原 著

出血発症もやもや病に対する直接血行再建術の効果 および長期的予後について

中川 一郎, 川口正一郎, 飯田 淳一, 榑 寿右

Direct Bypass of STA-MCA Anastomosis Prevents Future Stroke in Patients with the Hemorrhagic Type of Moyamoya Disease

Ichiro NAKAGAWA, M.D., Shoichiro KAWAGUCHI, M.D., Junichi IIDA, M.D., and
Toshisuke SAKAKI, M.D.

Department of Neurosurgery, Nara Medical University, Kashihara, Japan

Summary: The prevention of future stroke is an important issue in hemorrhagic type moyamoya disease. However, the surgical treatment of moyamoya disease in adult hemorrhagic type is still controversial. We undertook the present study to analyze the effect of direct surgery of STA-MCA anastomosis on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic type of moyamoya disease. We analyzed 30 patients with adult moyamoya disease whose mean age was 44 years old. The follow-up period was from 0.8 to 15.1 years after initial onset of intracerebral hemorrhage.

Direct bypass surgery was performed on 10 patients and recurrence of hemorrhage was observed in 1 patient (10%) 9.3 years after first onset of hemorrhage. Indirect surgery was done on 6 patients, and 3 patients had future strokes (50%). Of the remaining 14 patients treated conservatively, stroke recurred in 8 patients (57%) during follow-up (average 2.71 years). The rate of future strokes and stroke-free time in the patients treated with direct bypass surgery was significantly lower ($P < 0.05$) than that of patients managed conservatively or with indirect bypass surgery.

In conclusion, in case of adult hemorrhagic type of moyamoya disease, direct bypass of STA-MCA anastomosis effectively prevents rebleeding and ischemic events.

Key words:

- ・ STA-MCA anastomosis
- ・ intracranial hemorrhage
- ・ moyamoya disease

Surg Cereb Stroke

(Jpn) 32: 416-420, 2004

はじめに

もやもや病は脳主幹動脈の閉塞性疾患であり、二次的に豊富な副血行路を認める原因不明の疾患である。小児を中心とする虚血発症のもやもや病に対する直接および間接血行再建術の有用性は一般に認められているが¹⁾²⁾, 成人発症例に多いとされる出血発作で発症したもやもや病は虚血症例よりも予後不良であり, これらに対する手術適応, 手

術手技についてはいまだ一定の見解が得られていない¹⁾²⁾⁴⁾⁹⁾。今回われわれは出血発症したもやもや病に対して直接血行再建術(STA-MCA 吻合術)を施行し, 間接血行再建術(EDAS)施行例, 保存的治療施行例と比較し, その長期予後を既報告⁶⁾以後に経験した症例とその後の経過についてさらに検討を加え, 頭蓋内出血で発症したもやもや病の治療方針を示した。

対象および方法

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で発症したもやもや病30例を対象とした。年齢は16-61歳、平均年齢44歳、男性9例、女性21例であった。診断は脳血管撮影にて行い、血管撮影上脳動脈瘤が認められる症例は対象から除外した。頭部CT撮影による頭蓋内出血のタイプは、脳内出血のみを認めたもの12例、脳内出血と脳室内出血の両方を認めたもの8例、脳室内出血のみを認めたもの10例であった。脳内出血に対する初期治療としては血腫除去術を施行したものの5例、脳室ドレナージのみ施行したものの2例、保存的加療を行ったものの23例であった。発症3カ月後の転帰は、Modified Rankin Disability Scale (MDS)にて score 0 (No symptoms at all) : 15例, score 1 (No significant disability despite symptoms) : 7例, score 2 (Slight disability) : 5例, score 3 (Moderate disability) : 3例であった。長期予後の観察期間は0.8から15.1年(平均9.3年)で、脳虚血発作と脳出血発作を合わせた再発作について検討した。再出血発作に関してはCTにて出血を確認した。脳血流検査はSingle photon emission CT (^{123}I -IMP SPECT)にて安静時とacetazolamide負荷を術前後で施行した。手術は直接脳血管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週間後に対側手術を行い、術式は左右同じであった。手術施行例では術前後のもやもや血管の変化を、脳血管撮影もしくはMRAにて術3カ月以上経過した時点で評価した。性差に関しては 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. 治療方針

術前の脳血流検査(^{123}I -IMP SPECT)において安静時血流の低下とacetazolamide負荷に対する反応性の低下が両側大脳半球で認められた。これより脳血管再建術を30例全例に勧めたが、14例(47%)は本人、家族の希望により保存的加療を行い、16例(53%)に対して脳血管再建術を施行した。脳血管再建術は出血発症1カ月以降の状態が安定した時期に施行した。手術手技は原則的に直接脳血管再建術(superficial temporal artery-middle cerebral artery (STA-MCA) anastomosis)としたが、術中所見で適切なrecipient arteryが脳表に存在していなかつ

た症例では間接脳血管再建術(encephaloduroarteriosynangiosis, EDAS)を行った。結果として10例(33%)で直接脳血管再建術、6例(20%)で間接脳血管再建術を施行した。直接脳血管再建術施行群では両側ともSTA-MCA anastomosisが施行された。保存的加療施行群、直接脳血管再建術施行群、間接脳血管再建術施行群の3群間に年齢、性差、脳血管再建術施行時期に有意差はなかった。保存的加療群においても経過観察中に本疾患に対する薬物投与は行わなかった。

2. 観察期間中の再発作

最初の出血以降の経過観察中、再出血または脳虚血発作が12例(40%)で生じ、保存的加療群において8例、直接脳血管再建術施行群で1例、間接脳血管再建術施行群で3例であった。Kaplan-Meier法による再発作が生じた率は、保存的加療群で6.67%/例/年、直接脳血管再建術施行群で1.53%/例/年、間接脳血管再建術施行群で6.82%/例/年であり、直接脳血管再建術施行群が他の治療法に比べて有意($p < 0.05$)に低かった(Fig. 1)。また再発作が生じなかった期間を比較すると、保存的加療群で 2.71 ± 2.39 年、直接脳血管再建術施行群で 9.3 ± 0 年、間接脳血管再建術施行群で 4.82 ± 4.05 年であり、直接脳血管再建術施行群では再発作出現までの期間が有意($p < 0.05$)に長期間で直接脳血管再建術施行例の再発作に対する有用性が示された(Table 1)。

再発作の内容は、再出血6例、脳虚血発作6例であった。再出血は保存的加療群で3例、直接脳血管再建術施行群で1例、間接脳血管再建術施行群で2例であった。再出血は全例初回出血側と同側であった(Table 1)。

3. 術後もやもや血管の変化

もやもや血管に対する脳血管再建術の効果は直接脳血管再建術施行群においてもやもや血管が2/3未満に減少したも

Fig. 1 Kaplan-Meier curves depicting the stroke-free interval after first bleed. The log-rank test was used to estimate differences among the treatments.

Table 1 Incidence and characteristics of future stroke event of 30 hemorrhagic moyamoya disease subjected by treatment

	Conservative	STA-MCA	EDAS
Recurrent stroke rate (%)	8 (57%)	1 (10%)*	3 (50%)
(%/case/year)	6.67	1.53 *	6.82
Stroke free periods	2.71 ± 2.39	9.3 *	4.82 ± 4.05
Stroke type			
Rebleeding	3 (21%)	1 (10%)	2 (33%)
Ischemia	5 (36%)	0	1 (17%)
Reduction of moyamoya vessels after operation			
1/3–2/3	—	7 (70%)*	1 (17%)
> 2/3	—	3 (30%)*	5 (83%)

* There is statistically significant difference ($P < 0.05$) among treatments.
Values are expressed as the means ± standard deviation.

Fig. 2 An initial CT scan demonstrates small intracerebral hemorrhage with ventricular rupture.

のは7例、2/3以上であり変化がなかったものは3例であった。一方、間接血行再建術施行群では2/3未満に減少したものが1例、2/3以上のものが5例あり、直接血行再建術施行群で有意 ($p < 0.05$) にもやもや血管の減少が認められた (Table 1)。

4. 代表症例

50歳男性。突然の頭痛と歩行時のふらつきにて発症。CTにて脳室内出血を伴った右脳内出血を認め (Fig. 2)、脳血管撮影にてもやもや病と診断された (Fig. 3A, B)。入院時意識清明、明らかな麻痺は認めなかった。脳血流検査 (^{123}I -IMP SPECT) では両側前大脳動脈、中大脳動脈領域の血流低下が認められ、予備能も不良であった。発症2カ月後に右直接血行再建術を、さらに1カ月半後に左直接血

行再建術を施行した。術後神経症状の増悪を認めず、経過良好であった。術後脳血管撮影において良好な直接血行再建術部の開存ともやもや血管の縮小を認め (Fig. 3C, D)、SPECTにおいても両側で脳血流の改善を認め、3年6カ月を経過した現在も神経症状の増悪なく経過良好である。

考 察

もやもや病には異なる2つの発症様式があり、小児のもやもや病は虚血発作にて発症することが多いのに対して成人もやもや病は出血で発症することが多い^{12) 13)}。虚血発作に対する血行再建術はその有効性が示されており、特に小児においてきわめて有効とされている³⁾。一方出血発症例に対しては近年、その治療法や長期予後について多くの報告がなされているが、良好な結果を示すものばかりではなくいまだ一定の見解が得られていないのが現状である^{1) 2) 4) 5)}。

出血発症もやもや病の再出血率は厚生省の報告によると全体で16.7%としている¹²⁾。今回のわれわれの検討では再発作は12例 (40%) に認められ、そのうち再出血に関しては6例 (20%) に認められ、諸家の報告と差はないと考えられる。保存的加療群においては8例 (57%) が再発作をきたし、再出血は3例 (21%) と保存的加療群での転帰が不良であった。Moriokaらは保存的加療による再出血率は22例 (61%) とし、再出血後の転帰は有意に不良であり、46–55歳において再出血率が高いとしている¹¹⁾。よって出血発症もやもや病の再発作予防に対してなんらかの積極的な対応が必要であると考えられる。

もやもや病における出血は脳基底核、脳室周囲深部白質のもやもや血管が原因であろうと考えられており、その機序としては慢性的脳血流不足により髄質深部である側脳室上外側壁周辺部に小梗塞巣を形成し、その小梗塞巣からの梗塞性出血を生じる、または脳基底核や脳室上衣下を

Fig. 3 Preoperative lateral views of left (A) and right (B) internal carotid angiography showing the moyamoya vessels in each side. Postoperative lateral views of left (C) and right (D) internal carotid angiography depicting the reduction of moyamoya vessels in each side.

A	B
C	D

走行するもやもや血管にできた微小動脈瘤の破裂により基底核出血や脳室内出血をもたらすと考えられている⁷⁾。

近年 Morioka らは成人もやもや病患者において基底核部周辺のもやもや血管を feeding する前脈絡叢動脈の拡張や異常な分枝が出血発症に有意に相関し、これらの存在から出血を予測することができると報告している¹⁰⁾。したがって再出血を予防するにはこれらもやもや血管への血行力学的負荷を軽減し、さらにはもやもや血管の減少・消退をもたらすような治療を選択する必要があると考えられる。今回のわれわれの結果では、保存的加療群における再出血が8例(57%)であるのに対し直接血行再建術後の再出血は1例(10%)であり、また発症から再出血までの期間は直接血行再建術群で9.3年と保存的加療群(2.71 ± 2.39 年)に比べ有意に良好であり、やはり出血発症もやもや病において直接血行再建術が再出血を予防しうることが示された。

血行再建術によってもやもや血管が減少することは知られているが、特に小児例では血行再建術によってほとんど

の症例でもやもや血管の減少がみられ、血行再建術後の出血発作がほとんどみられないことを考慮するともやもや血管の減少は成人出血発症もやもや病においても再出血率を低下させる可能性が強く示唆されることが考えられる。一般に血行再建術には直接血行再建術と間接血行再建術があるが、成人例において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ことがあり、直接血行再建術が勧められている。黒田らの検討によると、間接的血行再建術施行群では再出血のリスクが直接血行再建術と間接的血行再建術の併用群に比し約6倍であり両群間では脳による側副血行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⁸⁾。今回のわれわれの検討においても直接血行再建術施行群に対する再発作のリスクは間接血行再建術施行群においては5倍、保存的加療群においては約6倍であった。また血行再建術後のもやもや血管の減少は直接血行再建術群では7例(70%)に認められたのに対し、間接血行再建術群では1例(17%)と有意な差が認められた。したがって出血発症もやもや病患者において直接血

行再建術が間接血行再建術より有意に再発作を予防し、血行再建術後のもやもや血管の変化が再出血の予防に関与していることが示唆された。しかし前回の検討⁶⁾と同様間接血行再建術の成績が悪く、これには術中所見で適切な recipient artery が脳表に存在していなかった症例では間接血行再建術(EDAS)を行うという症例選択の方法にバイアスがかかっていることは否めない。つまり間接血行再建術群の症例は直接血行再建術群よりも病期が進行しており、そのために術後のもやもや血管の減少もあまり認められないという可能性も考えられる。よって今回の検討で一概に間接血行再建術が出血発症もやもや病の治療に無効であると結論することはできないが、このような症例の治療に際してはさらなる検討と工夫が必要であると考えられる。

今回のわれわれの検討では出血発症のもやもや病患者において直接血行再建術は脳出血または脳虚血などの再発作に対して予防効果があることが示されたが、直接脳血行再建術の効果を近年重要視されているエビデンスに基づいたデータとして客観的に示すことは、症例が少ない本疾患においてはこれまで困難であり、全国規模での randomized controlled trial (RCT) が不可欠である。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転帰を改善しう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(Japan Adult Moyamoya (JAM) Trial)を開始しており、その結果が期待される。

結 論

出血発症のもやもや病患者において直接血行再建術は脳出血または脳虚血などの再発作に対して予防効果があることが示された。

文 献

1) Aoki N: Cerebrovascular bypass surgery for the treat-

ment of moyamoya disease: unsatisfactory outcome in the patients presenting with intracranial hemorrhage. *Surg Neurol* 40: 372-377, 1993

- 2) 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
- 3) Karasawa J, Houho 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, 1982
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 川口正一郎, 榎 寿右, 浦西龍之介, ほか: 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—. *脳卒中の外科* 30: 120-124, 2002
- 7) Kobayashi E, Saeki N, Oishi H, *et al*: Long-term history of hemorrhagic moyamoya disease in 42 patients. *J Neurosurg* 93: 976-980, 2000
- 8) 黒田 敏, 宝金清博, 石川達哉, ほか: 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. *脳卒中の外科* 30: 369-374, 2002
- 9) 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
- 10) Morioka M, Hamada J, Kawano T, *et al*: Angiographic dilatation and branch extension of the anterior choroidal and posterior communicating arteries are predictors of hemorrhage in adult moyamoya patients. *Stroke* 34: 90-95, 2003
- 11) Morioka M, Hamada J, Tokuda T, *et al*: High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease: long-term follow-up study. *Neurosurg* 52: 1049-1055, 2003
- 12) Suzuki J, Takaku A: Cerebral vascular "moyamoya" disease. A disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 20: 288-299, 1969
- 13) 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 intracerebral hemorrhage. An extensive follow-up study. *Stroke* 30: 2272-2276, 1999