

図4-4 蓄積型脳血流トレーサーを用いた脳血流の定量法（コンパートメント解析）

BBB：血液脳関門

$K(K_1)$ ：トレーサーの血液から脳への移行速度定数

k_2 ：トレーサーの脳から血液への移行速度定数

$Vd = K_1/k_2$ ：分布容積

f ：局所脳血流量

$Ca(t)$ ： t 時間後の血中放射能（入力関数）

$Cb(t)$ ： t 時間後の脳局所放射能

E ：初回循環摂取率 ($E = 1 - ePS/f$) (PS: permeability-surface area product)

a) IMP-ARG 法

本法では、IMPの挙動を2-compartment model（組織からのトレーサーの洗い出しを考慮したモデル：図4-4）によって解析するが、トレーサーの血液から脳への移行速度（ K_1 ）と、脳から血液への移行速度（ k_2 ）の比である分布容積（ Vd ）（ $= K_1/k_2$ ）を一定値（42 ml/ml）とし、個々の入力関数はあらかじめ設定されている標準入力関数を動脈血の1点採血により較正し決定される。これにより、トレーサー投与後20～40分の間に撮像された1回のSPECT画像は、トレーサー投与後10分後に採血された動脈血から得られる入力関数によってpixel by pixelに K_1 画像＝脳血流（rCBF）定量画像へと変換される（IMPの初回循環摂取率を1.0とすると $K_1 = rCBF$ となる）。acetazolamide負荷では、トレーサーの投与7分前に15～17 mg/kgを静注する。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²⁶⁾。JET study (Japanese EC-IC

Bypass trial)⁷⁾では脳血流 SPECT 定量画像解析などにより Stage II と判定された症例のみが登録され、RCT として実施された。

b) Dual table ARG 法

IMP-ARG 法などのように安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量を別々の日に定量測定する場合には、入力関数に測定上の誤差を生じる可能性があり、脳循環予備能を正確に評価できない場合がある。そこで、安静時脳血流量の測定に引き続き acetazolamide 負荷時脳血流量の測定を行い、両者でトレーサーの投与量に応じた共通の入力関数を用いる方法として split dose による同日法が検討されてきた。しかし、従来の同日法³⁷⁾では、安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の入力関数には測定誤差は生じないものの、安静時脳血流量の測定に引き続いて行われる acetazolamide 負荷時脳血流量の測定では、両者を合算した画像データから安静時の画像データを subtraction する方法が行われ、pixel level での測定精度が十分得られない。

そこで、等量のトレーサーを用いて安静時と acetazolamide 負荷時の SPECT 計数値を連続的に求め、それぞれに対して別々の table を作成することにより安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の定量画像を得る方法が開発された (Dual table ARG 法) (図 4-5)。本法では、別日法で問題となる入力関数の測定誤差を排除するために、安静時 1 回の採血によって共通の入力関数を決定し、精度の高い安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の定量画像を pixel by pixel に連続的に測定することができる。しかし、前述の IMP-ARG 法とは異なり、トレーサーの脳内濃度が大きく変化する投与後 10～30 分間のデータが用いられるために、脳血流量の過大評価が生じやすく、これをトレーサーの脳内濃度が安定する 25～30 分のデータで calibration する方法が開発され、測定精度の改善が図られている。本法により、血行力学的脳虚血の重症度評価の測定精度が改善し、画像診断の標準化が進展するものと考えられる。

2. SPECT 統計画像解析

脳血流 SPECT の統計画像解析とは、被検者の脳血流 SPECT 画像にみられる脳血流の局所的な変動がはたして有意な変動であるかどうかを視覚的に判定するのではなく、正常群あるいは対照群の脳血流分布に関するデータベースと被検者 (群) のデータを pixel 毎に比較して有意差を認める領域を検証し、標準脳上に画像化する画像解析方法である。本法では、対照群と被検者 (群) の各 pixel におけるデータは全脳または小脳などで正規化され、両者の差が対照群データベースの各 pixel における標準偏差 (S.D.) の倍数 (Z score) として標準脳上に画像化される (Z score 解析)。一般に Z score が 2 以上と表示される領域については脳血流の変動が有意に大きいと判定される。統計画像解析の方法として、statistical parametric mapping (SPM) 法³⁸⁾や 3-dimensional stereotactic surface projection (3D SSP) 法³⁹⁾などが臨床応用されているが、ここでは 3D SSP 画像の解析について解説する。3D SSP 画像の解析には、定位定性的解析法としての Z score 解析に加えて、最近では定位定量的解析方法としての stereotactic extraction estimation (SEE) 解析⁴⁰⁾が開発されている。

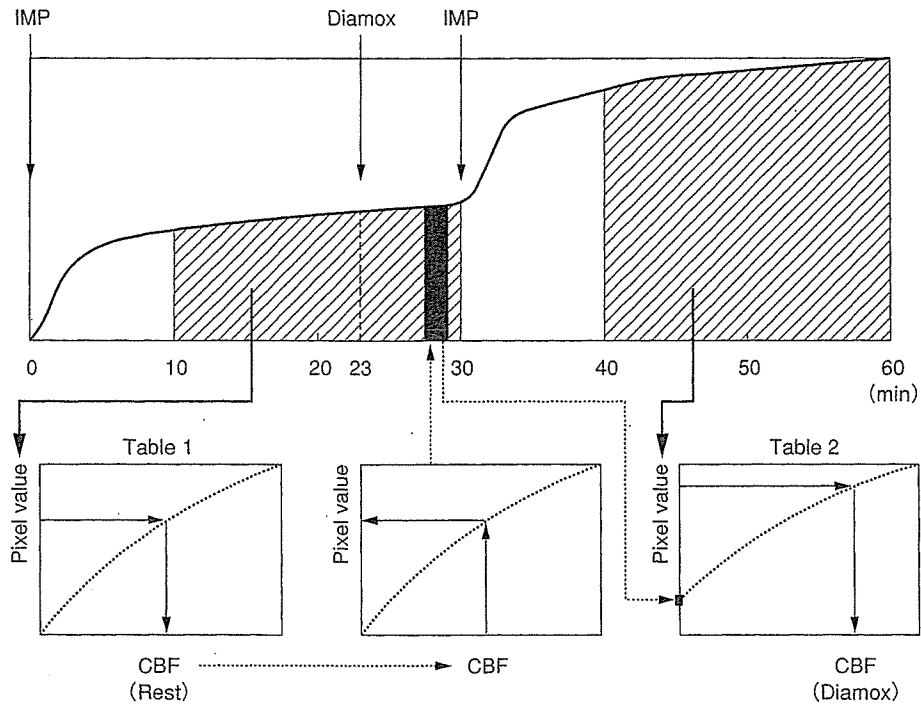


図4-5 Dual table ARG 法

等量のトレーサーを用いて安静時と acetazolamide 負荷時の SPECT 計数値を連続的に求め、それぞれに対して table を作成することにより安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の定量画像を得る方法である。安静時脳血流量の画像化では、IMP-ARG 法に準じて決定された入力関数から SPECT 計数値 (pixel value) と脳血流量との関係が table 化され (左下の Table 1)、この Table を参照して各 pixel の計数値が安静時脳血流量に変換される。Diamox 負荷時血流量の画像化では、安静時と同一の入力関数を用いるが、各 pixel での SPECT 計数値がすでに上昇しているため SPECT 計数値と脳血流量との関係が安静時とは別に table 化され (右下の Table 2)、この Table を参照して各 pixel の計数値が Diamox 負荷時脳血流量に変換される。

a) Z score 解析

Z score 解析では正常群の全脳表の血流分布に関するデータベースに対して、被検者の脳表血流分布の異常を精度よく検出することができる。本法では、定位脳座標系 (Talairach の標準脳) に変換された正常群と被検者の脳表血流分布 (全脳または小脳で正規化されたデータ) の差を pixel 毎に正常群の標準偏差で除すことにより、被検者の全脳表の Z score を pixel 毎に算出し、その分布を通常 8 方向 (右外側, 左外側, 上方, 下方, 前方, 後方, 右内側, 左内側) からの 3 次元脳表画像として定量的に画像化する。Z score が高い領域ほど、正常群に比べ血流の変動が大きい領域として定量的に表示される。脳表血流 (脳表から 6 pixel の間で最大値) のみを用いるため、萎縮のある脳でも定位脳座標系への変換が容易であり、アルツハイマー病などの痴呆症の早期鑑別診断における有用性がすでに報告されている⁴¹⁾。

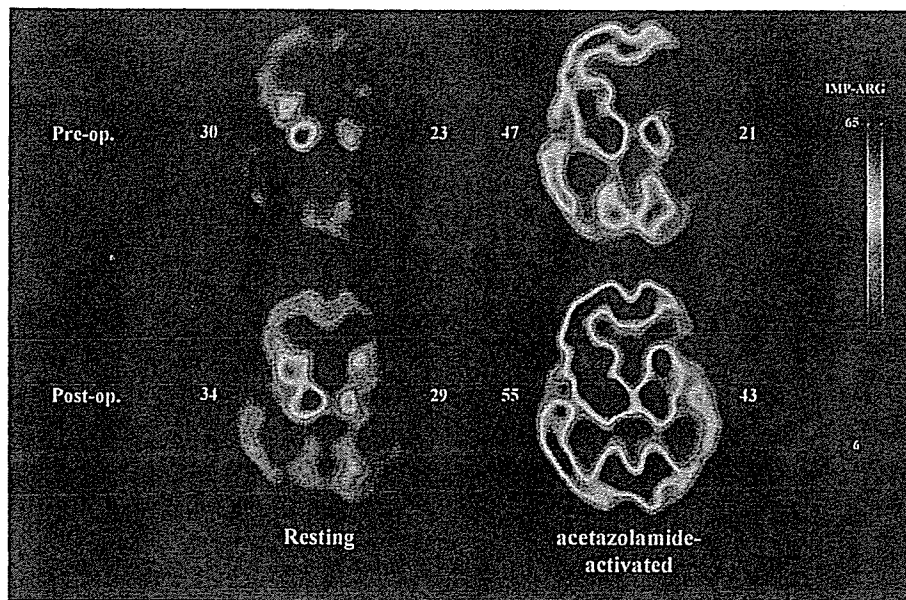


図4-6 血行力学的脳虚血症例の脳血流 SPECT 定量画像解析

67歳男性、右片麻痺・言語障害にて発症した左中大脳動脈閉塞症の術前安静時脳血流 SPECT の定量解析（左上段）、acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析（右上段）、術後安静時脳血流 SPECT の定量解析（左下段）、acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析（右下段）を示す。図4-2の評価基準により、左側中大脳動脈領域が術前 Stage II、術後 Stage I と判定される。

血行再建術が必要となる血行力学的脳虚血症例の Z score 解析では、安静時に Z score の上昇する領域（脳血流としては低下している領域）がみられ、acetazolamide 負荷時には同領域の Z score のさらなる上昇が認められることが特徴的であった。術前にみられた Z score の上昇は術後にはいずれも軽快している。安静時および acetazolamide 負荷時の脳血流 SPECT の 3D-SSP 解析から血行力学的脳虚血の定量的重症度についても精度の高いスクリーニングが可能であると考えられる。

図4-6は血行力学的脳虚血 Stage II に対する血行再建術（STA-MCA バイパス術）前後の脳血流 SPECT 定量画像（断層像）、図4-7、4-8は図4-6の症例の術前術後における脳血流 SPECT をそれぞれ Z score 解析した結果である。

b) SEE 解析

SEE 解析では、各 pixel を定量値で表現し、血行力学的脳虚血の重症度を各 pixel レベルで算出し、その分布を3次元脳表面画像として定量的に画像化することができる。また、予め指定された領域内の pixel 数に対して各重症度の pixel 数の割合を算出することもできる⁴⁰⁾。血行再建術が必要となる血行力学的脳虚血症例では、主として責任血管支配域内に、安静時脳血流の低下領域、acetazolamide 負荷時の血管反応性の低下領域、脳循環予備能の低下領域、血行力学的脳

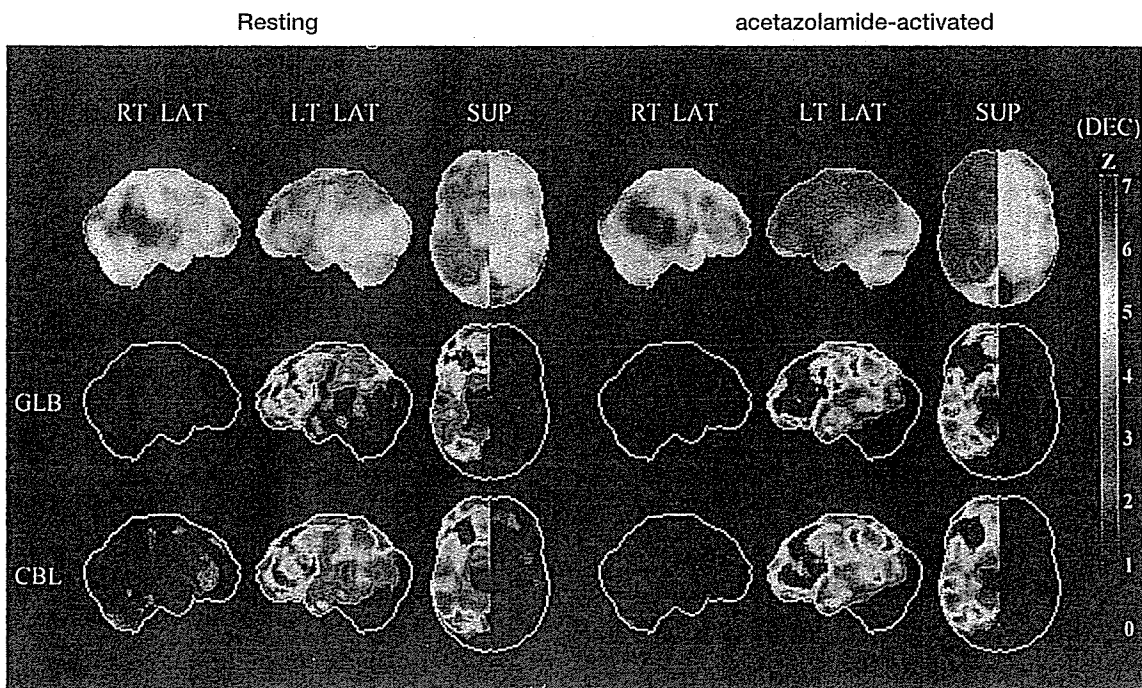


図4-7 図4-6の症例での術前脳血流 SPECT の Z score 画像解析

(左: 安静時, 右: acetazolamide 負荷時で, 上段は脳表血流分布, 中段は全脳 (GLB) にて正規化した Z score の分布, 下段は小脳 (CBL) にて正規化した Z score の分布であり, それぞれ右外側 (LAT), 左外側 (LAT), 上方 (SUP) からみた脳表画像を示す.)

術前の Z score の分布では, 左側中大脳動脈領域において安静時の前頭・側頭・頭頂葉に Z score の高い (脳血流としては低下) 領域が認められ, acetazolamide 負荷時には同領域の Z score が安静時よりもさらに高い値となっている。本例では, 安静時に Z score の高い領域, acetazolamide 負荷時に同領域の Z score のさらなる上昇が認められ, 血行力学的脳虚血の特徴がみられる。

虚血の重症度 Stage II の領域がそれぞれ定量的に示される。術後は, 同じ血管支配域内の安静時脳血流, acetazolamide 負荷時の血管反応性, 脳循環予備能などの各指標がいずれも改善し, 血行力学的脳虚血の重症度が不均一ながら軽症化することが捉えられる。本解析法により, 脳血流 SPECT の定位定量解析が可能となり, 血行力学的脳虚血の重症度評価の判定精度が改善し, 画像診断の標準化が進むものと考えられる。

図4-9, 4-10 は図4-6の症例の術前術後における脳血流 SPECT をそれぞれ SEE 解析した結果である。

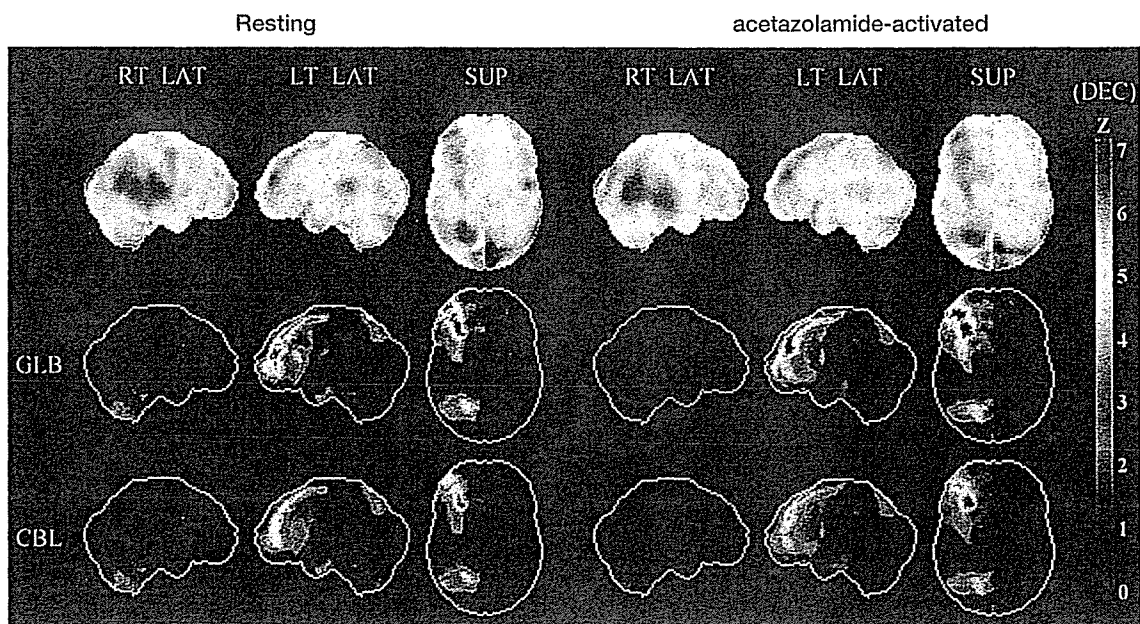


図4-8 図4-6の症例での術後脳血流 SPECT の Z score 画像解析

(左: 安静時, 右: acetazolamide 負荷時で, 表示方法は図4-7と同様である.)

術後の Z score の分布では, 左側中大脳動脈領域において安静時の前頭・頭頂葉の一部に Z score の高い (脳血流としては低下) 領域が認められ, acetazolamide 負荷時には同じ領域に Z score の高い領域が認められるものの Z score の上昇はない。安静時に Z score の高い領域が認められても, acetazolamide 負荷時に同領域の Z score の上昇が認められないことは, 血行再建術後の血行力学的脳虚血の改善を示唆している。

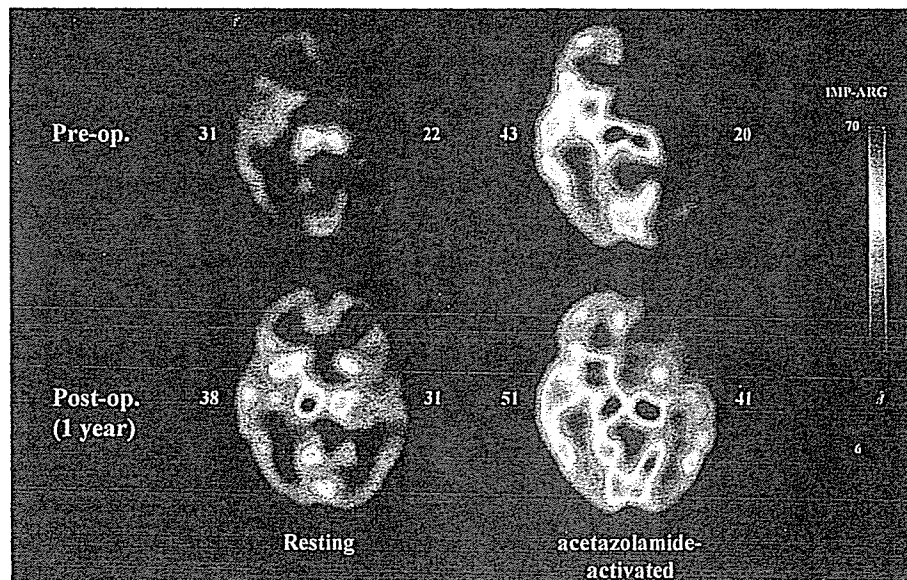


図4-9 血行力学的脳虚血症例の脳血流 SPECT 定量画像解析

65歳男性, 右片麻痺・言語障害にて発症した左内頸動脈閉塞症の術前安静時脳血流 SPECT の定量解析 (左上段), acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析 (右上段), 術後安静時脳血流 SPECT の定量解析 (左下段), acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析 (右下段) を示す。図4-2の評価基準により, 左側中大脳動脈領域が術前 Stage II, 術後 Stage I と判定される。

Rest: 991227_65MIMPWSFM
 Diamox: 991229_65MIMPWSFM

magnification: 1.1
 Rest CBF*0.8: 3.4

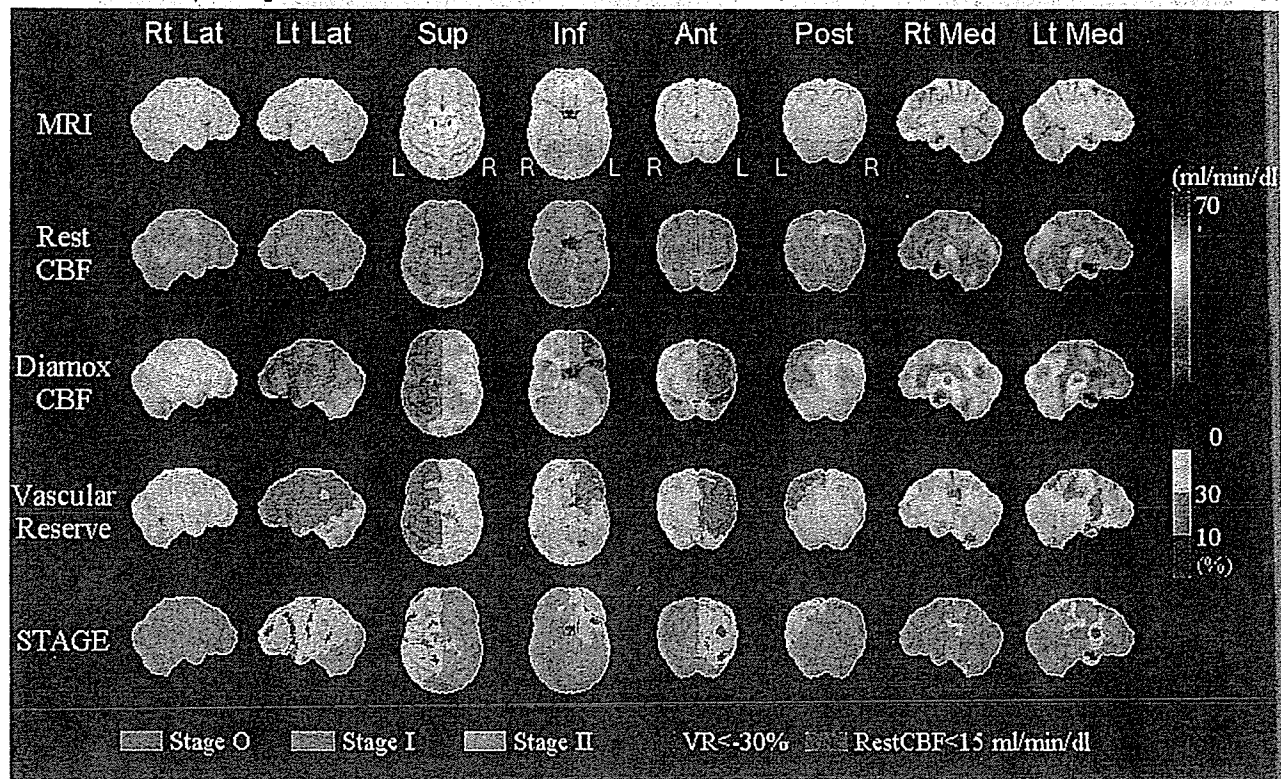


図 4-10 図 4-9 の症例での術前脳血流 SPECT の SEE 解析

(上段から、標準脳の MRI、安静時脳表血流量、acetazolamide 負荷脳表血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血の Stage であり、それぞれ右外側 (Rt. Lat)、左外側 (Lt. Lat)、上方 (Sup)、下方 (Inf)、前方 (Ant)、後方 (Post)、右内側 (Rt. Med)、左内側 (Lt. Med) の 8 方向からみた脳表面像を示す.)

中大脳動脈および前大脳動脈領域内に、安静時脳血流の低下領域、acetazolamide 負荷時の血管反応性の低下領域、脳循環予備能の低下領域、血行力学的脳虚血の重症度 Stage II の領域がそれぞれ定位的に示される。

E 慢性期脳血行再建術のガイドライン

Stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の現時点での適応基準は、JET Study⁷⁾ に準じて以下の項目を満たす必要がある。①内頸動脈系の閉塞性血管病変 (アテローム血栓性) による TIA あるいは minor stroke を 3 カ月以内に認めた 73 歳以下の症例で、modified Rankin disability scale (mRS) が 1 あるいは 2 の症例であること。②放射線学的な基準としては、CT あるいは MRI 上 1 血管支配領域にわたる広範な脳梗塞巣を認めず、脳血管造影上内頸動脈あるいは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄をもつ症例であること。③脳循環動態の基準としては、最終発作から 3 週間以上経過後に行った PET、SPECT (¹³³Xe あるいは

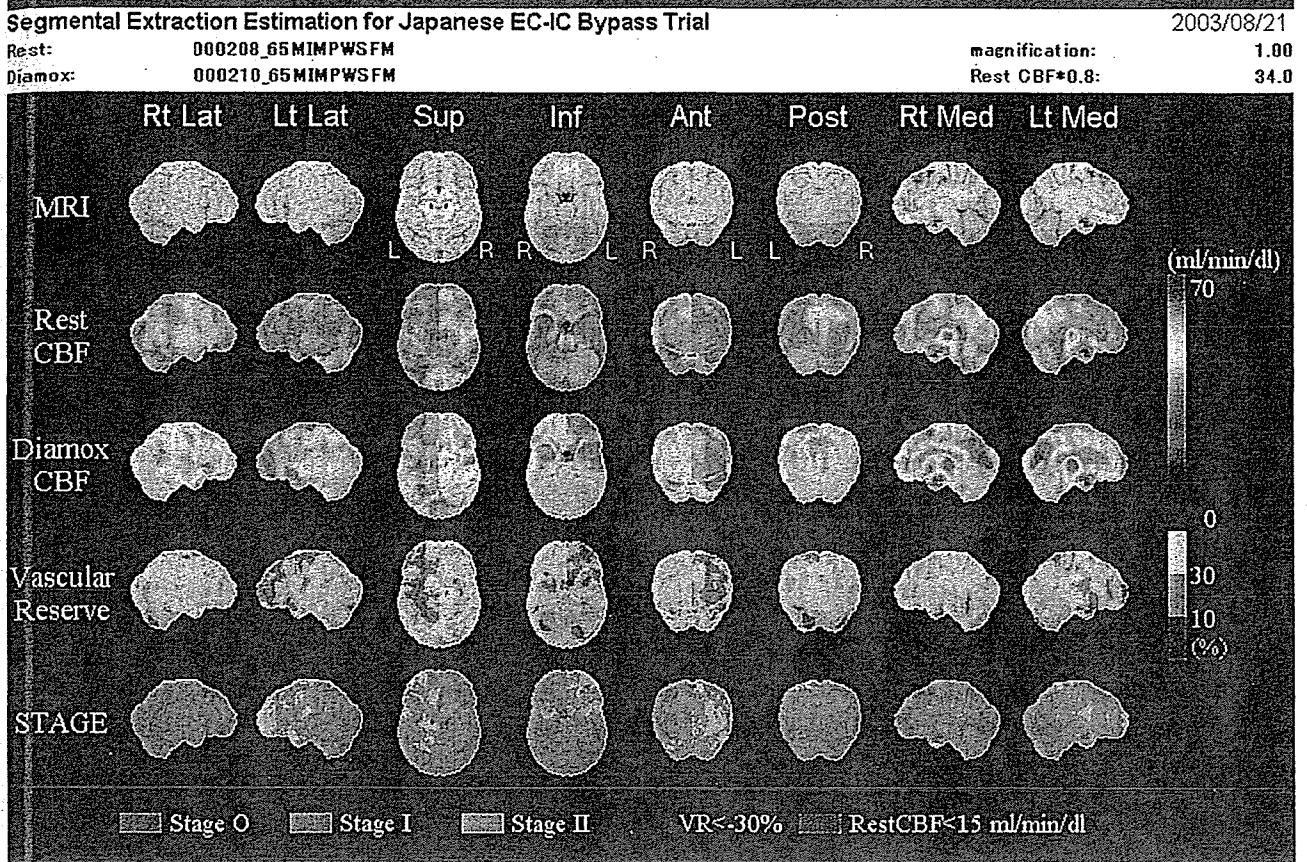


図 4-11 図 4-9 の症例での術後脳血流 SPECT の SEE 解析

(表示方法は図 4-10 と同様である.)

中大脳動脈および前大脳動脈領域内の安静時脳血流, acetazolamide 負荷時の血管反応性, 脳循環予備能などの各指標が術後いずれも改善し, 血行力学的脳虚血の重症度が不均一ながらも明らかに軽症化している. 本法では, 術前後における同一領域内の各 pixel における Stage の改善を定位的に判定できるとともに各 Stage の占める割合の変化を量的に算出し比較することも可能である.

^{123}I MP), あるいは cold Xe CT を用いた定量的な脳循環測定にて, 中大脳動脈領域の安静時脳血流が正常平均値の 80% 未満かつ脳循環予備能が 10% 以下の症例であること. 一方, 除外基準としては, ①神経症候が重症な症例 (mRS が 3 以上), ②非動脈硬化病変の症例, ③悪性腫瘍・腎不全・心不全・肝不全・呼吸不全の合併する症例, ④ 6 カ月以内の心筋梗塞を合併する症例, ⑤空腹時血糖値が 300 mg/dl 以上あるいはインスリン治療が必要となる症例, ⑥拡張期血圧が 110 mmHg 以上の症例, ⑦動脈原性脳塞栓症, ⑧心原性脳塞栓症, などがあげられる. また, このほか周術期の合併症を回避するためには, 術者の条件として本手術を十分習熟していること, 治療施設の条件として術後集中治療室において十分な術後管理ができること, などが重要である.

JET Study は, 血行力学的脳虚血 Stage II と診断される症例を対象とした場合において, Stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性を示したものであり, より軽

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は未だ確立していない。今後は、より軽症の血行力学的脳虚血を対象とした場合の STA-MCA バイパス術の有効性に関する検討が必要である。

おわりに

Stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性に関するエビデンスは、JET study によってようやく確認された。しかしながら、現在のところその適応は血行力学的脳虚血 Stage II と診断された subgroup に限られている。血行力学的脳虚血 Stage II に関する現在の基準は PET でなければ診断が困難と考えられた misery perfusion に相当する病態を診断するために想定された基準であり、より軽症の血行力学的脳虚血症例に対しても STA-MCA バイパス術が有効となる可能性はあるが、その有効性については新たな RCT によって検証されなければならない。手術適応の拡大解釈は、JET Study の意義を損なうものとして厳に慎まなければならない。

また、手術適応の判定においては血行力学的脳虚血の定量的重症度判定がきわめて重要であるが、各施設における血行力学的脳虚血の定量的測定法や判定法については、必ずしも標準化されていない。したがって、stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の現時点での有効性を普遍化するためには、脳血流量法の標準化による測定精度の向上・定位定量的画像解析法による判定精度の向上などが課題になるものと考えられる。

文献

- 1) The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med.* 1985 ; 313 : 1191-200.
- 2) Ausman JI, Diaz FG. Critique of the extracranial-intracranial bypass study. *Surg Neurol.* 1986 ; 26 : 218-21.
- 3) Awad IA, Spetzler RF. Extracranial-intracranial bypass surgery: a critical analysis in light of the international cooperative study. *Neurosurgery.* 1986 ; 19 : 655-64.
- 4) Day AL, Rhoton AL Jr, Little JR. The extracranial-intracranial bypass study. *Surg Neurol.* 1986 ; 26 : 222-6.
- 5) Sundt TM Jr. Was the international randomized trial of extracranial-intracranial arterial bypass representative of the population at risk? *N Engl J Med.* 1987 ; 316 : 814-6.
- 6) 中川 翼. 頭蓋外・内吻合術 (バイパス手術). In: 阿部 弘, 他, 編. 脳神経外科疾患の手術と適応 II. 東京: 朝倉書店; 1990. p.113-61.
- 7) JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass trial (JET study) — Study design と中間解析結果—. *脳卒中の外科.* 2002 ; 30 : 97-100.
- 8) Yonekawa Y, Yasargil MG. Extra-intracranial arterial anastomosis: Clinical and technical aspects, Result. In: Krayenbuhl H, editor. *Advances and technical standards of neurosurgery* 3, ed. Wien : Springer Verlag; 1976. p.47-78.
- 9) 菊池晴彦, 唐澤 淳. 脳血管閉塞症に対する浅側頭動脈—中大脳動脈側頭葉皮質枝吻合術. *脳神経外科.* 1973 ; 1 : 15-9.
- 10) 米川泰弘. 頭蓋外内動脈吻合術の適応, 手技, 成績. *NEUROSURGEONS* 第 1 回日本脳神経外科

- kongress講演録, 1981. p.65-79
- 11) Khodadad G. Occipital artery-posterior inferior cerebellar artery anastomosis. *Surg Neurol.* 1976 ; 5 : 225-7.
 - 12) Sundt TM Jr, Piegras DG. Occipital to posterior inferior cerebellar artery bypass surgery. *J Neurosurg.* 1978 ; 48 : 916-28.
 - 13) Ausman JI, Lee MC, Chater N, et al. Superficial temporal to superior cerebellar artery anastomosis for distal basilar artery stenosis. *Surg Neurol.* 1979 ; 12 : 277-82.
 - 14) Ausman JI, Diaz FG, de los Reyes RA, et al. Boulos R. Anastomosis of occipital artery to anterior inferior cerebellar artery for vertebrobasilar junction stenosis. *Surg Neurol.* 1981 ; 16 : 99-102.
 - 15) 菊池晴彦, 唐澤 淳, 永田 泉. 脳動脈の微小血管吻合術 後頭動脈・後下小脳動脈吻合術. *脳神経外科.* 1983 ; 11 : 1023-5.
 - 16) Ausman JI, Diaz FG, Vacca DF, et al. Superficial temporal and occipital artery bypass pedicles to superior, anterior inferior, and posterior inferior cerebellar arteries for vertebrobasilar insufficiency. *J Neurosurg.* 1990 ; 72 : 554-8.
 - 18) 小川 彰, 吉本高志, 桜井芳明. 後頭蓋窩血行再建術—浅側頭動脈—上小脳動脈吻合術—. *脳外誌.* 1992 ; 1 : 20-4.
 - 19) 上山博康. 橈骨動脈を用いたバイパス手術. *脳神経外科.* 1994 ; 22, 911-24.
 - 20) National Institute of Neurological Disorders and stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke.* 1990 ; 21 : 637-76.
 - 21) Powers WJ, Grubb RL Jr, Raichle ME. Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol.* 1984 ; 16 : 546-52.
 - 22) Baron JC, Boussier MG, Rey A, et al. Reversal of "misery perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with ¹⁵O positron emission tomography. *Stroke.* 1981 ; 12 : 454-9.
 - 23) 中川原讓二. SPECTとPET. In: 山口武典, 他, 編. *脳卒中学 The Frontiers of Strokology.* 東京: 医学書院; 1998. p.139-54.
 - 24) Samson Y, Baron JC, Boussier MG, et al. Effects of extra-intracranial arterial bypass on cerebral blood flow and oxygen metabolism in humans. *Stroke.* 1985 ; 16 : 609-16.
 - 25) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med.* 1994 ; 35 : 2019-30.
 - 26) 飯田秀博. IMP-ARG法. 西村恒彦, 編, *SPECT機能画像—一定量化の基礎と臨床—*東京: メジカルビュー社; 1999. p.72-8
 - 28) 中川原讓二. 脳虚血の臨床画像診断. *脳と神経.* 1999 ; 51 : 502-13.
 - 29) 中川原讓二, 新谷朋子, 氷見徹夫, 他. 脳血流 SPECT の最新の画像解析とその臨床的意義. *脳外誌.* 2000 ; 9: 483-90.
 - 30) Yonas H, Smith HA, Durham SR, et al. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg.* 1993 ; 77 : 483-9.
 - 31) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al. Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 61 : 18-25.
 - 32) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA.* 1998 ; 280 : 1055-60.
 - 33) Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology.* 1999 ; 53 : 251-9.
 - 34) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke.* 2001 ; 32 : 2110-6.

- 35) Macdonald RL. Advances in vascular surgery. *Stroke*. 2004 ; 35 : 375-80.
- 36) Iida H, Akutsu T, Endo K, et al. A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitation using [¹²³I] iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996 ; 16 : 781-93.
- 37) Renkin EM. Regulation of the microcirculation. *Microvasc Res* 1985 ; 30 : 251-63.
- 38) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al. Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-*p*-[¹²³I] iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med*. 1982 ; 23 : 196-203.
- 39) Imaizumi M, Kitagawa K, Hashikawa K, 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 : 2217-23.
- 40) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1995 ; 2 : 189-210.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997 ; 42 : 85-94.

〈中川原譲二〉

もやもや病に対する血行再建術の検討 — 症候側、血行力学的重症側、どちらから行うか? —

野呂秀策、大里俊明、中川原譲二、佐々木雄彦、瀬尾善宣
上山憲司、佐藤憲市、石井康博、杉尾啓徳、中村博彦

¹中村記念病院 脳神経外科、²中村記念南病院 脳神経外科、^{1,2}財団法人北海道脳神経疾患研究所

Surgical Treatment of "Moyamoya Disease" with Ischemic Symptoms - Which Factor is More Important, Recent Stroke Event or Hemodynamic State? -

¹Shusaku NORO, M.D., ¹Toshiaki OSATO, M.D., ¹Jyoji NAKAGAWARA, M.D., ¹Takehiko SASAKI, M.D., ¹Yoshinobu SEO, M.D., ²Kenji KAMIYAMA, M.D., ¹Kenichi SATO, M.D., ¹Hiroyasu ISHII, M.D., ¹Yoshinori SUGIO, M.D., and ¹Hirohiko NAKAMURA, M.D.

¹Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, ²Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial South Hospital and ^{1,2}Hokkaido Brain Research Foundation

Abstract:

Objective: Moyamoya disease is well known to a bilateral disease. But it is not necessarily that both sides are same stage and same severity of hemodynamic state. There is no clear evidence of determining which side should be operated upon first, thus we report our criteria for determining priority of operation side in patients with symptoms of bilateral hemispheric involvement.

Methods: Between 1995 and 2005, twenty-three patients underwent superficial temporal artery to middle cerebral artery (STA-MCA) anastomosis with/without encephalo-myo-synangiosis (EMS). We classified them into three groups. Recent stroke side showed worse hemodynamic state in group A, same hemodynamic state in group B and better hemodynamic state in group C. All patients underwent surgical revascularization according to the policy of priority for recent stroke side treatment.

Result: There are eighteen cases in group A, four cases in group B and one case in group C. All the patients in group A were doing well. Only one case in group B developed contralateral cerebral infarction after operation. In group C, the only one case resulted in contralateral cerebral infarction after operation.

Conclusion: In principle, the severity of hemodynamic state is more important for determining the first operation side.

Key words: moyamoya disease, infarction, STA-MCA anastomosis

I. はじめに

もやもや病は、両側内頸動脈末端から前・中大脳動脈起始部にかけての狭窄・閉塞と脳底部異常血管網を認める疾患で、特に本邦での発生率が高いと言われている¹⁾。虚血発症例に対しては血行再建術の有効性が確立されており²⁻⁶⁾、現在までに直接血行再建法と間接血行再建法が多数報告され、その多くで脳血流改善効果が示されている⁷⁻⁹⁾。しかし、必ずしも両側同程度の病期、同程度の血行力学的重症度を呈しているとは限らず、手術側の優先順位を決定する上で時として迷う事もある。当院ではこれまで手術側の順位はrecent stroke側優先としてきたが、明確なエビデンスはない。今回我々は血行力学的には軽症であったがrecent strokeを起こした側を優先して血行再建術を施行し、術後、対側（血行力学的重症側）に脳梗塞を生じた症例を経験した。そこで、1995年以降の当院での虚血発症23例の周術期における虚血発作出現に関する検討を行い、これを基にした当院での術側優先順位決定について報告する。

II. 対象

対象は、1995年3月から2005年8月にかけて当院で脳血行再建術を施行した虚血発症のもやもや病23例。男性9例、女性14例。平均年齢は24.3歳（4-63歳）で、全例入院時のModified Rankin Scale (mRS) は0であった。当院での脳血行再建術は、原則浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術 (superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis; STA-MCA anastomosis) に加え、EMS (encephalo-myo-synangiosis) を行っている。また、この期間の手術側優先順位については、recent stroke側を優先させ、数ヶ月後に対側の手術を施行した。

Recent stroke側が対側に比して血行力学的により重症な症例をA群、両側同程度の症例をB群、recent stroke側の対側が血行力学的により重症な症例をC群と分類し検討した。

III. 結果

A群 (recent stroke側が血行力学的により重症) は18例あり、男性6例、女性12例、平均年齢は27.2歳（4-63歳）。Recent stroke側を優先させ、血行再建術を施行し

た。18例中13例は、術後特に問題なく経過した。18例中5例は、術後、四肢の脱力や構音障害などの術側大脳半球虚血に伴うTIA症状が出現したが、頭部MRI上、新たな脳梗塞を認めず、全例退院時のmRSは0であった。術前の頭部MRI (T2WI) にて脳梗塞を認めていた症例は11例あり、この内5例で、術後TIA症状を呈した。

B群 (血行力学的重症度が両側同程度) は4例あり、男性2例、女性2例、平均年齢は15.3歳（7-19歳）。術前の血行力学的重症度は、3例が両側Stage II、1例が両側Stage Iであった。Recent stroke側を優先させ、血行再建術を施行した。3例は術後特に問題なく経過し、退院時mRSは0であった。両側Stage IIの1例に、術後、対側の頭頂葉に新たな脳梗塞が出現し、片麻痺、失語症状を認めた。急性期の治療およびリハビリテーションにて、症状は軽減され、退院時のmRSは1であった。術後脳梗塞を呈した症例のみ、術前の頭部MRI (T2WI) にて両側皮質下白質に脳梗塞を認めていた。

C群 (recent stroke側の対側が血行力学的により重症) は、1例のみであったが、当院における術側優先順位について考えさせるに至った症例であり、次に呈示する。

IV. 症例

患者: 9歳、男児

主 訴: 過呼吸に伴う四肢麻痺、右半身の脱力

現病歴: 平成16年8月頃より、過呼吸に伴う四肢麻痺が出現した。同年12月頃から、右半身の脱力発作（箸を落とすなど）が頻回に出現するようになり、12月28日当院外来を受診した。頭部MRI・MRA検査にて、もやもや病と診断され、抗血小板薬の服用を開始した。平成17年1月4日、当院精査入院となった。

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 母・祖母～もやもや病

神経学的所見: 明らかな異常所見なし

神経放射線学的所見: 頭部MRI、CT検査 (Fig. 1) にて、両側前頭葉と左頭頂葉に陳旧性の皮質梗塞、左大脳皮質下に新たな脳梗塞を認めた。脳血管造影検査 (Fig. 2) では、両側とも鈴木の種類Stage IIIのもやもや病所見を認めた。脳血流SPECT (Fig. 3: IMP-SPECT, Fig. 4: SEE JET) では、Rt. MCA領域の安静時血流は23.0 ml/100g/min、acetazolamide負荷後の脳血流は24.0 ml/100g/minで、血行力学的重症度Stage IIであった。Lt. MCA領

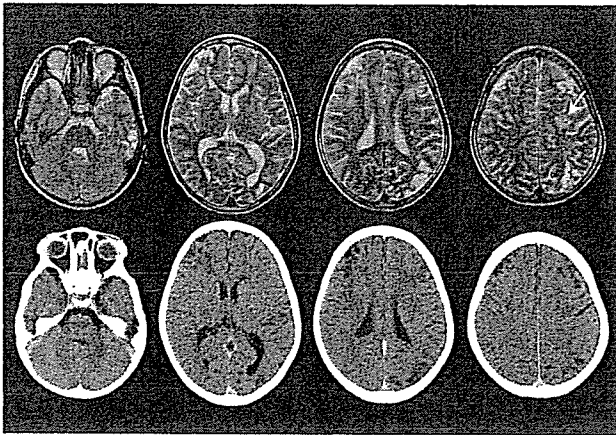


Fig. 1: Preoperative plain MRI and CT
Preoperative plain MRI (upper) and enhanced CT (lower) show new left frontal subcortical infarction (white arrow) with old cerebral infarction in bilateral frontal lobes and left parietal.

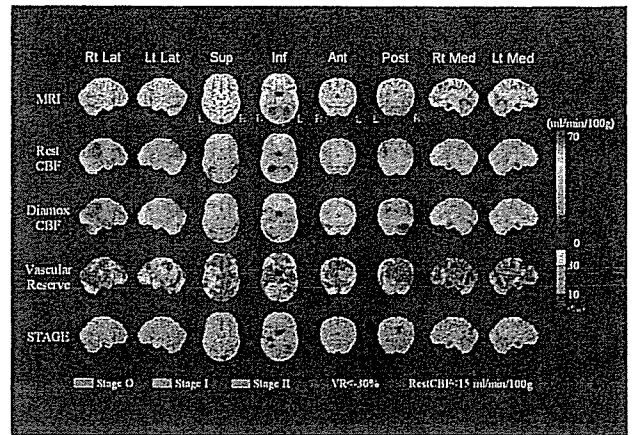


Fig. 4: Preoperative SEE JET
SEE JET presents hemodynamic state Stage II in Rt. MCA territory and Stage I in Lt. MCA territory.

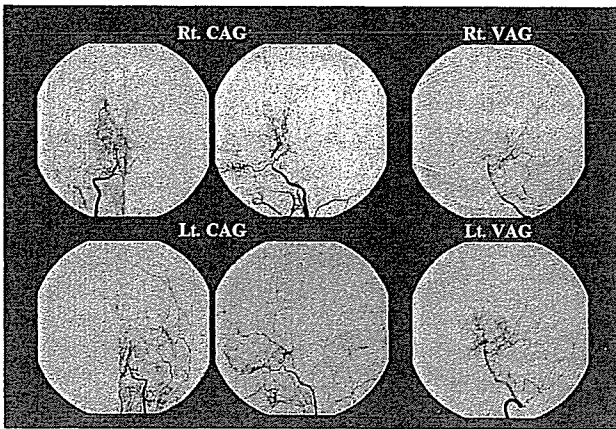


Fig. 2: Preoperative Angiogram
Angiogram demonstrates Moyamoya vessels originated from bilateral terminal ICA and VA (bilateral Stage III based on SUZUKI's criteria).

域の安静時血流は28.2 ml/100g/min、acetazolamide負荷後の脳血流は33.4 ml/100g/minでStage Iであり、recent stroke側である左大脳半球よりも右大脳半球の安静時血流の方が著明に低下していた。

治療および経過: Recent strokeが左大脳の脳虚血に起因していること、経過観察中にMRI上新たな脳梗塞が左大脳皮質下に出現していることから、左側 (recent stroke側) の血行再建術 (STA-MCA anastomosis+EMS) を施行した。術中、術直後は特に問題なく経過し、ICUに入室し、軽度の鎮静を行っていた。同日夜、親がいないのに気づき泣き出したため、ホリゾン3mg静注にて更に鎮静したが、一時、PCO₂は20mmHg台に低下した。術翌日のMRI上、右側頭頂葉に広範な脳梗塞を認め (Fig. 5)、オザグレルNa、低分子デキストラン、グリセ

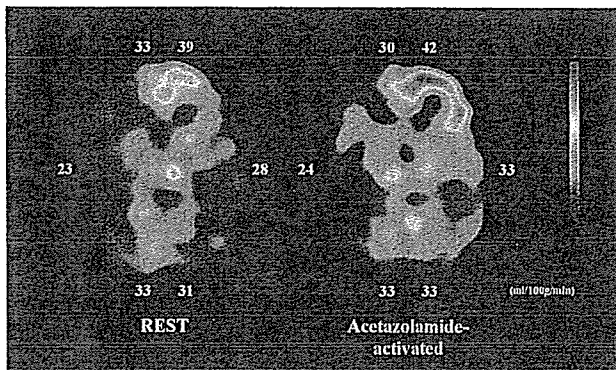


Fig. 3: Preoperative ¹²³I-IMP SPECT
Left: Rest, Right: Acetazolamide-activated (Dual table ARG method).
¹²³I-IMP SPECT presents hemodynamic state Stage II in Rt. MCA territory and Stage I in Lt. MCA territory.

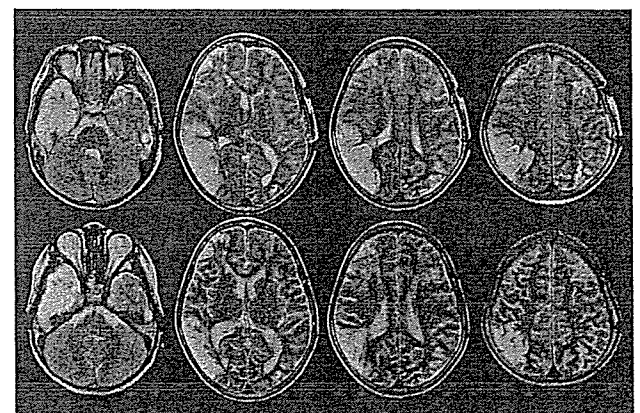


Fig. 5: Postoperative plain MRI
Upper: Day 1, Lower: Day 40
The cerebral edema of the right temporo-occipital infarction was improved 40 days after the onset.

オールによる治療を開始した。一過性に意識障害を呈したが、その後状態は改善し、軽度半盲を残すのみであった。3ヶ月後、右側の血行再建術を施行した。

V. 考 察

もやもや病に対する血行再建術は、これが基本的に両側性の疾患であるため、両側に行うことが多い。両側半球症状を呈する場合にはまず一侧を行い、その数ヶ月後に対側を行うのが原則である。両側半球症状を呈する患者に対して、そのどちらを先に手術するかを判断することは、その機能予後を向上させるうえで、重要な因子であると思われる。この点に関してKarasawaら¹⁰⁾は、1. 原則として優位半球（左側）から行う。2. 劣位半球（右側）から行う場合は、a. 左半球症状が、major strokeで、かつCT上広範囲な低吸収域があり、右半球症状が強くない場合、b. 左右の症状ともminor strokeだが、右半球症状の方が強い場合、c. その他、両側のstroke重急性期で、左半球にCT上enhanced lesionのある場合、また運動障害、言語障害、感覚障害では差がなくても、その他の神経症状（視野障害、不随意運動、痙攣など）や、補助診断にて右半球のより強い障害が示唆される場合、と報告している。Recent stroke側と血行力学的重症側が一致する場合には、術側決定にそれ程迷うことはないが、recent stroke側と血行力学的重症側が異なる場合、術側優先順位を決定するのは難しく、未だ明確にされていない。

今回、recent stroke側の対側が血行力学的により重症な症例を経験し、当院における現在の術側順位決定方式を以下のようにした。①Recent stroke側が血行力学的により重症（A群）な場合、recent stroke側（血行力学的重症側）を優先、②血行力学的重症度が同程度（B群）の場合、recent stroke側を優先、③Recent stroke側の対側が血行力学的により重症（C群）な場合、recent stroke側の対側（血行力学的重症側）を優先させる。すなわち、recent stroke側か否かを問わず、原則血行力学的重症側を優先させる。ただし、両側とも血行力学的に重症な症例の場合には、周術期に対側半球症状が増悪する可能性があり、特に注意が必要である。

周術期の危険因子に関するこれまでの報告は少なくなく、啼泣^{11,12)}、脱水¹²⁾、低炭酸ガス血症¹³⁻¹⁵⁾、術中尿量が少ない¹⁶⁾、術後のヘモグロビン値・ヘマトクリット値

の低下¹⁷⁾などが挙げられる。Sato, et al¹⁶⁾はまた、術前のCTにおける低吸収域の有無が、術後の虚血合併症の有無に関係していることから、術前のCTにて低吸収域がある患者には特に注意して観察することを薦めている。今回我々が経験した症例も、啼泣・低炭酸ガス血症を呈してしまったことにより、対側の脳梗塞を生じた。また、術前頭部MRIにて陳旧性の脳梗塞を認めた症例において、術後TIA症状を認めた。これらの危険因子をいかに予防できるかが小児例では特に重要であると思われる。

VI. 結 語

血行力学的には軽症であったが、recent stroke側の血行再建術を優先し、術後、対側（血行力学的重症側）に脳梗塞を生じた症例を報告した。Recent stroke側と血行力学的重症側とが一致する場合には、術側優先順位の決定に問題が生じることはなく、血行力学的重症側であるrecent stroke側が優先される。Recent stroke側の対側が血行力学的重症側である場合も稀ながら認められ、このような症例においても、原則的に血行力学的重症側を優先させることが望ましいと思われる。

文 献

- 1) 西川 詮: もやもや病. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1979; 19: 221-228.
- 2) 宝金 清博, 石川 達也, 高橋 明弘ほか: 小児もやもや病 外科治療上の問題点一残された問題は何か? *脳卒中の外科*, 1998; 26: 35-44.
- 3) 宝金 清博, 中川 翼, 上山 博康ほか: もやもや病に対する血行再建術. *脳外*, 1999; 27: 211-224.
- 4) Matsushima Y, Takasato Y, Fukumoto T, et al: A case of internal carotid artery occlusion successfully treated by encephalo-duro-arterio-synangiosis. *Child's Nerv Syst*, 1985; 1: 363-366.
- 5) 松島 善治: 脳血管の間接的吻合術. *脳外*, 1990; 18: 15-23.
- 6) 松島 善治: もやもや病に対する間接的血管吻合術. *脳外*, 1998; 26: 769-786.
- 7) Matsushima T, Inoue T, Suzuki S, et al: Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients:

- Comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery*, 1992; 31: 401-405.
- 8) Matsushima Y, Fukai N, Tanaka K, et al: A new surgical treatment of moyamoyadisease in children: a preliminary report. *Surg Neurol*, 1981; 15: 313-320.
 - 9) Suzuki J, Kodama N: Moyamoya disease: a review. *Stroke*, 1983; 14: 104-109.
 - 10) Karasawa J, Touho H, Kawaguchi M: Moyamoya disease: Diagnosis and treatment. *Neurosurg Quart*, 1996; 6: 137-150.
 - 11) Matsushima Y, Aoyagi M, Suzuki R, et al: Perioperative complications of encephalo-duro-arterio-synangiosis: Prevention and treatment. *Surg Neurol*, 1991; 36: 343-353.
 - 12) Sakamoto T, Kawaguchi M, Kurehara K, et al: Risk factors for neurologic deterioration after revascularization surgery in patients with moyamoya disease. *Anesth Analg*, 1997; 85: 1060-1065.
 - 13) Iwama T, Hashimoto N, Yonekawa Y: The relevance of hemodynamic factors to perioperative ischemic complications in childhood moyamoya disease. *Neurosurgery*, 1996; 38: 1120-1125.
 - 14) 奥 史郎, 奥村 福一郎, 菊池 晴彦ほか: 小児もやもや病患者麻酔中のhypercapniaおよびhypocapniaによる脳血流と脳機能の変化. *日臨麻誌*, 1985; 5: 136-144.
 - 15) 安田 智津子, 角田 俊信, 飯島 正久ほか: 小児もやもや病の麻酔経験. *麻酔*, 1989; 38: 809-812.
 - 16) Sato K, Shirane R, Yoshimoto T: Perioperative factors related to the development of ischemic complication in patients with moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*, 1997; 13: 68-72.
 - 17) 上之郷 真木雄, 市倉 明男, 山下 弘己ほか: モヤモヤ病に対する間接的血管再建術の検討—術後管理および長期予後に関して—. *小児の脳神経*, 1995; 20: 185-191.

Co-morbidity of Moyamoya Disease with Graves' Disease. Report of Three Cases and a Review of the Literature

Takahiro Sasaki, Shigeru Nogawa and Takahiro Amano

Abstract

Moyamoya disease is a cerebrovascular disorder characterized by bilateral stenosis or occlusion of the terminal portions of the internal carotid arteries accompanied by typical net-like collateral vessels in the basal ganglia. Although the etiology of moyamoya disease remains unknown, hereditary and immunogenic as well as hemodynamic factors have been implicated in the underlying mechanism of moyamoya disease. We report two patients with confirmed moyamoya disease and a patient with probable moyamoya disease complicated with Graves' disease. We reviewed the literature and summarized 23 cases of moyamoya disease or probable moyamoya, coexisting with Graves' disease.

Key words: Graves' disease, moyamoya, thyrotoxicosis, cerebral ischemia, TIA

(DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1543)

Introduction

Moyamoya disease, first reported in Japan in 1963 (1), is a cerebrovascular disorder characterized by bilateral stenosis or occlusion of the terminal portions of the internal carotid arteries accompanied by typical net-like collateral vessels in the basal ganglia (2, 3). Although its incidence is relatively higher and substantial cases have been accumulated in Japan, it is also reported in Western countries (4, 5). Following the diagnostic guidelines, the etiology of moyamoya disease is unknown and any history of causative systemic diseases should be ruled out as having moyamoya disease (6). The term 'probable or angiographic moyamoya' is proposed for the condition associated with angiographic findings similar to those of moyamoya disease (7).

Here, we report two patients with confirmed moyamoya disease and a patient with probable moyamoya disease complicated with Graves' disease. We also review the literature and propose an association between these two conditions.

Case Reports

Case 1

A 27-year-old Japanese woman had been found to have

high blood pressure six months prior to admission. Two months later, she experienced transient attacks of dizziness and left hemiparesis several times. However, a brain CT scan performed at a local hospital revealed no abnormalities. During the same period, she noticed that her thyroid glands were swollen, and consulted an endocrinologist. She was diagnosed with Graves' disease with goiter and bilateral exophthalmos. She was then maintained on regular antithyroid medication and the attacks subsided. Three months later, she again experienced left-arm flaccidity, as well as dysarthria and headache, and was then admitted to our hospital. She had no other past history of disease and denied past head injury and previous oral contraceptive use. She was irregularly on antithyroid medication at that time. A physical examination revealed bilateral carotid bruits in the neck. Her thyroid gland showed symmetric enlargement. Her blood pressure was 150/80 mmHg, and heart rate 116 /min. On neurological examination, she had hemiparesis of the left upper limb and exaggerated deep tendon reflexes in the left extremities with a dorsiflexed plantar response on the left. Laboratory studies, including blood tests, urine analysis, coagulatory parameters, including prothrombin time, fibrinogen, antithrombin III activity, protein C and S antigens were within normal limits except for high alkaline phosphatase (ALP 613; AL₂ 6%, AL₃ 94%). A thyroid function test using radioimmunoassay confirmed hyperthyroidism (TSH

Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Tokyo

Received for publication August 18, 2005; Accepted for publication January 7, 2006

Correspondence to Takahiro Sasaki, Department of Neurology, Keio University School of Medicine, 35 Shinjuku-ku 160-8582

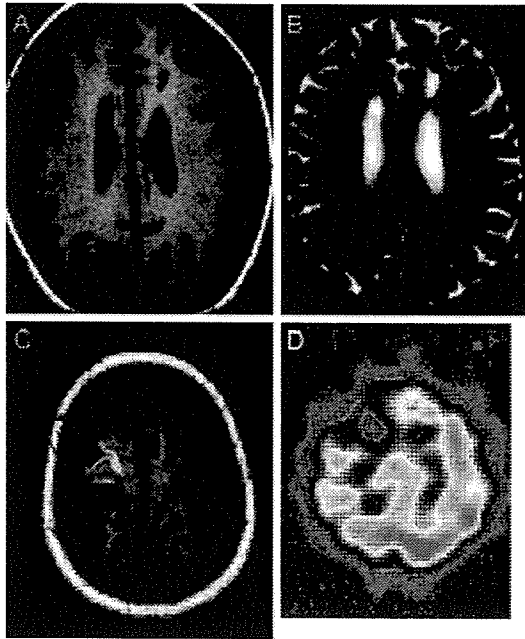


Figure 1. Case 1. Magnetic resonance imaging scans (A and C, T1-weighted scan; B, T2-weighted scan), showing cerebral infarction in the left frontal region and hemorrhagic infarction in the right frontal region. SPECT scan (D), showing decreased blood flow in the right frontal region.

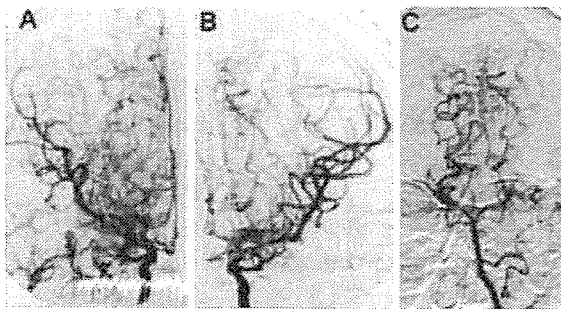


Figure 2. Case 1. Cerebral angiograms (A, right carotid artery angiogram; B, left carotid artery angiogram; C, left vertebral artery angiogram), showing severe focal stenosis of the bilateral distal portions of internal carotid artery, the bilateral M1 portions of middle carotid artery, and the bilateral A1 portions of the anterior carotid artery. Net-like moyamoya vessels are seen. No stenosis is found in left vertebral artery and basilar artery (C).

0.08 μ U/ml; fT₃ 5.5 ng/dl; fT₄ 1.4 ng/dl; TSH receptor antibody, TRAb 56.4%). Immunologically, the patient was negative for antinuclear antibody, anti-double-stranded DNA antibody, anti-cardiolipin antibody, p-ANCA and c-ANCA. A T2-weighted image (T2WI) of brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple ischemic lesions in the right upper frontal lobe and in the left paraventricular region. The latter also showed a high intensity area on T1WI, consistent with a hemorrhagic infarction (Fig. 1A-C). Single photon emission computed tomography (SPECT) using ^{99m}Tc-HM-

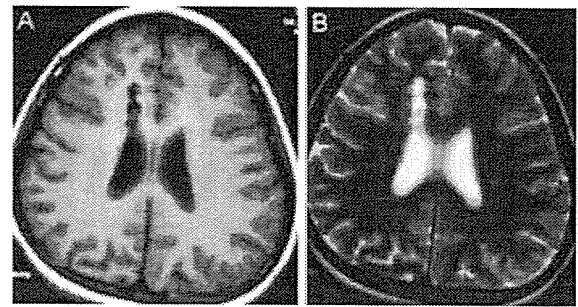


Figure 3. Case 2. Magnetic resonance imaging scans (A, T1-weighted scan; B, T2-weighted scan), showing cerebral infarction in the right frontal region.

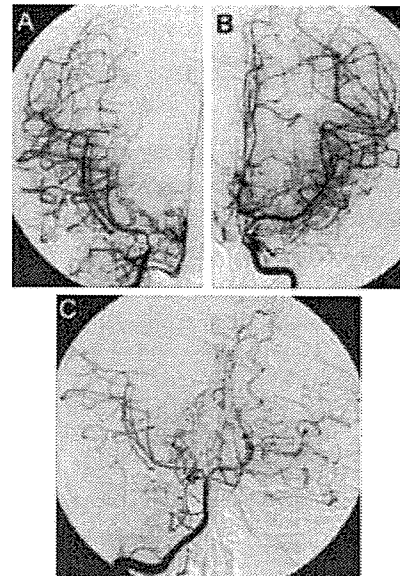


Figure 4. Case 2. Cerebral angiograms (A, right carotid artery angiogram; B, left carotid artery angiogram; C, right vertebral artery angiogram), showing stenosis of the bilateral distal portions of internal carotid artery, the right A1 portions of the anterior carotid artery. Net-like moyamoya vessels are seen. Vertebral artery angiogram demonstrates perfusion of both cerebral hemispheres via posterior communicating arteries (C).

PAO) showed decreased regional cerebral blood flow in the right MCA region (Fig. 1D). An electroencephalogram (EEG) documented both build up and rebuild up phenomena during and after hyperventilation. Four-vessel cerebral angiography showed long narrowed segments at the cervical portions of both internal carotid arteries. A severe focal stenosis of bilateral M1 portion of the right middle cerebral artery (MCA) and typical net-like moyamoya vessels were also seen (Fig. 2). No retrograde anastomosis from the external carotid arteries was detected. After anti-thyroid hormone medication, the hemiparesis abated. Ischemic attacks were suppressed under euthyroid state through the course. In order to prevent further attacks, encephalo-duro-arterio-synangiosis (EDAS) was performed later.

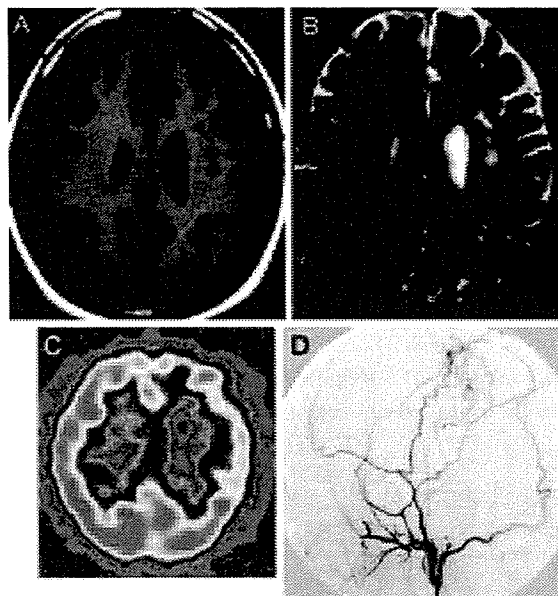


Figure 5. Case 3. Magnetic resonance imaging scans (A, T1-weighted scan; B, T2-weighted scan), showing cerebral infarction in the left frontal region. SPECT scan (C), demonstrating decreased blood flow in the left frontal region. Left external carotid artery angiogram (D), showing abundant collateral circulation by superficial temporal artery via a trans-dural anastomosis.

Case 2

The patient was a 16-year-old Japanese female student. She had suffered transient ischemic attacks (TIAs) consisting of left hemiparesis and faintness, several times during the 6 months before admission. MRI and MR angiography showed a cerebral infarction in the right frontal lobe and stenosis of the distal portion of bilateral ICAs (Fig. 3). She was admitted to our hospital suspected of having moyamoya disease. A physical examination revealed no goiter. Blood pressure was 132/64 mmHg, and heart rate 80 /min. She had no neurological deficits. However, laboratory studies revealed a low total cholesterol level (100 mg/dl) and hyperthyroidism (TSH 0.01 μ U/ml; fT₃ 9.4 ng/dl; fT₄ 3.1 ng/dl). Antinuclear antibody, anti-double-stranded DNA antibody, anti-cardiolipin antibody, p-ANCA and c-ANCA were all negative. She was diagnosed as Graves' disease. Four-vessel cerebral angiography showed long narrowed segments at the cervical portions of both ICAs and occlusion of the right anterior cerebral artery. Typical net-like moyamoya vessels were seen (Fig. 4). In order to prevent further attacks, EDAS was performed later.

Case 3

A 36-year-old Japanese woman had been treated for Graves' disease with anti-thyroid drugs for two years. She took the anti-thyroid medication irregularly; she suddenly developed aphasia, and was admitted to a hospital when she had no good control for thyroid function. Brain MRI showed high-density lesions on T2WI in the deep white

Table 1. Summary of 23 Cases of Moyamoya Diseases or Probable Moyamoya, Coexisting with Graves' Disease.

Series (Ref. No.)	Sex /Age/y	Symptoms	Angiographic features	Onset of GD	Improvement by anti-thyroid drugs
Matsubayashi et al, 1983	F / 30a	CS	n.d.	n.d.	n.d.
	F / 30a	CS	n.d.	n.d.	n.d.
	F / 30a	CS	n.d.	n.d.	n.d.
Aono et al, 1986	F / 15	TIA	BTICS, MV	13	yes
Gotoh et al, 1990	F / 13	TIA	n.d.	n.d.	yes
Yukitake, et al, 1991	F / 40	Hemichorea	n.d.	40	n.d.*
Kushima, et al, 1991	F / 21	TIA, then CS	BTICS, NV	21	yes
	F / 22	CS	BTICS, NV	17	yes
Matsumoto, et al, 1992	F / 35	CS, aphasia	BTICS, MV	35	yes
Liu, et al, 1994	F / 28	TIA, then CS	BTICS, NV	28	n.d.
Tandler, et al, 1997	F / 37	TIA	BCICCS, MV	37	yes
	F / 47	CS	BTICS, NV	38	n.d.**
Ishikawa, et al, 1998	F / 28	TIA, then CS	BTICS, MV	15	n.d.
	F / 33	TIA, then CS	BTICS, MV	31	n.d.
	F / 5	TIA	BTICS, MV	5	n.d.
Sunigoe, et al, 1998	M / n.d.	Chorea	n.d.	n.d.	yes
	F / 19	IVH	BTICS	17	yes
Nakamura, et al, 2003	F / 23	TIA, then CS	LTIC	23	yes
Present Case 1	F / 54	TIA	LTIC	42	n.d.
	F / 27	TIA, then CS	BTICS, MV	27	yes
Present Case 2	F / 16	TIA, then CS	BTICS, NV	16	n.p.
Present Case 3	F / 36	TIA, then CS	LTICS	34	n.p.

GD: Graves disease; TIA: transient ischemic attack; CS: complete stroke; BTICS: bilateral/left terminal internal carotid artery stenosis/occlusion; BCICCS: right/bilateral C3 portion internal carotid artery stenosis/occlusion; NV: net-like vessels; MV: moyamoya vessels; SAH: subarachnoid hemorrhage; IVH: intraventricular hemorrhage; IV: involuntary movement; n.d.: not described; n.p.: not prescribed; * Cured by Haloperidol, **by radioactive iodine

matter of the left cerebral hemisphere (Fig. 5A, B). One month later, she was referred to our hospital. On physical examination, left carotid bruit and symmetric enlargement of thyroid gland were detected. On neurological examination, she had exaggerated deep tendon reflexes in the right extremities with a dorsiflexed plantar response on the right side. Laboratory data demonstrated hyperthyroidism (TSH < 0.1 μ U/ml; fT₃ 4.0 ng/dl; fT₄ 1.5 ng/dl; TRAb 2.9%, anti-thyroglobulin antibody, TGAb < 0.3 U/ml, anti-thyroid peroxidase antibody, TPO Ab 65.0 U/ml). Immunologically, she was positive for antinuclear antibody (speckled pattern), but negative for other autoantibodies. Her EEG was within normal limits. SPECT using ^{99m}Tc-HM-PAO showed decreased regional cerebral blood flow in the left ICA region (Fig. 5C). Four-vessel cerebral angiography showed long narrowed segments at the cervical portions of the left ICA and perfusion by superficial temporal artery via a trans-dural anastomosis (Fig. 5D). She was then maintained on regular antithyroid medication and the findings of MR angiography did not change and she had no ischemic attacks.

Discussion

We present two cases of definite moyamoya disease and one patient with unilateral occlusion of the ICA complicated with Graves' disease. Following the diagnostic guidelines, any history of causative systemic diseases should be ruled out as having moyamoya disease (6). As major cerebral artery occlusions were not fully improved by antithyroid ther-

apy alone, we are convinced that the present cases were not types of Graves' disease having transient moyamoya-like vasculature. Although many disorders are reported to be associated with moyamoya disease, Graves' disease has not been described in any major review article (7). To our knowledge only 5 moyamoya disease and 2 probable Moyamoya cases with thyrotoxicosis or a high serum level of thyroid hormone have been reported in the English journals (8-11). In Japanese reports, 2 such cases have been reported in journals (12, 13), 7 cases at annual or regional meetings of the Japanese Society (14-18), and 4 cases in the annual report of the research committee of the Japanese Ministry of Health and Welfare in 1998 (19) (Table 1). The coexistence of moyamoya disease and Graves' disease is not coincidence. Although the incidence of Graves' disease is about 0.4-0.8/1,000 in Japan and 3,900 moyamoya disease cases were identified in Japan up to 1994; the prevalence rate of moyamoya disease is 3.16/100,000 (20); at least 11 cases of definite moyamoya disease have been reported to be complicated with Graves' disease (Table 1). The association of these disorders is important because the pathogenesis common to the two diseases may eventually help us to clarify the etiology of moyamoya disease.

Hereditary and immunogenic inflammatory factors have been implicated as the etiology of moyamoya disease. A family history of Moyamoya disease is found in 10% of the patients in Japan. The cellular proliferation and vascular dysregulation in moyamoya and immunologic stimulation of the thyroid in Graves' disease were suggested to have a common pathogenic link involving T-cell dysregulation (10). Lymphocytotoxic antibodies present in autoimmune thyroid disease were reported to be responsible for defective antigen-associated suppressor T cell function (21). Utku et al reported that moyamoya-like vasculitic changes improved gradually after treatment with the combination of steroid and plasmapheresis in Graves disease (22). Inflammation of the arterial wall due to an altered immune status may be a key link to the double disorders occurring in these patients.

Another possible link between these disorders is atherosclerosis. Colleran et al demonstrated the positive correlation between free thyroxine levels and both homocysteine and methylmalonic acid, suggesting the possibility of thyrotoxicosis to induce hyperhomocysteinemia (23). As homocysteinemia has been implicated in atherosclerotic and embolic disorders (24, 25), it would be another key to the patho-

physiology of moyamoya disease.

Hemodynamic factors have also been implicated in the underlying mechanism of moyamoya disease. Graves' disease is an autoimmune disorder and the associated thyrotoxicosis is thought to enhance the effects of sympathetic nervous activity (26). The carotid fork and arteries around cerebral base, main foci of moyamoya disease, are distributed with sympathetic nerves derived from superior cervical ganglion. Sato et al reported that cerebral blood flow increased 18.8% after dissection of superior cervical ganglion in moyamoya disease patients (27). Regional sympathetic nervous stimulation may contribute to pathological changes involving the carotid arteries (28). The superior cervical ganglion is adjacent to not only the cervical lymph nodes but also the thyroid. Inaba et al reported that arterial stiffness in the common carotid artery was increased in hyperthyroidism (29). Therefore, Graves' disease could be associated with the causal mechanism of moyamoya disease in terms of hemodynamics as well as hereditary and immunogenic factors.

From the clinical point of view, to cure the ischemic attack of patients suffering from both moyamoya and Graves' disease is important. Altered cerebral hemodynamics as well as hypercoagulability in thyrotoxicosis may have triggered vascular attacks in patients with moyamoya disease. In case 1 and in other reported cases, cerebrovascular accidents occurred when patients were in thyrotoxicosis. In those patients anti-thyroid drug medication was effective (Table 1). As thyroid hormones are thought to increase sensitivity to sympathetic stimulation in the various organs (8), it is probable that thyrotoxicosis accelerated superior cervical ganglion and decreased regional cerebral blood flow, leading to TIA or stroke (12). In addition, hypercoagulability can influence these ischemic events because it is known to occur in thyrotoxicosis (30, 31). Anti-thyroid medication should be selected for TIA occurring in moyamoya patients in thyrotoxicosis with Graves' disease to prevent further attacks.

In summary, we reported and reviewed the cases providing the possible association between Graves' disease and the etiology of moyamoya disease.

We appreciate the advice and expertise of Dr. Mamoru Shibata and Dr. Manabu Ohtomo, Department of Neurology at Keio University School of Medicine. We also wish to thank Ms. Rie Umehara for excellent secretarial assistance.

References

1. Suzuki J, Takaku A, Asahi M, Kowada M. Study of diseases presenting fibrilla-like vessels at the base of brain (frequently found in the Japanese). *No To Shinkei* **17**(8): 767-76, 1965.
2. Kudo T. Spontaneous occlusion of the circle of Willis. A disease apparently confined to Japanese. *Neurology* **18**: 485-496, 1968.
3. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* **20**: 288-299, 1969.
4. Numaguchi Y, Gonzalez CF, Davis PC, et al. Moyamoya disease in the United States. *Clin Neurol Neurosurg* **99**: Suppl 2: S26-30, 1997.
5. Yonekawa Y, Ogata N, Kaku Y, Taub E, Imhof HG. Moyamoya disease in Europe, past and present status. *Clin Neurol Neurosurg* **99**: Suppl 2: S58-60, 1997.
6. Fukui M. Members of the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis (Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis