

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

脳梗塞急性期から開始する筋萎縮阻止薬療法が
慢性期運動機能に与える影響に関する研究

Muscular Atrophy Restraint with Vigilant Edaravone
Long-term Use after Stroke
(MARVELOUS)

平成 18 年度研究報告書

平成 19 年 3 月

主任研究者 成富 博章

(国立循環器病センター)

目 次

I. まえがき	1
II. 研究組織	4
III. 総括研究報告	7
IV. 資料	
1 第一回班会議	15
2 倫理審査申請書	25
3 研究計画書	31
4 説明文書・同意書	41
5 調査用紙（急性期施設用）	49
6 調査用紙（リハ施設用）	63
7 第二回班会議	73
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	89

まえがき

従来、脳梗塞急性期の治療は、血栓を溶解して閉塞領域の脳を虚血から救済するか（血栓溶解療法）または虚血性神経細胞死の過程を阻止して脳を保護するか（脳保護療法）、いずれかの方法により行われてきた。いずれも脳をターゲットとした治療法であることに変わりはない。一方、脳梗塞によって中枢神経系が障害された結果生じる症状のうち最も頻度の高いものは運動麻痺である。患者さんにとっては症状が全てであり、運動麻痺が改善すれば病気がよくなったと思われ、運動麻痺が増悪すれば病気が悪くなったと思うのが常である。通常、脳梗塞患者の機能転帰は運動機能回復の程度をもって評価されているが、これは脳梗塞患者にとっての最大の関心事が運動機能であることをよく反映している。それでは、脳の障害の程度と運動機能障害の程度はパラレルであろうか？ いや、必ずしもそうではない。大脳半球に比較的広汎な脳梗塞が生じているにもかかわらず運動麻痺は軽度で運動機能障害が殆どない例に遭遇することは少なくない。一方、画像上は比較的小さな梗塞であるにもかかわらず運動麻痺が高度な例も少なくない。このような患者さんに対して、「治療が成功して梗塞巣が小さい状態で終わりました」と告げても、患者さんはあまり喜ばないであろう。たとえ脳を救っても高度の運動機能障害が残ったのであれば、患者さんにとっては治療が成功したとは思えないからである。そのような理由から、脳だけにターゲットを絞った治療は不完全であると言わざるを得ない。

脳梗塞のために高度な運動麻痺が生じると麻痺肢は長期間無動状態におかれる。この無動期間の間に麻痺肢には大なり小なり廃用性筋萎縮が生じてくる。廃用性筋萎縮による筋容量の減少は時には20%以上にも及ぶという。急性期を過

ぎた脳梗塞患者が本格的な回復期リハビリを開始した際、機能回復の大きな妨げになるのがこの廃用性筋萎縮である。廃用性筋萎縮によって生じた機能低下を取り戻すだけでも数カ月を要するという報告もある。それでは、廃用性筋萎縮は虚血性脳障害の直接的な産物であろうか？脳梗塞急性期に廃用性筋萎縮を阻止する治療が行われているであろうか？答えはいずれも「ノー」である。過去・現在を通じて脳梗塞急性期の治療は脳をターゲットとした治療法にほぼ限られており、虚血性脳障害の副次的な産物である廃用性筋萎縮を阻止するための薬物治療は全く行われていないのが実状である。僅かに急性期のベッドサイドにおけるリハビリだけが廃用性筋萎縮を阻止するうえで役だっているのみである。しかし、脳梗塞急性期にベッドサイド・リハビリを開始するとしても、それは短時間に過ぎず、連続する無動状態の結果生じてくる廃用性筋萎縮を阻止するうえで十分であるとは考えがたい。

そのような観点から、我々は、廃用性筋萎縮を阻止するためには脳梗塞急性期から積極的な薬物治療を開始する必要があるのではないかと考えた。残念ながら廃用性筋萎縮のメカニズムの全容は未だ必ずしも明らかにされていない。しかし、近年の実験的検討は廃用性筋萎縮の機序にフリーラジカルが関与していることを示唆している。幸い、脳梗塞急性期の治療薬の一つにラジカル消去薬エダラボンがあり、最大二週間まで投与が可能とされている。同薬は、脳梗塞急性期に脳保護作用を発揮すると考えられて臨床使用を認可された薬剤であるが、脳保護効果を期待するならば数日間の投与で十分と考えられるので、現実には数日～一週間程度しか投与されないことが多い。脳梗塞急性期にラジカル消去薬であるエダラボン 2 週間近く連日投与すれば、廃用性筋萎縮の進行をある程度阻止できるのではないか。そして、結果的に、慢性期の運動機能回復

を大幅に改善できるのではないか、という考えのもとに、本研究では、多施設共同無作為化比較対照試験を行うことにした。本研究では急性期脳卒中診療施設と回復期リハビリ施設が参加しており両者の連携プレーによって慢性期の運動機能改善を目指すのが、研究計画の特色である。

国立循環器病センター 内科 脳血管部門 成富博章

研究組織

主任研究者

成富博章	国立循環器病センター	内科脳血管部門	部長
------	------------	---------	----

分担研究者

目時典文	弘前脳卒中センター	内科循環器科	医師
------	-----------	--------	----

寺山靖夫	岩手医科大学	神経内科学講座	教授
------	--------	---------	----

高橋 明	財団法人いわてリハビリテーションセンター		理事長
------	----------------------	--	-----

長田 乾	秋田県立脳血管研究センター	神経内科学研究部	部長
------	---------------	----------	----

横山絵理子	秋田県立リハビリテーション・精神医療センター		医師
-------	------------------------	--	----

棚橋紀夫	埼玉医科大学	神経内科	教授
------	--------	------	----

間嶋 満	埼玉医科大学	リハビリテーション	教授
------	--------	-----------	----

医学教室

田中耕太郎	富山大学附属病院	神経内科	教授
-------	----------	------	----

井上雄吉	富山県高志	神経内科	部長
------	-------	------	----

リハビリテーションセンター

高木 誠	済生会中央病院		院長
------	---------	--	----

湯浅浩之	公立陶生病院	神経内科	第二部長
------	--------	------	------

山本康正	京都第二赤十字病院	脳神経内科	部長
------	-----------	-------	----

森脇 博	国立循環器病センター	内科脳血管部門	医長
------	------------	---------	----

小田忠文	協和会病院	リハビリテーション科	医師
------	-------	------------	----

大江洋史	大阪大学	神経内科	助手
------	------	------	----

斉藤こずえ	奈良県立医科大学	神経内科	助手
西村裕之	西宮協立脳神経外科病院	神経内科	部長
道免和久	兵庫医科大学	リハビリテーション科	教授
東 靖人	医療法人公人会姫路中央病院	神経内科	医長

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

総括研究報告書

脳梗塞急性期から開始する筋萎縮阻止薬療法が 慢性期運動機能に与える影響に関する研究

主任研究者 成富博章

国立循環器病センター内科脳血管部門

研究要旨

脳梗塞の結果一側上下肢の運動麻痺が生じて歩行不能となっても回復期リハビリを行ううちに麻痺肢の機能が徐々に回復しやがて歩行可能になるケースが少なくないことは周知の事実である。しかし、何故にリハビリによって麻痺肢の運動機能が回復するのか、その機序は未だ明らかではない。リハビリを行っているうちに、障害されていた脳の運動経路に新たなシナプスが形成され、運動神経インパルスが、一部、通過可能になるからであると考えられる者は多い。ただし、新たなシナプスが形成されるとしたら、それはリハビリを行わなくても生じる現象である可能性が高い。リハビリは麻痺肢の筋肉に直接働きかける作業である。したがって、回復期リハビリが有効である理由は、脳梗塞急性期に衰えた筋肉機能を賦活化するからである可能性が高い。脳梗塞の結果上下肢の運動が麻痺して無動化すると、数日のうちに廃用性筋萎縮が生じることが知ら

れている。脳梗塞急性期から亜急性期にかけての廃用性筋萎縮による筋肉容量減少は20%以上に及ぶこともある。このような廃用性筋萎縮を脳梗塞急性期から薬物治療により阻止すれば慢性期の運動機能回復を大幅に改善できる可能性がある。廃用性筋萎縮の詳細な機序は未だ明らかではないが、フリーラジカルが重要な役割を演じることが最近明らかになってきた。本研究では、脳梗塞急性期患者を対象に急性期から亜急性期にかけてラジカル消去薬を投与し、これが廃用性筋萎縮をどの程度阻止するか、また廃用性筋萎縮阻止の結果慢性期運動機能がどの程度改善するかを明らかにするため、多施設共同無作為化前向き介入試験を行うことにした。脳梗塞急性期におけるラジカル消去薬投与は急性期医療施設で行い、慢性期における筋萎縮の程度や運動機能の評価は主として回復期リハビリ施設で行うよう計画されている。初年度は、主として各施設における倫理委員会通過と症例登録時の無作為割付システムの作成に時間を要したため、登録数は未だ数少ないが、徐々に症例が蓄積されつつある。

A. 研究目的

従来、脳梗塞急性期の治療は、血栓を溶解して閉塞領域の脳を虚血から救済するか（血栓溶解療法）または虚血性神経細胞死の過程を阻止して脳を保護するか（脳保護療法）、いずれかの方法により行われてきた。このように脳梗塞急性期の治療のターゲットは常に脳であった。しかし、脳障害の程度は必ずしも症状の重症度と平行ではない。大脳半球に比較的広汎な脳梗塞が生じているにもかかわらず運動機能障害が殆どない例に遭遇することは稀ではなく、画像上は比較的小さな梗塞であるにもかかわらず運動機能障害が高度な例も少なくない。このように、脳障害の程度と症状の重症度との間に乖離がある以上、

脳梗塞急性期の治療のターゲットが脳だけに向けられているのは間違いであると思われる。

脳梗塞のために高度な運動麻痺が生じると麻痺肢は長期間無動状態におかれる。この無動期間が長ければ長いほど麻痺肢には強い廃用性筋萎縮が生じ、運動機能障害を悪化させる。廃用性筋萎縮によって生じる筋容量の減少は時には20%以上にも及ぶという。急性期を過ぎた脳梗塞患者が本格的な回復期リハビリを開始した際、機能回復の大きな妨げになるのがこの廃用性筋萎縮である。廃用性筋萎縮によって生じた機能低下分を取り戻すだけでも数カ月を要するという報告もある。それでは、廃用性筋萎縮は脳障害の直接的な産物であろうか？答えは「ノー」である。それでは、脳梗塞急性期に廃用性筋萎縮を阻止する治療が行われているであろうか？この答えも「ノー」である。過去に、虚血性脳障害の副次的な産物である廃用性筋萎縮を阻止するための薬物治療が行われたという歴史はなく、僅かに急性期のベッドサイドでのリハビリが廃用性筋萎縮を阻止するうえで役だっているのみである。脳は極めて脆弱な組織であり、虚血性侵襲から脳を守るためには発症後数時間以内に治療を行わなければならない。この考え方が正しいとすれば、急性期脳梗塞を治療するチャンスは発症後数時間の期間だけしかなく、その後はいかなる治療を行っても無駄ということになる。一方、筋組織は脳組織に較べてはるかに頑強であり、脳梗塞後に廃用性筋萎縮が起きるとしてもそれはかなりの長時間を経ながら進行するにすぎない。したがって、薬物治療を行うならば、脳を保護するよりは筋肉を保護して廃用性筋萎縮を阻止する方がはるかに効率がよい筈である。

そのような観点から、我々は、廃用性筋萎縮を阻止するためには脳梗塞急性期から積極的な薬物治療を開始する必要があるのではないかと考えた。廃用性

筋萎縮の機序詳細は未だ必ずしも明らかにされていないが、ラジカル毒性が大きな役割を演じていることは確かなようである。本研究では、下肢筋力低下のある脳梗塞急性期患者を無作為に二群に振り分け、一群ではラジカル消去薬エダラボンを3日間投与、他の一群では同ラジカル消去薬を10～14日間投与し、二つの群における亜急性期および慢性期の廃用性筋萎縮の程度を比較、また慢性期の運動機能障害の程度を比較して、筋萎縮阻止薬治療が脳梗塞例の運動機能回復にいかなる影響を与えるかを検討することにした。本研究には急性期脳卒中診療施設と回復期リハビリ施設が参加しており両者の連携プレーによって慢性期の運動機能改善を目指すのが、研究計画の特色である。

B. 研究方法

研究方法は、多施設共同の無作為化前向き介入試験。参加施設は、急性期脳卒中診療施設13施設および回復期リハビリ施設6施設、計19施設である。研究対象は、発症後24時間以内に脳卒中急性期診療施設に入院する下肢筋力低下のある脳梗塞例（年齢は20歳以上、80歳未満、発症前のADLがmodified Rankin Scale 0-1）である。インフォームドコンセントを得た後、インターネットを用いて中央登録し、対象を無作為に二群に振り分ける。一群ではエダラボン（一日量30 mg × 2）を3日間投与（S群：短期投与群）、他の一群ではエダラボン（一日量30 mg × 2）を10-14日間投与（L群：長期投与群）する。全例で、急性期（入院後4日以内）、亜急性期（入院後14-21日）、慢性期（発症3カ月後）に下肢CT撮影および下肢周径計測を行う。後に面積測定装置を用いてCT画像上の筋断面積を測定し、下肢周径とともに筋容量の指標とする。急性期（A）、亜急性期（B）、慢性期（C）の筋断面積から、亜急性期の廃用性筋萎縮の程度

を $(A-B) / A \times 100\%$ の式により、また慢性期の廃用性筋萎縮の程度を $(A-C) / A \times 100\%$ の式により、パーセンテージとして求め、二群間における廃用性筋萎縮の程度を比較検討する。また慢性期の運動機能を Barthel Index、modified Rankin Scale、Brunnstrom Recovery Stage、Maximum Walking Speed を用いて評価し、二群間における慢性期運動機能の程度を比較検討する。

C. 研究結果

研究初年度であり、研究計画が主任研究者の倫理委員会を通過した後に各分担研究者施設の倫理委員会審査を受けるという段階的な手順が必要であった。このため、平成 18 年度における症例登録は 10 例足らずにとどまった。しかし、1 例ではあるが、エダラボン長期投与群の中には著明な運動麻痺回復を示した例があり、ラジカル消去薬の廃用性筋萎縮阻止効果をうかがわせた。

D. 考察

本研究に用いられているラジカル消去薬エダラボンは、第Ⅲ相臨床試験の結果、脳保護作用ありと判定され、脳梗塞急性期における治療薬として臨床使用を許可された世界で唯一の脳保護薬である。二十世紀末の約十年間に 30 以上の薬剤が、動物実験において著明な脳保護作用ありと判定され、脳梗塞急性期の治療薬としての有効性を第Ⅲ相臨床試験で評価された。しかし、第Ⅲ相臨床試験において有効と判定された薬剤は現時点ではエダラボンのみである。有効性を証明しえなかった薬剤の中にはエダラボンと類似のラジカル消去薬も含まれている。これらのラジカル消去薬の試験では、エダラボンの試験よりも多数の症例で検討を行ったにもかかわらず有効性を示すことができなかった。それで

は、エダラボンは他の脳保護薬をはるかにしのぐほどの強力な脳保護効果を有しているのであろうか？イヤ、必ずしもそうではなさそうである。エダラボンと他の脳保護薬の第Ⅲ相臨床試験における違いは、三つある。第一は、エダラボンの試験における対象の大半が運動麻痺を主症状とする脳深部の小梗塞例であったのに対し、他の脳保護薬の試験における対象の大半は意識障害、高次脳機能障害、運動麻痺を主症状とする中～大梗塞例であった点である。第二は、エダラボンの試験ではラジカル消去薬の投与開始は脳梗塞発症後 72 時間以内であったのに対し、他の脳保護薬の試験の大半では薬剤投与開始は脳梗塞発症後 6-12 時間以内の超早期であった点である。第三は、エダラボンの試験ではラジカル消去薬が計 2 週間投与されたのに対し、他の脳保護薬の試験の大半では薬剤は数日間投与されたのみであった点である。これらを総合すると、エダラボンが有効性を証明しえた背景には以下のような特殊事情が存在したことになる。(1) 主たる症状が運動麻痺のみであった、(2) 脳保護作用を期待するには投与時期が遅すぎる傾向があった、(3) 本格的なリハビリが始まる前の急性期～亜急性期にかけての 2 週間にわたってラジカル消去薬が投与された、という三点である。この三点は、エダラボンが臨床的な有効性を証明し得た理由は、同薬剤が脳保護作用を発揮したからではなく、筋保護作用すなわち廃用性筋萎縮阻止作用を発揮したからであることを強く示唆している。

廃用性筋萎縮の詳細な出現機序は未だ必ずしも明らかではないが、近年の基礎実験の結果はそこにラジカル毒性が大きな役割を果たすことを示している。廃用性筋萎縮とは異なるが、神経原性の筋萎縮性疾患である筋萎縮性側索硬化症においてもラジカル毒性が重要な役割を演じることが明らかになっている。最近、筋萎縮性側索硬化症の患者にラジカル消去薬エダラボンを連続投与する

試みがなされ、ある程度の臨床効果が得られたと報告されている。これらの報告は、エダラボンの比較的長期投与が脳梗塞後の廃用性筋萎縮を阻止し、慢性期の運動機能改善につながる可能性を指示している。

E. 結論

多施設共同の無作為化前向き介入試験により、ラジカル消去薬2週間投与が運動麻痺を有する脳梗塞患者の廃用性筋萎縮を阻止し、慢性期の運動機能改善をもたらすか否かを検討した。研究初年度であるため諸施設における倫理委員会審査等に時間が費やされ、症例登録は未だ10例足らずである。次年度の研究により上記2点が明らかにされていくと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

別記

H. 知的財産の出願

なし

資 料

第一回班会議

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金
脳梗塞急性期から開始する筋萎縮阻止療法が慢性期
運動機能に与える影響に関する研究

第一回班会議 プログラム

日時：平成 18 年 6 月 10 日（土）12:00—16:00

場所：国立循環器病センター 新館講堂

12:00 昼食（アンケート記入）

13:00 ごあいさつ 主任研究者 成富 博章

13:05 分担研究者および研究協力者紹介 事務局 森脇 博

13:20 脳梗塞例の運動機能予後を左右する因子：廃用性筋萎縮について
国立循環器病センター内科脳血管部門 成富 博章

13:30 班研究プロトコール(案)に関するディスカッション
事務局 森脇 博

15:30 事務連絡

脳梗塞急性期のラジカル消去薬投与が慢性期運動機能に与える影響に関する研究

Muscular Atrophy Restraint with Vigilant Edaravone Long-term Use after Stroke (MARVELOUS)

平成18年度厚生労働科学研究費補助金
(長寿科学総合研究事業)
主任研究者:成富博章

研究の背景 I

上肢や下肢は長期間動かさないのでおくと徐々に筋萎縮(廃用性筋萎縮)を生じて筋力が低下する。廃用性筋萎縮の機序にはフリーラジカル毒性が重要な役割を演じることが知られている。

研究の背景Ⅱ

脳梗塞のため一側の上肢や下肢に運動麻痺が生じると、やがて麻痺肢には廃用性筋萎縮が生じ機能障害を助長する。筋萎縮を阻止するために早期からベッド上リハビリが行われるが、それでも発症2週間後に筋容量が20%減少したという報告がある。筋萎縮を阻止するための薬物治療は行われておらず、その有効性も明らかではない。

脳梗塞後の大腿筋容量変化

—CT上大腿断面積—

