensive BMV hemispheres exhibited impaired perfusion and metabolism in the cortices whereas patients with diminished BMV hemispheres did not. The exception was the white matter area in the diminished BMV group. The mean CBF in the area was significantly more reduced than that in the normal control group. This may be explained by the fact that patients in the diminished BMV group had multiple lacunar infarctions as revealed by MRI.

Our results suggested that intracerebral anastomoses may not provide an adequate blood supply to the cerebral cortices, even if they are fully developed. Diminished BMVs were associated with well-developed transdural anastomoses in our patients. Based on these findings, we speculate that transdural collateral channels are more efficient in supplying blood, than intracerebral anastomoses, but develop gradually when BMV is minimized in adult patients with moyamoya disease. From this point of view, the formation of BMVs may be accelerated by persistent cortical ischemia. This speculation is supported by some previous reports^{10,17-19} describing that STA-MCA anastomosis improved CBF in adult patients with moyamoya disease. It was also reported that STA-MCA anastomosis reduced BMVs, as revealed by follow-up

angiography studies, and decreased the risk of hemorrhage.

The purpose of STA-MCA anastomosis differs according to the type of adult moyamoya disease. In patients with ischemic onset, the purpose of STA-MCA anastomosis is the suppression of ischemic attacks by improving the cortical hemodynamic impairment. Such improvement in the cortical hemodynamics then induces reduction of BMV. In patients with hemorrhagic onset, things are different with the purpose of the anastomosis being the prevention of rebleeding by reducing the hemodynamic stress on BMV. The anastomosis, instead of BMV, supplies blood to the cortex to reduce BMV. As there is no evidence about the effect of STA-MCA anastomosis on the risk of rebleeding, the Japanese adult moyamoya trial (JAM trial) is now ongoing in Japan.

Cerebral oxygen metabolism is significantly decreased in extensive BMV hemispheres. Kuwabara et al.⁸ reported no significant reduction in CMRO₂ in pediatric moyamoya patients with BMV. We speculate that the reduction in oxygen metabolism in adult patients may be induced by persistent oligemia for several years. Such metabolic impairment may be improved by the development of transdural and leptomeningeal collateral channels, as found in our subgroup with diminished BMV hemispheres associated with well-developed transdural collaterals. This speculation is supported by some previous reports showing that in pediatric patients, ischemic symptoms diminished in parallel with the development of ethmoid and vault moyamoya vessels² and the intelligence of pediatric patients with moyamoya disease could be improved by revascularization surgery.⁴ Even in adult moyamoya disease, the reduction in CMRO₂ can be improved by a successful STA-MCA bypass surgery.¹⁰

In conclusion, severe hemodynamic and metabolic impairments were found in adult patients with ischemic moyamoya disease when the extensive development of basal moyamoya vessels persists. The severity of these cerebral hemodynamic and metabolic impairments in adults with ischemic moyamoya disease highly depends on the type of remaining collateral circulation. Extensive development of basal moyamoya vessels is a sign of severe hemodynamic impairment in adults with ischemic moyamoya disease. The results of the present study may be limited to adult patients with ischemic onset, and may not apply to those with hemorrhagic onset.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Yukio Nakamura and the staff of the Department of Nuclear Medicine and the Cyclotron staff of Osaka University Medical School Hospital for their technical support in performing the studies.

REFERENCES

1. Kudo T. Spontaneous occlusion of the circle of willis.

- Neurology* 1968; 18: 485–496.
2. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular 'moyamoya' disease: disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 1969; 20: 288–299.
3. Nishimoto A, Takeuchi S. Abnormal cerebral vascular network related to the internal carotid arteries. *J Neurosurg* 1968; 29: 255–260.
4. Ishii R, Takeuchi S, Ibayashi K, Tanaka R. Intelligence in children with moyamoya disease: evaluation after surgical treatments with special reference to changes in cerebral blood flow. *Stroke* 1984; 15: 873–877.
5. Takeuchi S, Tanaka R, Ishii R, Tsuchida T, Kobayashi K, Arai H. Cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease. *Surg Neurol* 1985; 23: 468–474.
6. Ogawa A, Yoshimoto T, Suzuki J, Sakurai Y. Cerebral blood flow in moyamoya disease. Part I: Correlation with age and regional distribution. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 105 (1–2): 30–34.
7. Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, Yoshida T, Masuda K, Matsushima T, et al. Response to hypercapnia in moyamoya disease. Cerebrovascular response to hypercapnia in pediatric and adult patients with moyamoya disease. *Stroke* 1997; 28: 701–707.
8. Kuwabara Y, Ichiya Y, Otsuka M, Tahara T, Gunasekera R, Hasuo K, et al. Cerebral hemodynamic change in the child and the adult with moyamoya disease. *Stroke* 1990; 21: 272–277.
9. Taki W, Yonekawa Y, Kobayashi A, Ishikawa M, Kikuchi H, Nishizawa S, et al. Cerebral circulation and metabolism in adult's moyamoya disease: PET study. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 100: 150–154.
10. Morimoto M, Iwama T, Hashimoto N, Kojima A, Hayashida K. Efficacy of direct revascularization in adult Moyamoya disease: haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; 141 (4): 377–384.
11. Ikezaki K, Han DH, Kawano T, Kinukawa N, Fukui M. A clinical comparison of definite moyamoya disease between South Korea and Japan. *Stroke* 1997; 28: 2513–2517.
12. Mugikura S, Takahashi S, Higano S, Shirane R, Kurihara N, Furuta S, et al. The relationship between cerebral infarction and angiographic characteristics in childhood moyamoya disease. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 336–343.
13. Hashikawa K, Matsumoto M, Moriwaki H, Oku N, Okazaki Y, Uehara T, et al. Split dose iodine-123-IMP SPECT: sequential quantitative regional cerebral blood flow change with pharmacological intervention. *J Nucl Med* 1994; 35: 1226–1233.
14. Imaizumi M, Kitagawa K, Hashikawa K, Oku N, Teratani T, Takasawa M, et al. Detection of misery perfusion with split-dose ¹²³I-iodoamphetamine single-photon emission computed tomography in patients with carotid occlusive diseases. *Stroke* 2002; 33: 2217–2223.
15. Yamada I, Himeno Y, Suzuki S, Matsushima Y. Posterior circulation in moyamoya disease: angiographic study. *Radiology* 1995; 197: 239–246.
16. Suzuki J, Kodama N. Moyamoya disease—a review. *Stroke* 1983; 14 (1): 104–109.
17. Okada Y, Shima T, Nishida M, Yamane K, Yamada T, Yamanaka C. Effectiveness of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult moyamoya

- disease: cerebral hemodynamics and clinical course in ischemic and hemorrhagic varieties. *Stroke* 1998; 29: 625–630.
18. Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T. Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg* 2000; 93: 397–401.
19. Shirane R, Mikawa S, Ebina T. A case of adult moyamoya disease showing progressive angiopathy on cerebral angiography. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 210–214.