

もやもや病血行再建術における3テスラMRIを用いた 周術期評価～CASL法の有用性について

福井大学医学部医学科感覚運動医学講座脳脊髄神経外科領域¹
同 病態解析医学講座放射線医学領域²

新井良和¹、木村浩彦²、菊田健一郎¹

研究要旨

もやもや病患者21例に対して施行した27側の脳血行再建術の術前後で3テスラMRを用いて周術期評価を行った。FLAIR, DWI, T2*, MRAおよびCASLの5種類の撮像法をルーチンとして各々、脳浮腫、急性期脳虚血、脳出血、バイパス開存、脳血流を評価した。CASL法を含めた3テスラMRは周術期神経症状の診断において有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

もやもや病の脳血行再建術周術期には、TIAをはじめとする合併症がしばしば観察される。これまで術中のhypercapnea, hypocapneaなどが危険因子として報告されてきた¹。また我々はこれまで、もやもや血管の描出には3テスラMRAが優れていること²、もやもや病には脳内微小出血の潜在率が高いこと³、複数の微小出血がもやもや病の出血発作における独立した危険因子であること⁴を報告し3テスラMRIを用いた病態解析を行ってきた。昨年度は微小出血はT2*強調画像よりも磁化率強調画像

(Susceptibility weighted imaging : SWI) がより鋭敏に検出できること⁵を報告した。

近年、MRを用いた脳血流測定が報告され、中でも造影剤を使用しないarterial spin labeling (以下ASL) 法が注目されている。福井大学放射線科の木村らは3テスラMRIを用いたcontinuous arterial spin labeling (以下CASL) 法のシーケンスを開発し、髄膜腫の診断における有用性などを報告している⁶。

そこで本研究では、もやもや病の血行再建術において周術期合併症の診断に3テスラMRIとりわけCASL法の有用性について検討した。

B. 研究方法

[対象] もやもや病確診例で手術を行った連続21例(男性15例、女性6例、年齢8-67歳(平均39±29歳))を対象とした。全例虚血発症で、手術は27側に対して行われた。術式はSTA-MCA+EMS 18側、STA-MCA 3側、single bypass 21側、double bypass 6側であった。

[方法]

全患者は同一の3テスラMRI装置(Signa 3T-HD、GE社製)を用いて撮像した。3D spiral SE CASL法の撮像条件は、マトリクス512 x 36、FOV 240 mm、スライス厚5 mm (30-36スライス)、NEX 3を用い、pulsed continuous arterial labeling (pCASL)法を用いて、Label時間1.5秒、Post label delay 1.5秒とし8 channel head array coilを用いて検出した。標準的条件での収集時間は5-6分であった。

27 側の手術に対して、術前、術後 2 週間以内の少なくとも 2 度、3 テスラ MRI 検査を行った。撮像画像は、拡散強調画像 (DWI)、FLAIR 画像 (FLAIR)、T2*強調画像 (T2*)、MR 血管撮影 (MRA) および 3D spiral SE CASL 画像 (CASL) の 5 種類を必須とした。DWI により急性期脳虚血、FLAIR により脳虚血およびうっ血、浮腫、T2*により脳出血、MRA によりバイパス開存、CASL により脳血流の増減をおのおの評価した。

C. 研究結果

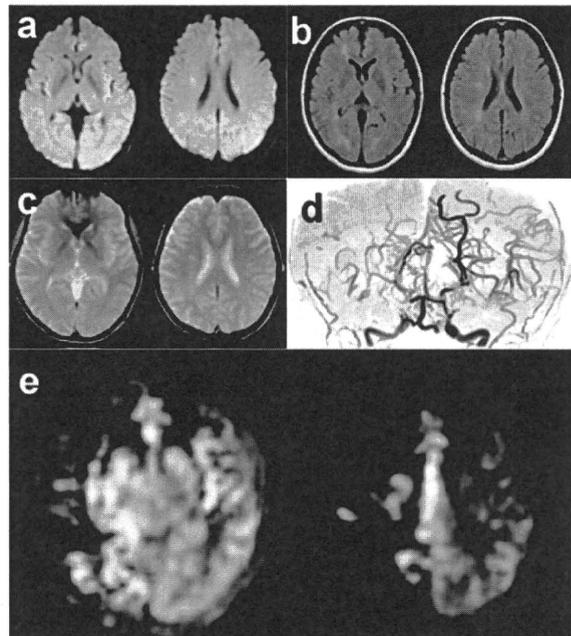
27 側の手術後の周術期において何らかの神経症状を認めた症例は 9 側(33%)であった。この 9 例においては緊急 MRI 検査が行われ、のこり 18 側の手術前後においては予定検査として施行された。27 側全例において 5 種類の撮像法を 30 分以内に完遂ことができ、検査項目に欠損を生じた例はなかった。神経症状を認めた 9 側の手術のうち 8 側は一過性症状であり、FLAIR により 1 側が EMS による脳圧迫、脳浮腫と診断され、MRA と CASL により 5 側が過還流症状、2 側が一過性脳虚血発作と診断された。残り 1 例は DWI で急性期脳梗塞と診断され、神経症状が残存した。

特に過還流の診断において CASL が有用であったと思われる代表症例を提示する。

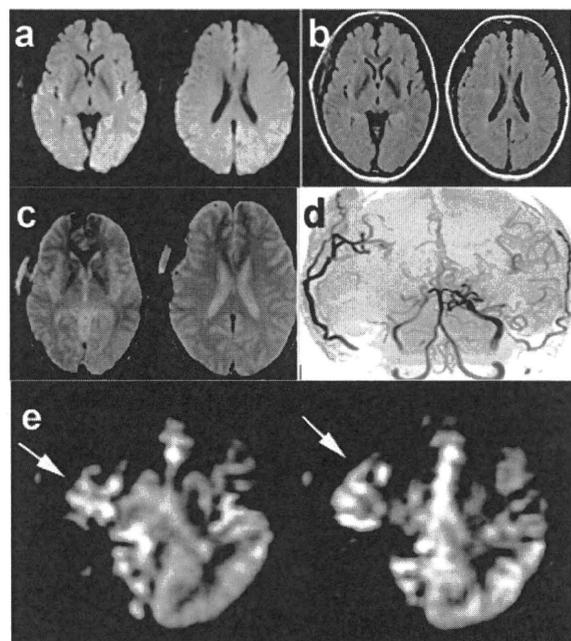
(症例) 45 歳女性、TIA 発症のもやもや病患者。術前 3 テスラ MRI 検査において DWI(図 1a)、FLAIR(図 1b)、T2*(図 1c)では特に異常を認めず、MRA(図 1d)では右半球優位な血管狭窄を認め、CASL 像でも右優位な血流低下を認めた。右 STA-MCA+EMS を施行したところ、第 7 病日に 5 分ほどの一過性左片麻痺を呈した。緊急で施行した 3 テスラ MRI 画像を図 2 に示す。DWI(図 2a)、FLAIR(図 2b)、T2*(図 2c)で脳浮腫、急性期脳梗塞、出血性病変が除外診断された。MRA(図 2d)ではバイパスを介した良

好な血流と CASL(図 2e)では術前に比して右前頭葉に局所過還流を認めた。これらの結果から、一過性症状は局所過還流にともなうものと診断され、血圧管理を厳重に行い、症状はその後生じなかった。

(図 1) 術前 DWI(a), FLAIR(b), T2*(c), MRA(d), CASL(e)



(図 2) 術後 DWI(a), FLAIR(b), T2*(c), MRA(d), CASL(e)、バイパス開存(d)と局所過還流(e:矢印)を認める



D. 考察

もやもや病に患者においては周術期に一過性神経症状がしばしば見られることが知られている¹。藤村らは血行再建術を行った59名80側のもやもや病の術前、術後1日目、術後7日目にIMP-SPECTを行い、症候性の過還流を22側(27.5%)に認めたと報告し、術後症状の大部分が局所過還流により生じ、従来考えられてきたよりも高い頻度で生じることを指摘した⁷。藤村らはまたこの過還流症状の危険因子が成人発症であること、出血発症であることなども統計解析より明らかにしている⁷。

これらのことから、もやもや病血行再建術の周術期症状の画像診断、特に過還流の診断は重要と考えられる。

Arterial spin labeling 法は頸部で血液に反転パルスを与え、内部トレーサとして検出することにより脳血流を測定する方法であり、これまで脳梗塞急性期や髄膜腫の診断に有用であることが報告されている⁶。今回はもやもや病周術期の解析に用いた。我々のシリーズではvisual inspectionにより画像的に過還流と診断された患者は27側中12側(44%)であり、single bypassを行った21側中8側(38%)、double bypassを行った6側中4側(67%)に認め、double bypassで高頻度であった。しかし症候性過還流は5例(19%)と藤村らの報告に比して低頻度であった。これらの違いは症例数や症例の臨床像の違いかもしれないし、またCASL法がIMP-SPECTに比して検出能が低いからかもしれない。より多くの症例でさらに検討を行うこと、およびCASLにおける過還流の定量的な定義が必要と考えられる。

E. 結論

もやもや病の脳血行再建術においてCASL法を含めた3テスラMRは周術期神経症状の診断において有用である可能性が示唆された。

F. 文献

1. Iwama T, Hashimoto N, Tsukahara T, Murai B: Peri-operative complications in adult moyamoya disease. *Acta Neurochir (Wien)* 132:26-31,1995
2. Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Nozaki K, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K: Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience. *Radiology* 239:232-237, 2006.
3. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hanakawa T, Okada T, Mikuni N, Miki Y, Fushimi Y, Yamamoto A, Yamada K, Fukuyama H, Hashimoto N: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 102:470-475, 2005
4. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N: The presence of multiple microbleeds as a predictor of subsequent cerebral hemorrhage in patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*. 62:104-11, 2008.
5. Mori N, Miki Y, Kikuta K-I, Fushimi Y, Okada T, Urayama S-I, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K: Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility-weighted imaging vs. T2*-weighted imaging at 3T. *Investigative Radiology* 43(8):574-579, 2008
6. Kimura H, Kabasawa H, Yonekura Y, Itoh H: Cerebral perfusion measurements using continuous arterial spin labeling: accuracy and limits of a quantitative approach. *International Congress Series* 1265:238-247, 2004. *Proceeding of the International workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI*
7. Fujimura M, Mugikura S, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T: Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in

patients with moyamoya disease. Surg Neurol
71:442-447, 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況

もやもや病における『高次脳機能障害』の SPECT 診断 —SEE Level 3 解析で捉えられる特異的画像所見—

中村記念病院 脳神経外科部長
中川原讓二

研究要旨

もやもや病における高次脳機能障害例では、前方循環の長期の血行力学的脳虚血による不完全脳梗塞を機序とする両側前頭葉内側前頭回（MFG）の皮質神経細胞脱落が IMZ SPECT 統計画像 SEE Level 3 解析により全例に捉えられた。一方、MTBI 例の脳外傷後高次脳機能障害では、脳梁のびまん性軸索損傷に起因する両側 MFG の皮質神経細胞脱落が高率に捉えられた。SEE Level 3 解析で捉えられる両側 MFG の皮質神経細胞脱落所見は、病態の違いを超えて共通する特異的画像所見であり、高次脳機能障害の診断に有用である。

A. 研究目的

高次脳機能障害支援事業（2001～2005 年度：厚労省）に基づき、脳血管障害を含む脳損傷による記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害を『高次脳機能障害』（行政的基準）、これにより生活に困難をきたす者を『高次脳機能障害者』と呼び、精神障害者保険福祉手帳の対象としての診断基準が示された¹⁾（表 1）。しかし、この診断基準には、MRI、CT、脳波などの検査により原因と考えられる脳の器質的病変が確認されることが要件とされ、脳の器質的病変の存在を明らかに出来ない高次脳機能障害の診断が問題となる。そこで、神経心理学的検査にて、行政的診断基準による高次脳機能障害と診断された成人もやもや病患者と軽症脳外傷患者を対象として、皮質神経細胞のマーカーである¹²³I-Iomazenil (IMZ) を用いて SPECT 統計画

像解析を行ない、皮質神経細胞の脱落領域の画像化により病態の違いを超えて共通する特異的所見について検討した。

B. 研究方法

MRI にて大脳皮質障害がないかあるいは軽度で神経心理学的検査にて『高次脳機能障害』（行政的）と診断された成人もやもや病 4 症例と、軽度外傷性脳損傷（mild traumatic brain injury; MTBI）後の『高次脳機能障害』（行政的）と診断された 11 症例を対象とした。IMZ SPECT を施行し、統計画像解析である 3D-SSP を用いて Z-score 解析²⁾を行った。健常者データベースとして 20～36 歳の 18 例（男性 11 例、女性 7 例、平均年齢 26.6 ± 4.95 （20～36）歳）で構成された汎用データベースを用いた。解析画像として全脳で正規化された GLB 画像を用いた。MRI 上脳梗塞の見られな

い前頭葉領域の内側および外側について、 $Z\text{-score} > 2(\text{S.D.})$ の低下を示すピクセルの集合領域を、脳皮質神経細胞の脱落領域と定義した。

IMZ SPECT の 3D-SSP 解析については、それぞれの疾患群と健常群との間で、群間比較 ($Z\text{-score} > 1$) を行い、疾患群に共通する前頭葉の脳皮質損傷領域を同定した。

さらに、個々の症例における前頭葉の脳皮質損傷の広がりや程度を脳回のレベルで評価することを目的として、stereotactic extraction estimation(SEE)法³⁾による脳回レベル(Level 3)での解析(各脳回における異常 ($Z\text{-score} > 2$)を示すピクセルの割合を脳皮質損傷の広がりや程度: Extent として評価)を行ない、主として前頭葉内側の脳回である内側前頭回(medial frontal gyrus: MFG)と前方帯状回(anterior cingulate gyrus: ACG)における脳皮質損傷の広がりや程度を評価した。尚、健常群 18 例の前頭葉内側における異常 ($Z\text{-score} > 2$)を示すピクセルの Extent を健常群のデータベースを用いて検討したところ、MFG については、右: 0% (10 例) ~ 10.7% (平均 $1.5 \pm 2.9\%$) 左: 0% (9 例) ~ 7.1% (平均 $1.6 \pm 2.3\%$)、ACG については、右: 0% (16 例) ~ 15.0% (平均 $1.0 \pm 3.5\%$) 左: 0% (14 例) ~ 25.6% (平均 $2.2 \pm 6.2\%$)であった。これより、Extent > 10% を中等度の異常、10% > Extent > 1% を軽度の異常と判定した。

C. 研究結果

高次脳機能障害と判定された成人もやもや病 4 症例では、IMZ-SPECT の 3D-SSP 解析(脳葉レベル)によって両側前頭葉の内側に皮質神経細胞の脱落領域が認められた。健常群との群間比較 ($Z\text{-score} > 1$) では、図 1 の 2 段目の GLB 画像にて両側前頭葉内側(両側の MFG や ACG を含む領域)に皮質神経細胞の脱落が

認められた。

次に、高次脳機能障害との関連が示唆される前頭葉内側の脳皮質損傷の広がりや程度を脳

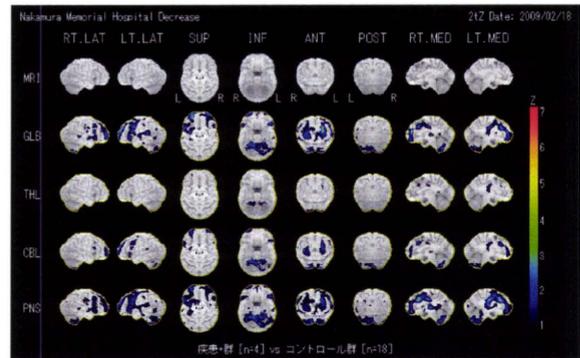


図 1 : 高次脳機能障害と判定されたもやもや病 4 例と健常群との群間比較

回レベルで評価することを目的として、有意水準 $Z\text{-score} > 2(\text{S.D.})$ の ^{123}I -IMZ SPECT 統計画像で捉えられる両側前頭葉内側の脳皮質損傷領域について、SEE Level 3 解析(脳回レベル)を行った結果、両側 MFG では、異常を示すピクセルの割合: Extent > 10% (中等度の異常) の症例が 4 例全例、両側 ACG では Extent > 10% (中等度の異常) の症例が 2 例、10% > Extent > 1% (軽度の異常) の症例が 1 例であった(図 2)。

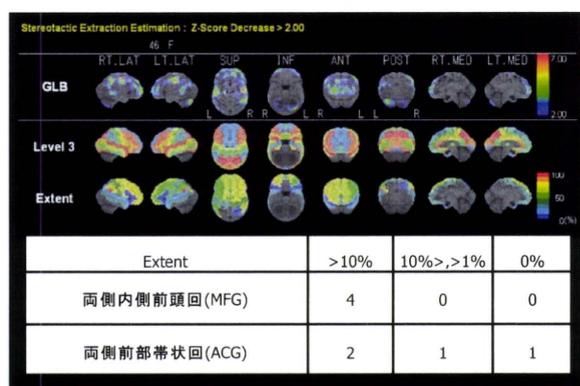


図 2 : 高次脳機能障害と判定されたもやもや病 4 例の SEE 法の Level 3 解析

一方、高次脳機能障害と判定された MTBI の 11 例では、全例で ^{123}I -IMZ SPECT 統計画

像解析（脳葉レベル）によって両側の前頭葉内側に脳皮質損傷領域が確認された。また、健常群との群間比較（Z-score>1）では、図3の2段目の GLB 画像にて RT.MED（右内側面）・LT.MED（左内側面）に見られるように、両側前頭葉内側（両側の MFG や ACG を含む領域）に有意な脳皮質神経細胞の脱落が確認された。

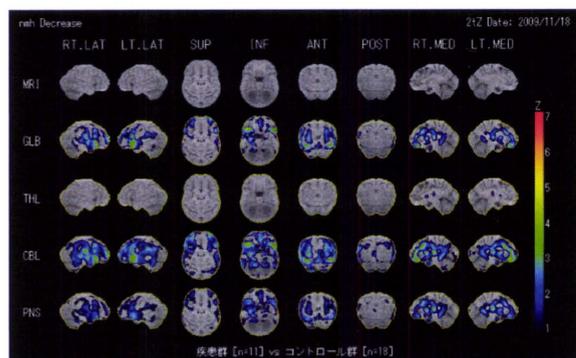


図3：高次脳機能障害と判定された MTBI 11 例と健常群との群間比較

次に、もやもや病と同様に、有意水準 Z-score >2(S.D.)の ¹²³I-IMZ SPECT 統計画像で捉えられる両側前頭葉内側の脳皮質損傷領域について、SEE Level 3 解析（脳回レベル）を行った結果、両側 MFG では異常を示すピクセルの割合：Extent >10%（中等度の異常）の症例が 8 例、10% > Extent >1%（軽度の異常）の症例が 3 例、両側 ACG では Extent >10%（中等度の異常）の症例が 5 例、10% > Extent >1%（軽度の異常）の症例が 5 例、1% > Extent の症例が 1 例であった（図4）。

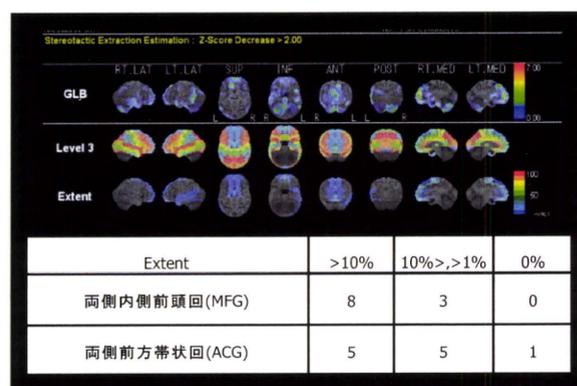


図4：高次脳機能障害と判定された MTBI 11 例の SEE 法の Level 3 解析

D. 考察

中枢性 BZR は、大脳皮質に広範に存在する GABA 系抑制シナプスの一部をなし、その分布画像は、皮質神経細胞のマーカーとして臨床的意義を有し、中枢性 BZR に特異的に結合する IMZ を用いた SPECT によって皮質神経細胞の脱落が画像化される。

脳虚血症例における IMZ SPECT の臨床応用では、MRI で脳梗塞が見られない皮質領域における皮質神経細胞の脱落が証明され、すでに『不完全脳梗塞』⁴⁾として報告されている。もやもや病の IMZ-SPECT 統計画像解析では、両側前頭葉の内側・外側に皮質神経細胞の脱落が認められ、その機序として、前方循環における長期の血行力学的脳虚血による不完全脳梗塞の関与が考えられた。さらに、高次脳機能障害（行政的基準）が見られる症例では、SEE Level 3 解析で両側前頭葉 MFG に全例に皮質神経細胞の脱落が捉えられ、高次脳機能障害に特異的な画像所見と考えられた⁵⁾。

一方、MTBI に伴う脳外傷後高次脳機能障害例においても、MRI などで器質的病変が確認されない両側前頭葉 MFG の皮質神経細胞の脱落が高率に確認された。また、脳外傷後高次脳機能障害例における両側 MFG の皮質神経細胞の脱落は、¹¹C-flumazenil PET を用いた

統計画像解析によっても報告され⁶⁾、両側 MFG の皮質神経細胞脱落は脳外傷後高次脳機能障害に特異的な画像所見と考えられた。その機序としては、脳梁を中心とするびまん性軸索損傷 (DAI) に伴う逆向性神経細胞障害の関与が推定される。最近の研究によれば、DAI の発生には、受傷直後の頭部の回転加速・減速と大脳鎌および小脳テントに区分けされた頭蓋内の特異的な構造により、膜組織の辺縁および近傍に位置する脳梁および側頭葉内側部 (吻側脳幹) に高いずり応力が発生することが見出され、DAI がこれらの特定の部位に発生し易い理由が明らかにされた⁷⁾。したがって、意識障害を伴わない MTBI でも、外傷機転の条件によって脳梁などの特定の部位のみに DAI が発生することが想定される。

今回、行政的診断基準により高次脳機能障害と判定されたもやもや病および MTBI に伴う脳外傷後高次脳機能障害の症例を対象として、IMZ SPECT 統計画像解析を実施し、SEE Level 3 解析を用いて脳回ごとの皮質神経細胞の脱落の程度を詳細に解析したところ、いずれの病態において両側前頭葉 MGF に高率に皮質神経細胞の脱落所見が見出された。両側 MFG における 10% 以上の皮質神経細胞の脱落所見は、行政的診断基準による高次脳機能障害に共通して見られる特異的な画像所見と考えられ、器質的脳損傷が明確でない高次脳機能障害の診断に有用と考えられるが、その有用性の確立には多施設共同研究による検証が必要である。

E. 結論

1. もやもや病における高次脳機能障害例では、前方循環の長期の血行力学的脳虚血による両側前頭葉の不完全脳梗塞を機序とする両側前頭葉 MFG の皮質神経細胞脱落が IMZ SPECT

統計画像により画像化される。

2. 一方、MTBI 例の脳外傷後高次脳機能障害では、脳梁のびまん性軸索損傷に起因する両側 MGF の皮質神経細胞の脱落が画像化される。

3. SEE Level 3 解析による両側 MFG の 10% 以上の皮質神経細胞脱落の所見は、病態の違いを超えて共通する特異的な所見であり、高次脳機能障害の診断に有用である。

4. 今後は、高次脳機能障害の診断における IMZ SPECT 統計画像の有用性の確立を目指した多施設共同研究による検証が必要である。

F. 文献

- 1) 高次脳機能障害ハンドブック 診断・評価から自立支援まで 編集：中島 八十一／寺島 彰 医学書院 2006
- 2) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36: 1238-1248, 1995
- 3) Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, et al. Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: Assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. Ann Nucl Med 2003; 17: 289-295.
- 4) Nakagawara J, Sperling B, and Lassen NA: Incomplete brain infarction may be quantitated with iomazenil. Stroke 28: 124-132, 1997
- 5) Nakagawara J: Iomazenil SPECT (BZP-Receptor) Moyamoya Disease Update: pp. 189-196, 東京 Springer, 2010

6) 河井信行、岡内正信、河北賢哉、ほか: 頭部外傷後高次脳機能障害評価のための¹¹C-フルマゼニルによる中枢性ベンゾジアゼピン受容体の測定. 第 33 回日本脳神経外傷学会 抄録集 pp52

7) 高尾洋之、谷諭、渡辺大、ほか: 三次元ボクセル頭部モデルを用いたシミュレーションによる

シミュレーションによる瀰漫性脳損傷発生メカニズムの検討. 第 15 回日本脳神経救急学会 抄録集 pp53

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

もやもや病成人出血発症例の治療方針に関する研究

京都大学医学研究科脳神経外科
宮本 享、高橋 淳

研究要旨

出血発症もやもや病に対するバイパス手術の再出血予防効果を明らかにすることを目的に、2001 年度から無作為振分け試験（JAM trial）を行っている。平成 20 年 6 月に目標登録症例数 80 例（手術群 42 例、非手術群 38 例）に到達し、新規登録を停止した。平成 23 年 4 月現在、手術群 6 例、非手術群 12 例が primary end point に達した（到達率：手術群 3.3%/年、非手術群 7.8%/年）。多くの登録症例で登録から 5 年（観察期間）を経過し、現在観察期間内で追跡しているのは 10 例である。全症例が観察期間を満了するのは平成 25 年 6 月の予定である。

H. 研究目的

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

床経過を観察する。「再出血発作」、「ADL を悪化させる虚血発作」、「その他の死亡ならびに重篤な ADL 悪化」、「内科医の判断による手術への移行（虚血発作頻発等）」が研究の end point である。目標症例数は 160 例（手術群、非手術群各 80 例）とするが、研究開始より 5 年経過時点で見直しを行う。

I. 研究方法

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

頭蓋内出血発作を 1 年以内に認めたモヤモヤ病確定診断例で、ADL が modified Rankin disability scale 0~2 のものを対象とし、事務局による登録条件のチェックの後、保存的治療を行う「非手術群」と STA-MCA anastomosis を行う「手術群」への randomization を行う。登録時、登録 6 ヶ月後、1 年後、その後 1 年毎に規定の諸検査（脳循環測定を含む）を行いながら臨

J. 研究結果

平成 13 年 1 月より 11 の症例登録施設により症例登録を開始し、本症の呼称として Japan Adult Moyamoya (JAM) trial を採択した。登録施設数はその後増加し 23 施設となった。登録開始から 5 年が経過した平成 18 年 1 月時点で目標症例数の見直しが行われ、新たな目標症例数は 80 例に再設定されたが、平成 20 年 6 月にこの症例数に到達し新規登録を終了した。80 症例の内訳は手術群 42 例、非手術群 38 例であり、平成 23 年 4 月時点で手術群 6 例、非手術群 12 例が primary end point に到達した。

観察期間を加味して算出された primary endpoint 到達率は手術群 3.3%/年、非手術群 7.8%/年である。登録状況を表 1 に、また end point 到達症例の詳細を表 2 に示す。

表 1. JAM trial 登録状況

	A 群	P 群	計
手術群	24	18	42
非手術群	21	17	38
計	45	35	80

表 2. Primary end point 到達症例

(1) 手術群			
性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	A	3ヶ月	再出血
M	P	8ヶ月	脳幹梗塞死
M	A	9ヶ月	再出血
F	A	1.4年	再出血
F	A	2.3年	再出血
F	A	4.8年	再出血
(2) 非手術群			
性別	出血部位	登録からの期間	原因
F	P	7ヶ月	再出血
F	P	7ヶ月	再出血
M	P	8ヶ月	再出血
F	P	1.2年	再出血
F	P	1.7年	再出血
M	A	2.0年	再出血
F	P	2.4年	再出血
F	P	3.3年	再出血
F	A	3.5年	再出血
F	P	4.0年	再出血
F	A	4.5年	虚血発作増強
M	P	4.98年	再出血

統計解析 (2011年4月1日現在)

○Mean follow-up period: 4.18年

○Primary end point 到達率

手術群 : 0.033/patient-year

非手術群 : 0.078/patient-year

(Log rank 検定 p=0.063)

○再出血 (secondary end point) 率

手術群 : 0.028/patient-year

非手術群 : 0.072/patient-year

(Log rank 検定 p=0.057)

全登録症例 (80例) の現状は下記のようになっている。

●観察終了 (5年満了または endpoint)

: 70人 (手術群 38, 非手術群 32)

○観察期間内出血 : 16人

(手術群 5, 非手術群 11)

○観察期間内虚血 : 2人

(手術群 1, 非手術群 1)

○観察期間中脱落 (victim of murder) : 1人

(手術群 1)

○観察期間終了後出血 : 7人

(手術群 4, 非手術群 3)

○有害事象なし : 44人

(手術群 27, 非手術群 17)

●観察継続中 (5年未満かつ endpoint

該当事象なし) : 10人 (手術群 4, 非手術群 6)

観察期間内と観察期間終了後を合わせると、登録 80人中 23人 (全症例の 28.8%) が再出血発作を起こしていた。群別内訳は手術群 9人、非手術群 14人である。

(参考) 副次研究について

平成 14 年度からは副次研究である JAM (supplement) および non-randomized data base の登録が開始されている。さらに片側性モヤモヤ病出血発症例を対象とした non-randomized data base への登録研究も開始されている。

1) JAM(supplement)

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

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

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

3) non-randomized data base

modified Rankin disability scale 4 ないし 5 は本人の意思確認が難しく randomized trial の実施には問題があり、また exclusion を含めて JAM trial の preallocation bias を少しでも少なくするために、本 data base を作り informed consent を得て登録後、神経症状、再発作などについての年次報告を行うこととした。現在 28 症例が登録されている。

4) Unilateral moyamoya non-randomized data base

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

[研究参加施設]

中村記念病院、北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、東北大学医学部附属病院、長岡中央総合病院、岩手医科大学付属病院、秋田県立脳血管研究センター、東京女子医科大学病院、北里大学病院、千葉大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、名古屋第二赤十字病院、名古屋市立大学医学部附属病院、岐阜大学医学部付属病院、京都大学医学部附属病院、奈良県立医科大学付属病院、天理よろず相談所病院、国立循環器病センター、徳島大学医学部付属病院、中国労災病院、倉敷中央病院、国立病院九州医療センター、長崎大学医学部附属病院

K. 考察

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

目標症例数である 80 例に到達し、現在登録症例の経過観察を続けている。現在までに 18 例の primary end point 到達が確認され、観察期間を加味した年間出血率は前述の如く非手術群のほうが手術群よりも高い傾向にある。観察期間内追跡例は残り 10 例となっており、最終的に統計学的有意差が

証明されるか否かが注目される。

結論

JAM trial に 80 症例（手術群 42 例、非手術群 38 例）の登録が行われ、平成 23 年 4 月現在、手術群 6 例、非手術群 12 例が primary end point に達した。現時点での到達率は手術群 3.3%/年、非手術群 7.8%/年である。登録事業開始 5 年後にあたる平成 18 年 1 月に目標症例数の再設定が行われ、現在すでにこれに到達して新規登録を終了している。最終的には平成 25 年 6 月に全症例の追跡終了となる見込みである。

L. 文献

発表論文

(1) Takahashi JC, Miyamoto S.

Moyamoya disease: Recent Progress
and Outlook. Neurologia
Medico-Chirurgica 50:824-831,2010

M. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧

1. Fujimura M, Mugikura S, Shimizu H, Tominaga T. Asymptomatic moyamoya disease subsequently manifesting as transient ischemic attack, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage in a short time-Case Report - **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50:316-319, 2010
2. Hayashi T, Shirane R, Fujimura M, Tominaga T. Postoperative neurological deterioration in the pediatric moyamoya disease watershed shift and hyperperfusion. **J Neurosurg Pediatr** 6:73-81, 2010
3. Mugikura S, Higano S, Fujimura M, Shimizu H, Takahashi S. Unilateral moyamoya syndrome involving the ipsilateral anterior and posterior circulation associated with paroxysmal nocturnal hemoglobliuria. **Jpn J Radiol** 28:243-246, 2010
4. Endo H, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T. Paradoxical association of moyamoya syndrome with large middle cerebral artery aneurysm and subarachnoid hemorrhage: a case report. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50:1088-1091, 2010
5. Mugikura S, Higano S, Shirane R, Fujimura M, Hitachi S, Takahashi S. Posterior circulation and high prevalence of ischemic stroke among young pediatric patients with moyamoya disease: Evidence of angiographic-based differences according to diagnostic age. **AJNR Am J Neuroradiol** 32:192-198, 2011
6. Endo H, Fujimura M, Niizuma K, Shimizu H, Tominaga T. Efficacy of revascularization surgery for moyamoya syndrome associated with Graves' disease **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50:979-985, 2010
7. Fujimura M, Shimizu H, Inoue T, Mugikura S, Saito A, Tominaga T. Significance of focal cerebral hyperperfusion as a cause of transient neurologic deterioration after EC-IC bypass for moyamoya disease: Comparative study with non-moyamoya patients using 123I-IMP-SPECT. **Neurosurgery** 68:957-965, 2011
8. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y, Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. **J Human Genet** 56:34-40, 2011
9. Horie et al. "Brush Sign" on Susceptibility-weighted MR Imaging Indicates the Severity of Moyamoya Disease. *American Journal of Neuroradiology in press*
10. 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 鈴木則宏: モヤモヤ病 (ウイリス動脈輪閉塞症) 調査研究班 新データベース —症状としての頭痛の重要性—. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウイリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究 (主任研究者 吉本高志). 平成 14-16 年度総合研究報告書: 9-13, 2005.

11. Nogawa S, Takao M, Dembo T, Suzuki N, Fukuuchi Y: Clinical importance of headache as a symptom of moyamoya disease. The XIIth International Congress of Headache Society. Kyoto, 10.9-10.12, 2005.
12. 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 鈴木則宏: 2004 年度モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) 調査研究班データベース集計. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究 (主任研究者 吉本高志). 平成 16 年度総括・分担研究報告書: 7-11, 2005.
13. 野川 茂, 山口啓二, 高尾昌樹, 高橋一司, 鈴木則宏: もやもや病の 1 症状としての頭痛の重要性. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成 17 年度総括研究報告書: 19-22, 2006.
14. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: もやもや病における頭痛—頭痛学会会員へのアンケート調査 第 1 報—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成 19 年度総括研究報告書: 19-22, 2008.
15. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: もやもや病における頭痛—頭痛学会会員へのアンケート調査 第 2 報—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成 20 年度総括研究報告書: 16-19, 2009.
16. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: もやもや病における頭痛—頭痛学会会員へのアンケート調査 第 3 報—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成 21 年度総括研究報告書: 14-17, 2010.
17. Sakai, F, Igarashi, H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. **Cephalalgia** 17: 15-22, 1997.
18. Nogawa, S, Yoshii, N: Hemodynamics. In: Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis—Moyamoya Disease. Ed: Yoshii. N, The Press Publishing Company, Tokyo, 2010, p.p.94-103.
19. 長倉克江: 脳の血流足りないモヤモヤ病. 日本経済新聞, 2011 年 2 月 25 日夕刊. p.7.
20. 福内靖男, 野川 茂, 高尾昌樹, 傳法倫久, 鈴木則宏: 2004 年度モヤモヤ病 (ウィリス動脈輪閉塞症) 調査研究班データベース集計. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究 (主任研究者 吉本高志). 平成 16 年度総括・分担研究報告書: 7-11, 2005.
21. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: もやもや病における頭痛—頭痛学会会員へのアンケート調査 第 1 報—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成 19 年度総括研究報告書: 19-22, 2008.

22. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: もやもや病における頭痛—頭痛学会会員へのアンケート調査 第2報—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成20年度総括研究報告書: 16-19, 2009.
23. 野川 茂, 大木宏一, 星野晴彦, 鈴木則宏: もやもや病における頭痛—頭痛学会会員へのアンケート調査 第3報—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成21年度総括研究報告書: 14-17, 2010.
24. 野川 茂, 山口啓二, 高尾昌樹, 高橋一司, 鈴木則宏: もやもや病の1症状としての頭痛の重要性. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ウィリス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究 (主任研究者 橋本信夫). 平成17年度総括研究報告書: 19-22, 2006.
25. Sakai, F, Igarashi, H: Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. **Cephalalgia** 17: 15-22, 1997.
26. Nogawa, S, Yoshii, N: Hemodynamics. In: Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis—Moyamoya Disease. Ed: Yoshii. N, The Press Publishing Company, Tokyo, 2010, p.p.94-103.
27. Tanaka M, Sakaguchi M, Kitagawa K. Mechanism of Moyamoya Vessels Secondary to Intracranial Atherosclerotic Disease: Angiographic Findings in Patients with Middle Cerebral Artery Occlusion. **J Stroke Cerebrovasc Dis.** 2010 Nov 24. [Epub ahead of print]
28. Hashikata H, Liu W, Inoue K, Mineharu Y, Yamada S, Nanayakkara S, Matsuura N, Hitomi T, Takagi Y, Hashimoto N, Miyamoto S, Koizumi A. Confirmation of an association of single-nucleotide polymorphism rs1333040 on 9p21 with familial and sporadic intracranial aneurysms in Japanese patients. **Stroke.** 2010 Jun;41(6):1138-44. Epub 2010 Apr 15.
29. Kuroda S, Hashimoto N, Yoshimoto T, Iwasaki Y: Radiological findings, clinical course and outcome in asymptomatic moyamoya disease: Results of multi-center survey in Japan. **Stroke** 38:1430-1435, 2007
30. 川合かがり, 黒田 敏, 川堀真人, 中山若樹, 寺坂俊介, 岩崎喜信: 病期が進行した無症候性成人もやもや病に対する脳血行再建術—2例報告。脳外 38:825-830, 2010
31. Iwama T, Hashimoto N, Tsukahara T, Murai B: Peri-operative complications in adult moyamoya disease. **Acta Neurochir (Wien)** 132:26-31,1995
32. Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Nozaki K, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K: Comparison of 3.0- and 1.5-T three-dimensional time-of-flight MR angiography in moyamoya disease: preliminary experience. **Radiology** 239:232-237, 2006.
33. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hanakawa T, Okada T, Mikuni N, Miki Y, Fushimi Y, Yamamoto A, Yamada K, Fukuyama H, Hashimoto N: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease:

- T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. **J Neurosurg** 102:470-475, 2005
34. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Sawamoto N, Fukuyama H, Hashimoto N: The presence of multiple microbleeds as a predictor of subsequent cerebral hemorrhage in patients with moyamoya disease. **Neurosurgery**. 62:104-111, 2008.
 35. Mori N, Miki Y, Kikuta K-I, Fushimi Y, Okada T, Urayama S-I, Fukuyama H, Hashimoto N, Togashi K: Microbleeds in moyamoya disease: susceptibility -weighted imaging vs. T2*-weighted imaging at 3T. **Investigative Radiology** 43(8):574-579, 2008
 36. Kimura H, Kabasawa H, Yonekura Y, Itoh H: Cerebral perfusion measurements using continuous arterial spin labeling: accuracy and limits of a quantitative approach. International Congress Series 1265:238-247, 2004. Proceeding of the International workshop on Quantitation in Biomedical Imaging with PET and MRI
 37. Fujimura M, Mugikura S, Kaneta T, Shimizu H, Tominaga T: Incidence and risk factors for symptomatic cerebral hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. **Surg Neurol** 71:442-447, 2009
 38. 高次脳機能障害ハンドブック 診断・評価から自立支援まで 編集：中島 八十一／寺島 彰 医学書院 2006
 39. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. **J Nucl Med** 36: 1238-1248, 1995
 40. Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, et al. Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: Assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. **Ann Nucl Med** 2003; 17: 289-295.
 41. Nakagawara J, Sperling B, and Lassen NA: Incomplete brain infarction may be quantitated with iomazenil. **Stroke** 28: 124-132, 1997
 42. Nakagawara J: Iomazenil SPECT (BZP- Receptor) Moyamoya Disease Update: pp. 189-196, 東京 Springer, 2010
 43. 河井信行、岡内正信、河北賢哉、ほか: 頭部外傷後高次脳機能障害評価のための ¹¹C-フルマゼニルによる中枢性ベンゾジアゼピン受容体の測定. 第 33 回日本脳神経外傷学会抄録集 pp52
 44. 高尾洋之、谷論、渡辺大、ほか: 三次元ボクセル頭部モデルを用いたシミュレーションによる瀰漫性脳損傷発生メカニズムの検討. 第 15 回日本脳神経救急学会 抄録集 pp53
 45. Takahashi JC, Miyamoto S. Moyamoya disease: Recent Progress and Outlook. **Neurologia Medico-Chirurgica** 50:824-831, 2010

ウイルス動脈輪閉塞症における病態・治療に関する研究班 名簿

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	橋本 信夫	国立循環器病研究センター	総長
分担研究者	寶金 清博	北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座 脳神経外科	教授
	富永 悌二	東北大学大学院医学系研究科神経外科学神経科学	教授
	宮本 享	京都大学大学院医学研究科脳神経外科学	教授
	鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科学	教授
	野川 茂	東京歯科大学市川総合病院内科学	准教授
	中川原 穰二	中村記念病院脳神経外科	診療本部長
	小泉 昭夫	京都大学医学研究科社会医学専攻系環境衛生学分野	教授
	北川 一夫	大阪大学大学院医学研究系研究科神経内科学	准教授
	永田 泉	長崎大学医歯薬学総合研究科病態解析制御学	教授
	黒田 敏	北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座 脳神経外科	講師
菊田健一郎	福井大学大学院脳脊髄神経外科	教授	

Asymptomatic Moyamoya Disease Subsequently Manifesting as Transient Ischemic Attack, Intracerebral Hemorrhage, and Subarachnoid Hemorrhage in a Short Period

—Case Report—

Miki FUJIMURA, Shunji MUGIKURA*,
Hiroaki SHIMIZU**, and Teiji TOMINAGA**

Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital, Sendai, Miyagi; Departments of
*Radiology and **Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Miyagi

Abstract

A 59-year-old man, who had incidentally been found to have asymptomatic moyamoya disease 4 months previously, suffered transient ischemic attack (TIA) in the left extremities. Three weeks later, he again suffered TIA, and neuroimaging examination revealed fresh subarachnoid hemorrhage in the interhemispheric cistern as well as an asymptomatic thalamic hemorrhage in the contralateral hemisphere, which was not evident at the first onset of TIA. Digital subtraction angiography confirmed the diagnosis of moyamoya disease, and single-photon emission computed tomography demonstrated significant hemodynamic compromise in the right hemisphere. He underwent superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis with indirect pial synangiosis without complication one month later. The TIA completely disappeared after surgery, and no further cerebrovascular event occurred during the follow-up period of 2 years. Asymptomatic moyamoya disease may manifest with a dynamic course, so careful follow up is necessary. Simultaneous manifestation of ischemic attack, subarachnoid hemorrhage, and intracerebral hemorrhage in a short period in the present case may indicate the underlying mechanism of the cerebrovascular events in this rare entity.

Key words: asymptomatic moyamoya disease, natural history, subarachnoid hemorrhage, revascularization surgery

Introduction

Moyamoya disease is a chronic occlusive cerebrovascular disease with unknown etiology characterized by bilateral steno-occlusive changes at the terminal portion of the internal carotid artery and an abnormal vascular network at the base of the brain.¹⁰ Moyamoya disease is known to cause transient ischemic attacks (TIAs), cerebral infarction, and intracranial hemorrhage including intracerebral hemorrhage (ICH), intraventricular hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage (SAH).⁵ Recent advances in non-invasive diagnostic modalities such as magnetic resonance (MR) imaging and MR angiography have led to the realization that the incidence of asymptomatic moyamoya disease could be higher than previously thought. However, the clinical features and the natural course of asymptomatic moyamoya disease have not been well determined.^{8,9,12} The recent multicenter, nationwide survey of asymptomatic moyamoya disease in Japan re-

vealed that the annual risk for any stroke was 3.2% in asymptomatic patients with moyamoya disease.⁶

Here we report an adult case of asymptomatic moyamoya disease which subsequently manifested as TIAs, SAH, and contralateral ICH in a short period. Surgical revascularization relieved the symptoms, and no further cerebrovascular event occurred after surgery.

Case Report

A 59-year-old man was introduced to our clinic after incidental finding of asymptomatic moyamoya disease. He had a past history of hypertension and angina pectoris which were controlled by medication, but no anti-platelet agent had been administered. Neurological examination found no abnormal finding, and initial MR angiography demonstrated steno-occlusive changes at the terminal portions of the bilateral internal carotid arteries (Fig. 1A). Fluid-attenuated inversion recovery MR imaging found 'ivy sign' predominantly in the right hemisphere, but no cerebral infarction except for minimal ischemic changes

Received June 22, 2009; Accepted August 20, 2009

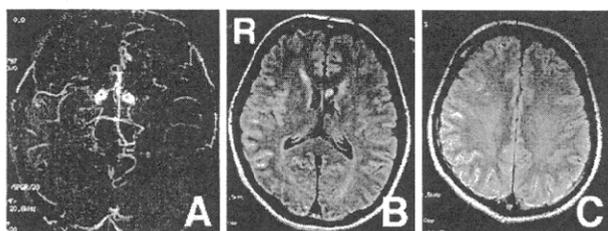


Fig. 1 Initial magnetic resonance (MR) angiogram (A) during the asymptomatic course showing steno-occlusive changes at the terminal portions of the bilateral internal carotid arteries. Fluid-attenuated inversion recovery MR images (B, C) demonstrating ivy sign predominantly in the right hemisphere, but no cerebral infarction.

of the para-ventricular white matter (Fig. 1B, C). T_2^* -weighted MR imaging detected no silent microbleeds (data not shown). The patient was asymptomatic, so follow-up MR imaging was scheduled every 6 months.

One month later, he developed temporary weakness of the left extremities associated with dysarthria which resolved within 2 hours, but diffusion-weighted MR imaging did not demonstrate fresh cerebral infarction. N-isopropyl-p-[123 I]iodoamphetamine single-photon emission computed tomography (123 I-IMP SPECT) found that the cerebral blood flow (CBF) and cerebrovascular reactivity were markedly compromised in the right hemisphere (Fig. 2). Ibudilast administration was started, but no other antiplatelet agent was used. Digital subtraction angiography was planned for the definitive diagnosis of moyamoya disease and revascularization surgery.

Three weeks after the onset of the initial TIA, he again suffered TIA in the left extremities with dysarthria. MR imaging and computed tomography revealed fresh SAH at the interhemispheric cistern and asymptomatic thalamic hemorrhage in the contralateral hemisphere, which was not evident 3 weeks previously (Fig. 3). Diffusion-weighted MR imaging showed no abnormality including the right basal ganglia, which was possibly responsible for the second TIA (data not shown). Digital subtraction angiography confirmed the diagnosis of moyamoya disease, and the formation of cerebral aneurysms was ruled out (Fig. 4). No abnormality was found in the anterior cerebral arteries, anterior communicating artery, and left posterior cerebral artery. Based on the diagnosis of definitive moyamoya disease with apparent hemodynamic compromise and ischemic symptoms, we planned revascularization surgery for the symptomatic hemisphere.

Postoperative cerebral hyperperfusion is a risk in elderly and/or hemorrhagic-onset patients with moyamoya disease,²⁾ so single superficial temporal artery-middle cerebral artery (STA-MCA) anastomosis with encephaloduro-myosynangiosis (EDMS) of the right hemisphere was performed one month after the onset of SAH.^{1,2)} After exploring the frontal branch of the right STA, fronto-temporo-parietal craniotomy was performed. The recipient artery at the M_4 segment of the right MCA was explored and anastomosis was performed between the stump of the STA and the M_4 segment (1.2 mm in diameter) that supplied the

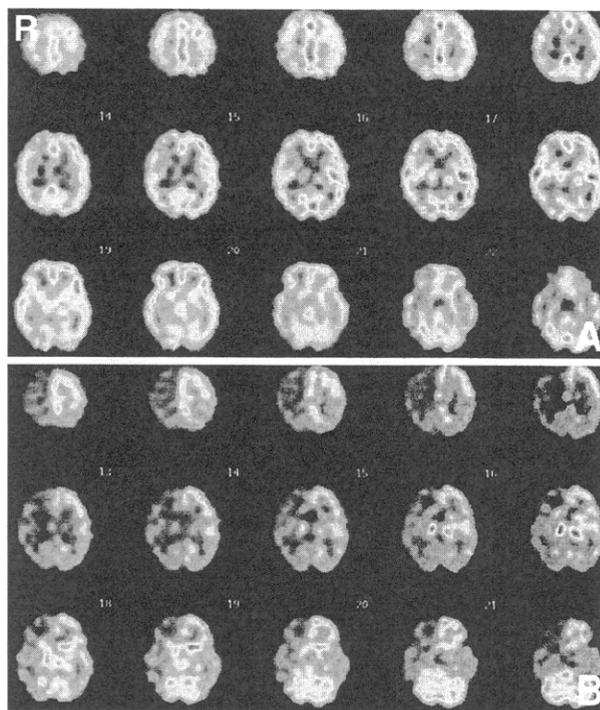


Fig. 2 Preoperative N-isopropyl-p-[123 I]iodoamphetamine single-photon emission computed tomography images at rest (A) and after acetazolamide stress (B), showing that cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity were markedly compromised in the right hemisphere.

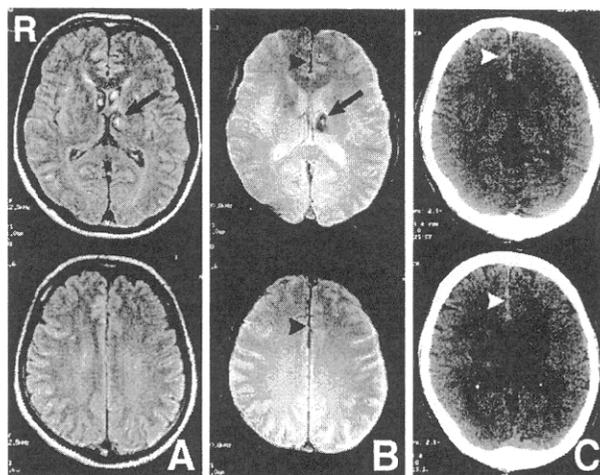


Fig. 3 Fluid-attenuated inversion recovery (A) and T_2^* -weighted magnetic resonance images (B), and computed tomography scans without contrast material (C) at the second attack of transient ischemic attack demonstrating subarachnoid hemorrhage at the interhemispheric cistern (arrowheads) as well as asymptomatic thalamic hemorrhage on the left (arrows). T_2^* -weighted MR imaging detected no silent microbleeds on the other slices.