

脳出血を T2*WI で 0–4 段階で評価する（森ら、Invest Radiol 43:574, 2008）。
大きな器質的病変（1 皮質動脈枝支配領域以上の病変や奇形、腫瘍など）の評価。

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 段階で評価する。

6.1.3.4 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。

6.1.3.5 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 (抑うつ)	10	カットオフ
STAI (不安)	10	カットオフ
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。

(注3) 上記検査は検査終了後、主治医より結果説明を行う。

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。個人データに関しては事務局の研究者1名のみがアクセスし管理する。

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

14.2. 個々の被験者の研究の早期中止

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。

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

で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)

成相 直 (東京医科歯科大

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（九州大学）
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.

付録 難病センター・モヤモヤ病（ウイリス動脈輪閉塞症）認定基準

http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/115z_s.pdf

- (1) 診断上，脳血管撮影は必須であり，少なくとも次の所見がある。
頭蓋内内頸動脈終末部，前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。
その付近に異常血管網が動脈相においてみられる。
これらの所見が両側性にある。
- (2) ただし，磁気共鳴画像（MRI）と磁気共鳴血管撮影（MRA）により脳血管撮影における診断基準に照らして，下記のすべての項目を満たしうる場合は通常脳血管撮影は省いてもよい。
MRA で頭蓋内内頸動脈終末部，前及び中大脳動脈近位部に狭窄又は閉塞がみられる。
MRA で大脳基底核部に異常血管網がみられる。
注：MRI 上，大脳基底核部に少なくとも一側で 2 つ以上の明らかな flow void を認める場合，異常血管網と判定してよい。
と の所見が両側性にある。
- (3) モヤモヤ病は原因不明の疾患であり，下記の特別な基礎疾患に伴う類似の脳血管病変は除外する。
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
- (4) 診断の参考となる病理学的所見
内頸動脈終末部を中心とする動脈の内膜肥厚と，それによる内腔狭窄ないし閉塞が通常両側性に認められる。ときに肥厚内膜内に脂質沈着を伴うこともある。
前・中大脳動脈，後大脳動脈などウイリス動脈輪を構成する諸動脈に，しばしば内膜の線維性肥厚，内弾性板の屈曲，中膜の菲薄化を伴う種々の程度の狭窄ないし閉塞が認められる。

ウィリス動脈輪を中心として多数の小血管（穿通枝及び吻合枝）がみられる。

しばしば軟膜内に小血管の網状集合がみられる。

[診断の判定] (1)～(4)に述べられている事項を参考として、下記のごとく分類する。なお脳血管撮影を行わず剖検を行ったものについては、(4)を参考として別途に検討する。

確実例

(1)あるいは(2)のすべての条件及び(3)を満たすもの。ただし、小児では一側に(1)あるいは(2)の ， を満たし、他側の内頸動脈終末部付近にも狭窄の所見が明らかにあるものを含む。

疑い例

(1)あるいは(2)及び(3)のうち、(1)あるいは(2)の の条件のみを満たさないもの。

患者さんへ

「もやもや病における 高次
脳機能障害に関する検討
(**COSMO-JAPAN study**)」

についてのご説明

作成日：2013年5月1日
京都大学脳神経外科

はじめに

この冊子は、京都大学脳神経外科において行われている「もやもや病における高次脳機能障害に関する検討（**COSMO-JAPAN study**）」という臨床研究について説明したものです。担当医師からこの研究についての説明をお聞きになり、研究の内容を十分にご理解いただいた上で、あなたの自由意思でこの研究に参加していただけるかどうか、お決めください。ご参加いただける場合は、別紙の「同意文書」にご署名のうえ、担当医師にお渡しください。

1. 臨床研究について

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床研究」と言います。臨床研究は患者さんを始めとした多くの方々のご理解とご協力によって成り立つものです。

臨床研究にはいろいろな種類がありますが、今回ご説明する研究は「登録観察研究」と呼ばれているものです。これは、新しいお薬や治療法を試す研究ではなく、現在、標準的と考えられている治療を行い、その結果を「登録」させていただくものです。つまり、今のあなたの身体所見や検査結果などをデータとして集めさせていただきます。これらのデータを分析することにより、病気の原因の解明やよりよい治療方法の開発に役立てようとするものです。したがって、通常の治療を行いながら、あなたのデータを利用させていただくことが、今回の臨床研究でお願いすることです。

なお、この臨床研究は、京都大学医学部附属病院の「医の倫理委員会」で厳密な審査を受けており、その承認により実施するものです。

2. あなたの病気の治療法について

あなたの病気はもやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）で、この病気は1960年代にわが国で発見されて概念が確立された疾患です。この病気は脳へ血流を送る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、東アジアを中心に小児、成人両者に発生するのが特徴です。小児の患者さんの大部分

は脳虚血発作（一過性脳虚血発作および脳梗塞）にて手足の麻痺や感覚障害あ

るいは片頭痛に類似した頭痛発作で発症しますが、成人の患者さんでは脳虚血発作に加えて頭蓋内出血による手足の麻痺や感覚障害、重症例では意識障害などで発症することが特徴です。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ます。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」とあります。そして、その原因として外傷、脳血管障害、その他と記載されています。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、遂行機能障害により複雑な動作ができなくなったり、社会的行動障害により集団活動ができなくなったり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ります。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患者さんもあり社会問題となっています。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判っています。また、もやもや病の患者さんにおいて高次脳機能障害の認定のための精神障害者保健福祉手帳の取得には原則として脳に損傷部位があることを示す画像診断による証拠が必要であり、新たな画像診断法の確立は社会的にも急務と考えられています。そこでこの度、日本全国で、これまでの一般的な画像診断による脳損傷が軽度な患者さんにおいて、詳細な神経心理学的検査を行うとともに、SPECT 検査と 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関する検討 COSMO-JAPAN study(Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が計画されました。

3. この研究の目的

もやもや病における高次脳機能障害の疫学・病態をこれまで以上に明らかにすることが本研究の目的です。

4. 研究の方法

(1) 対象となる患者さん

京都大学病院脳神経外科に通院または入院中の患者さんで、もやもや病と診断され、担当医師が本研究による調査が適切と判断した方を対象とします(年齢が18歳以上60歳未満で、日常生活が自立していて外来通院が可能な方を対象としています)。ただし、その他の合併症や治療経過により、担当医師が不