

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) 進捗状況と新規研究 片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry)

京都大学 脳神経外科
菊池隆幸、峰晴陽平、舟木健史、片岡大治、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。

RNF213 遺伝子かもやもや病の発症と関連することが報告されたが、その臨床における意義は不明な点が残されている。遺伝子多型ともやもや病の進展との関連を明らかにするために片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry) が計画された。これまでに 133 例が登録され、詳細な解析を進めている。

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。また、新規研究の目的は片側もやもや病における血管狭窄進行の頻度と、遺伝因子を含めたリスク要因を特定することである。

B. 研究方法

COSMO-JAPAN study (Cognitive

dysfunction Survey of Moyamoya)

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。

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}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}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}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リポート) の SPECT データ収集を行う。

Energy window: 159KeV \pm 10%

マトリックスサイズ:128×128

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。

小児期ウイルス動脈輪閉塞症と診断された患者のうち18歳以上60歳以下のもやも
 や病患者、成人後もやもや病と診断された患者のうち60歳以下の患者

- ・ 日常生活(ADL)自立(mRS ≤ 3)
- ・ CTやMRIで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
 あっても軽微である
- ・ 神経心理学的検査に影響を与える神経所見(失語症、半盲、失認等)がない

60症例(小児発症30例、成人発症30例)
 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)

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

登録完了後、データ解析

Study of unilateral moyamoya disease
 progression and associated-gene in
 Japan(SUPRA Japan Registry)

1. 適格基準
 - 1.1. 登録基準
 - 1) SURPA Japan Registry 参加施設を受診し
 た患者で、厚生労働省診断基準で片側も
 やもや病と診断された患者
 - 2) 成人患者については、本人または家族の
 同意、未成年患者については、保護者の
 同意が得られること
 - 3) 共同研究機関に登録された施設の症例
 であること(施設名は別途記載)
 - 1.2. 除外基準
 画像・イベント評価委員会で片側もやもや病
 でないと判断された場合は除外する
2. 患者登録
 - 2.1. 同意取得
 各参加施設にて、文書で(参考資料:同意書)
 該当患者から同意取得を行う。意識障害など
 の理由で本人から同意取得が困難な場合、家
 族からの同意を得る。20歳未満の未成年に

については、保護者の同意を得る。

3. 評価項目の定義

下記の評価項目は、各施設における臨床判断で決定されるが、データクリーニングの際に、研究主任施設から疑問点が生じた場合には、イベント評価委員会での評価・判定後に確定されるものとする。すべての症例の画像上の進行の有無、診断に苦慮する症例については、後述の画像・イベント評価委員（16. 研究組織を参照）の合議で確定する。

3.1. 主要評価項目

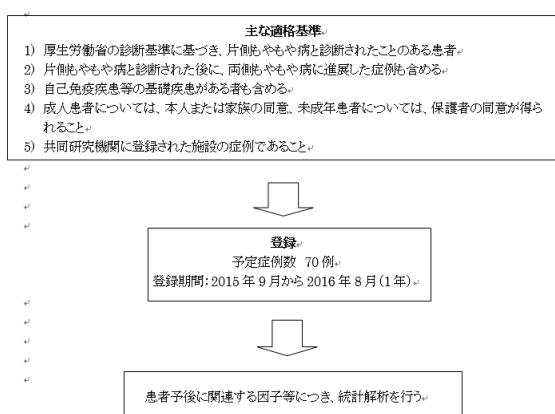
- 両側もやもや病への進行

3.2. 副次評価項目

- 画像上の同側（片側もやもや病罹患側）の血管狭窄進行
- 画像上の対側（片側もやもや病罹患側）の血管狭窄進行
- 脳卒中の発症（一過性脳虚血発作を含む）

3.3. 画像・イベント評価

- 片側もやもや病の確定診断と適格の判断、画像上の進行の有無については、画像を事務局に集めて画像・イベント評価委員で再評価を行う。



C. 研究結果

COSMO-JAPAN study は平成 28 年 12 月 31 日で登録が終了し、36 症例の登録が行われた。

現在、登録データを元に解析を行っている。また、SUPRA Japan Registry はこれまでに 135 例が登録された。M1 閉塞等を除外した 95 例を解析したところ、もやもや病以外の片側性血管閉塞性病変と比べて、片側もやもや病では、RN213 変異陽性例で対側への進行が認められやすいことが示された。今後、より詳細なデータ解析を行う予定としている。

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。

また、SURPA Japan Registry の目的は、片側もやもや病における血管狭窄進行の頻度と、遺伝因子を含めたリスク要因を特定することである。血管狭窄の進展が予測できれば、早期診断と早期治療が可能になると期待される。また、進行を確認するための適切な MRI 検査の頻度が明確になり、MRI スクリーニングにかかる費用を軽減しうる。また、進行低リスク者の精神的な負担を軽減する効果も期待できる。

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。また、片側性もやもや病の進行と遺伝的要因に関する患者登録研究 Study of unilateral moyamoya disease progression and associated-gene in Japan (SUPRA Japan Registry) が進行中で、遺伝因子の臨床的意義が明らかになると期待される。

F. 文献

- 1) Miyakoshi A, Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Kataoka H, Mineharu Y, Okawa M, Yamao Y, Fushimi Y, Okada T, Togashi K, Miyamoto S. Restoration of periventricular vasculature after direct bypass for moyamoya disease: intra-individual comparison. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019, epub ahead of print
- 2) Morimoto T, Enmi JI, Hattori Y, Iguchi S, Saito S, Harada KH, Okuda H, Mineharu Y, Takagi Y, Youssefian S, Iida H, Miyamoto S, Ihara M, Kobayashi H, Koizumi A. Dysregulation of RNF213 promotes cerebral hypoperfusion. *Sci Rep*. 2018 Feb 26;8(1):3607
- 3) Matsuda Y, Mineharu Y, Kimura M, Takagi Y, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Uchihashi Y, Funaki T, Miyamoto S, Koizumi A; RNF213 p.R4810K Variant and Intracranial Arterial Stenosis or Occlusion in Relatives of Patients with

- Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Aug;26(8):1841-1847
- 4) Araki Y, Takagi Y, Mineharu Y, Kobayashi H, Miyamoto S, Wakabayashi T; Rapid contralateral progression of focal cerebral arteriopathy distinguished from RNF213-related moyamoya disease and fibromuscular dysplasia. *Childs Nerv Syst.* 2017 Aug;33(8):1405-1409.
- 5) Morimoto T, Mineharu Y, Ono K, Nakatochi M, Ichihara S, Kabata R, Takagi Y, Cao Y, Zhao L, Kobayashi H, Harada KH, Takenaka K, Funaki T, Yokota M, Matsubara T, Yamamoto K, Izawa H, Kimura T, Miyamoto S, Koizumi A; Significant association of RNF213 p.R4810K, a moyamoya susceptibility variant, with coronary artery disease. *PLoS One.* 2017 Apr 17;12(4):e0175649
- 6) Morimoto T, Mineharu Y, Kobayashi H, Harada KH, Funaki T, Takagi Y, Sakai N, Miyamoto S, Koizumi A; Significant Association of the RNF213 p.R4810K Polymorphism with Quasi-Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Nov;25(11):2632-2636.
- 7) Takahashi JC, Funaki T, Houkin K, Inoue T, Ogasawara K, Nakagawara J, Kuroda S, Yamada K, Miyamoto S; JAM Trial Investigators. Significance of the Hemorrhagic Site for Recurrent Bleeding: Prespecified Analysis in the Japan Adult Moyamoya Trial. *Stroke.* 2016 Jan;47(1):37-43.
- 8) Fushimi Y, Okada T, Takagi Y, Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K. Voxel Based Analysis of Surgical Revascularization for Moyamoya Disease: Pre- and Postoperative SPECT Studies. *PLoS One.* 2016 Feb 11;11(2):e0148925.
- 9) Funaki T, Takahashi JC, Yoshida K, Takagi Y, Fushimi Y, Kikuchi T, Mineharu Y, Okada T, Morimoto T, Miyamoto S. Periventricular anastomosis in moyamoya disease: detecting fragile collateral vessels with MR angiography. *J Neurosurg.* 2015 Nov 27:1-7.
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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

