

- endarterectomy. J Neurosurg. 1988 ; 68 : 532-6.
- 4) Schroeder T, Sillesen H, Sorensen O, et al. Cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy. J Neurosurg. 1987 ; 66 : 824-9.
 - 5) Schroeder T, Sillesen H, Boesen J, et al. Intracerebral haemorrhage after carotid endarterectomy. Eur J Vasc Surg. 1987 ; 1 : 51-60.
 - 6) Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, et al. Effects of the free radical scavenger, edaravone, on the development of postoperative cognitive impairment in patients undergoing carotid endarterectomy. Surg Neurol. 2005 ; 64 : 309-13 ; discussion 313-4.
 - 7) Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, et al. A. Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. Neurosurgery. 2004 ; 55 : 1060-7.
 - 8) 宝金清博. 血行再建術のリスク. In: 宝金清博, 他編. 脳神経外科リスクマネジメント. 東京: 中外医学社; 2005. p.87-100.
 - 9) 池田圭朗, 他. 内頸動脈永久閉塞後の遅発性脳虚血. 脳卒中の外科. 1993; 21: 257-62.
 - 10) 宝金清博, 他. Radial artery graft. 脳神経外科. 1999; 27: 211-22.
 - 11) Houkin K, Kamiyama H, Kuroda S, et al. Long-term patency of radial artery graft bypass for reconstruction of the internal carotid artery. Technical note. J Neurosurg. 1999 ; 90 : 786-90.
 - 12) Yonekawa Y. Complication of EC-IC bypass surgery. Neurosurgeons 1985 ; 4 : 367-374.
 - 13) Houkin K, Ishikawa T, Kuroda S, et al. Vascular reconstruction using interposed small vessels. Neurosurgery. 1998 ; 43 : 501-5.
 - 14) Nakayama N, Kuroda S, Houkin K, et al. Intraoperative measurement of arterial blood flow using a transit time flowmeter: monitoring of hemodynamic changes during cerebrovascular surgery. Acta Neurochir (Wien). 2001 ; 143 : 17-24.
 - 15) Weinstein PR et al. Results of extracranial-intracranial arterial bypass for intracranial internal carotid artery stenosis: Review of 105 cases. Neurosurgery 1094 ; 15 : 787-94.
 - 16) Heros RC, Nelson PB. Intracerebral hemorrhage after microsurgical cerebral revascularization. Neurosurgery. 1980 ; 6 : 371-5.
 - 17) Amagasaki K, et al. Intracerebral hemorrhage after STA-MCA anastomosis. 脳卒中の外科. 1998 ; 26 : 202-5.
 - 18) 宝金清博. 小児もやもや病外科治療の問題点. 残された問題は何か? 脳卒中の外科. 1998 ; 26 : 38-44.
 - 19) Houkin K, Kuroda S, Nakayama N. Cerebral revascularization for moyamoya disease in children. Neurosurg Clin N Am. 2001 ; 12 : 575-84
 - 20) Miyamoto S, Nagata I, Hashimoto N, et al. Direct anastomotic bypass for cerebrovascular moyamoya disease. Neurol Med Chir (Tokyo). 1998 ; 38 Suppl : 294-6.

〈宝金清博〉

2章 インフォームドコンセントの実践

脳血管障害

出血型もやもや病



出血型もやもや病とは

もやもや病は、両側の脳を栄養する主幹動脈(主に内頸動脈)が、両側性、進行性に狭窄・閉塞していく原因不明の病気です。大脳への血流をなんとか維持しようとして、脳底部にちりちりとした異常血管網が代償性に発達してくるのが特徴で、これがタバコの煙のように「もやもや」と見えることが、もやもや病という名前の由来です。

ほとんどがアジア系人種に起こり、欧米人ではきわめてまれです。日本では厚生労働省により特定疾患(難病)の指定を受けており、最新の報告では年間受療者数は約7,500人と推定されています。

もやもや病には大きく分けて「虚血型」と「出血型」の2つのタイプがあります。

内頸動脈は両側大脳への血液供給という重要な役割を果たしていますので、狭窄・閉塞が進行すると大脳への血流が不足し、手足の麻痺や言語障害の発作(一過性の発作や脳梗塞)を繰り返します。これが虚血型もやもや病です。

一方、出血型もやもや病とは脳出血を起こすタイプで、大脳に血流を送るために代償性に発達してきたもやもや血管が長年の負担に耐えられず破綻したり、もやもや血管にできた小さな動脈瘤が破れたりして出血が起こると考えられています。

もやもや病発症のピークは5歳前後と30歳代の2つがあり、小児はほとんどが「虚血型」で、成人は「虚血型」と「出血型」が半々です。ただし、この2つのタイプは症状の起こり方

が違うだけで、同じ疾患です。したがって、虚血型もやもや病が後で脳出血を起こしたり、また出血型もやもや病で虚血発作が起こることも決して珍しくありません。

出血型もやもや病の問題点

出血型もやもや病は、いくつかの点で虚血型以上に難しい面をもっています。まず第一に、頭の中での出血は脳に重大な損傷を与え、その程度はしばしば虚血型で起こる脳梗塞よりも強いことです。出血の程度が軽くてほとんど無症状に回復する例もありますが、出血による脳損傷で手足の麻痺、言語障害、高次脳機能障害といった症状が残ったり、出血量が多くて生命にかかわることすらあります。

第二は、一度出血を経験すると、その後再び出血を起こす率が高いという点です(図1)。再出血率は報告によりばらつきがあるものの、18~40%という数字が報告されています。ある期間をやり過ごしたら安心というものもなく、10年後、20年後の再出血もまれではありません。

第三に、この再出血を確実に防止する治療法が確立されていないという点です。虚血型では血流不足の脳に対してバイパス手術という外科治療法があり、その効果が認められています。しかし、出血型もやもや病の再出血を確実に防止するような薬や手術法は今のところありません。ただ、虚血型と同様のバイパス手術を行えば、もやもや血管への負担が減って再出血の頻度が下がるのではないかと、という考え方が有望視されており、これを裏

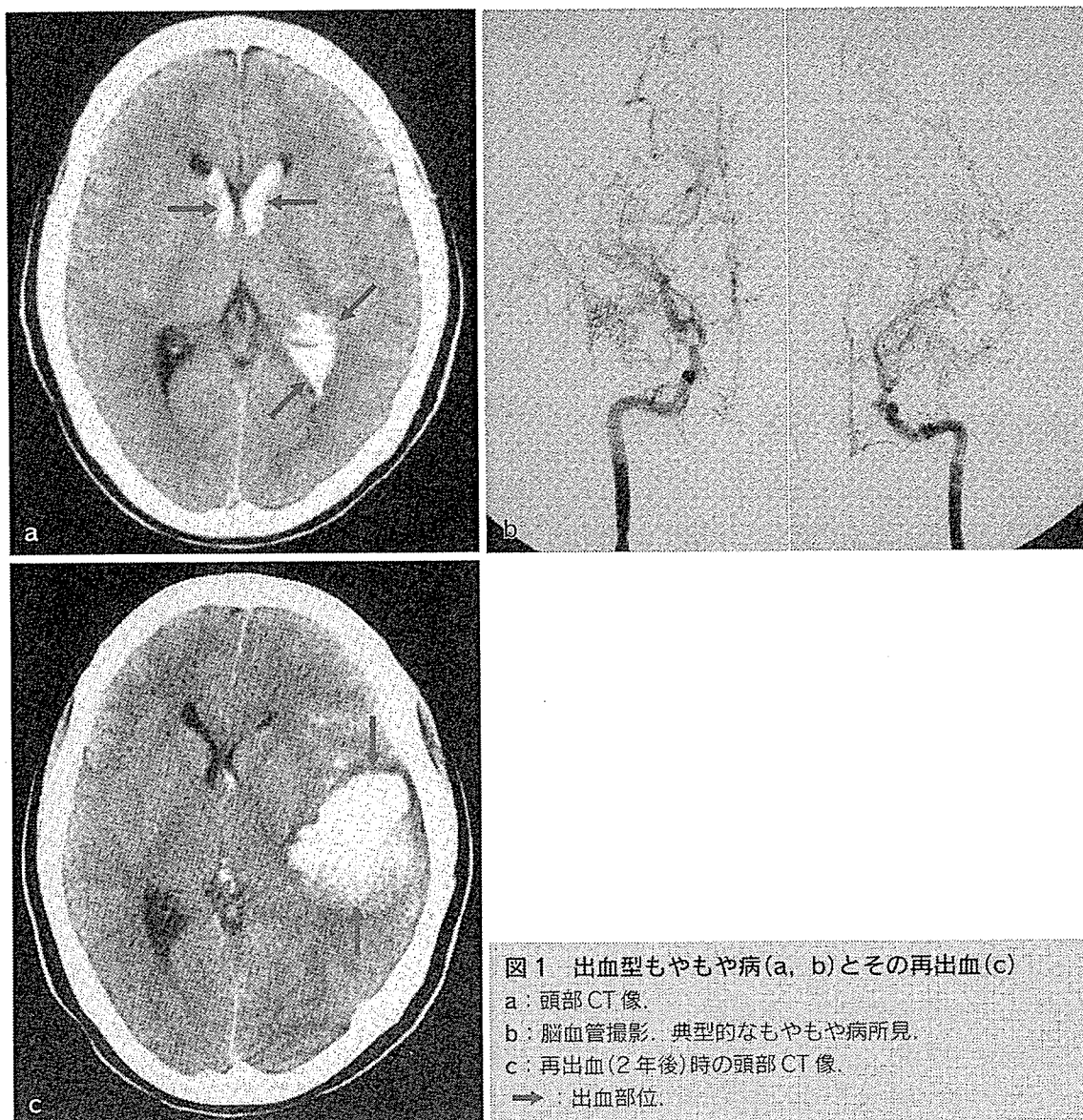


図1 出血型もやもや病(a, b)とその再出血(c)

- a: 頭部CT像.
 - b: 脳血管撮影. 典型的なもやもや病所見.
 - c: 再出血(2年後)時の頭部CT像.
- 出血部位.

づける結果がいくつか報告されています。さらに、統計学的な立証を行うための全国多施設共同研究(無作為振り分け試験)が2001年から始まっており、現在も進行中です。

治療法の説明と比較

内科的治療

薬で再出血発作を確実に減らす方法は今のところありません。血圧が高い場合に、血管の破綻を防止する目的で降圧薬を用いてこれ

を下げますが、血圧が下がりすぎると虚血型の症状が出ることもあり注意が必要です。止血薬を長期服用して再出血が減るという効果は確認されていません。

外科的治療

前に述べたように、その効果の実証は現在検証中ですが、有望視されている方法が脳血管の直接バイパス手術(浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術)です(図2)。頭皮を栄養する浅側頭動脈という血管を採取し、これを脳の表面を走る中大脳動脈の枝につなぎ合わせます。バイパス血管を通して多くの血液が脳に入ることにより、代償性に発達したもやもや血管の

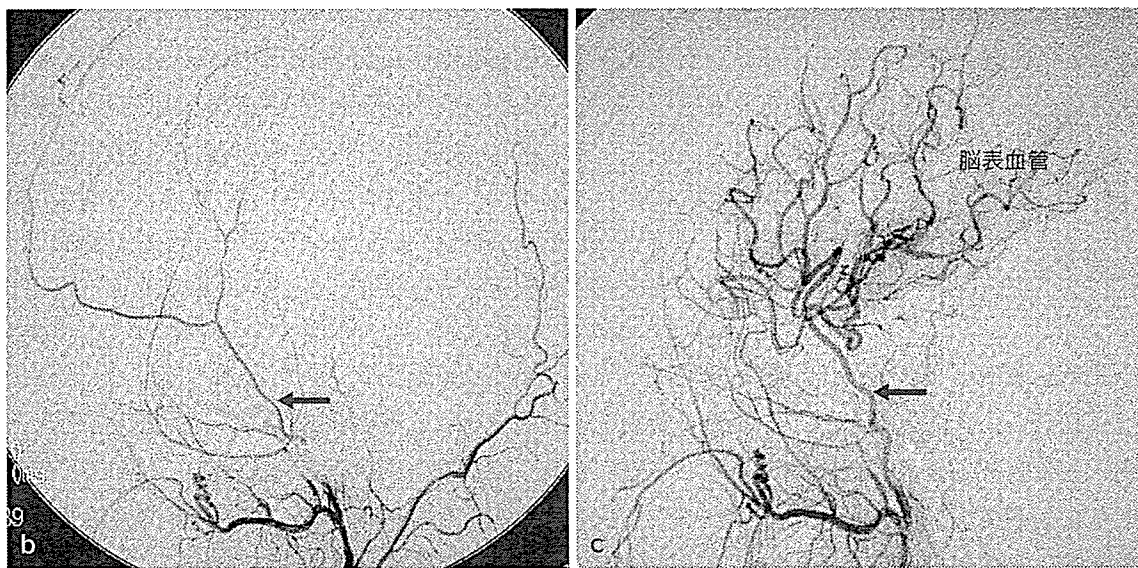
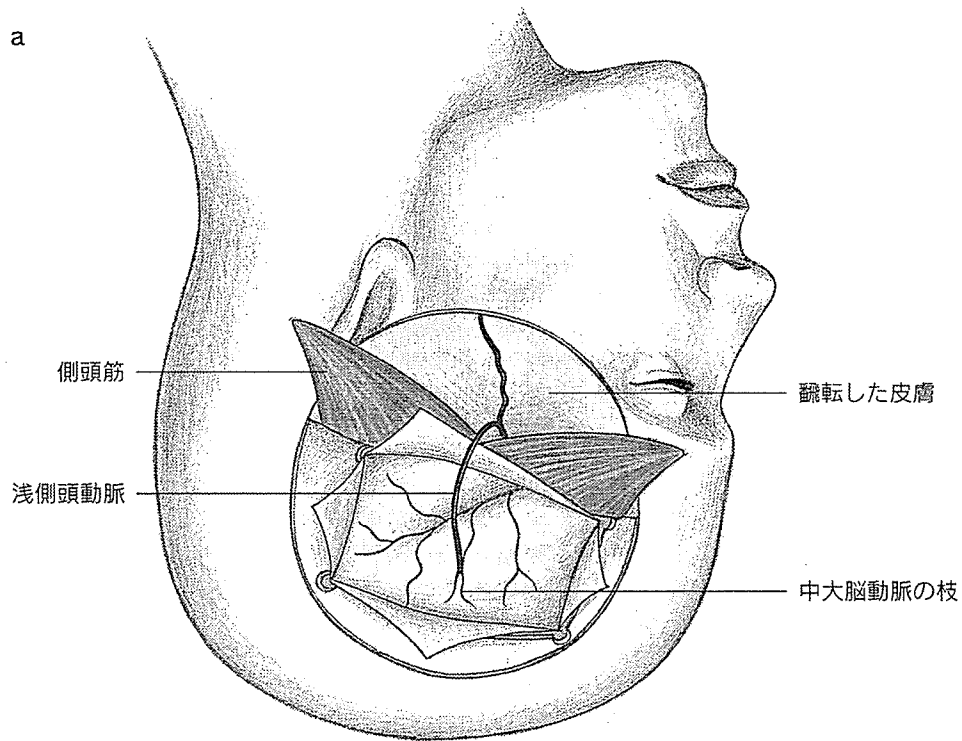


図2 浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術
 a: 浅側頭動脈を中大脳動脈の枝につなぎ合わせる。
 b: 術前, c: 術後, 外頸動脈造影(→は浅側頭動脈)

役割と負担が減って、もやもや血管自体が消退していく現象がしばしばみられ、これが再出血防止に働く可能性が推定されています。より多くの効果を狙って、バイパスを2本作成することもあります。

この直接バイパス手術は、虚血型もやもや病に対して行われているものと基本的に同じです。したがって、出血型でも脳血流が悪い(虚血型の要素がある)例では、虚血の改善の

役割も同時に期待できます。ただし、小児の虚血型もやもや病でしばしば行われる間接バイパス手術(頭皮血管や側頭部の筋肉を脳表に密着させ自然に血管新生を促す手術で、簡便なのが特徴)は成人では効果が薄いことが知られており、ほとんどが成人である出血型に対して十分な効果を求めるのは難しいと考えられます。したがって、前述の多施設共同研究においても、出血型に対する手術は直接

バイパス手術のみとなっています。

治療法の選択と変更の可能性

バイパス手術が確実に再出血発作を防ぐわけではなく、手術を行っても将来出血を起こす可能性はあります。現時点では、手術によって再出血の確率が下がる可能性があり、統計学的な立証のための研究が行われている最中であるということをご理解ください。

外科的治療を望まれない場合は、保存的に経過観察することになります。血圧が高い場合は、降圧薬を用いた治療を行います。なかには、今後虚血型の要素が強くなっていき、脳血流不足による虚血発作が頻繁に起こるようになることがあります。その場合は、虚血型もやもや病の治療に準じてバイパス手術をお勧めすることになります。

合併症、リスク

もやもや病では脳表の血管が細くてもろいことが多く、血管吻合操作には一定の熟練を要しますが、基本的には脳の表面での作業になりますので、手術による後遺症を残す危険性は低いと考えています。しかし、この疾患の特殊性に起因する、次に述べるようなリスクが存在します。

術後一過性の発作

術後数日から2週間ほどのあいだ、一過性の手足の脱力発作や感覚異常、言語障害といった発作がみられることがあります。これは、バイパス手術によって急に脳の血流パターンが変わることが原因ではないかと推定されています。局所的な血流増加あるいは外頸動脈（バイパスに用いる浅側頭動脈は外頸動脈の枝です）依存型の循環への移行期にあたり、

いわば脳が血流変化に対応しきれていない状態で、ほとんどの例では一過性に終わるので、過度に心配される必要はないと考えています。

脳梗塞の発生

術後の症状のほとんどは一過性といいましたが、出血型もやもや病であっても虚血型の要素が強い例では、まれに脱水や血圧低下など他の要素も加わって脳梗塞に移行する例が存在します。頻度は少ないながら、これによって麻痺や言語障害といった神経症状が残る可能性があります。

また、手術のときの全身麻酔中の炭酸ガス管理が重要で、これが不十分であると、虚血型の要素の強い例で手術中に脳梗塞が発生するリスクがあります。麻酔中は器械（人工呼吸器）を使った呼吸管理になりますが、酸素を送ろうとするあまり換気しすぎると（過換気）、血液中の炭酸ガスが減って脳血管が収縮し、血流不足が助長されます。反対に、換気を控えて炭酸ガスをためすぎると（低換気）、血管反応性が残っている正常部分の血管のみが拡張し、すでに最大限に拡張している病変部から血液を奪い取るような形になって虚血が増強する危険があります。

過去にもやもや病の手術中に脳梗塞が発症した例を検証すると、過換気を警戒するあまり炭酸ガスがたまりすぎたことが原因となっていたようです。脳梗塞が起こると、麻痺や言語障害、広範な場合は意識障害といった後遺症が起こりえます。しかし、上記のような原因がわかった現在では、手術中に麻酔科医との連携を十分にとりつつ、炭酸ガスを高すぎず、低すぎず正常域にコントロールするようになっていますので、手術中の脳梗塞のリスクはきわめて低くなりました。

皮膚の血流不足に起因する問題

バイパスに用いる浅側頭動脈は、もともと皮膚に血液を送る役割があります。皮膚にとってはこれが手術によって奪われるため、一時的に栄養不足の状態になり、創の癒合が遅れたり、創のまわりの皮膚が局所的に壊死して回復に時間がかかることがあります。最終的には細かい皮膚血管が発達してほとんどの例で問題なく改善しますが、まれに癒合の悪い部分に細菌感染が起こったりして、再び創を開いて外科的な処置(デブリードマンや骨弁除去など)を要することがあります。

その他

そのほか開頭手術一般のリスクとして、肺炎や髄膜炎などの感染、全身麻酔に起因する各種臓器の機能異常がありますが、重篤化する

ことはきわめてまれです。

また生活習慣の西欧化に伴い、脳神経外科手術においても術後の肺塞栓症が時にみられるようになってきました。これは、長い時間体を動かさないことにより下肢の深部静脈に血栓が生じ、次に動いたときにその血栓が剥がれて飛んでいき肺の血管をつめてしまうという病態です。昨今エコノミークラス症候群としても知られ、生命にかかわることもあります。この予防のために、手術のあいだや術後動けるようになるまでのあいだ、弾性ストッキングを着用していただきます。この手術は手術時間もさほど長くなく、手術翌日から起きあがれますので危険性は少ないと考えていますが、リスクを完全に否定することはできません。

以上のようなリスクがわずかながら存在しますが、注意深い手術と厳重な術後管理によって可能な限り防ぎたいと考えています。

出血型もやもや病

主な文献・データによる補足説明

出血型もやもや病の自然経過(保存的治療)のKobayashiらの報告を表1に、出血型もやもや病に対するバイパス手術と保存的治療の文献的結果を表2に示す。

表1 出血型もやもや病の自然経過(保存的治療)(Kobayashiら, 2000)

症例数: 42
平均追跡期間: 80.6か月
再出血: 14(33%) うち5例は初回発作から10年以上のち
年間出血率: 7.09%/人/年

関連ガイドライン

参考ホームページ

脳卒中合同ガイドライン(<http://www.neurology-jp.org/guideline2003/contents.html>)

(宮本 享, 高橋 淳)

表2 出血型もやもや病に対するバイパス手術 vs 保存的治療

報告者(年)	バイパスあり		バイパスなし		有意差
	症例	再出血	症例	再出血	
西本(1982)	14	3(21.4%)	175	57(32.6%)	なし
米川(1988)	26	2(7.7%)	29	9(31.0%)	あり
Ikezaki(1997)	80	15(18.8%)	117	19(16.2%)	なし
Fujii(1997)	152	29(19.1%)	138	39(28.3%)	なし
Yoshida(1999)	8	1(12.5%)	13	5(38.5%)	なし
唐澤(2001)	52	5(9.6%)	18	6(33.3%)	あり

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)}、脳血行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行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行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、小児期の脳血行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行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行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 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、定位定性的解析 (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

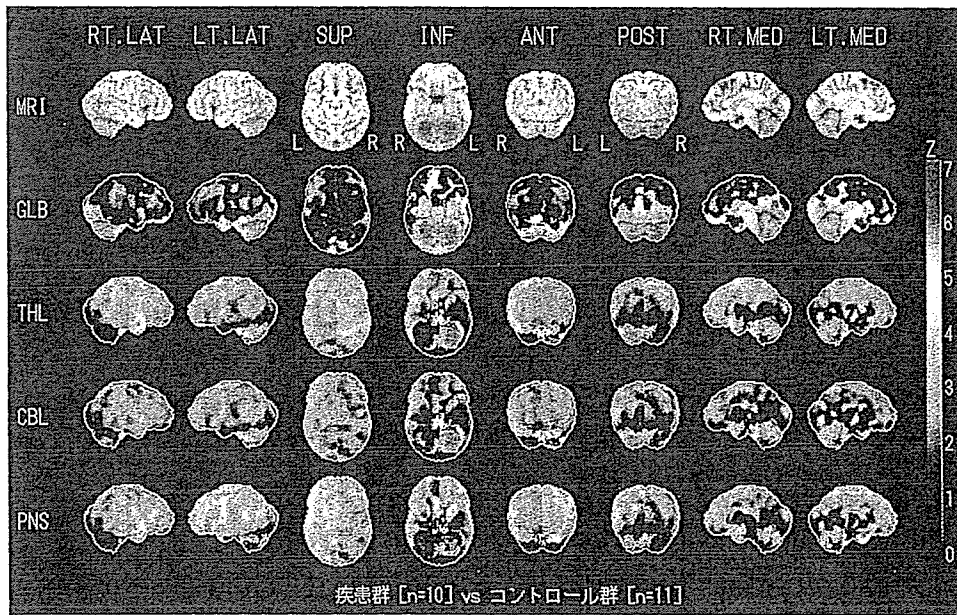


図1 健常小児脳表血流データベースと小児モヤモヤ病群10例との比較¹⁷⁾
 3D-SSPを用いて健常小児の脳表血流データベースと小児モヤモヤ病群10例の脳表血流データとをZ-score解析により群間比較したところ、小児モヤモヤ病群では前方循環の大脳皮質に広汎で多様な脳虚血領域が定性的に捉えられた。

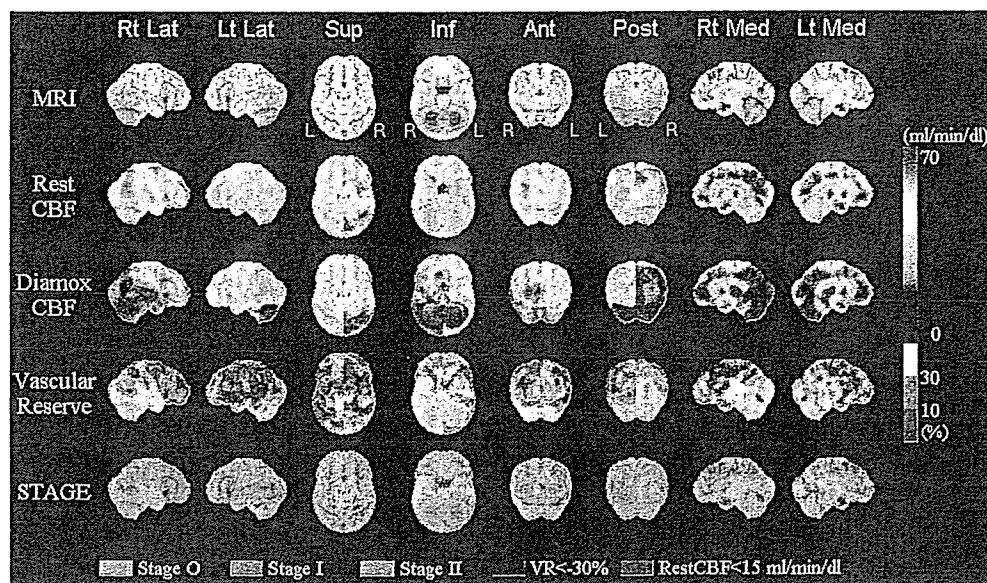


図2 モヤモヤ病事例(7歳女児)術前の脳血流SPECT定量画像のSEE解析結果¹⁷⁾

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(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pixel¹ 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), 血行再建術必要となる血行力学的脳虚血stage 2の領域が脳表上に捉えられている¹⁷⁾。脳血流SPECT 統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、脳梗塞巣の有無、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、脳血管再建術の術後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。一般的に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 경우가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、自然経過なかでTIAが消失し、良好に経過する症例も少なくない。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正当化されるものではない。本邦では小児モヤ

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(ウィリス動脈閉塞症)に関する研究班; 2005. p. 9-13.

Chapter 4

慢性期血行再建

はじめに

外頸動脈の分枝を用いた頭蓋外・頭蓋内血管吻合術（EC-IC バイパス術）の一術式である浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術（STA-MCA バイパス術）は、現在 stroke prevention を目的とする慢性期血行再建に加えて、もやもや病に対する血行再建、脳梗塞急性期の梗塞進展防止のための血行再建、巨大脳動脈瘤や頭蓋底腫瘍の処理に伴う血行再建などに臨床応用されている。しかし、その有効性に関するエビデンスの蓄積は、現在のところ不十分である。とくに、本手術の主たる臨床応用としての stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術に関しては、1985 年に報告された Barnett らによる国際共同研究の結果によって、脳主幹動脈に閉塞性病変を有する広い疾患範囲を対象とした場合、その有効性はエビデンスをもって明確に否定された¹⁾。この国際的臨床研究では、研究参加施設内で study 外での手術が多く症例に対して行われていたことが後に判明し、症例のランダム化が適切に行われなかった可能性があるなどの重大な疑問が提示された²⁻⁵⁾ が、無作為化比較試験：randomized controlled trial (RCT) としての結果を覆すには至らなかった。当時、この衝撃的な結果により stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術は本邦においても激減し、その有効性を見出すための新たな挑戦が本邦を中心として摸索された⁶⁾。しかしながら、STA-MCA バイパス術の有効性を再度検証するための RCT が Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study) として本邦で組織されたのは、国際共同研究の結論から 13 年を経た 1998 年であった。新たな RCT を組織するに至る背景としては、SPECT を用いた脳血流定量法の進歩により血行力学的脳虚血の重症度評価が可能となり、STA-MCA バイパス術が適応となる subgroup を見出すことができるようになったことが上げられるが、EBM に対する認識が深まり、STA-MCA バイパス術の存亡が本格的に危惧されたためでもあった⁷⁾。本稿では、JET study の中間解析⁷⁾ と最終解析を踏まえて、現状における stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の理論的背景とその適応について述べる。

A 脳血管再建術の歴史と展開

EC-IC バイパス術のさきがけとなった STA-MCA バイパス術は、1967 年 10 月 Yasargil, Donaghy らにより手術用顕微鏡を用いて始めて行われた⁸⁾。本邦では、1970 年に菊池らによりこの手術が紹介され⁹⁾、以来手術用顕微鏡の普及とともに瞬く間に全国に広がった。虚血性脳卒中に対する stroke prevention を目的とする当時の手術適応基準は、臨床病型が TIA, RIND (reversible ischemic neurological deficits), Minor Stroke (神経障害はあっても介助なしに自立)のいずれかで、脳血管造影所見としては中大脳動脈の閉塞または狭窄、内頸動脈の閉塞または頭蓋内での狭窄が認められることとされた¹⁰⁾。脳循環動態の測定はその効果を判定する方法として研究的には行われていたものの、適応基準としては確立されてはいなかった。そのため、脳主幹動脈に閉塞性病変を有する広い疾患範囲を対象として手術が適応されることとなり、その適応と有効性に対して疑義が持ち上がった。

本手術法が急速に一般化するにつれて、その臨床応用も、stroke prevention を目的とする血行再建に加えて、短期間の内にもやもや病に対する血行再建、脳梗塞急性期の梗塞進展防止のための血行再建、巨大脳動脈瘤や頭蓋底腫瘍の処理に伴う血行再建などに拡大された。また、内頸動脈系の閉塞性病変に対するバイパス術に加えて、椎骨・脳底動脈閉塞性病変に対するバイパス術の手技についても検討が始まり、頭蓋外動脈（浅側頭動脈：STA，または後頭動脈：OA）と頭蓋内小脳動脈（上小脳動脈：SCA，前下小脳動脈：AICA，後下小脳動脈：PICA）との吻合術が次々に開発された¹¹⁻¹⁷⁾。さらに、saphenous vein や radial artery を用いた様々な graft 手術¹⁸⁾が開発され、前大脳動脈：ACA，後大脳動脈：PCA への血行再建や recipient vessel に対して十分な血流量を確保しなければならない血行再建 (long graft) に用いられるようになった。このように STA-MCA バイパス術を端緒とする脳血管再建術の臨床応用は、これまで臨床現場で様々な拡大してきた。

B 脳血管再建術の病態生理学的根拠

脳主幹動脈のアテローム血栓による閉塞や狭窄に伴う脳虚血のうち、末梢の脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure : CPP) の低下に起因する脳虚血を血行力学的脳虚血 (hemodynamic cerebral ischemia) とよぶ¹⁹⁾が、血行力学的脳虚血に伴う病態生理こそが慢性期の stroke prevention を目的とする脳血管再建術の根拠となっている。血行力学的脳虚血の病態生理上の特徴は、その重症度に応じて代償機転が働き、脳血流量や脳代謝量の維持が図られることである (図 4-1)。脳灌流圧の低下が軽度の場合には、脳血管には自動調節能 (autoregulation) があるので、その範囲内であれば局所の脳血流量は主として脳血管の拡張あるいは脳血管床 (cerebral blood volume : CBV) の増加によって維持される。脳血管の拡張反応に基づく代償能は脳循環予備能 (cerebrovascular reserve) とよばれ、脳循環予備能は自動調節能の下限において喪失する。

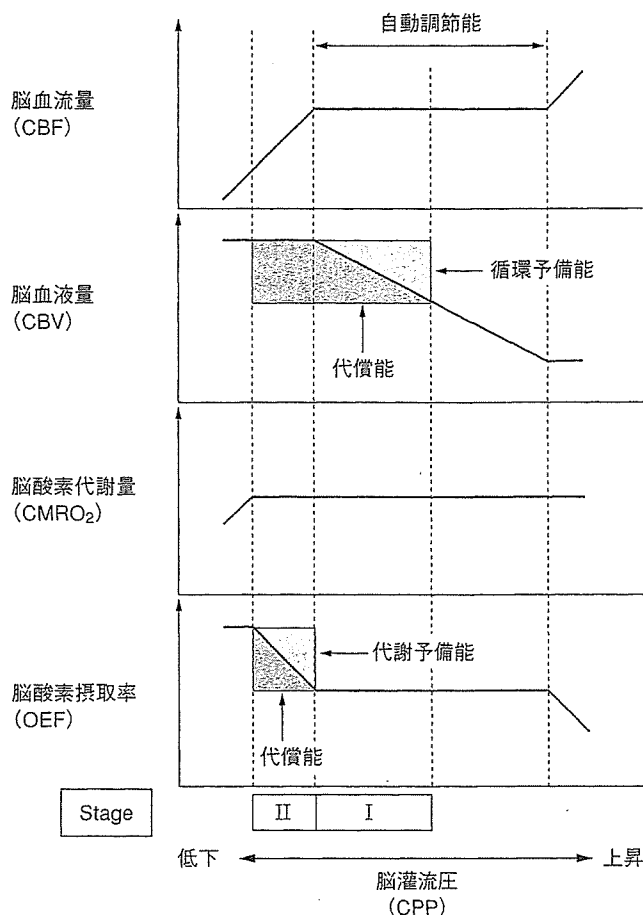


図4-1 血行力学的脳虚血の重症度と脳循環予備能および脳代謝予備能との関係（概念図）

Stage I：脳血流の維持＋脳循環予備能の低下

Stage II：脳血流の低下＋脳循環予備能の喪失＋脳代謝予備能の低下（Misery perfusion）

脳灌流圧がさらに低下すると、局所脳血流量は、脳灌流圧に依存して減少するが、脳酸素摂取率（oxygen extraction fraction：OEF）の上昇によって、脳酸素代謝量（cerebral metabolic rate of oxygen：CMRO₂）は維持される²⁰⁾。OEFの上昇に基づく代償能は脳代謝予備能ともよばれ、この段階の脳虚血を positron emission tomography：PET では misery perfusion（貧困灌流）[OEFの上昇（>0.4）]²¹⁾ と呼称する。脳灌流圧のさらなる低下により、OEFの上昇に基づく脳代謝予備能が喪失した時点より、局所の脳酸素代謝量の減少が始まり、不可逆的に脳梗塞が進展する。このように血行力学的脳虚血の重症度は、脳循環予備能が喪失するまでを Stage I、脳循環予備能の喪失から脳代謝予備能の喪失までを Stage II として分類されるが、安静時脳血流量と脳循環予備能 [(acetazolamide 負荷脳血流量/安静時脳血流量 - 1) × 100%] の測定によって、次のように重症度分類することもできる²²⁾。すなわち、安静時脳血流量の維持と脳循環予備能の低下がみられる場合を Stage I、安静時脳血流量の減少と脳循環予備能の喪失（脳代謝予備能は低下するが、脳代謝は維持される）がみられる場合を Stage II と分類することができる（図4-1）。

血行力学的脳虚血 Stage II、すなわち misery perfusion は、1982年に Baron らによって提唱

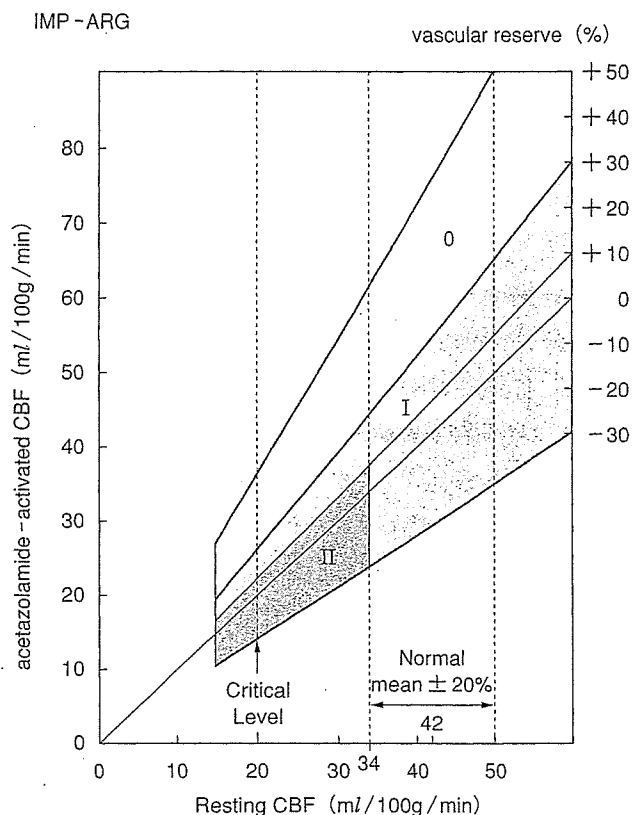


図4-2 安静時および acetazolamide 負荷時脳血流量測定 (^{123}I -IMP-ARG 法^{24, 25)} による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価 (斜線の傾きが脳循環予備能の程度を示す)

Stage 0: 脳循環予備能: 正常 (30% <)

Stage I: 脳循環予備能: 低下 (10% <, ≤ 30%), あるいは安静時脳血流量: 正常範囲 (正常平均値の 80% ≤)

Stage II: 脳循環予備能: 喪失 (≤ 10%), かつ安静時脳血流量: 低下 (< 正常平均値の 80%)

された概念であるが、STA-MCA バイパス術によって救済可能な可逆的病態であることが確認されている^{21, 23)}。すなわち、STA-MCA バイパス術によりそれまでに低下していた脳灌流圧が上昇し、OEF の正常化と脳血流量の増加がもたらされ、血行力学的脳虚血の軽症化が図られる。一方、脳酸素代謝量を測定することができない脳血流 SPECT では、定性画像を用いる限り misery perfusion を診断することは困難であったが、最近では ^{123}I -IMP-ARG 法^{24, 25)} などのような簡便でしかも精度の高い脳血流 SPECT 定量画像法が臨床応用され、安静時脳血流量と脳循環予備能とに閾値を設定して misery perfusion に相当する病態を定量的に判定することができる (図 4-2)。安静時および acetazolamide 負荷時の脳血流量を X-Y 座標軸上にプロットすると、血行力学的脳虚血の重症度は、図 4-2 のごとく階層性に示される。Stage 0 は、安静時脳血流量には関係なく、脳循環予備能が +30% 以上に保たれている場合となる。Stage I は、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、安静時脳血流量が正常範囲内である場合となる。Stage II は、安静時脳血流量が正常平均値の 80% 未満 (IMP-ARG 法では 34 ml/100 g/min 以下) で、かつ脳循環予備能が測定誤差を考慮して +10% 以下と喪失している場合となる²⁶⁾。定量的に判定された Stage II に対する STA-MCA バイパス術では、脳循環予備能の改善とともに安静時脳血流量が有意に増加し、血行力学的脳虚血の軽症化が図られることが明らかにされている²⁷⁾。

C 慢性期脳血管再建術のエビデンス

Misery perfusion や血行力学的脳虚血 Stage II に相当する慢性脳虚血がみられる症例を保存的に治療した場合には、有意に stroke の再発をきたしやすいことが近年相次いで報告されている²⁸⁻³²⁾が、これらの症例に対する STA-MCA バイパス術が stroke の再発を有意に低下させるかどうかについては、これまで不明であった。Stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性に関する RCT は、前述のように 1985 年に報告された Barnett らによる国際共同研究が唯一のものであり、一般に脳主幹動脈に閉塞性病変を有する広い疾患範囲を対象とした場合には、STA-MCA バイパス術には脳梗塞の再発を抑制する効果がないとされている¹⁾。しかしその後、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価により、血行再建術が有効と考えられる subgroup (血行力学的脳虚血 Stage II) が見出された。そこで、これらの subgroup に対する STA-MCA バイパス術の脳梗塞再発抑制効果を科学的に検証するための RCT として Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) が組織された⁷⁾。

この trial では、血行力学的脳虚血の定量的重症度判定が必須項目とされていることが特徴的であり、定量的に Stage II と判定された症例 (最終的に 206 例) が登録され、無作為に分けられた手術群と非手術群との間で bad outcome (modified Rankin Scale : mRS \geq 3) となった症例数 (primary endpoint) と同側の脳梗塞を再発した症例数 (secondary endpoint) が比較検討された (追跡期間 2 年間)。中間解析の結果では、primary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 11 カ月で非手術群 9 例、手術群 2 例であり、Kaplan-Meier analysis による解析では $p = 0.0577$ で、非手術群が手術群に比して primary endpoint に達しやすい傾向であったが⁷⁾、最終解析の結果では、primary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 24 カ月で非手術群 17 例、手術群 7 例であり、Kaplan-Meier analysis による解析では手術群において primary endpoint に達する症例が非手術群よりも有意に低下していた ($p = 0.039$)。一方、secondary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 24 カ月で非手術群 11 例、手術群 3 例であり、Kaplan-Meier analysis による解析では手術群における同側脳梗塞の再発率が非手術群よりも有意に低下していた ($p = 0.042$) (JET Study 最終報告)。JET Study のこのような結果から、subgroup (血行力学的脳虚血 Stage II) に対する STA-MCA バイパス術の有効性が初めて確認された。

最近米国においても、stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性に関する RCT として Carotid Occlusion Surgery Study (COSS) が新たな trial として組織され進行しつつある³³⁾。この trial では、内頸動脈に閉塞性病変を有する症例で、PET により misery perfusion が証明された症例のみが登録され、無作為に分けられた手術群と非手術群との間で脳梗塞の再発率が比較検討されているとのことである。JET Study とともに重症の血行力学的脳虚血に対する STA-MCA バイパス術の有効性を検討する RCT として注目される。

D 血行力学的脳虚血の定量的重症度判定

1. SPECT 定量画像解析

蓄積型脳血流トレーサー (^{123}I -IMP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD など) を用いた SPECT では、投与初期の分布画像は、局所の脳血流分布を示すといわれているが、脳組織における各トレーサーの初回循環摂取率および保持機構の違いにより、各トレーサーの取り込み量と実際の脳血流量との間には理想的な直線性 (linearity) は得られない (図 4-3)³⁴⁾。したがって、蓄積型脳血流トレーサーを用いた脳血流の定量測定では、各トレーサーの脳内挙動に応じたコンパートメント解析モデルに対して、散乱・吸収補正後の実際の SPECT 計数値と入力関数 (動脈血中のトレーサー濃度曲線) を代入し、数学的にトレーサーの血液から脳組織への移行速度定数 (K) を求め、K と初回循環摂取率 (E) から、局所脳血流量 (f) を pixel by pixel に定量することが必要となる (コンパートメント解析) (図 4-4)。初回循環摂取率 (E) については、PS model³⁵⁾ による補正も提案されているが、現時点では、 $E = 1.0$ として、局所脳血流の定量画像が得られている。現在、臨床応用可能な脳血流 SPECT 定量法には様々な方法が提案されているが、蓄積型脳血流トレーサーの中では ^{123}I -IMP の分布が真の血流分布に最も近く、数学的モデル解析法が確立している。 ^{123}I -IMP を用いた脳血流 SPECT 定量法としては、microsphere 法³⁶⁾ と autoradiography (ARG) 法²⁴⁾ とが臨床応用されているが、ここではより簡便な IMP-ARG 法について解説するとともに、測定精度の改善を目的として開発された Dual table ARG 法について述べる。

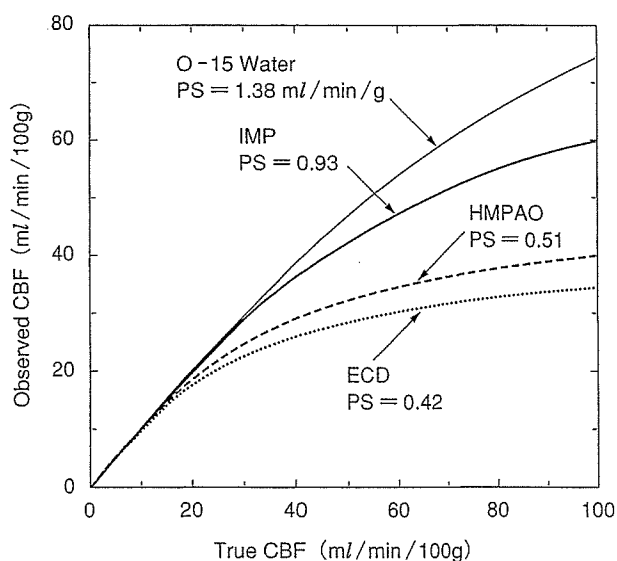


図 4-3 実際の脳血流 (横軸) と各種トレーサーの取り込み量より計測された脳血流 (縦軸) との関係 (文献 34 より)

初回循環摂取率が低いトレーサーほど、脳血流量の過小評価が生じ、同一トレーサーでも高灌流域ほどトレーサーの摂取率が低下し、脳血流の過小評価が生ずる。