小児虚血型もやもや病の長期転帰および発症様式に 関与する因子の解析

森岡 基浩¹, 濱田潤一郎², 甲斐 豊¹, 矢野 茂敏¹
河野 隆幸¹, 大森 雄樹¹, 倉津 純一¹

Contributing Factors to Long-term Outcome and Type of Onset in Young Aged Moyamoya Disease Patients with Ischemic Onset

Motohiro MORIOKA, M.D.,¹ Jun-ichiro HAMADA, M.D.,² Yutaka KAI, M.D.,¹
Shigetoshi YANO, M.D.,¹ Takayuki KAWANO, M.D.,¹ Yuki OMORI, M.D.,¹ and
Jun-ichi KURATSU, M.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, and

²Department of Neurosurgery, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa, Japan

Summary: To clarify the important factors contributing to outcome of moyamoya disease patients showing ischemia onset, we analyzed the long-term outcomes of 59 (24 males, 35 females) young moyamoya patients. The mean follow-up period and mean age was 11.1 ± 7.8 years and 7.0 ± 3.9 years old, respectively. Forty-three cases received bypass operations and 4 cases refused. The distribution of Glasgow Outcome Scale of all cases at onset and at follow-up showed no statistical difference. Eight cases (2 females, 6 males) showed neurological deterioration during the follow-up period, and the causes of worsened outcomes were 4 infarctions, 1 hemorrhage and 3 other complications. No cerebral hemisphere that received bypass surgery suffered infarction. Thus, it is concluded that the most important factor contributing to poor neurological outcome is infarction and that bypass surgery (direct or indirect bypass) can effectively prevent infarction over long terms.

To clarify the important angiographic findings contributing to infarction occurrence, we analyzed the relationship between angiographical findings and cerebral infarction. In 143 bilateral hemispheres, we identified the presence of infarction ($n=57$) and transient ischemic attack (TIA, $n=43$). Forty-three hemispheres were asymptomatic. We analyzed the relationship between the occurrence of infarction and the status of stenosis/occlusion in the internal carotid artery (ICA) and PCA in each hemisphere of moyamoya disease patients. The incidence of PCA stenotic/occlusive lesions was significantly higher in infarcted (78.9%) than non-infarcted hemispheres (TIA: 14.0%; asymptomatic: 9.4%; $p < 0.01$). No other factors exhibited a statistical correlation.

Our data suggest that stenotic/occlusive PCA lesions were the most important independent factor contributing to the occurrence of cerebral infarction and that inhibition of the progression of PCA stenosis/occlusion may help to avoid broad cerebral infarction in moyamoya disease patients.

Key words:

- moyamoya disease
- cerebral infarction
- posterior cerebral artery
- long-term outcome

Surg Cereb Stroke

(Jpn) 37: 338-344, 2009

¹熊本大学医学部 脳神経外科, ²金沢大学医学部 脳神経外科 (受稿日 2008. 8. 25) (脱稿日 2008. 11. 13) [連絡先: 〒860-8556 熊本市本
庄 1-1-1 熊本大学医学部 脳神経外科 森岡基浩] [Address correspondence: Motohiro MORIOKA, M.D., Department of Neurosurgery,
Kumamoto University School of Medicine, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-8556, Japan]

Fig. 1 Long-term outcome of young aged moyamoya disease patients and the causes of worsen outcome during follow-up period.

はじめに

小児もやもや病はTIAまたは脳梗塞といったいわゆる脳虚血症で発症するものがその大半を占める⁶⁾¹³⁻¹⁵⁾。これらの虚血症もやもや病に対しては直接、間接バイパス術の有効性はほぼ確立されており¹⁻⁴⁾⁷⁾、早期のバイパス手術によりその予後は明らかに向上している。しかしながら依然として機能障害を残す症例が存在している。さらなる転帰の改善をはかるために、これらの永続的機能障害の原因と虚血発症の若年者もやもや病の長期的転帰を調査し、転帰不良因子の検討を行った。

方法と対象

熊本もやもや病データベース⁹⁾¹⁰⁾に登録されている173例のうち20歳以下の症例が86例あり、これらを今回の対象とした。今回の研究の対象はそれぞれの研究内容によって3種類のサブグループに分けて解析を行った。

1) 長期転帰調査：全86例のうち、入院時神経症状および長期転帰の追跡調査が可能であった59例(男性24例)についてGlasgow Outcome Scaleなど詳細に検討を行った。

2) 初発時神経症状の検討：初発時の症状が脳梗塞かTIAかその経過などが詳細に記録されており、さらに初回来院時のCT/MRI所見が記録されている84症例を対象として検討した。

3) 脳梗塞発症に関わる脳血管撮影上の特徴の検討：初発時の脳血管撮影などの詳細な情報が保存されている72例のうち、脳出血のみられた半球を除く143大脳半球を対象とした。それぞれの症例の大脳半球を、無症候、脳梗塞あり、TIAのみの3種類に分類し、その各半球のアンギオ所見から内頸動脈(ICA)の狭窄/閉塞の状況、もやもや血管の発達状況、後大脳動脈(PCA)の狭窄/閉塞の有無を検討した。

なお今回は20年以上前の症例も含まれておりバイパス手術の適応については若干の変遷がみられていたが、基本的に脳血流検査が施行できていなくても、1) TIAの症状がみられるもの、2) 脳梗塞を発症しているもの、は全例バイパス手術の適応と判断されており、無症候性の症例にバイパス手術を行った例はなかった。また間接バイパス術は全例EDASが行われていた。

Fig. 2 Clinical course of young aged moyamoya disease patients until first visit to department of neurosurgery. About 20% of patients' first attack was infarction and 40% of patients suffered infarction following several TIA attacks.

結 果

1. 長期転帰調査

59例(男性24例)の初回入院時の状態と長期的な転帰をそれぞれ Glasgow Outcome Scale にて調査した。初発時の平均年齢は7.0+3.9歳であり、平均追跡期間は11.1+7.8年であった。そのうちバイパス手術は43例に施行され(直接法17半球、間接法17半球、間接/直接の両者15半球)、4例がバイパス手術を拒否した。Fig. 1に示すように初回入院時と調査時との Glasgow Outcome Scale を比較するとその転帰には統計学的に差を認めなかった。

経過中に神経学的症状が悪化した例が8例みられたため、その原因について調査した(Fig. 1)。経過中に脳梗塞を発症したのは4例であり、そのうち3例が手術を拒否していたり、手術予定で待機中などバイパス手術の行われていない症例であった。さらにもう1例は片側のバイパス手術後に反対側の半球に発症したものであった。脳梗塞以外では間接法バイパス手術後10年後に反対側(バイパス手術未施行側)に脳出血を起こした例が1例あったが、残る3例は15年以上経過し他の疾患により悪化していた。以上の結果からは若年者の虚血発症のもやもや病患者はバイパス手術を行った半球に脳梗塞を起こした例はなく、間接/直接法のいかににかかわらずバイパス手術を行えば転帰は良好であると判断された。

次に虚血発症のもやもや病患者において初回入院時から神経症状が存在する例の原因について検討したところ、16例にMD, SDが認められ、その原因は7例が精神発達遅滞などの高次機能障害であり、残る9例は運動麻痺によるものであった。さらにその原因はすべて受診前に発症していた脳梗塞によるものであった。そこで脳梗塞の発症状況に

ついて正確な記録がされている84例の虚血発症のもやもや病患者について発症から脳神経外科受診までの臨床経過について調査を行った(Fig. 2)。初発時にすでに脳梗塞が発症していたのは16例(19.0%)であり、初回はTIA発作と考えられたが発作を繰り返しているうちに症状が改善せず脳外科を受診した時点で脳梗塞を発症していたものが35例(41.7%)であった。初発時に脳梗塞を発症する例が20%近く存在し、TIAで発症してもその半数近くが脳梗塞を発症していたことは、もやもや病が知られていなかった時代も含まれているとはいえ、看過できない高い発症率と考えられる。

2. 脳梗塞発症に関わる因子の解析

以上のデータから、脳梗塞発症前にバイパス手術を行うことで比較的良好な転帰が予想される虚血型もやもや病の問題点としては、TIAで発症した症例が脳梗塞を発症するかどうかその予測因子が明確になれば、治療を急ぐべきかの判断が可能となり全体の予後を改善することができると考えられる。

この問題について、脳梗塞を発症する前後の脳血管撮影から興味深い所見が得られた2症例の所見を提示する。

〈症例1〉8歳の女兒。もやもや病の診断で左大脳半球に対しSTA-MCA anastomosisを受けた。当初は右半球の症状はなかったため外来で経過観察中であったが、術後5カ月目に突然左半身の麻痺が出現し改善しないため緊急入院となった。入院翌日のCT-scanにて右半球に広範な脳梗塞が出現した。脳梗塞前後の脳血管撮影を比較すると本例はPCAがP-COMから描出されるタイプであったが、このP-COMからPCAの狭窄が顕著に進行していた(Fig. 3)。

〈症例2〉4歳の女兒。TIAにて受診し右前頭葉に小梗塞が認められ精査後、もやもや病と診断された。脳血流の低下も認められバイパス手術を勧めるも両親が拒否し外来で経過観察中であった。2カ月後左半身麻痺が出現し改善しないため緊急入院となった。翌日のCT-scanにて右大脳半球に脳梗塞が広がっていた。本例も脳梗塞発症前後で脳血管撮影の比較を行うとP-COM PCAの狭窄が著明になっていた(Fig. 4)。

以上の例からわれわれは脳梗塞の発症にはPCAの灌流障害の進行が最も重要な因子であるという仮説を立てた。そのため、熊本もやもや病データバンクに登録されている虚血発症もやもや病のうち詳細な脳血管撮影が保存されていた72例につき、それぞれの大脳半球を1:無症候、2:TIA、3:脳梗塞の3つのタイプに分類しそれぞれ検討した。

まず通常予想されるICAの閉塞・狭窄による違い、もやもや血管の発達状況について検討を行った。脳梗塞半球でICAの閉塞率が最も高かったが、無症候性半球でも約

Fig. 3 Case 1: CT scans and angiographs of an 8 year-old girl with moyamoya disease. The first CT scan showed infarction in the left temporo-parietal region and angiography of the right ICA confirmed the diagnosis of moyamoya disease (left column CT scan). A CT-scan obtained 5 months later at the onset of left hemiparesis disclosed broad infarction in the right temporo-parieto-occipital region (right column CT scan). Angiography revealed obvious stenosis of the PcomA and at the P1 portion of the posterior cerebral artery (**B**) compared with findings made 5 months earlier (**A**). The progression of ICA stenosis was less severe.

Fig. 4 CT scans and angiographs of a 4-year-old girl with moyamoya disease. The first CT scan showed small infarctions in the right frontal lobe (left column CT scan) and angiography disclosed mild stenosis of the right ICA and stenosis of the right anterior cerebral artery (**A**). A CT scan of the right hemisphere obtained 2 months later revealed broadly-distributed cerebral infarction (right column CT scan). Angiography disclosed obvious stenosis of the PcomA and posterior cerebral artery, and mild stenotic changes in the anterior cerebral artery (**B**). The distal portion of the posterior cerebral artery was nearly occluded.

Fig. 5 The analysis of the arterial findings of moyamoya disease and infarction occurrence.

Fig. 6 The relation of infarction occurrence and PCA steno-occlusive lesions.

60%にみられ各半球間に有意差はみられなかった。またもやもや血管の発達の程度による違い⁹⁾¹³⁾についても検討したが有意差はみられなかった(Fig. 5)。

次にPCAの狭窄・閉塞状況について検討した。PCAの狭窄性病変についてその局在から3タイプに分類した(Fig. 6)。1) P-COM/P1 type; P-COMからPCAとの合流部にかけて狭窄しており、そのためP1に狭窄がなくともPCAの末梢の血流が低下していると考えられる。2) P2 type; P-COMとPCAの合流部より遠位部に狭窄・閉塞がみられる。3) distal PCA type; P2 portionまでは明瞭に確認できるもさらに末梢に狭窄・閉塞がみられるものとした。これらの狭窄部位の分布をFig. 6に示す。梗塞半球に

はP-COM/P1 typeが最も多く、ついでdistal PCA typeが多くみられた。PCAの狭窄・閉塞病変全体の有無を比較すると無症候性半球9.4%、TIA半球14.0%に対し梗塞半球では78.9%と有意差をもって($P<0.05$)高率であった。以上の結果から、PCAの狭窄・閉塞病変の存在はもやもや病の脳梗塞発症に関与する重要な因子であると考えられた。

考 察

虚血発症の小児もやもや病に対しての今回のわれわれの調査では、平均して10年以上の経過観察においてバイパス手術を行った例ではまったく脳梗塞が発生しておらずバ

Fig. 7 Schematic illustration of the stenotic/occlusive sites (ref. 9) in the ICA and of the blood supply route in moyamoya disease at early (A) and progressive (B) stage. Lateral views of the presented angiograms of the internal carotid (C) and vertebral (D) arteries with the illustrated stage.

A	B
C	D

バイパス手術の有用性¹⁻⁴⁾⁷⁾を再確認させられた。さらに間接法のみ(EDAS)の症例が17例あったが、これらの症例においても脳梗塞がまったく発症していなかった。間接バイパス術のみの長期予後についてはまだ報告は少ないが、Godaら¹⁾、Isonoら²⁾の報告と同様にわれわれの結果も、小児において直接バイパスが困難な症例では無理をせず間接バイパスを行うことでも十分に良好な転帰が得られると考えられた。

バイパス手術の確立により虚血発症の症例の問題はすべて解決されたかというところではない。今回のわれわれの研究では初発症状が脳梗塞である例が約20%にみられた。こういった症例に対しては無症状な時期の早期発見を可能にするか、もやもや病の根本的な病態を解明し予防法が確立されることしか脳梗塞を予防する方法はないと考えられる。しかしながら約80%の症例はTIAで発症しており、そのうち半数がTIAを繰り返すうちに脳梗塞を発症していた。これらは15年以上前に発症した症例が多く含まれておりもやもや病自体の知識が少なかったことなどにも起因すると考えられる。最近ではTIA発作を起こしてすぐ

に脳神経外科を受診するケースは増加していると考えられ、現在では脳梗塞となる症例の割合は半数よりも少ないと考えられる。しかしこれらの症例のうちの何例かは手術を行う前に脳梗塞を発症しており、早期診断と早期の治療(バイパス手術)が重要であることは明らかである。しかしながらその反面TIAを繰り返しながらも脳梗塞を起こさない症例も経験される。このことはもやもや病の中でも脳梗塞を発症しやすい例とそうでない例が存在することを示唆している。脳梗塞を惹起する因子を明らかにすることができれば、早期手術の適応が明確になりさらに脳梗塞例を減少させることが可能になると考えられる。

われわれは当初、ICAの閉塞している例、もやもや血管(側副血管)の発達の少ない例、で高率に脳梗塞が発症しているものと予想したが統計学的に有意な所見は得られなかった(Fig. 5)。しかしながら各大脳半球を無症状、TIAのみ、脳梗塞ありの3つに分類しPCAの狭窄/閉塞所見の有無で検討すると脳梗塞半球でPCA病変が約80%にみられ、他タイプの大脳半球では10%前後しかみられなかった(Fig. 6, $P < 0.05$)。もやもや病におけるPCA病変の存在

とその意味についての検討は今までにいくつかの報告がある⁵⁾⁸⁾¹¹⁻¹³⁾¹⁶⁾。YamadaらはPCA病変は全体の43%にみられ、ICAの狭窄の度合いと脳梗塞の分布との相関がみられると報告し¹⁶⁾、MugikuraらもPCAの病変とICAの閉塞病変とに相関があると述べている¹²⁾。ICAの閉塞所見に関して、各大脳半球の症候別に検討した今回のわれわれの結果からは、確かに脳梗塞半球でICA閉塞の比率は若干高いものの無症候性半球や、TIA半球でも60%以上ICA閉塞が認められることから、必ずしも脳梗塞の発症に特異的な所見ではないと考えられる。われわれの今回の結果からはPCAの狭窄/閉塞は脳梗塞の発症に関わる独立した因子であると考えられた。

もやもや病における脳血流の供給ルートは大別して、1) 狭窄したA1/M1から、2) 基底核部のもやもや血管から、3) PCA領域から前方循環領域へleptomeningeal anastomosisを介して、に分けられる(Fig. 7)。今回の研究ではこれらのうち、1) 2) は脳梗塞の発症に直接的な関連はなく、3) からの血流が重要であると結論される。Mugikuraらは脳梗塞のタイプとPCAの病変の関係について検討し、ICAの狭窄/閉塞病変とPCA病変の程度が軽度な例では白質の小梗塞が多く、両者の病変が高度な例では広範な梗塞例が多いと述べている¹¹⁾。われわれの今回の検討でも同様の傾向がみられ、PCA病変のない梗塞例はほとんどが前頭葉の白質梗塞のみであった。また提示した2症例ではPCAの狭窄が進行し後頭葉のみならず側頭葉、前頭葉、まで広範囲に梗塞が広がっていた。この所見はもやもや病におけるPCAの側副血行路としての灌流領域の広さを示すものと思われる。

今回の研究からPCAが脳梗塞の発症に重要な役割を担っていることが明らかになった。したがって、もやもや病診断時にPCAの所見を注意深く観察し、狭窄病変が存在すればバイパス手術を可及的早期に行うべきであると考えられる。さらに今後PCAの狭窄/閉塞の進行を予測する因子を明らかにすることが必要と考えられる。

もやもや病治療はその病因を解明し根本的な治療を行うのが本来であることは論を待たないが、その病因さえまだ明らかでないのが現状である。今回の研究からはPCAの狭窄進行を予防/遅延させる治療法を開発することができれば、バイパス手術を組み合わせることで少なくとも重篤な機能障害の原因となる脳梗塞の発症を予防することは可能であると考えられる。

文 献

- 1) Goda M, Isono M, Ishii K, *et al*: Long-term effects of indirect bypass surgery on collateral vessel formation in pediatric moyamoya disease. *J Neurosurg* (Pediatr 2) 100: 156-162, 2004
- 2) Isono M, Ishii K, Kamida T, *et al*: Long-term outcomes of pediatric moyamoya disease treated by encephalo-duro-arterio-synangiosis. *Pediatr Neurosurg* 36: 14-21, 2002
- 3) Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, *et al*: Treatment of moyamoya disease with STA-MCA anastomosis. *J Neurosurg* 49: 679-688, 1978
- 4) 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
- 5) Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, *et al*: [Clinical significance of posterior cerebral artery stenosis/occlusion in moyamoya disease.] *No Shinkei Geka* 30: 1295-1300, 2002 (Jpn)
- 6) Masuda J, Ogata J, Yamaguchi T: Moyamoya disease, in Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, *et al* (eds): *Stroke, Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York: Churchill Livingstone, 1998, pp815-832
- 7) Matsushima Y, Fukai N, Tanaka K, *et al*: A new surgical treatment of moyamoya disease in children: a preliminary report. *Surg Neurol* 15: 313-320, 1981
- 8) Miyamoto S, Kikuchi H, Karasawa J, *et al*: Study of the posterior circulation in moyamoya disease: Clinical and neuroradiological evaluation. *J Neurosurg* 61: 1032-1037, 1984
- 9) Morioka M, Hamada J, Kawano T, *et al*: The angiographical dilatation and branch extension of the anterior choroidal- and posterior communicating artery are predictors of hemorrhage in adult moyamoya patients. *Stroke* 34: 90-95, 2003
- 10) Morioka M, Hamada J, Todaka T, *et al*: High-risk age for rebleeding in patients with hemorrhagic moyamoya disease: Long-term follow-up study. *Neurosurgery* 52: 1049-1055, 2003b
- 11) Mugikura S, Takahashi S, Higano S, *et al*: The relationship between cerebral infarction and angiographic characteristics in childhood moyamoya disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 336-343, 1999
- 12) Mugikura S, Takahashi S, Higano S, *et al*: Predominant involvement of ipsilateral anterior and posterior circulations in moyamoya disease. *Stroke* 33: 1497-1500, 2002
- 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) Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular “moyamoya” disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. *Arch Neurol* 20: 288-299, 1969
- 16) Yamada I, Himeno Y, Suzuki S, *et al*: Posterior circulation in moyamoya disease: Angiographic study. *Radiology* 197: 239-246, 1995