原 著

もやもや病出血例の長期的予後 —直接血行再建術の有用性について—

川口正一郎, 榎 寿右, 浦西龍之介, 井田 裕己

Usefulness of Direct Bypass to Prevent Future Stroke in the Hemorrhagic Type Moyamoya Disease

Shoichiro KAWAGUCHI, M.D., Toshisuke SAKAKI, M.D., Ryunosuke URANISHI, M.D., and Yuki IDA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nara Medical University, Kashihara, Japan

Summary: We evaluated the usefulness of superficial temporal to middle cerebral artery (STA-MCA) bypass to prevent of future stroke, including rebleeding or an ischemic event, in hemorrhagic-type moyamoya disease compared with the effects of indirect bypass or conservative management. We examined 23 patients with hemorrhagic-type moyamoya disease concerning their treatment and clinical course after an initial hemorrhagic episode. The mean age of the patients was 43 years, and the follow-up period was from 0.8 to 15.1 years, with a mean of 9.3 years. Twelve patients were conservatively managed. Among the 11 surgically treated patients, STA-MCA bypass was performed on 6 and encephaloduroarteriosynangiosis (EDAS) on the other 5. Ten patients (43%) presented with an ischemia or rebleeding during the follow-up period. The incidence of future strokes in the patients undergoing an STA-MCA bypass was significantly lower ($p < 0.05$) than that in the patients treated conservatively or with EDAS. A comparison of Kaplan-Meier plots of stroke-free time in the patients treated with direct bypass and those treated conservatively or with indirect bypass showed a significant difference ($p < 0.05$) in favor of direct bypass. The usefulness of the STA-MCA bypass in patients with hemorrhagic-type moyamoya disease to prevent recurrent hemorrhage or an ischemic event was statistically confirmed.

Key words:

- bypass
- hemorrhage
- moyamoya disease

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 30: 120-124, 2002

はじめに

もやもや病は両側内頸動脈末端部の閉塞または狭窄と大脳基底核部の異常血管網を脳血管撮影上の特徴とする、緩徐に進行する疾患である。臨床症状として、脳虚血発作は小児例、出血発作は成人例でその頻度が高くなることはよく知られている³⁾¹¹⁾。治療は、脳虚血発作で発症した症例

では脳血行再建術が有効であることが小児発症例を中心に報告されている。一方、出血発作で発症したもやもや病症例に対する手術適応、手術手技については著者らはすでに直接血行再建術の有用性について報告⁸⁾しているが、一定の見解は得られていないのが現状である¹⁾⁴⁾⁷⁾¹²⁾¹⁷⁾。

本報告では頭蓋内出血で発症したもやもや病の長期予後

を、著者らの既報告以後に経験した症例とその後の経過を、

奈良県立医科大学 脳神経外科(受稿日 2001.7.16) [連絡先: 〒634-8522 奈良県橿原市四条町840 奈良県立医科大学 脳神経外科 川口正一郎] [Mailing address: Shoichiro KAWAGUCHI, M.D., Department of Neurosurgery, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan]

保存的治療例，直接血行再建術施行例，間接血行再建術施行例について治療法に従って比較検討し，頭蓋内出血で発症したもやもや病症例の治療方針を明らかとした。

対象，方法

奈良県立医科大学脳神経外科および関連施設にて経験した，頭蓋内出血にて発症したもやもや病26例を対象とした。年齢分布は21歳から61歳，平均年齢43歳で，男性8例，女性18例であった。脳血管撮影により全例もやもや病と診断されたが，血管撮影上脳動脈瘤が認められた症例は対象から除外した。頭部CT-scanでの頭蓋内出血の形態は，脳内出血のみを認めた症例9例，脳内出血と脳室内出血の両者を認めた症例が8例，脳室内出血のみの症例が9例であった。発症時神経症状は，意識障害15例，片麻痺15例，頭痛，嘔吐6例，失語症4例であった。頭蓋内出血発症時，脳内血腫除去術を5例で，脳室ドレナージ術を5例で施行した。

発症3カ月後の予後は，Glasgow outcome scale (GOS)でgood recovery (GR)11例，moderately disabled 7例，severely disabled (SD)4例，dead 3例であった。長期予後の観察は発症3カ月以内に死亡した3例を除いた23例について行った。23例の年齢は21歳から61歳，平均43歳，男性8例，女性15例であった。観察期間は0.8-15.1年(平均9.3年)で，再発作(脳虚血発作と再出血発作)について観察し分析した。再出血発作についてはCT-scanでその出血を確認した。

全例脳血流検査で安静時血流の低下とacetazolamideに対する反応性が両側大脳半球で低下していた。また，脳血行再建術を施行した症例では全例両側に施行し，出血側より施行し初回手術より4-8週後に対側の手術を行い，術式は左右同一であった。手術施行例では術後のもやもや血管の変化を，脳血管撮影もしくはmagnetic resonance angiography (MRA)で術3カ月以上経過した時点で評価した。もやもや血管の変化は，術後の検査でもやもや血管が術前と比較し1/3以下となっている場合“良好”，3/1から2/3の場合“中等度”，2/3以上の場合“不変”として評価した。

性差は χ^2 乗検定により，年齢と血行再建術施行時期はKruskal-Wallis testにより比較検定した。経過観察中の再発作(出血または虚血発作)の頻度，もやもや血管の変化を，治療法に従って χ^2 乗検定で評価した。再発作のなかった期間はKaplan-Meier法，ログランク検定により解析し，再発作までの期間はKruskal-Wallis testにて検定した。

結 果

1. 治療(Table 1)

脳血行再建術を全例に勧めたが，12例は患者および家人の希望により保存的治療を行い，11例に脳血行再建術を施行した。脳血行再建術は発症1カ月以降の状態の安定した時期に行った。手術手技は，原則的に直接血行再建術(浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術)としたが，術中所見で適切なrecipient arteryが脳表に存在しなかった症例では間接血行再建術(encephaloduroarteriosynangiosis)を施行した。6例で直接血行再建術，5例で間接血行再建術を施行した。保存的治療施行群，直接血行再建術施行群，間接血行再建術施行群の3群間で，年齢，性差，血行再建術施行時期に有意差はなかった。

2. 再発作(Table 1)

経過観察中，再出血もしくは脳虚血発作が10例(45%)で出現し，保存的加療群で7例，間接血行再建術施行群で3例認められた。Kaplan-Meier法による再発作が生じなかった率は，保存的加療群で41.7%(標準誤差：14.2%)，間接血行再建術施行群で40.0%(標準誤差：21.9%)，直接血行再建術施行群では100%(標準誤差：0%)と，再発作が生じなかった比率は，直接血行再建術施行例が他の治療法群に比較し有意に($p<0.05$)低かった。再発作が生じなかった期間を比較すると，保存的加療例 5.98 ± 4.63 年(平均 $\pm$ 標準偏差)，間接血行再建術施行例 4.82 ± 4.05 年，直接血行再建術例 9.98 ± 2.25 年であった。直接血行再建術施行例では再発作出現までの期間が有意に($p<0.05$)長期間で，直接血行再建術施行例の再発作に対する有用性が示された。

再発作の内訳は，再出血5例，脳虚血発作5例であった。再出血は，保存的加療群3例(25%)，間接血行再建術施行群2例(40%)であった。再出血は全例初回出血側と同側であった。再出血後，間接血行再建術施行群ではsevere disabled, persistent vegetative stageが各1例となり，保存的加療群では2例では神経症状の著変はなかったが，1例ではpersistent vegetative stageとなった。

5例で虚血発作が生じ，保存的加療群4例(30%)，間接血行再建術施行群1例(20%)であったが，直接血行再建術施行群ではなかった。虚血発作は出血側に生じた症例が2例で，出血側の対側に生じた症例が1例，椎骨脳底動脈領域に生じた症例が2例であった。同側の虚血発作が生じた症例で神経症状が悪化した。

再発作は治療開始後4カ月から9.4年の間で生じ，平均3.4年であった。再発作後，4例(40%)で症状が増悪した。

3. 術後血管撮影

もやもや血管に対する脳血行再建術の効果は，直接血行再建術施行群で，良好4例，中等度2例であった。間接血

Table 1 Demographic characteristics and results in patients with hemorrhagic moyamoya disease according to the treatment maneuvers

	Treatment Maneuvers			Statistical analysis
	Conservative	STA-MCA bypass	EDAS	
Age (years)				
mean±SD	48.5±10.4	39.8±9.3	34.6±11.1	NS
Sex (cases)				NS
Male	5	1	2	
Female	7	5	3	
Timing of surgery from the onset (days)				
mean±SD	NS	48.0±21.5	47.0±11.3	NS
Follow-up periods (yrs)				
mean±SD	8.7±3.0	6.8±2.1	7.7±3.1	NS
Stroke free rate % (SE)	41.7 (14.2)	100 (0)	40.0 (21.9)	$p<0.05$
Stroke free time (yrs)				
mean±SD	5.98±4.63	9.98±2.25	4.82±4.05	$p<0.05$

EDAS=enkephaloduroarteriosynangiosis, NS=not significant, SD=standard deviation, SE=standard error, STA-MCA bypass=superficial temporal to middle cerebral artery bypass

行再建術施行例ではいずれの症例も脳血行再建術の効果は不良と評価されたが、直接血行再建術施行例で有意に ($p<0.05$) もやもや血管の減少の程度が強かった。

4. 代表症例

38歳女性。突然の頭痛、嘔気、嘔吐にて発症。意識障害も出現し近医搬送された。頭部CT-scanで左尾状核頭部に脳内出血と、両側側脳室、第3脳室、第4脳室に至る脳室内出血を認め(Fig. 1A)、当科紹介され入院した。入院時、意識水準は傾眠で、軽度右片麻痺を認めた。脳血管撮影を施行しもやもや病と診断された(Fig. 1B, C)。意識水準は徐々に改善し、発症3週後には清明となり右片麻痺も消失した。発症7週後左側、12週後に右側直接血行再建術を施行した。術後神経症状の増悪はなく、問題なく経過した。

術6カ月後に施行した脳血管撮影では、良好な浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術の開存と、両側のもやもや血管の減少(Fig. 1D-E)を認め、バイパス術の効果は良好であった(Fig. 1F-G)。術2年6カ月を経過した現在、神経症状の増悪もなく、良好に経過している。

考 察

出血で発症したもやもや病のその後の経過は、観察期間、母集団に相異はあるものの、再出血の頻度は9-46%と報告されている²⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾。Kobayashiらは42例の出血発症例の自然経過で、再出血は5例(35.7%)でみられ、7.09%/患者/年であったと報告し、再出血後の死亡率は28.6%へ上昇したと述べている¹⁰⁾。Yoshidaらは出血発症のもやもや

病21例の長期観察で6例(28.6%)で再出血が生じ、4例(67%)は再出血により死亡したと報告している¹⁸⁾。今回の検討でも、保存的治療例では、再発作が7例(58%)で生じ、再出血は3例(25%)と保存的治療例の予後が不良であった。したがって、出血で発症したもやもや病における再発作の予防への積極的な対策が必要である。再発作の時期は、再出血が最初の1年以内もしくは5年以後に生じることが多いとされており長期的な経過観察も必要である⁶⁾¹⁰⁾。今回の対象症例でも、再発作に至るまでの期間は3.4年と比較的長期で、本病態の治療の困難さを感じさせる結果となった。

もやもや病に対する脳血行再建術は、一般に直接血行再建術と間接血行再建術がなされている¹⁶⁾。脳虚血発作発症症例にはいずれの手技も有効とされ、小児では脳の可塑性により適切な間接血行再建術でおおむね良好な新生血管が発達し、completed strokeでも術後症状の改善がかなり期待できる。一方、出血発作で発症した症例では、特に成人例では間接血行再建術のみでは十分な側副血行が得られない場合があり直接血行再建術が勧められているが⁷⁾⁸⁾¹⁶⁾、再出血予防効果は明らかとなっていない。

直接血行再建術は、手術効果が最も確実で即効性もある血行再建法であるが、もやもや病ではrecipient arteryが細く、血管壁も脆弱であり、手術手技が困難な場合があり、必ずしも可能ではない⁵⁾。Houkinらは直接血行再建術の開存率が成人例では94%ときわめて良好であると報告しており、熟練した手術手技を持てれば良好な成績が得られる⁵⁾。一方、直接血行再建術は脳血管反応性の低下した状態に、急速に血液を送り込むため頭蓋内出血を生じた

A	
B	C
D	E
F	G

Fig. 1 **A:** Initial CT-scan showing the small intracerebral hemorrhage with ventricular rupture. **B, C:** Preoperative lateral views of left (**B**) and right (**C**) internal carotid angiography showing the moyamoya vessels in each side. **D, E:** Postoperative lateral views of left (**D**) and right (**E**) external carotid angiography showing the good bypass patency in each side. **F, G:** Postoperative lateral views of left (**F**) and right (**G**) internal carotid angiography showing the decrease of moyamoya vessels in each side.

り、順行性の血流と衝突し血流の停滞をきたし、その結果脳梗塞を発生する可能性も指摘されている⁹⁾。今回の対象症例では、直接血行再建術施行例で、手術手技が困難な症例も存在したが吻合血管は全例で開存しており、周術期の管理を厳重に行えば神経症状の増悪もなく問題なく経過し

た。したがって、可能な場合直接血行再建術を積極的に施行する必要があると考えられた。ただし、今回の対象症例では、血行再建術を予定した症例では全例で直接血行再建術を施行しようとしたが、術中適切な recipient artery がみあたらずやむを得ず間接血行再建術となった症例が 11

例中5例(45%)存在した。間接血行再建術は、手技が比較的容易であり、ある程度の効果は期待できる⁵⁾という報告もあるが、今回の対象症例で間接血行再建術施行例の再発作の頻度が60%と高かったことを考慮すると、今後このような症例の予後を改善する工夫が必要と考えられた。

もやもや病の治療に関しては、その病態が出血例でも虚血例でも変わらないとする考え方から、出血例でも積極的に脳血行再建術を行えば病態の改善を期待できるとする報告も増えている¹⁵⁾。出血で発症した症例が再出血をきたす場合、特定の部位の出血ではなく、脆弱な側副血行路のいずれかの部位が破綻し再出血をきたすといわれている¹⁰⁾。したがって、もやもや病の出血の機序が側副血行路として機能している不特定のもやもや血管の破綻によるとすると、もやもや血管への血行力学的な負担軽減により、再発作の可能性を軽減することを目的に脳血行再建術を施行することには、再発作の予防という観点から意義がある¹⁰⁾。今回の検討では、直接血行再建術施行例では、手術後の脳血管撮影でもやもや血管が間接血行再建術施行例に比べ有意に減少し、側副血行路であるもやもや血管に対する負荷が減少しており、直接血行再建術での高い再発作の予防効果を裏づけた。

出血症例に対する脳血行再建術の手術適応はいまだ議論が多い。一般に出血による神経脱落症状が軽度な症例、虚血発作の既往がある症例、脳循環予備能の低下している症例が、脳血行再建術の適応があるとされている^{4) 7) 8) 12) 17)}。著者らは、保存的治療や間接血行再建術施行症例に比較し、直接血行再建術がその後の発作に対して有用であることをすでに報告している⁸⁾。今回の検討でも、出血で発症したもやもや病の保存的治療例で再発作の頻度が高く、血行再建術の必要性が明らかとなった。さらに、直接血行再建術が間接血行再建術より有意に再発作を予防することを明らかとした。しかしながら、今回の検討は、母集団の数が少ないことをはじめさまざまな問題点を含んでおり、現在全国的にすすめられている「出血発症成人もやもや病の治療指針に関する研究」の結果が待たれる。

結 語

頭蓋内出血で発症したもやもや病の保存的治療、間接血行再建術の長期観察での再発作予防効果は、直接血行再建術に比べ不良であった。出血で発症したもやもや病は、再発作の予防のために積極的に直接血行再建術を施行する必要がある。

文 献

- 1) Aoki N: Cerebrovascular bypass surgery for the treatment of moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the

- patients presenting with intracranial hemorrhage. *Surg Neurol* 40: 372-377, 1993
- 2) Fujii K, Ikezaki K, Irikura K, *et al*: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic Moyamoya disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 99 (Suppl 2): S194-S195, 1997
- 3) Horowitz M, Yonas H, Albright L: Evaluation of cerebral blood flow and hemodynamic reserve in symptomatic Moyamoya disease using stable xenon-CT blood flow. *Surg Neurol* 44: 251-62, 1995
- 4) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, *et al*: Surgical therapy for adult moyamoya disease: can surgical revascularization prevent the recurrence of intracranial hemorrhage? *Stroke* 27: 1342-1346, 1996
- 5) 宝金清弘, 黒田 敏, 阿部 弘: 画像所見に基づいたモヤモヤ病に対する複合血行再建術. 脳卒中の外科 28: 115-120, 2000.
- 6) Ikezaki K, Fukui M, Inamura T, *et al*: The current status of the treatment for hemorrhagic type Moyamoya disease based on a 1995 nationwide survey in Japan. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 99 (Suppl 2): S183-S186, 1997
- 7) Kawaguchi S, Sakaki T, Kakizaki T, *et al*: Clinical features of the haemorrhage type moyamoya disease based on 31 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 138: 1200-1210, 1996
- 8) Kawaguchi S, Okuno S, Sakaki T: Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg* 93: 397-401, 2000
- 9) 川口哲郎, 細田弘吉, 柴田裕次, ほか: もやもや病に対する Multiple Burr-hole Operation の有用性と問題点について. 脳卒中の外科 28: 81-90, 2000
- 10) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, *et al*: Long-term natural history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg* 93: 976-980, 2000
- 11) Morimoto M, Iwama T, Hashimoto N, *et al*: Efficacy of direct revascularization in adult moyamoya disease: haemodynamic evaluation by positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien)* 141: 377-384, 1999
- 12) Miyamoto S, Kikuchi H, Karasawa J, *et al*: Pitfalls in the surgical treatment of moyamoya disease. Operative technique for refractory cases. *J Neurosurg* 68: 537-543, 1988
- 13) Nishimoto A, Takeuchi S: Abnormal cerebrovascular network related to the internal carotid arteries. *J Neurosurg* 29: 255-260, 1968
- 14) Suzuki J, Kodama N: Moyamoya disease: a review. *Stroke* 14: 104-109, 1983
- 15) 鈴木善男, 根来 真, 野田 篤, ほか: もやもや病に対する穿頭術を組み合わせた吻合術. 脳卒中の外科 28: 121-125, 2000
- 16) 徳永浩司, 日下 昇, 河田幸波, ほか: もやもや病に対する Ribbon encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis (Ribbon EDAS) 施行例における術前・術後の脳循環動態の検討. 脳卒中の外科 28: 91-97, 2000
- 17) Ueki K, Meyer FB, Mellinger JF: Moyamoya disease: the disorder and surgical treatment. *Mayo Clin Proc* 69: 749-757, 1994
- 18) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, *et al*: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after an episode of intracranial hemorrhage—An extensive follow-up study—. *Stroke* 30: 2272-2276, 1999