

《原 著》

MRI で梗塞や出血を認めないモヤモヤ病患者の脳循環代謝

桑原 康雄*
赤司 祐子*
福井 仁士**

一矢 有一*
福村 利光*

佐々木雅之*
増田 康治*
吉田 毅*
松島 俊夫**

要旨 MRI で脳実質に梗塞や出血などの異常を認めなかつた 15 歳から 47 歳までのモヤモヤ病患者 5 例を対象に脳循環代謝を測定した。脳血流量、酸素摂取率、酸素消費量は健常群とモヤモヤ病群で差がなかつた。血液量はモヤモヤ病群の大脳皮質および線条体で増加していたが、小脳では差がなかつた。通過時間は前頭葉と頭頂葉で有意に低下していた。脳血管 CO₂ 反応性は前頭葉、側頭葉、頭頂葉で著明に低下していたが、後頭葉、視床および小脳では比較的保たれていた。以上、形態学的には脳実質に異常のみられない症例においてもモヤモヤ病では脳循環予備能は明らかに低下しており、患者管理や治療方針を決める上で考慮すべき点と考えられた。

(核医学 32: 1355-1362, 1995)

I. はじめに

モヤモヤ病は両側内頸動脈の進行性狭窄と側副血行路の形成を特徴とし、慢性に経過する疾患である。本症では経過中に梗塞や出血を起こす頻度が高いことが知られており、特に、小児期に発症するものは脳虚血や梗塞による発作を繰り返し、脳に障害をきたすものが多いといわれている^{1,2)}。一方、近年の magnetic resonance imaging (MRI) の普及により、従来は診断困難であった白質の小病変などが容易に検出されるようになり、モヤモヤ病においても梗塞や出血の診断が容易になつた^{3,4)}。また、MR angiography (MRA) の進歩により非侵襲的に脳血管病変の検出が可能になっており^{5,6)}、早期に診断される機会が増えていると考えられる。

モヤモヤ病では前述したように梗塞や出血を起こすことが多く、これらの影響のないモヤモヤ病本来の脳循環代謝の変化を測定することは病態を明らかにする上で有意義であると考えられる。また、本症では外科的治療が積極的に行われており⁷⁾、手術の適応を考慮する上でも脳循環代謝測定は重要であると考えられる。今回、MRI 上、脳実質に梗塞や出血等の異常がみられなかつた 15 歳以上のモヤモヤ病患者を対象に positron emission tomography (PET) を用い脳血流量 (cerebral blood flow, CBF), 脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction, OEF), 脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate for oxygen, CMRO₂), 脳血液量 (cerebral blood volume, CBV), 通過時間⁸⁾ (transit time, TT) および脳血管 CO₂ 反応性 (cerebrovascular CO₂ response) を測定し、本症における脳循環代謝の変化を評価した。

II. 対象ならびに方法

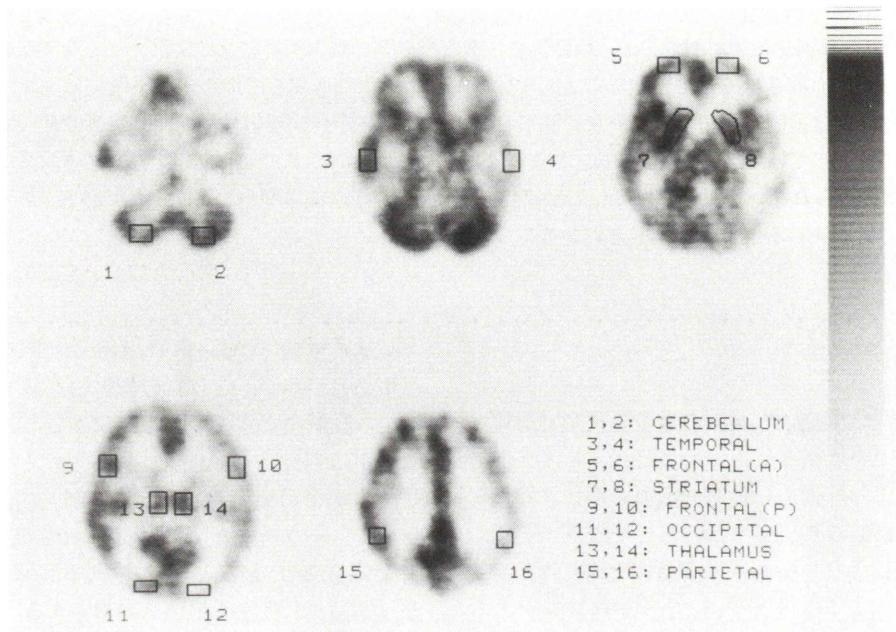
* 九州大学医学部放射線科
** 同 脳神経外科
受付：7年7月25日
最終稿受付：7年10月17日
別刷請求先：福岡市東区馬出3-1-1 (番号812-82)
九州大学医学部放射線科
桑原 康雄

1989 年から 1995 年までに MRI およびポジトロン CT 検査 (PET) を施行した 49 例のモヤモヤ病患者のうち同時期の MRI で、梗塞や出血がみ

Table 1 Subjects and their clinical features and radiological findings

Case no.	Age /Sex	clinical type	major symptoms	duration from onset (yrs)	angiographic stage
1	15/F	TIA	involuntary movement of R hand	5	R3, L5
2	21/F	TIA	numbness of R hand	13	R3, L3
3	22/F	TIA	weakness of L limbs	10	R3, L4
4	23/M	TIA	weakness of R hand	13	R4, L3
5	47/F	—	Headache	1	R3, L4-5

R: right, L: left, TIA: transient ischemic attack

**Fig. 1** Regions of interest.

られなかったものは8例であった。なお、これら8例ではMRI上モヤモヤ血管によると思われるflow voidや動脈の狭窄または閉塞がみられたほかには脳実質に異常を認めなかつた。今回の検討では小児健常群の脳血管CO₂反応性のデータがないため、8例のうち若年の3例(7歳から13歳)を除く15歳から47歳までの5例(女性4例、男性1例、平均年齢土標準偏差: 25.6±12歳)を対象とした。全例にdigital subtraction angiography(DSA)または血管撮影で両側内頸動脈に高度狭窄ないし閉塞を認めた。また、PET検査時にはいづれ

の症例も神経学的に異常を認めなかつた。Table 1に5例の臨床所見および検査所見を示す。臨床型は5例中4例がTIA型(transient ischemic attack、一過性脳虚血)であり、症例5を除く4例はいずれも小児期に発症した症例であった。鈴木ら⁸⁾の血管撮影による病期分類では3期から5期であり、3期のものが最も多かつた。対照群としては脳血流量、脳酸素摂取率、脳酸素消費量、脳血液量、通過時間(脳血液量/脳血流量)について6名(すべて男性、26-36歳、平均28.8±4.0)、脳血管CO₂反応性では7名(すべて男性、21-40

Table 2 Hemoglobin, arterial PCO₂, blood pressure on the PET study in normal control subjects and patients with Moyamoya disease

group	hemoglobin (g/dl)	PaCO ₂ (mmHg)		blood pressure (mmHg)			
		at rest	CO ₂ load	at rest		CO ₂ load	
				systolic	diastolic	systolic	diastolic
normal control	15.5±1.2	42.8±5.0	50.8±1.5	128±10	70±8	135±6	78±13
Moyamoya disease	12.5±1.9#	42.5±4.1	48.9±4.1	141±32	80±18	155±29	87±9

(mean±SD), #: p<0.05

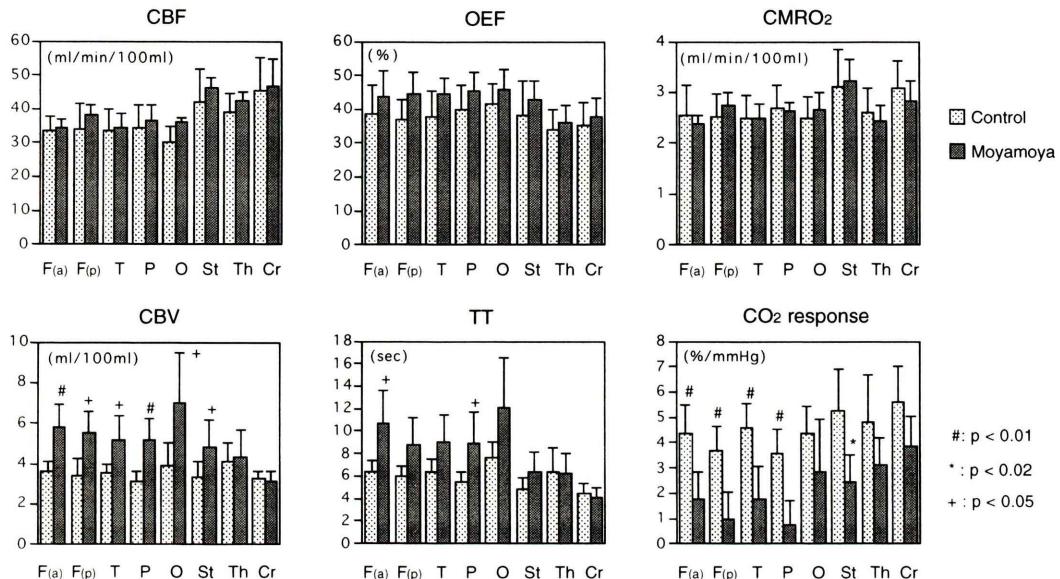


Fig. 2 The CBF, OEF, CMRO₂, CBV, TT, and the CO₂ response in patients with Moyamoya disease and normal control subjects. F(a): frontal (anterior), F(p): frontal (posterior), T: temporal, P: parietal, O: occipital, St: striatum, Th: thalamus, Cr: cerebellum. The CBF, OEF and CMRO₂ of the Moyamoya patients did not differ from those of the normal control subjects. The CBV increased in the cerebral cortices and striatum, but not in the cerebellum. The TT was also significantly prolonged in the frontal (anterior) and parietal regions. The cerebrovascular CO₂ response was markedly impaired in the frontal, temporal and parietal cortices and striatum. However, it was relatively preserved in the occipital cortex, thalamus and cerebellum.

歳、平均 28.1±7.7 歳) の医学生または医師の測定データを用いた。

MRI は GE 社の Signa (1.5 T) を用い T1 強調画像(T1WI) と T2 強調画像 (T2WI) を撮像した。PET は HEADTOME-III (FWHM 8.2 mm) を用い、OM line に平行に +20, 35, 50, 65, 80 mm のレベ

ルで 5 スライスを同時にスキャンした。脳血流量、脳酸素摂取率および脳酸素消費量は H₂¹⁵O の持続静注と ¹⁵O₂ の持続吸入を用いた ¹⁵O 平衡法^{10,11}により測定した。また、C¹⁵O の一回吸入により脳血液量を求めた¹²が、脳酸素摂取率および脳酸素消費量を脳血液量で補正し¹¹、同時に通過時間

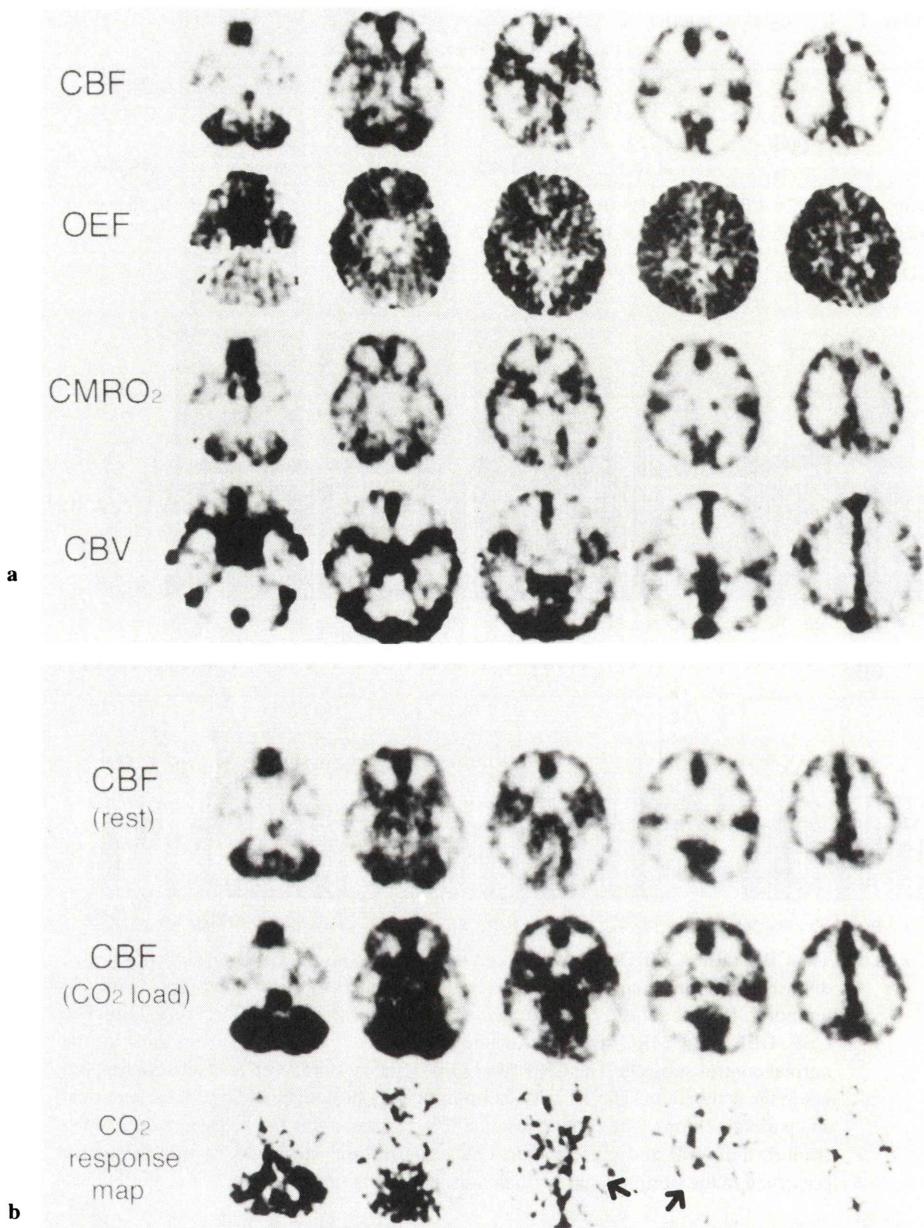


Fig. 3 (Moyamoya disease, a 23 year-old male) The CBF, OEF and CMRO₂ images did not show any abnormalities. The CBV image showed an increase in the CBV over the cerebrum (Fig. 3-a). The CBV values were 5.5 to 9.2 ml/100 ml in the cerebral cortices, and 4.4 and 6.3 ml/100 ml in the striatum and thalamus, respectively. The 5% CO₂ loaded CBF image and response map showed a decrease in the CO₂ response in the cerebral cortices, and a relatively preserved CO₂ response in the occipital cortex, thalamus (↑) and cerebellum (Fig. 3-b).

も算出した。脳血管 CO_2 反応性は H_2^{15}O ポーラス静注法（オートラジオグラフィ法¹³⁾により安静時と 5% CO_2 吸入時の脳血流量から PaCO_2 1 mmHgあたりの脳血流增加率を算出した。脳内放射能と入力関数との時間差および dispersion の補正是 Iida らの方法^{14,15)}によったが、前者は入力関数を重畳積分したものと脳内時間放射能曲線を一致させることで補正した。また、入力関数の dispersion は内部系（血管内）と外部系（チューブ内）を合わせ $\tau=10$ 秒で一律に補正した。なお、当院システムでの外部系での dispersion の実測値は $\tau=2.5$ 秒であった。検査は仰臥位にて患者群では大腿動脈、対照群では上腕動脈にカニューレを挿入し、¹⁵O 平衡法では頭部放射線モニタが平衡に達した後 6~7 分間データ収集した。動脈血は 1~2 分間隔で 1 スキャンあたり 4~5 回採血し、これらの放射能濃度の平均値を計算に用いた。 H_2^{15}O ポーラス静注法では 740 MBq 約 10 秒で静注し、頭部放射線モニタの上昇開始とともにスキャンを開始し、75 秒間データ収集した。同時に大腿動脈または上腕動脈より 15 ml/min の速度で持続採血し、ベータカウンタで動脈血放射能濃度を測定した。CO₂ 負荷では、5% CO_2 吸入開始 2 分後より脳血流を測定した。動脈血炭酸ガス分圧および血圧はスキャン開始時と終了時に測定し、両者を平均した。安静時と負荷時測定には 15 分以上の間隔をあけた。なお、検査にあたっては全例患者または家族の同意を得た。

データ処理では PET 画像上に前頭葉（前部、後部）、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、視床および小脳に 14×18 mm, 10×18 mm または 14×14 mm、線条体ではその形状に沿った関心領域を Fig. 1 のごとく設定した。これらの値は左右平均し、患者群とコントロール群とで比較した。統計処理は Student's t-test または Welch's t-test with unequal variance を用いた。

III. 結 果

Table 2 に PET 検査時の患者および対照群のヘモグロビン、動脈血炭酸ガス分圧および血圧の平

均値土標準偏差を示す。脳血流測定時の動脈血炭酸ガス分圧に患者およびコントロール群で差はない。ヘモグロビンは患者群の方が有意に低かった。

Fig. 2 に健常群とモヤモヤ病群の脳血流量、脳酸素摂取率、脳酸素消費量、脳血液量、通過時間および脳血管 CO_2 反応性の平均値土標準偏差を示す。脳血流量は健常群とモヤモヤ病群で差がなかった。脳酸素摂取率は患者群でやや高い傾向があったが有意差はなかった。脳酸素消費量にも有意差はなかった。脳血液量はモヤモヤ病群の大脳皮質および線条体で著明に増加していたが、小脳では差がなかった。通過時間は前頭葉と頭頂葉で有意に低下していた。脳血管 CO_2 反応性は前頭葉、側頭葉、頭頂葉で著明に低下していたが、後頭葉、小脳では比較的保たれていた。

Fig. 3-a に ¹⁵O 平衡法で測定したモヤモヤ病患者（症例 4, 23 歳、男性）の安静時脳血流量 (CBF)、脳酸素摂取率 (OEF)、脳酸素消費量 (CMRO₂)、脳血液流量 (CBV) を示す。Fig. 3-b に H_2^{15}O ポーラス静注法で測定した安静時および 5% CO_2 負荷時の脳血流量 (CBF) と CO_2 反応性の画像を示す。脳血流、脳酸素摂取率、脳酸素消費量はいずれも異常を認めない。脳血液量 (CBV) は大脳皮質領域で 5.5 から 9.2 ml/100 ml、線条体および視床でそれぞれ 4.4, 6.3 ml/100 ml と増加している。脳血管 CO_2 反応性は小脳や視床では比較的保たれているが、大脳皮質領域で全般に低下している。なお、5% CO_2 負荷により PaCO_2 は 12.2 mmHg 増加した。

IV. 考 案

モヤモヤ病の脳循環代謝に関しては ¹³³Xe clearance 法¹⁶⁾、N₂O 法¹⁷⁾、¹³³Xe 吸入法¹⁸⁾、¹²³I-IMP SPECT¹⁹⁾、PET^{20,21)}などを用いて多くの報告があるが、比較的まれな疾患であることや経過中に梗塞や出血を起こすものが多いことから、これらを認めた症例のみで脳循環代謝を検討した報告は著者らの知る限りない。Takeuchi ら²²⁾は CT による検討でモヤモヤ病患者 18 例中 14 例に低吸収域

を認め、残り 4 例にも 3 週から 3 年の経過で全例に低吸収域が出現したと報告している。また、藤田らの報告³⁾では 10 例中 8 例に CT で梗塞または出血を、MRI では 10 例全例に異常を認めたと報告している。われわれの施設でも PET を施行した 49 例中 41 例に梗塞や出血を認めたことから、初発年齢、発症からの期間や病期にもよるが MRI で梗塞や出血のないものは全患者の 20% 以下と考えられる。

Taki ら²⁰⁾は PET を用いた成人 9 例の安静時の検討で、脳血流の軽度低下、脳血液量の増加と灌流圧 (CBF/CBV) の低下がモヤモヤ病の脳循環の特徴であると述べている。しかしながら、大きな梗塞例や出血例を含んでいるため局所毎の検討はなされていない。われわれは小梗塞や出血例を含んだ小児 5 例と成人 4 例の PET による検討で、小児例では血流が低下し、脳酸素摂取率と脳血液量が増加したが、成人例では通過時間 (CBV/CBF) のみが延長し、脳血流、脳酸素摂取率、脳血液量ともに有意な変化がみられなかったことを報告した²¹⁾。今回検討した 15 歳以上の 5 例では安静時の脳血流、脳酸素摂取率、脳酸素消費量とともにコントロール群と有意差なく、脳血液量を除くとわれわれが以前行った成人例における検討²¹⁾とほぼ同じ結果であった。したがって、安静時にに関しては酸素の需要に対してほぼ充分な血流が保たれていると考えられた。また、脳血液量が大脑で広汎に増加したが、血液量の増加は血管床の拡張と側副血行路の形成が関与していると考えられ、通過時間の延長とともに脳灌流圧低下を示す所見であると考えられた。なお、今回の検討では、患者群と健常群で男女比や血中ヘモグロビン濃度に明らかな差があり、脳血流、脳酸素摂取率ともに患者群で高い可能性がある^{23,24)}。実際、患者群の方が両者とも対照群より高めであるが、酸素摂取率に関しては補正によりさらに健常群に近づくと考えられることから有意差はないという結果には影響しないと考えられた。

CO_2 は強力な脳血管拡張作用を有し、hypercapnia に対する反応性により循環予備能を評価で

きる。上村ら¹⁶⁾は ^{133}Xe clearance 法、磯部ら²⁵⁾は ^{133}Xe SPECT を用いモヤモヤ病患者において CO_2 反応性が低下していることを報告した。また、和田は²⁶⁾7 歳から 40 歳までの 8 例のモヤモヤ病患者において PET を用い脳血管 CO_2 反応性を測定し、成人例の方がより低下していたことを報告した。戸村ら²⁷⁾は PET による検討で、9 歳から 60 歳までの 5 例のモヤモヤ病患者において hypercapnia に対する反応性は障害されていたが、hypocapnia に対する反応性は保たれており、モヤモヤ病では脳血管の拡張性が障害されていると報告した。しかしながら、これらの検討はいずれも MRI が普及する以前に行われたものが大部分であり、脳実質病変については充分に検索されていない。今回の検討では MRI で梗塞や出血を認めないもののみを対象としたが脳血管 CO_2 反応性は大脳皮質で著明に低下しており、このように脳実質に異常のないと考えられる症例においても脳循環予備能は低下していることを示す結果であった。福内ら²⁸⁾は Xe-enhanced CT を用い、血管撮影による病期が進行するほど脳血管 CO_2 反応性が前頭葉で低下することを報告しているが、今回の症例は 3 期のものが多く、この点に関して検討できなかった。また、部位別にみると、小脳や後頭葉では比較的の反応性は保たれる傾向にあり、福内ら²⁸⁾の結果とも一致し、モヤモヤ病では anterior circulation が障害され、posterior circulation は保たれる^{16,18)}ことを脳循環予備能の観点からも支持する結果であった。

以上、脳実質に梗塞や出血などの形態学的異常がないと考えられる症例においてもモヤモヤ病では脳循環予備能は明らかに低下しており、患者管理や治療方針を決める上で考慮すべき点と考えられた。

文 献

- 1) 工藤達之: ウィリス輪閉塞症. 脳神経外科 3: 711-724, 1975
- 2) 西本 訳: モヤモヤ病 (脳底部異常血管網症). Neurol Med Chir (Tokyo) 19: 221-228, 1979
- 3) 藤田勝三, 白国隆行, 児島範明, 玉木紀彦, 松本

- 悟: モヤモヤ病の磁気共鳴画像. 脳神経外科 **14** (3 suppl): 324–330, 1986
- 4) Suto Y, Caner BE, Nakatsugawa S, Katsume Y, Ishii Y, Torizuka K: Evaluation of MRI in Moyamoya disease. Radiation Medicine **8**: 92–95, 1990
 - 5) Yamada I, Matsushima Y, Suzuki S: Moyamoya disease: diagnosis with three-dimensional time-of-flight angiography. Radiology **184**: 773–778, 1992
 - 6) Mizushima A, Hasuo K, Masuda K, Matsushima T, Fukui M: MR angiography of moyamoya disease. Neuroradiology **37**: 76–78, 1995 (suppl)
 - 7) 菊池晴彦, 永田 泉, 宮本 亨: もやもや病(ウィリス動脈閉塞症) Moya-Moya disease. 日本臨床 **51**: 631–635, 1993
 - 8) Zierler KL: Equation of measuring blood flow by external of radioisotope. Circ Res **16**: 309–316, 1965
 - 9) Suzuki J, Takaku A: Cerebrovascular "Moya-moya" Disease, disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neuroi **20**: 288–299, 1969
 - 10) Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: theory, procedure and normal values. J Comput Assist Tomogr **4**: 727–736, 1980
 - 11) Lammertsma AA, Jones T: Correction for the presence of intravascular oxygen extraction ratio in the brain: 1. Description of the method. J Cereb Blood Flow Metab **3**: 416–424, 1983
 - 12) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ: Validation of tomographic measurement of cerebral blood volume with C-11 labeled carboxyhemoglobin. J Nucl Med **20**: 328–334, 1979
 - 13) Huang SC, Carson RE, Phelps ME: Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron emission tomography and ^{15}O -water. J Cereb Blood Flow Metab **3**: 141–153, 1983
 - 14) Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H_2^{15}O autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function. J Cereb Blood Flow Metab **6**: 536–545, 1986
 - 15) 飯田秀博, 菅野 巍, 犬上 篤, 三浦修一, 村上 松太郎, 高橋和弘, 他: Positron emission tomographyにおける動脈血中 H_2^{15}O 濃度持続モニター検出器システムの制作とその臨床利用のためのdispersion補正法および時間軸調整法の開発. 核医学 **24**: 1587–1594, 1987
 - 16) 上村和夫, 山口昂一, 小嶋俊一, 桜井芳明, 伊藤 善太郎, 川上偉司, 他: 脳血管 "Moyamoya" 病の局所脳循環—— ^{133}Xe Clearance 法と脳血管連続撮影法による検討——. 脳と神経 **27**: 385–393, 1974
 - 17) 後藤文雄, 海老原進一郎, 厚東篤生, 中原克彦, 新美次男: ウィリス動脈輪閉塞症の脳循環代謝. 厚生省 特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症研究班, 昭和 52 年度研究報告書: pp. 81–86, 1978
 - 18) Takeuchi S, Tanaka R, Ishii R: Cerebral hemodynamics in patients with Moyamoya disease. A study of regional cerebral blood flow by the ^{133}Xe inhalation method. Surg Neurol **23**: 468–474, 1985
 - 19) Hoshi H, Ohnishi T, Jinnouchi S, Futami S, Nagamachi S, Kodama T, et al: Cerebral blood flow study in patients with moyamoya disease evaluated by IMP SPECT. J Nucl Med **35**: 44–50, 1994
 - 20) Taki W, Yonekawa Y, Kobayashi A, Ishikawa M, Kikuchi H, Nishizawa S, et al: Cerebral circulation and metabolism in adults' moyamoya disease—PET study. Acta Neurochir (Wien) **100**: 150–154, 1989
 - 21) Kuwabara Y, Ichiya Y, Otsuka M, Tahara T, Gunasekera R, Hasuo K, et al: Cerebral hemodynamic change in the child and the adult with moyamoya disease. Stroke **21**: 272–277, 1990
 - 22) Takeuchi S, Kobayashi K, Tsuchida T, Imamura H, Tanaka R, Ito J: Computed tomography in Moyamoya disease. J Compt Assist Tomogr **6**: 24–32, 1982
 - 23) Hatazawa, Brooks RA, Di Chiro G, Campbell G: Global cerebral glucose utilization is independent of brain size: A PET study. J Compt Assist Tomogr **11**: 571–576, 1987
 - 24) Hirakata H, Yao H, Osato S, Ibayashi S, Onoyama K, Otsuka M, et al: CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients: effects of anemia correction with recombinant human EPO. Am J Physiol **262**: 737–743, 1992
 - 25) 磯部正則, 黒田 敏, 上山博康, 阿部 弘, 三森研自: 小児モヤモヤ病の脳循環動態—過呼吸負荷 SPECT による検討—. 脳神経外科 **20**: 399–407, 1992
 - 26) 和田 誠: H_2^{15}O 持続注入システムの開発およびそれによる脳血流測定. 核医学 **23**: 1435–1453, 1986
 - 27) 戸村則昭, 菅野 巍, 宍戸文男, 日向野修一, 藤田英明, 犬上 篤: 脳血管モヤモヤ病の脳循環代謝: 特に脳血管反応性について—ポジトロン CT による検討—. 脳神経 **41**: 895–904, 1989
 - 28) 福内靖男, 小張昌弘, 篠原 保, 野川 茂, 渡辺茂: ウィリス動脈輪閉塞症の脳循環代謝—脳血管写像 6 期相分類と局所脳循環動態—. 厚生省 特定疾患ウィリス動脈輪閉塞症調査研究班, 平成 5 年度研究報告書: pp. 77–83, 1994

Summary

Cerebral Hemodynamics and Metabolism in Patients with Moyamoya Disease Not Demonstrating Either Cerebral Infarct or Hemorrhage on MRI

Yasuo KUWABARA*, Yuichi ICHIYA*, Masayuki SASAKI*, Yuko AKASHI*,
Tsuyoshi YOSHIDA*, Toshimitsu FUKUMURA*, Kouji MASUDA*,
Toshio MATSUSHIMA** and Masashi FUKUI**

*Department of Radiology, **Department of Neurosurgery, Kyushu University Faculty of Medicine

We evaluated the cerebral hemodynamics and metabolism in Moyamoya patients who did not demonstrate either cerebral infarct or hemorrhage on MRI. The subjects consisted of 5 patients with Moyamoya disease (4 females and one male, aged from 15 to 40 years). The CBF, OEF and CMRO₂ of the Moyamoya patients did not differ from those of the normal control subjects. The CBV did increase significantly in the cerebral cortices and striatum, but not in the cerebellum. The TT was also significantly prolonged in the frontal and parietal regions. The cerebrovascular CO₂ re-

sponse was markedly impaired in the frontal, temporal and parietal cortices. However, it was relatively preserved in the occipital cortex, thalamus and cerebellum. Thus, the cerebral hemodynamic reserve capacity decreased even in the Moyamoya patients not demonstrating either cerebral infarct or hemorrhage on MRI, and it should be considered in the management of these patients.

Key words: Positron emission CT, MRI, Cerebrovascular CO₂ response, Cerebral blood flow, Moyamoya disease.