もやもや病—血行再建術の適応と今後の課題—

川島 明次¹⁾, 山口 浩司²⁾, 岡田 芳和³⁾, 川俣 貴一²⁾

1) 東京女子医科大学附属八千代医療センター脳神経外科, 2) 東京女子医科大学脳神経外科, 3) 聖路加国際病院脳神経外科

Moyamoya Disease : Indication for Revascularization Surgery and Future Prospects

Akitsugu Kawashima, M.D., Ph.D.¹⁾, Koji Yamaguchi, M.D., Ph.D.²⁾, Yoshikazu Okada, M.D., Ph.D.³⁾, and Takakazu Kawamata, M.D., Ph.D.²⁾

1) Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, 2) Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, 3) Department of Neurosurgery, St. Luke's International Hospital

As a result of the recent advances in research of moyamoya disease, diagnostic criteria in Japan were revised in 2015. Several studies have proved that direct extracranial-intracranial (EC-IC) bypass plays essential role not only for reduction of ischemic stroke, but also of rebleeding risks in adult patients. Sub-analysis of Japan Adult Moyamoya Trial indicates that patients with bleeding in the posterior circulation territory are particularly at higher risk of rebleeding and obtain greater benefits from a direct EC-IC bypass. However, some topics related to direct EC-IC bypass for patients of moyamoya disease remain still unsolved. It is difficult to distinguish the presence of intracranial arteriosclerosis in some patients of supposed moyamoya disease unless RNF213 is clarified as a susceptibility gene. The surgical management in patients of rapidly progressing moyamoya disease who suffer from repeated ischemic stroke in a short period of time remains unsolved. Direct EC-IC bypass provably allows to prevent aggravating ischemic stroke, however perioperative ischemic complications cannot be ignored and best treatment including direct EC-IC bypass cannot completely prevent ischemic stroke, especially in some young pediatric patients. Hyperperfusion has been reported to be one of the essential phenomena which causes focal intracranial hemorrhage or some other postoperative complications. Recently some specific radiographical changings after direct EC-IC bypass in patients of moyamoya disease, such as vasogenic edema, high intensity in the sulcus on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images, and subcortical low intensity on FLAIR images have been reported. These radiographical changes appear within several days after operation with or without transient neurologic events and disappear within several weeks. The mechanism of these findings and their relationship to postoperative complications such as transient neurologic events, ischemic stroke, and focal intracerebral hemorrhage remains unclear. A future study of cognitive impairment in patients of moyamoya disease and effectiveness of direct EC-IC bypass to improve it should be conducted. After an accurate evaluation of cognitive impairment including radiographical findings in patients of moyamoya disease, appropriate indication of direct EC-IC bypass to improve that deficit may be established. A future study of the natural history of asymptomatic moyamoya disease will also be of value to clarify indications of direct EC-IC bypass.

(Received February 14, 2018 ; accepted March 9, 2018)

Key words : moyamoya disease, extracranial-intracranial bypass, ischemic onset, hemorrhagic onset, cognitive dysfunction

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27 : 522-527, 2018

連絡先: 川島明次, 〒276-8524 八千代市大和田新田 477-96 東京女子医科大学附属八千代医療センター脳神経外科

Address reprint requests to: Akitsugu Kawashima, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, 477-96 Owadashinden, Yachiyo-shi, Chiba 276-8524, Japan

はじめに

もやもや病は、原因不明の脳主幹動脈閉塞性疾患である。両側性に内頸動脈終末部を中心に狭窄/閉塞が進行していき、側副血行路として異常血管網（もやもや血管）が発達する¹⁸⁾。本疾患は進行性で、脳梗塞や脳出血を繰り返し、脳萎縮を呈する予後不良例がある一方で、直接血行再建術を中心とした血行再建術が有効であり、適切なタイミングで治療が行われた多くの症例で機能的、社会的予後は良好である。近年、もやもや病治療に関する研究の進歩は著しく、2015年には診断基準が改定された。本稿ではもやもや病に対する直接血行再建術を中心に、最近の知見と未解決問題、さらに今後の展望について述べる。

最近の知見

① もやもや病新診断基準

診断は1.5 T以上のMRAでも可能だが、片側性病変や動脈硬化を合併する病変に対しては脳血管撮影が必須である。頭蓋内内頸動脈終末部を中心に狭窄/閉塞がみられ、もやもや血管が動脈相で認められる。新診断基準では、①もやもや病（両側型）、②もやもや病（片側型）、③類もやもや病、④非もやもや病、とそれぞれを明確に区別している。類もやもや病は自己免疫疾患、髄膜炎、脳腫瘍、ダウン症、甲状腺機能亢進症などの疾患を合併する場合である。非もやもや病とは、動脈硬化が原因と考えられる例と頭部への放射線照射の既往がある例であり、もやもや病/類もやもや病から除外される。重症度分類が設けられ、成人例ではBarthel Indexが85点以下、画像上脳梗塞などの器質的変化を伴った高次脳機能障害、手術適応または術後5年以内、再発例のいずれかを満たすことが重症例の要件である。小児例では小児慢性疾患に準じており、運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動異常、痙攣発作などを有することが要件である。

② 虚血発症例に対する血行再建術

脳虚血症状発症例、およびSPECT、PETなどで脳循環代謝異常を示す症例が手術適応である。小児例に関しては症状が急速に進行することがあり、将来の脳卒中予防のためにも手術適応は広く考えられている。手術時期は、周術期合併症を回避する理由から通常脳梗塞急性期を避け、症状安定期に行う。具体的には最終発作が出てから2～3週間以上間隔を開けることが多い。一方で、急

速進行例に対する手術時期に関してはさまざまな問題があり、後述する。術式は直接血行再建術（複合法含む）と間接血行再建術があるが、技術的に可能なら直接血行再建術のほうが望ましい。術直後から治療効果を得られ、脳梗塞予防効果、angiographicalな治療効果が高く⁶⁾、中大脳動脈領域のみならず前大脳動脈領域まで虚血領域に応じて血行再建を行うことも可能である¹⁰⁾。周術期合併症の頻度は直接血行再建術と間接血行再建術は同等と報告されている⁸⁾。術後合併症として、直接血行再建術では局所過灌流による一過性局所神経脱落症状や頭蓋内出血、遠隔部虚血性合併症が問題となる。一方で間接血行再建では脳表面に敷き込んだ組織によるmass effectや術後出血、周術期脳梗塞などがある。虚血発症もやもや病に対して血行再建術は、脳梗塞予防効果だけでなく、術後ADL改善、長期的高次脳機能改善、脳循環代謝改善が報告されている。もやもや病特有の朝方に起こる嘔気を伴う強い頭痛（特に小児例で多く認められる）に対しても、直接血行再建術の有効性が報告されている¹⁷⁾。

③ 出血発症例に対する血行再建術

近年、本邦発の多施設前向きランダム化比較研究であるJapan Adult Moyamoya (JAM) trialにより、出血発症成人もやもや病に対する両側半球への直接血行再建術の有効性が明らかになった¹⁶⁾。1年以内に出血を発症した成人もやもや病に対して、直接血行再建術は内科治療と比較して有意に重度の後遺症または死亡(mRS 3～6)となるようなeventが少なく、かつ再出血が少ないことが証明された。再出血の頻度は手術群で2.7%/年、内科治療群で7.6%/年だった。JAM trialのsub解析によると、出血した部位を前方循環系と後方循環系に分類すると、後方循環系に出血したほうが有意に再出血しやすく、またこのような症例には直接血行再建術による再出血予防効果も顕著であることが証明された²⁰⁾。さらに、詳細なangiographicalな検討では、後方循環系の出血症例、および再出血症例にはanterior/lateral posterior choroidal arteryが関与するもやもや血管とparaventricleのmedullary arteryのnatural anastomosisを伴っている症例、および後大脳動脈の狭窄を伴っている症例が多かった³⁾。自験例でも直接血行再建術後にバイパスからの側副血行路の発達に伴い、もやもや血管だけでなく上述のchoroidal anastomosisの減少が認められた症例があった(Fig. 1)が、そもそもangiographicalにchoroidal anastomosisを同定することは困難な症例も多く、さらなる検討が必要と思われる。出血発症もやもや病に対する直接血行再建術の再出血予防効果のmechanismとしては注目に値する。

Fig. 1 A 37-year-old woman presenting with intracerebral hemorrhage

The preoperative left internal carotid angiogram demonstrating severe stenosis in the internal carotid bifurcation with moyamoya vessels (arrow) and the medullary arteries (arrowhead) fed by the anterior choroidal artery (A). The left internal carotid angiogram (B) and the left external carotid angiogram (C) six months after superficial temporal artery (STA)-middle cerebral artery bypass showing that most of the moyamoya vessels and the medullary arteries disappeared (arrow and arrowhead) with extensive blood flow from the STA graft.

未解決の問題

① もやもや病の診断 (もやもや病と動脈硬化性疾患)

臨床の現場では、もやもや病と動脈硬化性疾患との鑑別が困難な症例が珍しくなく、厳密な意味での両者の鑑別は不可能と思われるものもある。上述したように、もやもや病の診断はあくまでも形態学的に行う一方で、動脈硬化の診断は病理学的所見に基づくためである。もやもや病の感受性遺伝子として RNF213 が同定され、診断にも遺伝子的指標が試みられている。RNF213 変異は日本人健常者では 2%、もやもや病症例には 80~90% に認められるものの、動脈硬化による脳主幹動脈閉塞性症例にも 20% 認められるといわれている。RNF213 だけでは発症のメカニズムは説明できない。これに対して Kuroda

ら¹⁴⁾ は MRI 3D-constructive interference in steady state (CISS) 画像を用いた両者の鑑別法を報告した。もやもや病の狭窄した内頸動脈終末部周囲の血管の外径は線維性に狭窄している。これに対して動脈硬化性病変では血管外径の狭窄はないことに着目し、MRI 3D-CISS を用いて血管の外径を計測することで両者の鑑別を試みた。いずれの方法も課題はあるものの、今後に期待できる。

② 急速進行性もやもや病

もやもや病は慢性に進行していく閉塞性疾患であり、成人例では 1/4 が、小児症例では約半数が angiographical に進行するといわれている¹³⁾。この中で、短期間に急速に血管閉塞が進行、脳梗塞を繰り返す急速進行症例が存在する。急速進行症例は 1 カ月余りの間に脳梗塞を両側に 2 度 3 度繰り返すことも珍しくない。若年小児症例、

Fig. 2 A 2-year-old boy presenting with cerebral infarction in the left and the right middle cerebral artery (MCA) territories, respectively in two weeks

The left and the right superficial temporal artery-MCA bypass with indirect procedures were performed after 2 weeks and 7 weeks after the second episode, respectively. Cerebral infarction was repeated in the right parietal region one month after the right side operation. Diffusion weighted MR image at the first episode (A), the second episode (B), and the third episode (C). The right external carotid angiogram 8 days after the right side operation (D) demonstrating good blood supply from the STA graft in the right frontal region.

脳梗塞で発症などが危険因子として挙げられている一方で、鈴木分類による病期やSPECT上の重度の脳血流低下は関係していない⁴⁾。病期が急速に進行し、予後に大きく関係するこの時期の治療選択が重要である。現状では、治療効果がすぐに期待できる直接血行再建術を中心とした治療を行うことが最善と考えられるが、効果が不十分な症例もある (Fig. 2)。手術待機中の脳梗塞再発率が高いことから急性期/亜急性期血行再建術の選択肢がある一方で、血行再建術による周術期脳梗塞のリスクも無視できない。麻酔、ICU (PICU)、病棟管理を含めたチームの総合力も不可欠である。治療のわずかな遅れが大きな後遺症につながる恐れがあるため、特に虚血発症の若年小児例では、急速に脳虚血が進行していく可能性を念頭に治療 management を行うことが重要である。

③ 術後画像変化、合併症

もやもや病に対する直接血行再建術後過灌流と術後一

過性神経脱落症状や局所脳内出血との関連が以前から指摘されている²⁾。これに対する予測や予防のためのさまざまな試みが行われているが¹⁾⁹⁾、克服されていないのが現状である。筆者らは直接血行再建術症例全例に術直後、鎮静下にSPECTを行っている。吻合部直下の皮質下の血流上昇部にROIを設定、対側比2倍以上を過灌流と定義したところ、成人では半数以上に過灌流が認められた (Fig. 3)。これらのうち症候性になるものは一部ではあるが、潜在性に合併症を呈する可能性がある。過灌流の程度や部位と症状が必ずしも一致しないなど、不明な点も多い。近年、直接血行再建術後早期にMRI上のさまざまな画像変化が報告されている。局所血管原性浮腫、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imageでの脳溝 high intensity、皮質下 low intensity などである⁵⁾。慢性的に低灌流/脳虚血状態になっているもやもや病の脳血管は自動調節能が破綻しており、非常に脆弱で透過性が亢進していることが関係しているともいわれている

Fig. 3 A 37-year-old woman of moyamoya disease (Fig. 1)
Postoperative 123IMP SPECT demonstrating severe hyperperfusion in the left middle cerebral artery territory.

が、それぞれの mechanism や一元的に説明できるのか否か、前述の過灌流との関連など、詳細は不明である。MRI 画像変化と術後一過性に出現する局所神経脱落症状との関連も示唆されているが、否定的な報告もある¹⁵⁾。いずれも術後数日以内に出現し1～数週間で消退する。

今後の展望

① 高次脳機能障害

直接血行再建術後、もやもや病事例の高次脳機能障害の改善を臨床現場で実感することは少なくないものの、有効性は科学的に証明されていない。直接血行再建術の高次脳機能改善効果を強調する報告⁷⁾がある一方で、Zeifert ら²¹⁾は75%の症例で変化がなく、残りの半数が改善、半数が悪化したと報告している。高次脳機能障害にはさまざまな要因が複雑に影響しているため評価が難しく、さらに症例ごとに脳虚血領域が異なり、血行再建術によって脳血流が増加する領域や範囲も異なる点が複雑である。もやもや病事例の中には確実に直接血行再建術によって高次脳機能障害が改善される症例があり、これをいかに抽出するかが肝要である。本邦ではもやもや病事例の放射線学的特徴と高次脳機能を評価する Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study) が進行中であ

る¹⁹⁾。もやもや病事例で高次脳機能障害を呈する mechanism についても、近年さまざまなアプローチが行われている。Kazumata ら¹¹⁾はMRIを用いた微細な脳実質変化から、もやもや病事例では灰白質よりむしろ白質線維に広範囲な密度低下を認め、これが高次脳機能障害に関与していると報告している。

② 無症候性もやもや病

無症候性もやもや病は脳梗塞/頭蓋内出血の年間発症リスクが3%といわれているが、詳細な自然経過は明らかでない。“無症候性”は明らかな一過性脳虚血発作、脳梗塞、頭蓋内出血の既往がないものだが、脳虚血症状の中には麻痺や失語などわかりやすいものばかりではない。また、慢性虚血に伴う高次脳機能障害が出現している可能性があるが、これを正確に評価することは難しい。現在、無症候性もやもや病に対する Asymptomatic Moyamoya Registry (AMORE) study が進行中である¹²⁾。本研究から一過性脳虚血発作、脳梗塞、病気の進行、頭蓋内出血などの5年間の発生割合が明らかになる。これに脳血流評価など放射線学的検査を加えることにより、無症候性もやもや病の中からリスクの高いものを抽出できるかもしれない。さらに上述の高次脳機能評価法が定まることにより、無症候性もやもや病の中に隠れている潜在的な stroke リスクや症候を評価し、高次脳機能障害を含む脳虚血症状悪化、脳梗塞や出血の予防に対する直接血行再建術の役割が明らかにされることが期待される。

著者は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しております。本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Fujimura M, Niizuma K, Inoue T, Sato K, Endo H, Shimizu H, Tominaga T: Minocycline prevents focal neurological deterioration due to cerebral hyperperfusion after extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease. *Neurosurgery* **74**: 163-170; discussion 170, 2014.
- 2) 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 extracranial-intracranial bypass for moyamoya disease: comparative study with non-moyamoya patients using N-isopropyl-p-[(123) I] iodoamphetamine single-photon emission computed tomography. *Neurosurgery* **68**: 957-964; discussion 964-955, 2011.
- 3) Funaki T, Takahashi JC, Houkin K, Kuroda S, Takeuchi S, Fujimura M, Tomata Y, Miyamoto S; JAM Trial Investigators: Angiographic features of hemorrhagic moyamoya disease with high recurrence risk: a supplementary analysis of the Japan Adult Moyamoya Trial. *J Neurosurg* **128**: 777-784, 2018.

- 4) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhashi T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S : Unstable moyamoya disease : clinical features and impact on perioperative ischemic complications. *J Neurosurg* **122** : 400-407, 2015.
- 5) Hamano E, Kataoka H, Morita N, Maruyama D, Satow T, Iihara K, Takahashi JC : Clinical implications of the cortical hyperintensity belt sign in fluid-attenuated inversion recovery images after bypass surgery for moyamoya disease. *J Neurosurg* **126** : 1-7, 2017.
- 6) Han JS, Abou-Hamden A, Mandell DM, Poubanc J, Crawley AP, Fisher JA, Mikulis DJ, Tymianski M : Impact of extracranial-intracranial bypass on cerebrovascular reactivity and clinical outcome in patients with symptomatic moyamoya vasculopathy. *Stroke* **42** : 3047-3054, 2011.
- 7) Jefferson AL, Glosser G, Detre JA, Sinson G, Liebeskind DS : Neuropsychological and perfusion MR imaging correlates of revascularization in a case of moyamoya syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* **27** : 98-100, 2006.
- 8) Jeon JP, Kim JE, Cho WS, Bang JS, Son YJ, Oh CW : Meta-analysis of the surgical outcomes of symptomatic moyamoya disease in adults. *J Neurosurg* **128** : 793-799, 2018.
- 9) Kawamata T, Kawashima A, Yamaguchi K, Hori T, Okada Y : Usefulness of intraoperative laser Doppler flowmetry and thermography to predict a risk of postoperative hyperperfusion after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for moyamoya disease. *Neurosurg Rev* **34** : 355-362 ; discussion 362, 2011.
- 10) Kawashima A, Kawamata T, Yamaguchi K, Hori T, Okada Y : Successful superficial temporal artery-anterior cerebral artery direct bypass using a long graft for moyamoya disease : technical note. *Neurosurgery* **67** (3 Suppl Operative) : ons145-149 ; discussion ons 149, 2010.
- 11) Kazumata K, Tha KK, Narita H, Kusumi I, Shichinohe H, Ito M, Nakayama N, Houkin K : Chronic ischemia alters brain microstructural integrity and cognitive performance in adult moyamoya disease. *Stroke* **46** : 354-360, 2015.
- 12) Kuroda S ; AMORE Study Group : Asymptomatic moyamoya disease : literature review and ongoing AMORE study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **55** : 194-198, 2015.
- 13) Kuroda S, Houkin K : Moyamoya disease : current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* **7** : 1056-1066, 2008.
- 14) Kuroda S, Kashiwazaki D, Akioka N, Koh M, Hori E, Nishikata M, Umemura K, Horie Y, Noguchi K, Kuwayama N : Specific shrinkage of carotid forks in moyamoya disease : a novel key finding for diagnosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **55** : 796-804, 2015.
- 15) Machida T, Nakano S, Ishige S, Ono J, Fujikawa A : Subcortical low-intensity lesions on fluid-attenuated inversion recovery images after revascularization surgery for moyamoya disease. *World Neurosurg* **98** : 512-519, 2017.
- 16) Miyamoto S, Yoshimoto T, Hashimoto N, Okada Y, Tsuji I, Tominaga T, Nakagawara J, Takahashi JC ; JAM Trial Investigators : Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease : results of the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* **45** : 1415-1421, 2014.
- 17) Okada Y, Kawamata T, Kawashima A, Yamaguchi K, Ono Y, Hori T : The efficacy of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease complaining of severe headache. *J Neurosurg* **116** : 672-679, 2012.
- 18) Suzuki J, Takaku A : Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* **20** : 288-299, 1969.
- 19) Takagi Y, Miyamoto S, COSMO-Japan Study Group : Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study) : study protocol. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **55** : 199-203, 2015.
- 20) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S ; JAM Trial Investigators : Significance of the hemorrhagic site for recurrent bleeding : prespecified analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke* **47** : 37-43, 2016.
- 21) Zeifert PD, Karzmark P, Bell-Stephens TE, Steinberg GK, Dorfman LJ : Neurocognitive performance after cerebral revascularization in adult moyamoya disease. *Stroke* **48** : 1514-1517, 2017.

要 旨

もやもや病—血行再建術の適応と今後の課題—

川島 明次 山口 浩司 岡田 芳和 川俣 貴一

もやもや病治療の研究の進歩は著しく、2015年には診断基準が改定された。直接血行再建術は治療の中心であり、虚血発症例だけでなく、出血発症例に対しても有効性が証明された。後方循環系への出血例は再出血しやすく、直接血行再建術による再発予防効果は顕著であった。未解決問題も数多く残っている。もやもや病と動脈硬化性疾患の鑑別はときに困難であり、急速進行例への治療には難渋している。直接血行再建術後、さまざまな画像変化が報告されているが、過灌流症候群を中心とした術後合併症との関係は明らかでない。もやもや病症例の高次脳機能障害の正確な評価、無症候性例の自然歴の解明から、血行再建術の新たな適応の構築が期待される。

脳外誌 27 : 522-527, 2018