もやもや病に対する直接バイパス術の長期効果と統合画像を利用した治療戦略およびMRI上のMicrobleedsの意義

菊田健一郎, 橋本 信夫*

Long-term Results of Direct Bypass and Application of Co-registered Imaging to the Treatment of Moyamoya Disease

Ken-ichiro KIKUTA, M.D. and Nobuo HASHIMOTO, M.D.

Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Summary: A retrospective analysis of 70 patients with moyamoya disease (MMD), 56 of whom received direct bypass, suggested direct bypass did not significantly reduce the occurrence of cerebral hemorrhage but did reduce ischemic stroke. A prospective analysis of 50 patients with 3-tesla magnetic resonance (MR) imaging indicated that the presence of multiple microbleeds is an independent risk factor of subsequent cerebral hemorrhage in MMD. An analysis with co-registered imaging between MR images and cerebral blood flow (CBF) images suggested an inverted correlation between the decrease of regional CBF before surgery and the postoperative increase of CBF. Co-registered imaging also preoperatively identified a recipient artery at the site with decreased CBF in direct bypass surgery. Results of 15 cases with this “target bypass” method appeared to be feasible.

Key words:

- moyamoya disease
- direct bypass
- long-term result
- co-registration

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 36: 339-344, 2008

はじめに

もやもや病に対する血行再建術は主に脳虚血型に対して施行され、臨床症状、神経放射線学的改善をもたらすとされる²⁾。血行再建術には浅側頭動脈-中大脳動脈(STA-MCA)吻合術をはじめとする直接バイパス術と、encephalo-duro-arterio-synangiosis (EDAS)をはじめとする間接バイパス術に大別されるが²⁾、われわれの施設では過去20年以上直接バイパス術に間接バイパス術であるencephalomyo-synangiosis (EMS)を併用する術式を行ってきた。近年は超高磁場MRI(3テスラMRI)により脳血管や微小出

血巣(microbleeds: MBs)を詳細に把握できるようになり¹⁾⁵⁾、ナビゲーション機器の開発と相まって画像情報をリアルタイムに術中判断に生かすことが可能となった¹⁾。またCT、MRIおよびSPECT画像をvoxel単位で重ね合わせるimage coregistrationの技術により、異なるモダリティーから得られた画像情報を統合して参照することも可能となった⁸⁾。本稿ではもやもや病に対する直接バイパス術の効果をretrospectiveに検証し、脳出血におけるmicrobleedsの意義、および統合画像を用いた治療戦略につき考察した。

Fig. 1 A: Occurrence of stroke in non-bypass period was significantly lower than that in bypass period.
B: There was no significant difference in the occurrence of cerebral hemorrhage between bypass period and non-bypass period.

A|B

Fig. 2 A: Risk of subsequent hemorrhage was significantly lower in the Multi-MB group than the Non-MB group and Single-MB group.
B: There was no significant difference in the occurrence of ischemic stroke among Non-MB, Single-MB, and Multi-MB group.

A|B

対象と方法

2006年10月の時点で京都大学病院脳神経外科に通院、入院中のもやもや病確診例70名を対象とした。男女比は16:54、年齢は7歳から68歳(平均37±18歳)、初発形式はTIA 37名、脳梗塞10名、脳出血14名、てんかん・不随意運動5名、無症状ないし頭痛発症は4名であった。手術適応はなんらかの症状があり脳血流検査で脳虚血が示されたもの、ないしは出血発症患者でJAM trial⁷⁾外科群に割り振られたものとし、70名中56名、105側にSTA-MCA単独ないしはSTA-MCA+EMSが施行された。

1. 直接バイパス術の長期効果の検討

バイパス非施行患者の発症日から最終外来受診日およびバイパス患者の発症日から両側バイパス術完了時までの期間を自然歴(非バイパス期間)と仮定し、バイパス施行患者において両側バイパス術終了後から最終外来受診日までの期間との間をバイパスの効果を認める期間(バイパス期間)と仮定した。これらの中で脳梗塞、脳出血のイベント発生率についてKaplan-Meier解析による後ろ向き検討を行った。

2. 超高磁場 MRI を用いたもやもや病微小出血前向き研究²⁾⁶⁾

2003年10月以降行っている本研究を中間解析した。70名中63名が参加しそのうち2回以上のMR撮像を行った50名を研究対象とした。男女比は13:37, 年齢は9歳から68歳(平均 41 ± 16 歳), 3テスラMRIによるT2*強調画像を用いて初回検査後6-12カ月に追跡した。追跡期間は2-31カ月(中央値15カ月)であった。微小出血の判定については以前報告した論文を参照されたい⁵⁾。

3. 吻合部位近傍における術後脳血流の改善と術前脳血流および脳循環予備能の関心の検討

直接バイパスの開存が術後MR angiography (MRA)で明らかにわかる5症例を用いて術前術後のSPECT画像と術後MRA画像との統合により吻合部位近傍における術後脳血流の改善と術前脳血流および脳循環予備能(CVR: cerebrovascular reserve)の関心領域を設け, rest (Fig. 4A)およびダイアモックス負荷時血流 (Fig. 4B)を小脳血流量で除したものを半定量値として用いた。

4. Target bypass 法の開発と施行⁶⁾

統合画像とナビゲーターを用いて血流低下部位に選択的血行再建を行うtarget bypass法を開発し報告した⁶⁾。最近の15症例において試行し効果を検証した。

結 果

1. 直接バイパス術の長期効果に関する後ろ向き解析

70名の後ろ向き解析において非バイパス期間, バイパス期間の両者を合わせた追跡期間は3-331カ月(中央値69カ月)であった。非バイパス期間において脳梗塞は12回, 脳出血は2回認められ, バイパス期間において脳梗塞は2回, 脳出血は6回認められた。これら2群における脳卒中イベント発生率についてKaplan-Meier解析を行ったところ, 脳梗塞はバイパス期間よりも非バイパス期間に有意に高率に発生していた($p=0.0010$) (Fig. 1A)。脳出血発生率についてはバイパス期間の方が低頻度である傾向があるものの, 非バイパス期間との間に有意差は認められなかった (Fig. 1B)。

2. 超高磁場 MRI を用いた微小出血前向き研究

対象となった50名において初回3テスラ検査で微小出血は23名に認められた。微小出血は合計66個, 1人当たり1-18個(平均2個)認められ, 66個のうち47個(71%)は脳室周囲白質に存在していた。微小出血は11名に1個の

Fig. 3 A 50-year-old male with ischemic moyamoya disease. Bilateral internal carotid angiogram showing typical findings as moyamoya disease (A), T2*-weighted imaging on 3-tesla MR study demonstrating multiple MBs before surgery (B), enlargement of MBs 1 month after bilateral STA-MCA bypass (C), fatal intracranial hemorrhage 4 months after bypass (D).

(single-MB群), 12名に2個以上の微小出血が認められた (multi-MB群)。追跡期間中4名が脳出血を生じた (3名はmulti-MB群, 1名はnon-MB群)。代表例として2003年脳梗塞を発症し多発微小出血が術前指摘された50歳男性を提示する。本症例は両側直接バイパス術を行った1カ月後に微小出血が拡大し, その3カ月後致死性脳内出血を生じた (Fig. 3)。50名を初回検査で微小出血を認めなかった27名 (non-MB群) と11名のsingle-MB群, 12名のmulti-MB群に分けて, 群間の年齢, 性別, 発症形式, 抗血小板剤服用歴, 収縮期および拡張期血圧, バイパス手術の有無, 追跡期間についてカイ二乗検定などによる群間解析を行ったところ, multi-MB群において有意に年齢が高い点 ($p=0.017$) 以外に群間パラメーターの差は認めなかった。3群における脳出血, 脳梗塞の発生リスクについてKaplan-Meier解析を行ったところ, multi-MB群ではsingle-MB, non-MB群に比して有意に脳出血発生リスクが高かった ($p=0.038$) (Fig. 2A)。脳梗塞発生リスクに群間差はなかった (Fig. 2B)。さらにcox proportional hazard modelにより年齢を補正した多変量解析を行ったところ, 多発性微小出血は独立した脳出血危険因子であること ($p=0.0497$, HR 2.89) が算出された⁴⁾。

Fig. 4 Co-registered image between images on MRA and on CBF imaging (SPECT) (A), co-registered image between images on MRA and CVR imaging calculated by BEAT (B), inverted correlation between the postoperative increase of CBF and preoperative value of CBF around the anastomotic site ($R = -0.76$) (C), no correlation between the postoperative increase of CBF and CVR (D).

A/C
B/D

3. 吻合部位近傍の術後脳血流増加と術前脳血流および脳循環予備能の関係

相関分析によりバイパス吻合部周囲の術後血流増加は、吻合前の血流が低いほど有意に高くなった ($R = -0.76$) (Fig. 4C). 術後脳血流増加とダイアモックス反応性との間には有意な相関が得られなかった (Fig. 4D).

4. Target bypass 法⁶⁾

3テスラ MRI による MPRAGE 画像 (206 スライス), MRA 画像 (192 スライス) および, SPECT ないし PET で得られた脳血流画像のデジタルデータを SPM-2 ソフトウェアにより 3 次元的に統合した. 統合画像においては関心領域の脳虚血巣や脳血管, 脳血流を一元的に参照することが可能なため, 脳虚血巣がない脳血流低下部位で STA と同程度の脳表血管の存在する部位を特定することが可能であった⁸⁾. ニューロナビゲーター (Stealth Station) を用いて実際のレシピエントの位置を皮膚切開前に同定することや, 多数のレシピエント候補の中から脳血流低下部位を環流するものを選択することが可能であった (Fig. 5A-C).

間接バイパスを併用しない高齢者の場合に小さな皮膚切開を用いて 25 セント硬貨大の小開頭によりバイパスを行うことも可能であった (Fig. 5D-H). 15 症例の直接バイパス術において本法を適用したところ, 全例で予定血管に吻合可能であり, 1 例を除きバイパスは良好に function した (Table 1).

考 察

直接バイパス術の長期効果に関する後ろ向き解析においてバイパス術の脳梗塞抑制効果が示唆された. 本研究においてはバイパス期間, 非バイパス期間の群間パラメータの差異が検討されておらず, 結果の解釈には限界がある. しかし, すでに Karasawa らによりわれわれと同一術式における長期脳梗塞抑制効果が報告されており³⁾, 本結果はこれを追試するものと考えられる. また脳出血予防効果は傾向がうかがえるものの有意差は示されなかった. 直接バイパス術が出血型もやもや病の再出血を予防しうるかどうについては, 現在進行中の randomized trial (JAM trial)⁷⁾の結果を待たなければならない.

Fig. 5 There were 4 candidates (a-d) for recipient of direct bypass on the brain surface (A), neuronavigator indicating CBF around "d" was most decreased (B, a-d), the STA was anastomosed with the artery "d" (C), brain surface imaging after co-registration showing site of a targeted recipient artery (D), neuronavigator demonstrating actual site of recipient artery (E) and CBF around the target (F), success bypass was performed through a quarter-dollar sized craniotomy (G, H).

Table 1 Summary of the 15 cases with moyamoya disease received target bypass (MMD: moyamoya disease)

Case	Age	Gender	Disease	Side	Procedure	Size of craniotomy	Bypass function
1	29	M	MMD	L	STA-MCA	small	extensive
2	67	F	MMD	R	STA-MCA+EMS	large	extensive
3	29	M	MMD	R	STA-MCA	small	extensive
4	57	F	Moyamoya-like disease	R	STA-MCA	small	extensive
5	57	F	Moyamoya-like disease	L	STA-MCA	small	extensive
6	24	F	MMD	R	STA-MCA	large	extensive
7	10	M	MMD	R	STA-MCA+EMS	large	extensive
8	63	F	MMD	L	STA-MCA	key hole	extensive
9	8	F	MMD	L	STA-MCA+EMS	large	extensive
10	10	F	MMD	R	STA-MCA+EMS	large	extensive
11	38	F	MMD	L	STA-MCA+EMS	large	extensive
12	10	M	MMD	L	STA-MCA+EMS	large	extensive
13	10	F	MMD	L	STA-MCA+EMS	large	extensive
14	25	F	MMD	R	STA-MCA+EMS	large	extensive
15	49	F	MMD	R	STA-MCA+EMS	small	limited

微小出血に関する前向き研究においては、多発性微小出血がその後の出血の危険因子であることが示され、実際に微小出血が拡大して出血に至った症例を経験した。これまでも前向き研究において急性期脳梗塞患者の長期追跡中、微小出血陽性患者に脳出血が高頻度に生じるとの報告

がある。またラクナ梗塞および一次性脳内出血患者ら、いわゆる small vessel disease (SVD) 患者の追跡において5個以上の微小出血および脳出血の既往がSVD再発に相关した報告もある⁴⁾。本研究は、多発微小出血の存在がもやもや病患者においても脳出血発症の危険因子になることを

示唆した。これまで報告されてきた basal moya の発達や、脈絡叢動脈分枝の拡張、前脈絡叢動脈や後交通動脈の拡張および分枝の発達、46 歳から 50 歳までの年齢、女性に加え新たな脳出血危険因子とみなさなければならないと考える。他方、微小出血は脳梗塞発生と有意な相関を認めなかった。これはもやもや病の脳出血が SVD と同様 microangiopathy に基づいて生じるが、脳梗塞については SVD とは異なり血行力学的機序により生じるといった病態の違いを反映している可能性がある。また本研究の 50 症例中 23 名が初回検査時にすでに両側の血行再建を終了しており、期間内脳梗塞が生じにくい状態にあった可能性がある⁴⁾。

統合画像を用いた治療戦略については、脳血流低下部位に吻合すると術後脳血流改善率が高いことが示唆された。しかし少数例の検討であり、今後多数例での詳細な検討が必要であろう。われわれは脳血流低下部位に対する選択的 direct bypass 術を可能とする target bypass 法についてはこれにより key hole bypass も可能となった⁶⁾。しかし、もやもや病の大半の症例においては間接バイパスの効果が高いため、全例に key hole bypass を行うのは誤りと思われる。key hole bypass は間接を併用しない高齢者において利点があると考えられる。またもやもや病の直接バイパス術においては吻合操作自体も難しいが、それ以上に適切なレシピエントが常に容易に発見できるとは限らないことが難点である。もやもや病における本法の最大の利点は脳表を実際に観察する前に吻合血管が同定できることにある。レシピエントの選定についてわれわれは脳血流低下部位に決定し、バイパスの function もおおむね良好であった。しかしこの選択法がベストであるかどうかは議論の余地がある。レシピエントの選定法について今後さらに研究する必要があると考えられる。

結 語

統合画像はもやもや病の病態解析、手術計画および効果の科学的検証に今後寄与する可能性がある。

文 献

- 1) Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, *et al*: 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
- 2) Kaminogo M, Nagata I: Surgical treatment for moyamoya disease. Review. *No to Shinkei* 56: 143-152, 2004
- 3) Karasawa J, Toho 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
- 4) Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, *et al*: The presence of multiple microbleeds as a predictor of subsequent cerebral hemorrhage in patients with moyamoya disease. *Neurosurgery* 2007, in press
- 5) Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, *et al*: Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. *J Neurosurg* 102: 470-475, 2005
- 6) Kikuta KI, Takagi Y, Fushimi Y, *et al*: "Target Bypass": A Method for Preoperative Targeting of a Recipient Artery in Superficial Temporal Artery-to-Middle Cerebral Artery Anastomoses. *Neurosurgery* 59 (4 Suppl 2): ONS320-ONS327, 2006
- 7) Miyamoto S; Japan Adult Moyamoya Trial Group: Study design for a prospective randomized trial of extracranial-intracranial bypass surgery for adults with moyamoya disease and hemorrhagic onset-the Japan Adult Moyamoya Trial Group. *Neurol Med Chir* 44: 218-219, 2004
- 8) Okada T, Mikuni N, Miki Y, *et al*: Corticospinal tract localization: integration of diffusion-tensor tractography at 3-T MR imaging with intraoperative white matter stimulation mapping-preliminary results. *Radiology* 240: 849-857, 2006