

0.5. 研究期間 登録期

間：2年

0.6. 研究デザイン 多施設共同登録観察研究

0.7. 連絡先 主任研究者

宮本 享

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

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

連絡先

COSMO-JAPAN 事務局

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学 脳神経外科資料室内 E-

mail: cosmo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

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

本研究実施計画書は、本研究に直接かかわる者および倫理審査委員会以外の者に情報を開示してはならない。また、本情報は事前の書面による主任研究者の承諾なしに本

件の実施 あるいは評価以外の目的に利用してはならない。

本研究に關与する全ての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に關する倫理 指針」に従う。

## 1. 背景

ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病、以下本疾患）は1960年代にわが国で発見されて概念が確立された疾患である。本疾患は両側内頸動脈終末部を中心に進行性の閉塞が生じる原因不明の疾患である。東アジアを中心に小児、成人両者に発生するのが特徴で、一部には家系内発生も認められる。大部分の小児は脳虚血発作（一過性脳虚血発作および脳梗塞）で発症するが、成人では脳虚血発作に加えて頭蓋内出血で発症することが特徴である。これまでの研究によって、脳血行再建術は脳虚血発作の再発を予防して長期予後を改善させることが判明している。一方、高次脳機能障害の定義は高次脳機能障害診断基準によると「脳の器質的病変の原因となる事故による受傷や疾病の発症により、日常生活または社会生活に制約が生じ、その主たる要因が、記憶障害、注意障害、遂行機能障害、社会的行動、障害などの高次の認知障害」とあり、その原因として外傷、脳血管障害、その他と記載されている。高次脳機能障害の症状は多種多様で、記憶・注意力の低下、言語障害、遂行機能障害、社会的行動障害などの認知障害などが一般的で、脳の損傷箇所や程度によって大きく異なる。また、感情や行動の抑制力が低下するなどの精神・心理的症状も現れ、正しい判断ができなくなる症例もあり社会問題となっている。特に前頭葉に起因する症状は、専門家による神経心理テストにより診断する必要があり、診断に苦慮することが多いことが報告されている。本疾患においては、これまでに前頭葉内側面の神経細胞の脱落がSPECTを用いた解析で示唆され（Neurol Med Chir (Tokyo). 2012）、また成人例でStrokeの既往のない症例においても23%に神経心理学的検査で異常を認めたとの報告がある（Neurosurgery. 2012）。しかし、いずれも少数例での報告であり、まとまった症例数の解析ではない。また、精神障害者保健福祉手帳の取得には原則として脳器質性障害を示す画像診断が必要であり、新たな画像診断法の確立は社会的にも急務である。そこでこの度、日本全国で、これまでのconventionalな画像診断による器質障害の軽度な症例において、前頭葉機能にfocusした神経心理学的検査を行うとともに、Iomazenil SPECTとMRIによる新たな診断法の確立を目指したもやもや病における高次脳機能障害に關する検討COSMO-JAPAN study (Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が計画された。登録証例数は参加施設に対する症例予備調査に基づき60症例（小児発症30例、成人発症30例）とした。

2. 目的 高次脳機能障害の原因となるような器質的病変が明らかでないかあっても軽微な症例にお

ける画像診断法と神経心理学的検査を確立することが本研究の目的である。

### 3. 対象

3.1. 選択対象 以下の全てを満たす患者を本研究の対象とする

- (1) 本研究への参加に同意した日に年齢が18歳以上60歳未満である患者
- (2) 神経放射線学的に両側または片側ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）と確定診断された患者
- (3) 確定診断までに頭蓋内出血（脳出血、脳室内出血あるいはクモ膜下出血）のエピソードを有していない患者（ただし微少出血および脳実質に影響のない脳室内出血は除く）
- (4) 画像診断にて大きな器質的病変（1 cortical artery の支配領域以上の病変）を指摘できない患者
- (5) 神経心理学的検査に大きな影響を与える神経所見（失語症、半盲、失認等）を有していない患者
- (6) 日常生活がほぼ自立している（modified Rankin scale 0～3）患者
- (7) 自覚あるいは他覚症状、日常生活状況から高度な高次脳機能障害の存在が疑われる患者（片麻痺等の神経学的脱落症状が原因の場合は除く）
- (8) 十分なインフォームド・コンセントによる研究参加への同意が得られている患者（未成年の場合は親権者）

\* 確定診断までに脳虚血症状のエピソードを有しているかどうかは問わない。

\* 血行再建術の既往の有無は問わない。

3.2. 除外基準 以下の基準のいずれかを満たす患者は本研究の対象としない

- (1) 類もやもや病である患者
- (2) 体内の金属などによりMRIの実施が困難である患者
- (3) 画像判定委員会にて、もやもや病ではないと判定された患者
- (4) そのほか、研究担当医師が不適格と判断した患者

#### 4. 実施要項

4.1. 研究デザイン 多施設共同登録観察研究

4.2. 医師の研究参加 参加を意図する医師が所属する施設の倫理委員会の承認および施設長の許可を得る

必要がある。

4.3. 症例登録 担当医：病状説明を十分に行なって文書によるインフォームド・コンセントを得る

登録票に記入して事務局へFAXで送付する（別途配布）

↓

事務局：登録票より適格性を確認、その結果をFAXで担当医に返信する

（その際は研究固有番号を付与する）

↓

担当医：適格であれば、画像（DICOM dataにて送付）を含めた登録時データを事務局に送付する

（その際は研究固有番号を使用し、個人情報を利用しない）

↓事務局：送付された画像を委員会で判定して、当該患者は適格であるか最終判断する

結果を担当医に通知する

\* 症例登録用のファイル（別途配布）に必要事項を記入して画像 DICOM データを含む CD-R とともに下記の研究事務局に郵送する。

COSMO-JAPAN 事務局

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学 脳神経外科資料室内

E-mail: cosmo@kuhp.kyoto-u.ac.jp

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

事務担当 高木康

志

E-mail: [ytakagi@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:ytakagi@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

森井香代子（担当秘書）

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

- 4.4. データ送付・保管 各施設は患者情報を匿名化の上で、SPECT、MRI、脳血管撮影、神経心理学的検査のデータを収集の1ヶ月以内に研究事務局に送付する。その際、厚生労働省の認定基準に従い、下記の特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変が除外されていることを確認する。もし不明もしくは疑わしい場合には、その旨を同時に連絡する。

動脈硬化 自己免疫疾患 髄膜炎 脳腫瘍 ダウン症候群  
レックリングハウゼン病 頭部外傷 頭部放射線照射 その他

研究事務局ではこれらデータを一括管理するとともに、必要に応じて中央画像判定委員会などに提供する。

#### 4.5. 経過観察

本研究期間中は、十分な注意深い観察を行う。内科治療については、抗血小板剤、抗てんかん剤は必須ではなく、その使用は研究責任医師あるいは研究分担医師の方針に委ねる。高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの内科疾患があれば適切な治療を実施すべきである。その際は、保険診療内で実施し、手術適応があれば手術を行っても良い。

### 5. 研究期間

平成 25 年 12 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
  - キ 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 中央画像判定委員会設置 中央画像判定委員会は、これを下記に置く。

COSMO-JAPAN study 中央画像判定委員会 国立循環器病  
研究センター・脳卒中統合イメージングセンター  
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1  
TEL: 06-6833-5004, FAX: 06-6836-2876

### 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、<sup>123</sup>IMP-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 <sup>123</sup>IMP-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 <sup>123</sup>I-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
  - 定量画像解析
  - ) 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。

) 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に関心領域として、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。

) 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に関心領域として、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。

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。

) 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。

) 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 10%、10% > 低下傾向 1%、低下なし 0%

) 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 <sup>123</sup>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 <sup>123</sup>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、<sup>123</sup>IMZ-SPECT 検査は、原則として保険内診療検査として行う。保険内診療が不可能な場合には IMZ の費用は京都大学脳神経外科が負担する。

c) SPECT scan の方法

安静閉眼にて  $^{123}\text{I}$ -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×2 リピート）の SPECT データ収集を行う。

Energy window: 159KeV±10% マトリックスサイ

ズ : 128×128 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。

) 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 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。

) 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 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 10%、10% > 脱落傾向 1%、脱落なし 0%

) 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 <sup>123</sup>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 <sup>123</sup>IMZ-SPECT データファイルを一括して中央解析する。

### 6.1.3.3. MRI

MRI の撮像プロトコールは J-ADNI1/2 に準拠しておこ

なう。 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。事前に画像診断中央判定委員会で認証を得た装置・撮像条件を用いること。

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 撮像の項目

撮像パラメータは J-ADNI2 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。

<u>MPRAGE/IR-SPGR</u>	<u>約 10 分</u>
<u>FLAIR</u>	<u>約 5 分</u>
<u>T2WI (Dual Echo)</u>	<u>約 5 分</u>
<u>T2*WI</u>	<u>約 5 分</u>
<u>TOF-MRA</u>	<u>約 6 分</u>

病変や出血の検索目的として FLAIR、T2WI、T2\*WI の撮像を行う。さらに volume data によ

る詳細な検討と脳容積計測による SPECT データ補正の可能性も考慮して

MPRAGE/IR-SPGR 撮像も実施する。なお TOF-MRA は当研究では脳血管撮影が必須と

されていないため診断確定、確認のため撮像する。ただし脳血管撮影が施行されている場

合は省略可能である。なお J-ADNI-2 に規定のない TOF-MRA 撮像は下記パラメータとす

る。頭部用 8 チャンネル以上の頭部コイルを使用。TR 21-23ms, TE 3-4ms, FA 18-22°。FOV 220×220mm (折り返しがなく頭皮が欠けない範囲であれば PE 方向に reduced FOV

可), マトリックス 320×320, スライス厚 0.7mm, スライス数/スラブ 48 以上で 3 スラブ以上 (重なり 15-20%)。撮像範囲は AC-PC 線に平行で大後頭孔から脳梁までを含むものとする。Parallel factor 1 - 2 (位相エンコーディング方向のみ), Tone

ramp: 60 - 70%, MTC pulse: none。

d) MRI データの中央解析

MRI 画像撮像規定に合致しているかを確認する。

モヤモヤ病の診断基準に合致するかを確認する。可能であれば脳血管撮影データも参照する。