

5. 研究期間

平成 26 年 1 月 1 日～平成 27 年 12 月 31 日（予定）

登録期間：2 年（登録締切：平成 27 年 12 月 31 日）

研究期間については症例の集積状況によりプロトコール委員会にて変更することがあり得る。

6. 登録項目とスケジュール

6.1. 登録時

6.1.1 基本情報

- a) 登録日
- b) 施設名
- c) 担当医氏名
- d) 年齢、性別
- e) 学歴
- f) 職種
- g) 確定診断のきっかけ
 - ・ 家系内発症のスクリーニング
 - ・ 脳ドック
 - ・ 脳梗塞・TIA
 - ・ 頭痛
 - ・ その他
- h) ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）の家族歴
- i) 日常生活自立度（modified Rankin scale）
- j) 登録時内服薬

6.1.追加 高次脳機能障害のためにきたしている社会生活の支障について（患者申告がある場合に使用）

（添付ファイル参照）

6.1.2 採血データ

- ・ 血液学的データ
- ・ 生化学データ（一般的な項目）

6.1.3 放射線学的データ

6.1.3.1. MRI

MRI の撮像プロトコールは J-ADNI1/2 に準拠する。なお可能であれば患者撮像後に J-ADNI ファントム撮像を追加する。

a) 研究に使用する MRI 装置

本研究で使用する MRI 装置は 1.5T もしくは 3T の装置とする。原則として保健診療として撮像を実施する。

b) MRI 装置の精度管理

機器メーカー推奨の方法に従って日常および定期点検をおこなう。

c) MRI 撮像撮像の項目

撮像パラメータは J-ADNI1/2 用として各 MRI 装置メーカーから提供されたものを使用する。概算を下記に例示する。

MPRAGE/IR-SPGR	約 10 分
FLAIR	約 5 分
T2 (Dual Echo) WI	約 5 分
T2*WI	約 5 分 (可能であれば SWI も検討する)
DTI	約 10 分 (NEX = 2 の場合)
MRA	約 5 分

J-ADNI ファントム撮像での追加

MPRAGE/IR-SPGR	約 10 分
----------------	--------

d) MRI データファイルの提出

各施設は $^{123}\text{IMP}\cdot\text{SPECT}$ データファイルとともに、MRI のデータを匿名化して中央画像判定委員会に提出する。

e) MRI データの中央解析

中央画像判定委員会は、提出された $^{123}\text{IMP}\cdot\text{SPECT}$ データファイルを一括して中央解析(京都大学放射線科)する。

- ① 脳ドックのガイドライン 2008 の基準に従い、虚血性病変を側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) を 0～4 でグレーディングする。
- ② 脳出血も 0～4 でグレーディングする (森ら、Invest Radiol 43:574, 2008)。

6.1.3.2. SPECT

6.1.3.2.1. IMP-SPECT

- a) 本研究で使用する SPECT 装置 (ガンマカメラおよびコリメータ)

Q-SPECTプログラムによる画像再構成が可能な機種およびコリメータを使用するものとする。複数のガンマカメラを所有する施設では、本研究の遂行には、研究期間を通じて同一のカメラおよびコリメータを用いる。

b) SPECT装置の精度管理

機器メーカー推奨の方法に従って日常および定期点検をおこなう。さらに、各施設のSPECT装置については、データの精度管理を行うためにファントム実験を行う。ファントム実験は別途定める「ファントム実験計画書」に基づいて行う。また、¹²³IMP-SPECT検査は、原則として保健診療として行う。

c) 脳血流量 (CBF) の定量方法

原則として¹²³IMP-SPECT(Dual table ARG*)により、安静時及びdiamox 負荷後のCBFを定量測定する。Q-SPECTによる定量化を必須とする。

CBF 定量測定は、重度の血行力学的脳虚血における安全性を考慮して two day method も可能とするが、two day method では、安静時とdiamox 負荷後のCBF 定量測定を一週間以内に行うものとする。

d) SPECT scan の方法 (Dual table ARG*)

安静閉眼にて、安静時及びdiamox 負荷後に等量の¹²³I-IMP (111~167MBq) を肘静脈から投与し、以下の条件下で、各々28分間のダイナミック SPECT 収集を連続して行う。diamox 負荷のタイミングと投与量は別途定める。

Energy window: 159KeV±10%

マトリックスサイズ: 64×164

収集モード: continuous

Fanbeam コリメータの場合は、Fanpara 変換する。

各機器メーカーのマニュアルに従い、プロジェクションデータを加算する(安静時: 0~28分, Calibration: 24~28分, Diamox 負荷時: 30~58分)。データをWindowsに転送し、Q-SPECT再構成およびDual Table ARG法によるCBF画像を作成する。

e) SPECT画像解析法

① 定量画像解析

i) 関心領域による評価(施設解析のみ)

側脳室前角、大脳基底核のスライスおよび側脳室体部のスライスに対して両側中大脳動脈、前大脳動脈および後大脳動脈の灌流域領域に関心領域を

設定し、各領域について平均 CBF を測定する。参考として両側小脳にも関心領域を設定し、平均 CBF を測定する。各領域について血行力学的脳虚血の重症度評価 (Stage 分類) を行う。

血行力学的脳虚血の判定基準：

Stage 0 : 脳循環予備能: >30%

Stage I : 脳循環予備能: 10%<, ≤30% あるいは脳循環予備能: ≤10%、かつ安静時脳血流量: >正常平均値の 80%

Stage II : 脳循環予備能: ≤10%、かつ安静時脳血流量: ≤正常平均値の 80%

脳循環予備能: $[(\text{Diamox 負荷後 CBF} - \text{安静時 CBF}) / \text{安静時 CBF}] \times 100\%$

正常平均値は Q-SPECT 解析で得られた値を各施設共通の値として用いる。

ii) 定量 template による評価 (中央解析)

定量 template である Flexer を用いて、特定の断層スライスの各画素について血行力学的脳虚血の重症度評価を行う。Template 上の両側中大脳動脈、前大脳動脈および後大脳動脈の灌流域領域を関心領域として、各領域について血行力学的脳虚血の重症度評価 (Stage 分類) を行う。

正常平均値は Q-SPECT 解析で得られた値を各施設共通の値として用いる。

iii) 定位定量 template による評価 (中央解析)

定位定量 template である SEE-JET template (3D-SSP と同様の template) を用いて、脳表の各画素について血行力学的脳虚血の重症度評価を行う。Template 上の両側中大脳動脈、前大脳動脈および後大脳動脈の灌流域領域を関心領域として、各領域について血行力学的脳虚血の重症度評価 (Stage 分類) を行う。

正常平均値は Q-SPECT 解析で得られた値を各施設共通の値として用いる。

② 統計画像解析 (中央解析)

安静時 0 - 28 分の収集データについて、Q-SPECT プログラムによる画像再構成を行う。SPECT 装置ごとに適切な Gauss filter を選択する。再構成画像は、3D-SSP 法により解析する。その際に用いる normal data base (NDB) は、Q-SPECT で再構成された各施設共通の NDB (事前に作成され、各施設に別途提供される) を用いる。

i) 対象群と NDB との群間比較

群間比較により、対象群において Z-score ≥ 2 の低下を示す画素を有意な CBF の低下を示す画素と定義し、これらの画素の集合領域 (cluster) を両側前頭葉の内側・外側に見出し、本病態の責任病巣とする。

ii) SEE level 3 解析を用いた各症例の脳回レベルでの評価

各症例と NDB との比較 (N 対 1) から、両側前頭葉の各脳回について、Z-score ≥ 2 の低下を示す画素を有意な CBF の低下を示す画素と定義し、各脳回におけるその割合 (%) から有意な低下を示す脳回を見出し、本病態の責任脳回とする。

判定基準：有意な低下 $\geq 10\%$ 、 $10\% >$ 低下傾向 $\geq 1\%$ 、低下なし 0%

iii) IMZ-SPECT における統計画像解析結果との比較

f) SPECT データファイルの提出

各施設は、すべての ^{123}IMP -SPECT データファイルを匿名化し、中央画像判定委員会に提出する。

g) SPECT データの中央解析

中央画像判定委員会は、提出された ^{123}IMP -SPECT データファイルを一括して中央解析する。

6.1.3.2.2. IMZ-SPECT

a) 研究に使用する SPECT 装置 (IMP-SPECT プロトコールと同じ)

本研究で使用する SPECT 装置 (ガンマカメラおよびコリメータ) は、Q-SPECT プログラムによる画像再構成が可能な機種およびコリメータを使用するものとする。複数のガンマカメラを所有する施設では、本研究の遂行には、研究期間を通じて同一のカメラおよびコリメータを用いる。

b) SPECT 装置の精度管理 (IMP-SPECT プロトコールと同じ)

機器メーカー推奨の方法に従って日常および定期点検をおこなう。さらに、各施設の SPECT 装置については、データの精度管理を行うためにファントム実験を行う。ファントム実験は別途定める「ファントム実験計画書」に基づいて行う。また、 ^{123}IMZ -SPECT 検査は、原則として臨床研究として行う。

c) SPECT scan の方法

安静閉眼にて ^{123}I -IMZ 167MBq を肘静脈から投与し、以下の条件により、投与後 3 時間をスキャン中心とする 28 分間 (14 分間 \times 2 リピート) の SPECT データ収集を行う。

Energy window: 159KeV \pm 10%

マトリックスサイズ : 128 \times 128

収集モード : continuous

Fanbeam コリメータの場合は、Fanpara 変換する。

各機器メーカーのマニュアルに従い、プロジェクションデータを加算する。

d) SPECT 画像解析法 (統計画像解析のみを行う) (中央解析)

28 分間の収集データについて、Q-SPECT プログラムによる画像再構成を行う。SPECT 装置ごとに適切な Gauss filter を選択する。再構成画像は、3D-SSP 法により解析する。その際に用いる normal data base (NDB)は、Q-SPECT で再構成された各施設共通の NDB (事前に作成され、各施設に別途提供される) を用いる。

i) 対象群と NDB との群間比較

対象群と NDB との群間比較により、対象群において Z-score \geq 2 の低下を示す画素を有意な皮質神経細胞の脱落を示す画素と定義し、これらの画素の集合領域 (cluster) を両側前頭葉の内側・外側に見出し、本病態の責任病巣とする。

ii) SEE level 3 解析を用いた各症例の脳回レベルでの評価

各対象症例と NDB との比較 (1 対 n) から、両側前頭葉の各脳回について、Z-score \geq 2 の低下を示す画素を有意な皮質神経細胞の脱落を示す画素と定義し、各脳回に占める画素の割合 (%) から有意な脱落を示す脳回を見出し、本病態の責任脳回とする。

判定基準 : 有意な脱落 \geq 10%、10% $>$ 脱落傾向 \geq 1 %、脱落なし 0%

iii) IMP-SPECT における統計画像解析結果との比較

e) SPECT データファイルの提出

各施設は、すべての ^{123}IMZ -SPECT データファイルを匿名化し、中央画像判定委員会に提出する。

f) SPECT データの中央解析

中央画像判定委員会は、提出された ^{123}IMZ -SPECT データファイルを一括して中央解析する。

6.1.3.3. 脳血管撮影

MRA で確定診断が可能な場合は必須ではないが、不確実な場合には診断基準にしたがって実施する

6.1.4 神経心理学的検査

a) バックグラウンドデータ

i. 利き手

ii. 教育年数

中退は期間に含めない。複数の高等教育を受けている場合もあるので、最終学歴だけでなく、卒業・終了した学校を全て聞いて年数を足す。(記録シートを準備します)

iii. 職業

iv. ADL (包含基準とも関連)

mRS (modified rankin scale)

v. 諸検査の実施を困難とする粗大な神経心理症状 (失語症、視覚失認、視空間認知障害、など)、および、神経学的症状 (半盲、麻痺など) の有無 (包含基準とも関連)

粗大なものを担当医師が臨床的に判断。加えて、WAIS-III, WMS-R の所見から、粗大な神経心理学的障害が想定される症例がみられた場合、事後的に基準を設けて、対象から除外。

b) 神経心理検査

検査バッテリーの費用と所要時間

	所要時間 (分)	基準値
WAIS-III	95	年齢群別
WMS-R	60	年齢群別
FAB (スクリーニング)	10	健常群は一部を除きほぼ天井効果
WCST (カード版)	30	年齢別基準値
Stroop test	5	年齢別基準値
Word Fluency	10	年齢別基準値
Trail making test	10	基準値は高齢者のみ

BDI II(抑うつ)	10	カットオフ値
STAI(不安)	10	カットオフ値
FrSBe(本人・介護者)	10	Zスコア
WHOQOL26	10	
合計	260分	

(注1) 所用時間は約5時間。

(注2) 上記のうち、WAIS-III、WMS-Rは、通常の臨床でも年金・手帳診断書の作成に必要。エントリー前にすでに実施済のものがある場合は、3か月以内のものであれば、そのデータで可とする。

6.2 追跡調査

研究終了時または登録2年後に基本情報他について追跡調査を行うことがある。

7. 研究スケジュール

	登録時
基本情報	○
採血データ	○
MRI/MRA	○
DSA	△
脳血流検査	○
Iomazenil SPECT	○
神経心理学的検査	○
転帰	—

8. 予想される利益および不利益

8.1. 予想される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

8.1. 予想される不利益

本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等であることから、本研究に参加することによる不利益は生じないと考えられる。

9. 評価項目

9.1. 主要評価項目

もやもや病患者における MRI、IMZ-SPECT 所見と神経心理学的検査所見

9.2. 評価項目に該当するイベントの報告と判定

上記の主要評価項目を研究事務局に通知する。

10. 目標症例数

10.1. 目標症例数

60 例

11. 中間評価

年 1 回または 2 回、参加施設の代表者による検討会を開催し、本研究の中間評価を行なう。その際は必要に応じて本研究の継続の可否を検討する。また登録が済んだ時点で、登録症例の解析データを発表するかどうかをプロトコール委員会で確認できる。

12. 倫理的事項

12.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関与する全ての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「疫学研究に関する倫理指針」に従う。

12.2. 倫理審査委員会

本研究およびそのプロトコールは研究事務局の所属する研究機関の倫理審査委員会の審査を受け、承認されたのちに発効する。本研究に参加する各医療機関においては、その医療機関の倫理審査委員会でプロトコールの審査を受け、承認されたのちに医療機関の長の許可を得て研究を開始する。

12.3. インフォームド・コンセント

研究責任医師は、患者から本研究への参加の同意を得る際に同意文書を用いて口頭で患者と家族に十分説明する。同意を得た場合には同意文書に患者、説明を行なった研究

責任医師あるいは研究分担医師が自筆による署名を行なう。同意文書は原本を医療機関が保管し、コピーを患者に渡す。

12.4. プライバシーの保護と症例識別

本研究に携わる関係者は患者の個人情報の保護に最大限の努力を払う。研究責任医師あるいは研究分担医師は、症例登録票や放射線学的データを研究事務局に送付する場合、各医療機関における識別番号を新たに付し、患者を特定できる情報（氏名など）を記載しない。研究事務局が医療機関へ照会する場合には研究責任医師あるいは研究分担医師が管理する患者識別番号を用いて行なう。

13. プロトコールの改訂

主任研究者は研究開始後にプロトコールの改訂が必要になった場合には研究参加医師の承認を得てプロトコールの改訂を行なう。改定後、主任研究者は改定後のプロトコールを研究参加医師に送付する。

14. 研究の終了と早期中止

14.1. 研究の終了

全ての症例データの確定を以て研究の終了とする。主任研究者は研究が終了したことを研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は医療機関の長および関連部門に本研究が終了したことを報告する。また登録が済んだ時点で、登録症例の解析データを発表するかどうかをプロトコール委員会で確認できる。

14.2. 個々の被験者の研究の早期中止

以下の条件のいずれかに該当する場合は研究を中止し、当該被験者の観察およびデータの収集は中止する。

- (1) 患者の拒否または同意撤回
- (2) その他、研究責任医師が早期中止すべきと判断した場合

14.3. 研究全体の早期中止

以下の条件のいずれかに該当する場合は、本研究自体を早期中止する。ただし、その際は、関係者による十分な議論の上で決定する。

- (1) 研究の目的に明らかに達成される、またはされないと判断された場合
- (2) 本研究継続の意義の再検討が必要となった場合

(3) その他、主任研究者が早期中止すべきと判断した場合

15. 被験者の健康被害に対する補償

本研究は観察研究であり、日常診療を行なって被験者の診療情報を利用するものである。したがって、本研究に伴う被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

16. 被験者の費用負担

本研究は通常の保険診療内で行なわれるため、研究に参加することによる患者の追加費用負担は発生しない。

17. 研究資金および利益相反

本研究は本研究班の研究費で実施する。また、本研究の研究担当者は、所属機関の規定に従って、利益相反審査委員会の審査と承認を得るものとする。

18. 研究結果の帰属と公表について

研究成果のとりまとめは主任研究者が分担研究者等と協議しながら行なう。その結果については本研究に参加した研究責任医師に承諾を得た上で学会、医学雑誌等に公表する。その際の著者名には「COSMO・JAPAN Group」を使用する。

19. 記録の保存

研究責任医師、研究事務局は、研究等の実施に関わる重要な文書（申請書類の控、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

20. 研究組織

20.1. 主任研究者

宮本 享（京都大学 脳神経外科 教授）

20.2. 画像判定委員会

中川原譲二（国立循環器病研究センター）

岡田知久（京都大学）

20.3. 神経心理検査検討委員会

村井俊哉 (京都大学)

西川 隆 (大阪府立大学総合リハビリテーション学部)

20.4. プロトコール検討委員会

小笠原邦昭 (岩手医科大学)

松島俊夫 (佐賀大学)

岡田 靖 (国立病院機構 九州医療センター)

高木康志 (京都大学)

20.5. 研究参加施設と研究責任医師

宝金清博 (北海道大学)

中川原譲二 (国立循環器病研究センター)

小笠原邦昭 (岩手医科大学)

富永悌二 (東北大学)

岡田芳和 (東京女子医科大学)

黒田 敏 (富山大学)

藤井幸彦 (新潟大学)

若林俊彦 (名古屋大学)

山田和雄 (名古屋市立大学)

宮本 享 (京都大学)

中瀬裕之 (奈良県立医科大学)

飯原弘二 (国立循環器病研究センター)

井上 亨 (福岡大学)

松島俊夫 (佐賀大学)

永田 泉 (長崎大学)

20.5. 研究事務局

高木康志

京都大学医学研究科 脳神経外科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

Tel 075-751-3459 Fax 075-752-9501

E-mail ytakagi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

森井香代子 (担当秘書)

E-mail kayokom@kuhp.kyoto-u.ac.jp

21. 参考文献

1. Festa JR, Schwarz LR, Pliskin N, Cullum CM, Lacritz L, Charbel FT, Mathews D, Starke RM, Connolly ES, Marshall RS, Lazar RM. Neurocognitive dysfunction in adult moyamoya disease. *J Neurol*. 2010 May;257(5):806-15. Epub 2009 Dec 24.
2. Karzmark P, Zeifert PD, Tan S, Dorfman LJ, Bell-Stephens TE, Steinberg GK. Effect of moyamoya disease on neuropsychological functioning in adults. *Neurosurgery*. 2008 May;62(5):1048-51; discussion 1051-2.
3. Karzmark P, Zeifert PD, Bell-Stephens TE, Steinberg GK, Dorfman LJ. Neurocognitive impairment in adults with moyamoya disease without stroke. *Neurosurgery*. 2012 Mar;70(3):634-8.
4. Kuroda S, Houkin K, Ishikawa T, Nakayama N, Ikeda J, Ishii N, Kamiyama H, Iwasaki Y. Determinants of intellectual outcome after surgical revascularization in pediatric moyamoya disease: a multivariate analysis. *Childs Nerv Syst*. 2004 May;20(5):302-8. Epub 2004 Mar 24.
5. Nakagawara J, Osato T, Kamiyama K, Honjo K, Sugio H, Fumoto K, Murahashi T, Takada H, Watanabe T, Nakamura H. Diagnostic Imaging of Higher Brain Dysfunction in Patients With Adult Moyamoya Disease Using Statistical Imaging Analysis for [123I]Iomazenil Single Photon Emission Computed Tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(5):318-26.
6. Weinberg DG, Rahme RJ, Aoun SG, Batjer HH, Bendok BR. Moyamoya disease: functional and neurocognitive outcomes in the pediatric and adult populations. *Neurosurg Focus*. 2011 Jun;30(6):E21. Review.

