小児および成人もやもや病に対する脳血行再建術の長期効果

黒田 敏, 宝金 清博, 石川 達哉
中山 若樹, 難波 理奈, 上山 博康
中川 翼, 岩崎 喜信, 阿部 弘

Overall Outcome after Surgical Revascularization in Childhood and Adult Moyamoya Disease

Satoshi KURODA, M.D., Kiyohiro HOUKIN, M.D., Tatsuya ISHIKAWA, M.D.,
Naoki NAKAYAMA, Rina NANBA, M.D., Hiroyasu KAMIYAMA, M.D., Yoku NAKAGAWA, M.D.,
Yoshinobu IWASAKI, M.D., and Hiroshi ABE, M.D.

Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo,
Japan

Summary: We analyzed overall outcome after surgical revascularization in 149 patients with moyamoya disease. Of 61 childhood patients, 58 (95.1%) have not experienced further ischemic episode during follow-up periods. Postoperative angiograms showed well-developed collaterals via STA-MCA anastomosis and indirect synangiosis. Total IQs were significantly lower in childhood patients who had cerebral infarction at onset. Of 40 adult patients with ischemic-type moyamoya disease, 35 (87.5%) have not experienced further episodes of stroke. However, 3 (7.5%) patients had cerebral infarction in the contralateral side or in the vertebrobasilar territory, and 2 (5.0%) suffered intracranial bleeding during follow-up periods. Of 34 adults who underwent bypass surgery for hemorrhagic-type moyamoya disease, 7 (20.6%) developed rebleeding. Statistical analysis revealed that STA-MCA anastomosis combined with indirect synangiosis may significantly reduce the risk for rebleeding. Clinical strategies should be decided for adult patients with asymptomatic moyamoya disease.

Key words:

- ・ Moyamoya disease
- ・ bypass surgery
- ・ longterm outcome

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 30: 369-374, 2002

はじめに

これまで、われわれは小児および成人もやもや病の病態や手術効果について報告してきた。しかし、もやもや病に対する脳血行再建術の効果について、多数の症例において総合的に評価した報告はあまり多くない^{3) 10) 17) 19)}。そこで、今回、われわれは、これまでの経験をもとに、小児お

よび成人もやもや病に対する脳血行再建術の長期予後に対する効果について検討したので報告する。

対象および方法

対象は、北海道大学医学部附属病院および札幌市内の関連施設にて、1979年から2000年にかけて脳血行再建術を実施した149例である。発症が18歳以下の小児例は61例

北海道大学医学研究科 脳神経外科 (受稿日 2002. 1. 7) [連絡先: 〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学研究科・脳科学専攻・神経病態学講座・脳神経外科分野 黒田 敏] [Mailing address: Satoshi KURODA, M.D., Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15-jo, West 7-chome, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638, Japan]

であり、全例が虚血発症例であった。また、それ以降に発症した成人例は88例であり、虚血発症例が40例、出血発症例が42例、脳ドッグや頭痛を契機に診断された無症候例が6例であった。

われわれが行ってきた脳血管再建術は大きく分けると2つに分類される。1985年までは側頭部から頭頂部における間接的血行再建術を行った。具体的には、脳-筋肉接着術(encephalo-myo-synangiosis; EMS),あるいは脳-筋肉・動脈接着術(encephalo-myo-arterio-synangiosis; EMAS)を行った。その後、1986年以降、開頭をさらに前頭部へ拡大し、まず、浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術(superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis; STA-MCA anastomosis)を実施し、EMASまたは脳-硬膜・動脈・筋肉接着術(encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis; EDAMS)をより広い範囲に実施した。小児の場合は両側手術を基本とし、成人の場合には脳循環動態が不良な場合は両側手術を、一側の病期が軽度あるいは脳循環動態が正常な場合には症候側のみの手術を行った。

脳血管再建術の効果を、術後3-6カ月後に実施した脳血管造影にてSTA-MCA anastomosisのpatencyの有無、間接的血行再建術の形成の有無から判定した。さらに、両者による側副血行路による血流供給範囲を松島らの方法に従って検討した。すなわち、外頸動脈撮影側面像において、中大脳動脈領域の2/3以上を灌流する場合をA、1/3~2/3を灌流する場合をB、1/3以下の灌流にとどまる場合をCと判定した¹⁵⁾。また、術後のもやもや血管の減少についても検討した。

また、経過観察期間における脳虚血発作および頭蓋内出血の有無について検索した。

さらに、小児例では、術後経過観察期間中に心理検査(Wechsler Intelligence Score for Children; WISC-R or -III)を実施し、知能発達に関しても検討した。われわれは、過去、すでに小児例における術式による差異を報告しているので¹³⁾、今回は、小児例を一括して検討した。

結 果

1. 小児もやもや病

脳血管再建術は61例114側に対して行った。EMSあるいはEMASを27側を実施した。また、開頭範囲を前頭部に拡大しSTA-MCA anastomosis+EMASあるいはEDAMSを87側を実施した。術後の平均経過観察期間は8.9年であった。

術後の脳血管造影における側副血行路の形成についてTable 1に示す。STA-MCA anastomosisのpatencyが確実に確認できたのは61.6%、間接的血行再建術による側副血行路の形成が確認できたのは96.1%であった。両者によ

Table 1 Summary of postoperative external carotid angiography in pediatric and adult moyamoya disease (ischemic type)

		Pediatric Group	Adult Group
STA-MCA anastomosis		61.6%	92.3%
Indirect bypass		96.1%	61.5%
Collateral formation	A	69.0%	61.5%
	B	31.0%	15.4%
	C	0.0%	23.1%

Fig. 1 Long-term result of surgical revascularization on transient ischemic attack (TIA) in childhood moyamoya disease.

るMCA領域の側副路形成範囲は、Grade Aが69.0%、Grade Bが31%、Grade Cが0%と、多くの症例で広範囲な側副血行路の形成が確認された。すべての大脳半球において、術後、もやもや血管の減少あるいは消失が確認された。

術後1年以内に58例(95.1%)でTIAは消失した。そのほかの3例(4.9%)ではそれ以降もときどきTIAが認められた(Fig. 1)。その症状は両下肢の脱力が2例、半盲が1例であった。脳梗塞の再発は認めなかった。現在、成人した症例も年々増加しているが、現在のところ、頭蓋内出血をきたした例はない。

術後のtotal IQの値をFig. 2に示す。脳梗塞を有している症例と有していない症例を比較すると、前者の中間値が75、後者の中間値が104と、脳梗塞を診断時に有している症例で有意なtotal IQの低下を認めた(Mann-Whitney's U test; $p=0.007$)。

2. 虚血発症成人もやもや病

脳血管再建術は40例57側を実施した。EMSあるいはEMASを4側に、STA-MCA anastomosis+EMASあるいはEDAMSを53側を実施した。術後の平均経過観察期間

Fig. 2 Postoperative intellectual scores in childhood moyamoya disease with or without cerebral infarction.

Fig. 3 Long-term result of surgical revascularization on cerebral infarction and intracranial bleeding in adult moyamoya disease with ischemic variety.

Table 2 Clinical summary of the patients who underwent indirect and combined bypass surgery for hemorrhagic type moyamoya disease

	Indirect Group (n=13)	Combined Group (n=41)	
Age (yr)	39.4±10.3	44.0±10.3	ns
Suzuki's stage			ns
	1		
	2	1/41 (2.5%)	
	3	8/13 (61.5%)	23/41 (55.0%)
	4	4/13 (30.8%)	13/41 (32.5%)
	5	1/13 (7.7%)	4/41 (10.0%)
	6		
Follow-up period (months)	71.5±72.0	76.4±50.3	ns
Surgical collaterals	A 10.0%	36.7%	
	B 40.0%	53.3%	
	C 50.0%	10.0%	p<0.01
Reduction of moyamoya vessels	20.0%	60.0%	p<0.01
Rebleeding	5 (38.5%)	3 (7.3%)	p<0.01
Annual rate of rebleeding	6.5%/year	1.1%/year	p<0.01

は5.9年であった。

術後の脳血管撮影における側副血行路の形成について Table 1 に示す。STA-MCA anastomosis の patency が確実に確認できたのは 92.3% と、小児例に比べると高率であった。これに対して、間接的血行再建術による側副血行路の形成が確認できたのは 61.5% と、小児例よりも少数であった。両者の形成による MCA 領域の側副路形成範囲は、Grade A が 61.5%、Grade B が 15.4%、Grade C が 23.1% であった。約 60% の大脳半球において、術後、もやもや血管の減少あるいは消失が確認された。

術後、35 例 (87.5%) の症例では、術後経過観察期間中に脳虚血発作や頭蓋内出血を認めなかった。これに対して、

3 例 (7.5%) では脳梗塞をきたした。そのうち、2 例では非手術側のもやもや病の病期進行に伴って生じたものであり、その後、脳血行再建術を施行した。ほかの 1 例では、それまでも有していた後大脳動脈の狭窄が原因となって後頭葉に生じた脳梗塞であった。また、2 例 (5.0%) では術後 9 および 26 カ月後に頭蓋内出血をきたした (Fig. 3)。

3. 出血発症成人もやもや病

脳血行再建術は慢性期に機能予後が良好 (modified Rankin score; 0~2) であった 34 症例に対して行った (34 例 54 側)。EMS あるいは EMAS を 13 側に、STA-MCA anastomosis+EMAS あるいは EDAMS を 41 側に実施し

た。術後の平均経過観察期間は6.2年であった。

経過観察期間中に頭蓋内出血を再発した症例は7例8側(20.6%)であり、再発の時期は脳血行再建術の1-180カ月後(平均8.1年後)であった。間接的脳血行再建術を実施した13側のうち5側(38.5%)に再出血が生じ、そのリスクは6.5%/year/hemisphereであった。これに対して、直接的かつ間接的脳血行再建術を実施した41側のうち3側(7.3%)に再出血が生じ、そのリスクは1.1%/year/hemisphereであった。再発の有無に関して、 χ^2 乗検定およびKaplan-Meier法による解析を加えたところ、間接的脳血行再建術を実施した症例では、直接的かつ間接的脳血行再建術を実施した症例より有意に頭蓋内出血の再発が高率に生じることが判明した($p < 0.01$, Table 2)。

頭蓋内出血の再発に関連する因子を検討する目的で両者の臨床的特長を比較した。その結果、性別や年齢、鈴木 の病期分類、経過観察期間に有意な差は認められず、術後脳血管撮影における側副血行路の形成に有意差が認められた (Table 2)。また、もやもや血管の減少あるいは消失にも、有意差が確認された(χ^2 乗検定; $p < 0.01$)。

4. 無症候性成人もやもや病

頭痛や脳ドックを契機に画像上、もやもや病が発見された例は6例である。SPECTにて脳血流量、acetazolamide反応性を検討した結果、4例では正常、2例では前頭葉の脳循環動態が不良であることが判明した。本疾患の病態や、脳血行再建術の目的や意義について十分な説明を行ったうえで、現在、慎重に経過観察中であるが、平均1.8年間の経過観察期間中に脳虚血発作や頭蓋内出血のエピソードは生じていない。

考 察

今回、われわれの施設における約20年間の経験を長期予後の点から総括した。その結果、明らかになった点について論じたい。

1. 小児もやもや病

脳血行再建術の術式にかかわらず、長期予後はおおむね良好であることが確認された。実際、術後、長期にわたってTIAが残存した例(4.9%)においても、その頻度は術前に比べて明らかに減少した。TIAや脳梗塞の再発という点からみると、脳血行再建術は、これまで報告されている自然経過におけるTIAの消長よりも明らかに急激な改善である²⁾⁷⁾⁸⁾¹⁴⁾²⁴⁾。これまでの比較的多数の症例を検討した報告でも、その傾向は同じである³⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾。すなわち、間接的脳血行再建術であれ、複合的脳血行再建術であれ、その術式に限らず、大部分の症例では、術後、脳虚血発作の減

少や消失が確認されている。すでに報告しているとおり、術式による相違は、前者で周術期の脳梗塞の頻度が高いこと、前者で脳虚血発作が術後やや長く遷延すること、後者で側副血行路の形成範囲が大きく前頭部の脳循環が改善することである⁹⁾¹³⁾。したがって、現在、われわれは、STA-MCA anastomosisにより術後早期に少しでも血流を改善させ、より広範な間接的脳血行再建術により側副血行路のチャンネルをより広く形成するのが最良であると考えている。

術後3-6カ月後に実施した脳血管撮影では、これまでも報告しているとおり⁵⁾、STA-MCA anastomosisが開存しているのは60%あまりであった。しかし、最近の検討では術後2-4週間後に実施したMRAでは、ほぼ全例で開存していることが確認されており²⁰⁾、間接的脳血行再建術を介する側副血行路の完成に伴って、開存率が低下すると考えられる。間接的脳血行再建術はほぼすべての症例で有効に機能している。

一方、診断時に脳梗塞を有していた症例では、心理検査の結果、術後も全IQが低値であることが明らかとなった。Miyamotoらも113例中24例(21%)で知能発達に障害が認められたと報告しており¹⁶⁾¹⁷⁾、今後、TIAや頭痛を繰り返す症例が脳梗塞を生じないうちに、いかに早期に診断し治療するかが重要となってくると考えている。

2. 成人もやもや病

虚血型、出血型を問わず、成人もやもや病では、小児もやもや病と異なり、間接的脳血行再建術を介する側副血行路の形成は約60%の症例で認められたのみである。これは過去の多くの報告と同様である⁴⁾⁵⁾¹⁸⁾。これに対して、STA-MCA anastomosisを実施した症例ではほぼ全例で長期の開存が認められた。現時点で、成人ではなぜ間接的脳血行再建術による側副血行路の形成が小児ほど顕著でないのかは不明である。また、間接的脳血行再建術が形成されるかどうかを、術前に症例ごとに予測する具体的な方法論もないのが現状である。したがって、虚血型の場合には脳循環を改善させ、出血型の場合には十分な側副血行路の形成によりもやもや血管の血行力学的負荷を軽減させることを目的とするならば、STA-MCA anastomosisは、小児の場合よりもさらに重要なものとなると考えている。

①虚血型

これまで虚血発症成人もやもや病の長期成績を検討した報告はあまり多くない⁴⁾¹¹⁾²¹⁾²²⁾。今回の検討では、おおむね良好な結果が得られたが、3例(8.0%)ではもやもや病の進行に伴って脳血行再建術を未実施の領域に脳梗塞が生じた。成人では小児に比べて病期の進行は少ないとされているが、Wanifuchiらも11例の虚血発症例のうち2例

(18.2%)が手術と反対側の脳虚血発作を生じたと報告しており²²⁾、一側のみ手術を実施した場合もMRAやSPECTなどにより慎重に経過観察を行うべきであると反省させられた。また、今回、2例(5.3%)で術後約1-2年後に頭蓋内出血を呈した。Okadaらも15例の虚血発症例のうち、2例(13.3%)が術後に頭蓋内出血を生じたと述べており²¹⁾、発症がたとえ虚血型であっても頭蓋内出血の危険があることを銘記すべきである。

②出血型

最近、出血発症成人もやもや病の治療法や長期予後に関する報告が多い^{1) 4) 6) 11) 12) 21-23)}。これまでの報告を総括すると保存的治療を行った場合には、約20-40%の症例に再出血が生じるとされている。これに対して、脳血行再建術を実施した場合には、約10-30%の症例に再出血が生じると報告されている。全国調査においても、保存治療群と外科治療群の再出血のリスクには大きな差はないとされてきた^{1) 6)}。しかし、これらの報告では、間接的脳血行再建術のみを実施しているものもあれば、STA-MCA anastomosisを実施しているものもあり、一概に結論づけるのは困難である。上述の脳血管撮影の結果を考えあわせると、術式によって再出血の頻度に差異が生じることも十分に考えられる。今回の検討においても、術後の再出血の頻度は諸家の報告と大きくは異ならないが、間接的脳血行再建術(EMSまたはEMAS)では再出血のリスクが、STA-MCA anastomosisに加えて、より広範な間接的脳血行再建術の併用の約6倍であることが判明した。両群間では、脳血行再建術による側副脳血路の形成に明らかな差が認められ、もやもや血管の消退や消失の差と関連していた。最近、Kawaguchiらも同様の結果を報告している¹¹⁾。しかしながら、脳血行再建術の効果を、多数例を対象として客観的に証明することは、症例数が少ない本疾患ではこれまで困難であった。以上の経緯から、厚生労働省の「ウィリス動脈輪閉塞症の病因・病態に関する研究班」では、2001年1月から、脳血行再建術が出血発症成人もやもや病の再出血を予防し予後を改善するかどうかを検討するために、多施設による前向き無作為臨床試験を開始しており、その結果が期待されている(Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial)。本臨床試験の特徴は、STA-MCA anastomosisの実施を必須としている点であり、術式の均一化が図られている。

③無症候型

これまでは症候型のもやもや病がほぼ全例であったが、最近の非侵襲的な画像診断法の発展に伴って、無症候型の例を経験することが少しずつ増加してきた。いずれも成人例であるが、まだ、これらの例における自然経過を検討した報告はなく、明確な手術適応も確立されていない。注意

深い経過観察が必要であると考えている。

結 語

1. もやもや病149例における脳血行再建術後の長期予後を検討した。
2. 小児例では、脳梗塞で発症した例で知能発達に支障をきたすことが多く、今後の課題であると考えられた。
3. 成人では虚血型、出血型にかかわらず、経過観察期間中の頭蓋内出血をいかに減少させるかが、今後の重要な対策となると考えられた。
4. 無症候型成人もやもや病の自然経過や脳血行再建術の適応に関しては、今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Fujii K, Ikezaki K, Irikura K, *et al*: The efficacy of bypass surgery for the patients with hemorrhagic moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99: S194-S195, 1997
- 2) Fukuyama Y, Umezaki R: Clinical and cerebral angiographic evaluations of idiopathic progressive occlusive disease of the circle of Willis ('moyamoya' disease) in children. *Brain Dev* 7: 21-37, 1985
- 3) Han DH, Kwon OK, Byun BJ, *et al*: The Korean Society for Cerebrovascular Disease: A co-operative study: clinical characteristics of 334 Korean patients with moyamoya disease treated at neurosurgical institutes (1976-1994). The Korean Society for Cerebrovascular Disease. *Acta Neurochir (Wien)* 142: 1263-1274, 2000
- 4) Houkin K, Kamiyama H, Abe H, *et al*: Surgical therapy for adult moyamoya disease. Can surgical revascularization prevent the recurrence of intracerebral hemorrhage? *Stroke* 27: 1342-1346, 1996
- 5) Houkin K, Kuroda S, Ishikawa T, *et al*: Neovascularization (angiogenesis) after revascularization in moyamoya disease. Which technique is most useful for moyamoya disease? *Acta Neurochir (Wien)* 142: 269-276, 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. *Clin Neurol Neurosurg* 99: S183-S186, 1997
- 7) Imaizumi T, Hayashi K, Saito K, *et al*: Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease monitored to adulthood. *Pediatr Neurol* 18: 321-325, 1998
- 8) Imaizumi C, Imaizumi T, Osawa M, *et al*: Serial intelligence test scores in pediatric moyamoya disease. *Neuropediatrics* 30: 294-299, 1999
- 9) Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, *et al*: Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease. *Stroke* 28: 1170-1173, 1997
- 10) Karasawa J, Touho H, Ohnishi H, *et al*: Long-term follow-up study after extracranial-intracranial bypass surgery for anterior circulation ischemia in childhood moyamoya disease. *J Neurosurg* 77: 84-89, 1992
- 11) Kawaguchi S, Sasaki T, Kakizaki T, *et al*: Clinical features of the hemorrhage type moyamoya disease based on 31 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 138: 1200-1210, 1996
- 12) 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

- 13) 黒田 敏, 宝金清博, 石川達哉, ほか: 小児もやもや病の術後長期成績—当科における20年間の経験から—。脳卒中の外科 28: 421-426, 2000
- 14) Kurokawa T, Tomita S, Ueda K, *et al*: Prognosis of occlusive disease of the circle of Willis (moyamoya disease) in children. *Pediatr Neurol* 1: 274-277, 1985
- 15) Matsushima T, Inoue T, Suzuki SO, *et al*: Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients—Comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures. *Neurosurgery* 31: 401-405, 1992
- 16) Matsushima Y, Aoyagi M, Nariai T, *et al*: Long-term intelligence outcome of post-encephalo-duro-arterio-synangiosis childhood Moyamoya patients. *Clin Neurol Neurosurg* 99 (Suppl 2): S147-S150, 1997
- 17) Miyamoto S, Akiyama Y, Nagata I, *et al*: Long-term outcome after STA-MCA anastomosis for moyamoya disease. *Neurosurg Focus* 5(5): article 5, 1998
- 18) Mizoi K, Kayama T, Yoshimoto T, *et al*: Indirect revascularization for moyamoya disease: is there a beneficial effect for adult patients? *Surg Neurol* 45: 541-549, 1996
- 19) Nakashima H, Meguro T, Kawada S, *et al*: Long-term results of surgically treated moyamoya disease. *Clin Neurol Neurosurg* 99 (Suppl 2): S156-S161, 1997
- 20) Nakayama N, Houkin K, Kuroda S, *et al*: Can MR angiography assess collateral development after revascularization surgery in pediatric moyamoya disease? *Stroke* (in press)
- 21) Okada Y, Shima T, Nishida M, *et al*: Effectiveness of superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in adult moyamoya disease. Cerebral hemodynamics and clinical course in ischemic and hemorrhagic varieties. *Stroke* 29: 625-663, 1998
- 22) Wanifuchi H, Takeshita M, Izawa M, *et al*: Management of adult moyamoya disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33: 300-305, 1993
- 23) Yoshida Y, Yoshimoto T, Shirane R, *et al*: Clinical course, surgical management, and long-term outcome of moyamoya patients with rebleeding after episode of intracerebral hemorrhage. An extensive follow-up study. *Stroke* 30: 2272-2276, 1999
- 24) 吉井与志彦: Moya-moyaの予後に関する研究(1)—臨床予後について—。脳神経 29: 421-424, 1977