

## 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) 進捗状況

京都大学 脳神経外科  
高木康志、宮本 享

### 研究要旨

もやもや病において高次脳機能障害は社会活動を行う上で重要な問題となっている。そこで日本全国で、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関する検討 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。

#### A. 研究目的

もやもや病において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。

#### B. 研究方法

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 (ただし微小出

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。

## 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

## 脳血流検査

### IMP-SPECT

#### a) 脳血流量(CBF)の定量方法

原則として  $^{123}\text{I}$ 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。

#### b) 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  $^{123}\text{I}$ -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。

#### c) 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: [(Diamox 負荷後 CBF-安静時 CBF)/安静時 CBF]×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。

### IMZ-SPECT

#### a) 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 時間をスキューン中心とする 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。

### 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。MRI撮像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。

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

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。

#### b) MRIデータの中央解析

- ① MRI画像撮像規定に合致しているかを確認する。
- ② 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。

- ③ 脳出血をT2\*WIで0 - 4段階で評価する (森ら、Invest Radiol 43:574, 2008)。
- ④ 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。
- ⑤ 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。

#### 神経心理学的検査

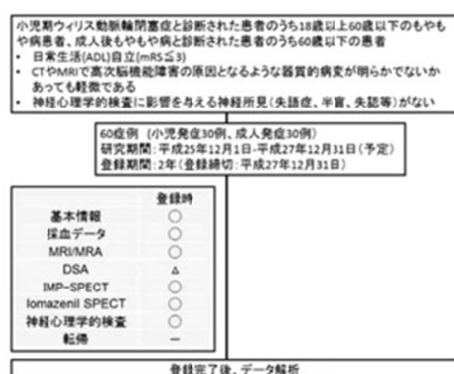
##### a) バックグラウンドデータ

- 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)
WAIS-III	95
WMS-R	60
FAB (スクリーニング)	10
WCST (カード版)	30
Stroop test	5
Word Fluency	10
Trail making test	10
BDI II (抑うつ)	10
STAI (不安)	10
FrSBe (本人・介護者)	10
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。



C. 研究結果

平成 27 年 3 月 20 日現在、15 症例の登録がある。今後、症例の蓄積を予定している。

登録状況 (平成27年3月20日現在)



D. 考察

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関する検討 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。

#### E. 結論

もやもや病における前頭葉機能に focus した神経心理学的検査と 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関する検討 COSMO-JAPAN study(Cognitive dysfunction Survey of Moyamoya)が現在進行中である。

#### F. 文献

- 1) Takagi Y, Miyamoto S; COSMO-Japan Study Group. Cognitive Dysfunction Survey of the Japanese Patients with Moyamoya Disease (COSMO-JAPAN Study): Study Protocol. Neurol Med Chir (Tokyo). 2015 Mar 15;55(3):199-203
- 2) Funaki T, Fushimi Y, Takahashi JC, Takagi Y, Araki Y, Yoshida K, Kikuchi T, Miyamoto S. Visualization of Periventricular Collaterals in Moyamoya Disease with Flow-sensitive Black-blood Magnetic Resonance Angiography: Preliminary Experience. Neurol Med Chir (Tokyo). 2015 Mar 15;55(3):204-9
- 3) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhashi T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications. J Neurosurg. 2015 Feb;122(2):400-7
- 4) Araki Y, Takagi Y, Ueda K, Ubukata S, Ishida J, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Murai T, Miyamoto S. Cognitive function of patients with adult moyamoya disease. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014 Aug;23(7):1789-94
- 5) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Sano N, Miyamoto S. Incidence of late cerebrovascular events after direct bypass among children with moyamoya disease: a descriptive longitudinal study at a

single center. Acta Neurochir (Wien).  
2014 Mar;156(3):551-9

- 6) Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Yoshida K, Araki Y, Kikuchi T, Kataoka H, Iihara K, Miyamoto S. Impact of posterior cerebral artery involvement on long-term clinical and social outcome of pediatric moyamoya disease. J Neurosurg Pediatr. 2013 Dec;12(6):626-32
- 7) Mineharu Y, Takagi Y, Takahashi JC, Hashikata H, Liu W, Hitomi T, Kobayashi H, Koizumi A, Miyamoto S. Rapid progression of unilateral moyamoya disease in a patient with a family history and an RNF213 risk variant. Cerebrovasc Dis. 2013;36(2):155-7

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし