

- 1) 西村裕之：脳卒中の診断と治療, 第500回西宮市内科医会学術講演会, 10/24/2007, 西宮
- 2) 中嶋匡、西村裕之、立花久大：脳梗塞と鑑別困難であったFocal Inhibitory Seizureの1例, 第86回神経学会近畿地方会, 6/23/2007, 大阪
- 3) 中嶋匡、西村裕之、立花久大：MLF症候群と運動失調にて発症した中脳梗塞の1例, 第85回神経学会近畿地方会, 12/9/2006, 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

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  
—登録1例の報告—

分担研究者：湯浅 浩之 公立陶生病院神経内科

### 研究要旨

虚血に陥った中枢神経では過剰なフリーラジカルが産生され、神経細胞損傷を進行させることが知られている。動物実験では、神経細胞に対する虚血時のフリーラジカルの影響は多くても発症3日間で消失するとされている。しかしフリーラジカル消去薬であるエダラボンの有効性は14日間投与で示されており、神経系以外の臓器に作用することによる機能改善作用を併せ持つことが予測される。今回、エダラボンの筋保護作用につき短期(3日間)投与群と長期(10—14日間)投与群で比較し、長期投与群において、有意に下肢筋萎縮の進行を抑制できることを証明した。

### A.研究目的

脳梗塞は中枢神経の虚血により神経細胞が壊死に陥り、壊死部位の担ってきた神経活動が障害される疾患である。特に脳梗塞後に生じる運動麻痺は、本人の日常生活動作を障害し労働能力を奪うのみならず、家族の介護負担を増やす点において、社会における大きな経済的損失を生じる原因の一つとなっている。

脳梗塞超急性期に対する治療としてt-PAによる経静脈的血栓溶解療法が認可され、また急性期には抗血小板薬や抗トロンビン薬などが使用されている。また慢性期における梗塞再発予防のためには、病態に応じて抗血小板薬や抗凝固薬の投与、そして動脈硬化の危険因子の改善を目指した治療が行われている。これらのいずれもが血管（血流）に対する治療薬であり、脳そのものの機能を保護・改善させうる薬は我が国で唯一認可されているフリーラジカル消去薬であるエダラボンしかない。

日本におけるエダラボンの臨床試験における有用性は、発症後24時間に投与が開始され14日間継続投与した状態で確認されているが、動物実験では脳虚血急性期の神経細胞障害に対するフリーラジカルの関与は虚血発生後72時間以内に終了するとされている。しかしエダラボンの効果は、より長期間投与することにより有意にみられることから、その作用機序は脳神経細胞の保護のみではないことが推測される。

近年、エダラボンは筋細胞のフリーラジカルにおけるダメージを防止する作用を持つこ

とが推定されている（筋萎縮性側索硬化症に対するエダラボンの有効性に関する研究が進行中である）。脳梗塞に対するエダラボンの効果は神経細胞保護作用だけではなく、患側のみならず健側下肢にも生じる、運動麻痺に続発する廃用による筋細胞のダメージ（フリーラジカルの関与が推測されている）の軽減にも関与している可能性がある。

今回の研究は、エダラボン短期投与群と長期投与群の二群間で筋萎縮の程度や下肢筋力・日常生活動作の改善を比較することにより、エダラボンの廃用性筋萎縮阻止効果を実証するために行うものである。

## B.研究方法

脳梗塞急性期に入院治療を行った患者のうち、①発症 24 時間以内に治療が開始可能であり、②左右いずれかの下肢に運動麻痺（NIHSS の運動項目で 2 以上）を有し、③同意取得時に 20 歳以上 80 歳未満、④発症前の ADL が mRS で 0 または 1 の患者を対象として行った。インターネット登録によって無作為に二群に振り分け、エダラボンを短期間（3 日間）投与する群と、長期間（10-14 日間）投与する群の間で、下肢筋萎縮の程度に差が認められるか、また発症 3 ヶ月後に下肢運動機能に差が認められるかを検討した。

検討項目は投与前、発症 3 週間後、発症 3 ヶ月後に下肢周囲径（大腿および下腿）と下肢筋肉 CT による筋肉断面積、臨床症候、日常生活動作、機能予後とした。

症例の氏名、生年月日、住所、カルテ番号などは匿名化し、個人識別が出来ないように配慮した。下肢 CT 費用は研究費からの支出とし患者負担はない。以上を当院の“医の倫理委員会”にはかり、問題ない事を承認して頂いてから、研究を開始した。

## C.研究結果

当院の症例を一例呈示する。発症時 79 歳、女性。高血圧と脂質異常症の既往があった。2007 年 5 月、右上下肢運動障害出現し発症 12 時間後に来院。意識清明であり、高次脳機能障害なし。右片麻痺（NIHSS 上肢 1、下肢 2）と温度覚の障害あり。頭部 MRI にて左大脳基底核から放線冠にかけて拡散強調画像で高信号域（3slice に渡る）を検出し、branch atheromatous disease (BAD)と診断した。MRA と頸動脈エコーでは頭蓋内および頸部の主幹動脈には狭窄を認めなかった。本人および家族に本研究の目的と方法、利益と不利益につき説明し、文書で同意を得られたため登録、短期間投与群に割り付けられた。オザグレール、スタチンの投与とリハビリテーションを早期に開始し、運動機能の進行はなく入院 28 日目に杖歩行状態で自宅に退院可能となった。発症 3 ヶ月後には屋外歩行も杖不要になり、公共交通機関も一人で利用できるようになった（NIHSS 上肢下肢とも 0）。本症例は BAD という診断であったが症状進行がほとんど認められず、また意識、全身状態の悪化もなかった事から、発症翌日から立位訓練を開始した。それにも関わらず、麻痺側のみならず健側の下肢周囲径の減少が観察された。入院生活では、たとえ麻痺が

軽くてもベッド上もしくは椅子に座っている時間が長くなる。早期にリハビリテーションを開始しても在宅生活に比べ抗重力筋の負荷は減り、下肢の筋収縮時間は有意に短くなるため、このような結果がもたらされたと考えられる。脳血管障害患者の少ない症例において、本症例のような下肢の廃用性筋萎縮が出現し、神経機能回復にも関わらず日常生活動作の改善につながって行かないケースが存在することが推測され、エダラボンが筋萎縮の予防に有用であれば、急性期リハビリテーションとの相乗効果が期待できると思われる。

#### D.研究発表

##### 1. 論文発表

雑誌

湯浅浩之，三竹重久

脳卒中診療の最近の発展 慢性期脳梗塞における高血圧の管理および抗血小板，抗凝固療法について

現代医学 53(3), 385-389, 2006

湯浅浩之，三竹重久

発症3時間以内に治療開始のために 脳卒中専門医の役割

Medicina 43(2), 300-302, 2006

##### 2. 学会発表

鳥居孝子，加藤大輔，三浦敏靖，湯浅浩之，三竹重久

当院における多枝散在性脳梗塞の検討

第47回日本神経学会総会 2006.5.

加藤大輔，横山知世，水野将行，湯浅浩之，三竹重久

下垂体出血に脳梗塞を合併した1例

第118回日本神経学会東海北陸地方会，2007.6.

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

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  
- 当院の登録2症例に関する報告 -

分担研究者 寺山靖夫 岩手医科大学神経内科学  
研究協力者 石橋靖弘 岩手医科大学神経内科学

研究要旨：これまで岩手医科大学神経内科において、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へ患者登録を行なってきた。2例のエントリーがあった。症例1は重症例であり、寝たきり状態であった。症例2は軽症例であり、自宅退院となった。エダラボン投与は両例とも副作用なく終了した。重症例と軽症例の両者をエントリーすることができた。

A. 研究目的

われわれは、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において、急性期施設として症例エントリーを行なった。

平成18年度は症例エントリーのためのシステム構築を行い、平成19年度に実際の症例エントリーを行なった。

B. 研究方法

本研究は岩手医科大学における倫理審査会から承認を得、平成19年3月よりエントリー開始となった。

登録方法の手順としては、脳卒中を発症し入院となった患者本人もしくは家族に対し、担当医師から本研究の要旨について説明を行い、インフォームドコンセントの得られた患者を対象とし登録個票に記録を行った。

エントリー基準は下記のとおりである。

- ① 脳梗塞発症後24時間以内に入院。
- ② 年齢は20歳以上80歳未満。
- ③ 下肢の運動障害がNIHSSの運動項目で2-4。
- ④ 脳梗塞発症前ADLがmodified Rankin Scaleで0または1。

また、除外基準は下記のとおりである。

- ① 血栓溶解療法を施行。

- ② 出血性梗塞、硬膜外血腫を合併。
- ③ 入院時 NIHSS が 15 以上または JCS による意識障害が 20 以上。
- ④ 発症前から mRS が 2 以上に相当する ADL 障害がある。
- ⑤ 閉塞性動脈硬化症を合併 (Fontaine 分類Ⅲ度以上)。
- ⑥ 神経・筋疾患または股関節・膝関節に人工関節を持つ。
- ⑦ 血清クレアチニン値が 1.5mg/dL 以上。
- ⑧ 重度の肝疾患、心疾患、感染症または悪性腫瘍を合併。
- ⑨ 妊娠中、授乳中、または妊娠の可能性あり。
- ⑩ エダラボンに対する過敏症の既往歴あり。
- ⑪ 3 か月以内に治験または市販後臨床試験に参加または現在参加中。
- ⑫ 担当医が不相当と判断。

インターネットによる中央登録・割付によって、症例をエダラボン 30mgX2/日点滴静注 3 日群と、エダラボン 30mgX2/日点滴静注 14 日群とに振り分け、開始時、2-3 週間後、3 ヶ月後の下肢周径を測定する。

### C. 研究結果

2 例をエントリーした。

#### <症例 1 >

70 歳 男性 2007 年 10 月 2 日左片麻痺にて発症した脳梗塞にて同日当科入院した。  
 既往歴：2005 年心房細動、脳塞栓症（左後大脳動脈閉塞 右片麻痺→完全回復）大動脈弓分岐奇形 前交通動脈動脈瘤  
 入院時 NIHSS14 点 入院時 JCS3-10 NIHSS における左片麻痺の程度は上下肢とも 3 であった。これは入院時から退院時まで不変であった。2008 年 11 月 6 日日本研究の参加施設である岩手リハビリテーションセンターへ転院となった。翌 11 月 7 日下血のため当院救急科転院となった。上部下部とも内視鏡で明らかな出血源を認めなかった。Oozing 程度の出血をきたす腸疾患があり、ワーファリンのため大量出血となったと推察された。再出血なく 11 月 16 日再び当科へ転科した。以後ワーファリンを中止し入院中である。

#### <症例 2 >

78 歳 男性 2007 年 12 月 19 日左片麻痺にて発症した脳梗塞にて同日当科入院した。  
 既往歴：1993 年くも膜下出血にて neck clipping→後遺症なし アルツハイマー型認知症のため治療を行っていた。  
 入院時 NIHSS6 点 入院時 NIHSS における左片麻痺の程度は上肢 1、下肢 3 であった。これは経過中順調に改善傾向を呈し、退院時にはほとんど消失した。2008 年 1 月 22 日自宅退院となった。

#### D. 考察

エントリー患者数は2例と予想より少数であった。この原因として、エントリー基準外の症例が多かったことが大きい。当院では、脳梗塞重症例は救急センターに搬送されることが多い。本研究の症例紹介を当院救急センターに依頼していたが、意識障害が高度または神経学的に障害が高度であるために適応外であることが多かった。当科へ直接来院する例は軽症例が多いが、発症より24時間以上経過しているためにエントリー基準に当てはまらないことが多かった。また、全国的な高齢化を反映しているためか80歳以上であるため除外される症例も多かった。

エントリーは1例は寝たきりの重症例であり、もう1例は軽症例であった。症候的には両極の2例がエントリーされたといえる。

#### E. 結論

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において、当院では2例のエントリーがあった。

いずれの例もエダラボン投与は副作用なく終了した。

症例1は本研究関連病院のリハビリテーション病院へ一旦転院したが状態悪化で当院へ再入院した。従って発症3ヵ月後の計測は当院にて行なった。症例2は自宅退院したため、発症3ヶ月後の計測は当院にて行なった。

CTによる計測は包括診療の諸問題を解決するのに時間が掛かると予想されたため、主任研究者と相談の上施行しないことにした。

研究発表 なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

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  
— 2例の結果報告 —

分担研究者：大江 洋史 大阪大学大学院医学系研究科

### 研究要旨

脳梗塞急性期患者2例にエダラボンを投与し(8日間投与と10日間投与)、慢性期の運動機能や筋萎縮の程度を計測しエダラボンの効果を判定した結果、10日間投与例で麻痺側下肢の筋力改善と筋萎縮予防効果を認めた。

#### A. 研究目的

脳保護薬であるエダラボンが脳梗塞後の廃用性筋萎縮阻止作用を有するか否か、廃用性筋萎縮阻止作用を通じて慢性期の運動機能回復を助長するか否かを明らかにするために、当施設では脳梗塞急性期患者2例にエダラボンを投与し慢性期の運動機能や筋萎縮の程度を計測しエダラボンの効果を判定した。

#### B. 研究方法

脳梗塞急性期患者2症例（65歳男性、67歳男性）に投与したNIHSSによる麻痺側下肢の運動スコア、Barthel Indexによる日常生活動作障害、mRSによる機能予後、さらに両下肢の筋断面の測定（下肢CT、周径の計測）にて客観的に下肢筋萎縮の程度を評価した。

#### C. 研究結果

##### 症例1. 65歳男性

最終診断名：心原性脳塞栓症

心房細動

類もやもや病

本態性高血圧

主訴：左手足が動かない

既往歴：なし

投薬：なし

嗜好品：缶ビール1本/日×45年、喫煙なし



現病歴：2007年7月30日午後6時半ごろ夕食している時に妻が外出した。午後7時40分頃、妻が外出から帰宅すると患者本人がトイレ前で左上下肢を動かさずに倒れているところを発見された。午後8時に救急車で当院救命救急センターに搬送された。

来院時現症：来院時意識レベルJCS II-10点、血圧140/96mmHg、脈拍120bpm、心房細動、体温36.8℃、身長160cm、体重47.2kg。左半側空間無視、右方への共同偏視、左口角下垂、左片麻痺、左半身感覚障害みとめNIHSS20点。午後8時42分の緊急頭部CTにて右側頭葉に低吸収域と軽度側脳室圧排像あり。頭部MRI&Aにては右ICA遠位部の閉塞所見と左ICAサイフォン部の閉塞ともやや血管あり。今回は心房細動による右ICA閉塞を来たと考えた。

入院後経過：tPAの適応なくアルガロバン、エダラボンにて治療開始とした。しかし2007年8月6日の血液検査でGOT70,GPT75, $\gamma$ -GTP216,ALP453まで上昇、エダラボンによる薬剤性肝機能障害と考え同日中止した(この時点で当研究主任研究者に連絡当研究のドロップアウトとなった)。

その後の肝機能障害(別紙)は8月20日には改善した。入院中の脳血管撮影では発症前には気付かれていなかったが左ICAサイフォン部閉塞の類もやや病と考えた。リハビリは発症2日目より開始したが、8月30日の退院時(入院31日目)でのNIHSS:17点、mRS:4、BI:10点であり回復期リハビリテーション病院に転院した。

考察：当症例はエダラボンによる肝機能障害が出現し投与8日目に仕方なく中止した。そのためか心原性脳塞栓症による比較的広範囲な右MCA領域の梗塞であったことも加味されて、後遺症での麻痺が強く回復期リハビリテーション病院に転院を余儀なくされた。

## 症例2. 67歳、男性

最終診断名：脳梗塞疑い

変形性脊椎症

糖尿病

主訴：ふらつき、右上下肢の筋力低下

既往歴：平成14年膵臓癌(粘液産生腫瘍)にて膵尾部切除術。それ以後膵性糖尿病

嗜好品：機会飲酒、喫煙10本/日×47年

現病歴：膵臓癌切除術後糖尿病により阪大病院通院中。今回2007年11月1日朝6時に自転車に乗車中、突然胸痛とふらつきあり、また同時に右上下肢の脱力も出現し同日当院に緊急入院となる。

来院時現症：意識レベル0点で清明、血圧130/70mmHg、脈拍50bpm、体温36.5℃。来院時心電図は脈拍50bpmで徐脈であるが、NSRでST-T変化なし。麻痺は右上肢でMMT4/5、右下肢は3/5程度で右下肢の感覚鈍麻あり。深部腱反射は右下肢で低下、病的反射なし。

来院時のNIHSSは8点。入院時の頭部CT、MRI-DWIでは異常ないが、症状認めため入院時よりオザグレールとエダラボンを投与開始。

入院後経過：その翌日の11月2日には右上肢の筋力が正常になるが右下肢は3/5程度。頭部MRIをその後11月1日、11月5日、11月14日撮影するも異常所見みとめず。入院中に整形外科受診にて頰椎症と腰部脊柱管狭窄症を指摘された。今回の頭部の病巣は画像上確認できなかったが、神経所見より脳梗塞

考察：今回の症例では、脳梗塞の病巣が確認できなかったが、最終診断を脳梗塞疑いとした。

#### D. 当施設での結果考察

当施設では2例のみのエントリーとなり、そのうち1例は肝機能障害で8日目で中止となったが、もう1例は10日間投与し発症30日目の筋力低下は改善した。下肢の周径計測では3ヶ月後も麻痺側の筋萎縮の進行を認めなかったことよりエダラボンが筋萎縮の進行を予防する効果があった可能性が考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

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  
—当院の1例について—

分担研究者：齊藤 こずえ 奈良県立医科大学

A. 研究目的

ラジカル消去薬で、抗酸化作用のあるエダラボンは、ラジカル消去作用により神経細胞死を防ぎ、脳梗塞における脳障害を軽減させようとする神経保護薬である。脳梗塞患者の治療に広く用いられているが、その効果や投与期間にはまだ議論の余地が残っている。

一方、脳梗塞患者の場合、脳障害による片麻痺に加えて、麻痺側および非麻痺側の上下肢に廃用性筋萎縮が生じ、これが筋力低下を助長し、さらに、慢性期の上下肢運動機能は大きく障害される。廃用性筋萎縮の出現機序の詳細は未だ明らかではないが、近年の研究は、酸化ストレスが重要な役割を演じることが示されてきている。本研究の目的は、抗酸化薬であるエダラボンが脳梗塞後の廃用性筋萎縮阻止作用を有するか否か、廃用性筋萎縮阻止作用を通じて慢性期の運動機能回復を助長するか否かを明らかにすることである。

B. 研究方法

1) 研究の対象

発症24時間以内に入院した脳梗塞患者のうち右または左の下肢に明らかな運動麻痺（NIHSS 2以上）がある患者。

選択基準:

- ① 同意取得時における年齢が20歳以上で80歳未満の患者
- ② 今回の発作で、下肢に明らかな運動麻痺を有する患者（NIHSSの運動項目で2～4）
- ③ 発症前のADLがmodified Rankin Scale (mRS) で0または1の患者

除外基準:

- ① 血栓溶解療法を施行した患者
- ② 出血性脳梗塞、硬膜外血腫、脳内出血または特発性脳室内出血を合併している患者

- ③ JCS II-20以上の意識障害を伴う患者
- ④ 入院時のNIHSSが15以上の患者
- ⑤ 発症前よりmRSが2以上に相当する障害がある患者
- ⑥ 閉塞性動脈硬化症を合併する患者（Fontaine分類 III度以上：安静時疼痛、潰瘍・壊疽）
- ⑦ 神経・筋疾患を有する患者
- ⑧ 股関節または膝関節に人工関節を入れている患者（麻痺側、対側のどちらか一方でも）
- ⑨ 血清クレアチニン値が1.5 mg/dL を超えている患者
- ⑩ 入院加療を必要とする程度の重度の肝疾患、心疾患、あるいは抗生物質の投与を必要とする感染症の合併、もしくは全身状態に問題があり研究責任（分担）医師が本研究の対象として不適格と判断した患者
- ⑪ 悪性腫瘍の治療を行っている、または悪性腫瘍を合併している患者
- ⑫ 妊娠中、授乳中または妊娠している可能性のある患者
- ⑬ エダラボンに対し過敏症の既往歴のある患者
- ⑭ 投与開始3ヵ月後の調査ができないことが明らかな患者
- ⑮ 同意取得前3ヵ月以内に治験または市販後臨床試験に参加していた、あるいは現在参加している患者
- ⑯ その他、研究責任（分担）医師が不適当と判断した患者

## 2) 方法

- ① 研究デザイン：多施設共同による無作為化並行群間比較（オープン2群比較）
- ② 群構成、用法・用量：
  - A群（エダラボン短期投与群）：エダラボン30mg×2/日点滴静注を3日間。
  - B群（エダラボン長期投与群）：エダラボン30mg×2/日点滴静注を10日間-14日
- ③ 症例登録・割付方法：
  - インターネットによる中央登録・割付方式（24時間対応）。
  - 登録・割付時のWebシステム使用に際して、使用者は予め登録されたIDとパスワード認証を用いる。入力情報は、入院日、施設名、年齢、性別、重症度（麻痺側下肢の運動NIHSSスコア）、入力者名のみ。施設名、年齢、性別、麻痺側下肢運動NIHSSスコアを調整要素として無作為化を行い、2群の割付比率が1：1となるよう振り分ける。入力データのやりとりは暗号化通信（SSL）を使用する。情報入力後、割付の結果を含む症例の登録番号（A001、B007など）が画面に提示されて、登録・割付が終了する。
- ④ 調査・検査・観察項目および時期：

患者背景、試験薬の投与状況、併用薬、併用療法、臨床症候（NIHSS）、日常生活動作障害（Barthel Index: BS）、機能予後（mRS、Brunnstrom Recovery Stage: BRS、Maximum Walking Speed: MWS）、頭部CTまたはMRI検査、臨床検査（血液学的検査）、両下肢筋断面積の測定（下肢CT、周径の計測）、バイタルサイン、リハビリテーションの有無と期間、急性期施設の退院日、急性期施設退院状況、リハビリ施設の退院日、有害事象

⑤ 有効性の評価

a) 主要評価項目

発症3ヵ月後の下肢運動機能：mRSおよび BRS、MWS

発症3週後、3ヵ月後の筋萎縮の程度（大腿・下腿CT筋断面積、大腿・下腿周径）

b) 副次評価項目

発症3週後のmRS、発症3週後、3ヵ月後のBI

発症3週後のBRS

自宅退院までの期間

\* 発症3週後の評価前に退院する場合は、退院日または前日に評価する。

評価方法：

a) 有効性評価

主要評価項目であるmRS、BRS、MWSについては、機能予後良好の出現率の差に関する95%信頼区間を算出する。2群間の差については、元の順序尺度に基づき層化割付要因を用いた層化Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて検討する。また副次的に、機能予後悪化リスクについてリスク比および95%信頼区間も求める。

b) 安全性評価

有害事象発現率、副作用発現率を算出する。

⑥ 併用療法による研究からの脱落について

発症後から投与開始3ヵ月後の最終観察時まで以下の薬剤投与または治療が行われた場合は脱落とみなし、その症例は解析対象から除外する。

ウロキナーゼ製剤、t-PA製剤、開発中の治験薬、発症2週間以後のエダラボン再投与、血管内治療（PTA、ステント、局所線溶療法）、外科的治療（バイパス術、頸動脈内膜剥離術など）、低体温療法、高圧酸素療法および効果の確立していない試験的療法。

（倫理面への配慮）

この研究は、当院倫理委員会で承認されたうえで実施された。個人情報および個人情報の漏洩による研究対象者の心理的・社会的不利益が生じないように、学会や学術論文発

表等の研究成果公表示はもちろん、データ解析段階で、氏名、イニシャル、生年月日、住所、カルテ番号などの個人情報に連結可能匿名化し、個人識別が不可能な状態で解析を行われている。

### C. 研究結果

割付の結果1例の長期群を登録した。症例は71歳男性、意識障害、左片麻痺、構音障害で発症し、入院時のNIHSSは12点。麻痺レベルは上下肢ともにNIHSSで4点であった。梗塞巣は右中大脳動脈領域の比較的広範囲であった。エダラボンを入院当日より投与を行い、腎機能の悪化などの副作用なく終了まで安全に使用することができた。下肢の周径は発症4日で大腿(上10cm)38.4/39cm (患側/健側)、下腿最大周径35.7/36.5cmであった。健側下肢の自発運動は床上でひざたてなど行っていたが、患側は完全麻痺のままであった。発症4日で症状悪化のため、外減圧術を施行した。発症20日では大腿(上10cm)37.5/39.6cm (患側/健側)、下腿最大周径34.2/34cmと両側軽度の委縮を認めた。その後発症28日よりリハビリを行い、介助で車いす移乗するレベルとなったが左上下肢の完全麻痺は変わらず (mRS 4, NIHSS 13, Barthel Index 10, Brunnstrom Recovery Stage 3)、発症3ヶ月後では大腿(上10cm)34/35cm (患側/健側)、下腿最大周径29.5/30.5cmとさらに両側の筋委縮の進行がみられた。

### D. 考察

エントリーされた症例から、脳梗塞時の筋委縮の経時的変化を観察することができた。またリハビリを行ったにもかかわらず完全麻痺のまま改善しなかったことに比して、筋委縮の程度に差がなかったことから、麻痺側の筋組織がエダラボンによって保護された可能性も考えられた。当院では、エダラボンは脳組織保護の目的からできるだけ早期に投与を開始している。またエダラボンの効果が期待される症例は麻痺の比較的強い、あるいは進行し重篤な麻痺になる可能性が高いと考えられる症例が多いため、本症例のように、脳組織の保護としては効果が不十分であった症例に対しても、筋委縮に対する効果がみられれば有用性がさらに高いと考えられた。

### E. 結論

麻痺側の筋組織がエダラボンによって保護された可能性も考えられるが、少数であることや群間比較ができないことから研究班全体の結果の解析が必要である。

### F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし (雑誌、書籍なし)

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

廃用症候群について

分担研究者：道免 和久 兵庫医科大学 リハビリテーション医学  
研究協力者：児玉 典文 兵庫医科大学 リハビリテーション医学

（参考文献）

- 総合リハビリテーション（増大特集）2007, vol.35, N0.10（医学書院）  
総合リハビリテーション 2006, vol.34, N0.12（医学書院）  
脳卒中の早期リハビリテーション 第2版, 二木立, 上田敏（医学書院）1998.3.1.  
脳卒中の運動療法—エビデンスに基づく機能回復トレーニング 第2版, 潮見泰蔵,  
斎藤昭彦（医学書院）2005.5.1

脳卒中のリハビリテーションは、急性期・回復期・慢性期（在宅）と特にシームレスな治療を必要とする。Impairmentのみでなく、disabilityの改善そしてhandicapの克服、社会復帰へと治療経過をバトンタッチして行く包括的取り組みが必要である。

急性期よりの関わりにより、麻痺側の障害へのアプローチはもちろん、健側へのアプローチも長期的予後を考える上で非常に有用である。正常者でも臥床による筋萎縮・筋力低下の出現、発症年齢が高齢化してくると元々sarcopenia（筋断面積は低下、筋線維数は減少、速筋線維優位に筋萎縮）により加齢性の筋力低下が存在すること、二次的萎縮：廃用症候群（筋断面積低下、筋繊維数は変化なし、遅筋線維優位に萎縮）などを考慮しながら早期端坐位／立位／歩行訓練へと指導する。

廃用症候群とは、生体の活動性の低下や運動量の低下、あるいは不動の状態が続く事で生じる二次的障害であり、筋骨格系にとどまらず、循環器、呼吸器から内分泌、腎機能、あるいは自律神経系や精神症状にまで及ぶ多種多様な症候の総称である。

廃用症候群における筋組織は、いわゆる廃用性筋萎縮の病態を呈するが、類似した病態は癌の悪液質、感染症による敗血症、神経障害、熱傷、AIDS、慢性腎不全、心不全など多くの疾患や、加齢、宇宙での微小重力状態などでも起こりうる。

Stevenson EJ, etal: Grobal analysis of gene expression pattern during disuse atrophy in rat skeletal muscle. J Physiol. 551: 33-48, 2003

廃用の状態が続くと、筋繊維の横断面積や筋の質量の減少、発生する筋力の低下のみならず、筋繊維の速筋化という質的な変化が認められる。



Thomason DB, et al: Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. J Appl Physiol 68: 1-12, 1990

筋繊維の萎縮の程度もその性質によって異なる事が示されており、廃用によって速筋、遅筋ともに萎縮するが、速筋よりも遅筋のほうがより萎縮の程度が強い。

#### 「酸化ストレス」

活性酸素に対する防御として活性酸素の消去や活性酸素によって損傷を受けた生体分子の分解、除去や再生、修復が行われているが、生じる活性酸素と防御機構のバランスが破綻し、活性酸素が防御機構を上回った状態。

Lawler JM, Song W, Demaree SR: Hindlimb unloading increases oxidative stress and disrupts antioxidant capacity in skeletal muscle. Free Radic Biol Med 35: 9-16, 2003

萎縮筋で抗酸化防御機構が破綻し、活性酸素障害が増加している。活性酸素障害によって直接的にタンパク質分解がおこるだけでなく、シグナル伝達分子のレドックス制御によってタンパク質分解が亢進し、筋萎縮が進行する。

#### 「廃用症候群」 disuse syndrome 上田敏先生

関節硬縮：コラーゲン線維はたえず伸長されていることにより弾力性を保っているが、短縮した状態に長時間おかれると線維間の架橋が密になり、伸長性を失う。これが関節部および筋（筋膜、中隔、線維束鞘などの結合織）に起こって関節運動が制限される。

筋廃用萎縮：臥床安静1週間で筋力の20%が失われ、その後も1週間ごとにほぼ20%ずつの低下が起これと言われている。また脳卒中片麻痺患者でリハビリテーションを受けて歩行可能になったものでも、その間の廃用により健側の膝伸展筋力は正常者の70%に低下している。

骨廃用萎縮（骨粗鬆症）：脊髄損傷による対麻痺では下肢骨に、また脳卒中片麻痺では患側上下肢骨に著しい骨粗鬆症が生じ、骨折を起こしやすくする。床上運動訓練でもそれを防ぐ事はできず、起立（骨への荷重）でやや改善し、歩行によってはじめてCaバランスがもどる。

起立性低血圧：最低1日4時間以上の坐位・立位をとらないと起立性血圧調節機構が弱体化し、起立性低血圧が起これる事が知られている。

Halkjaer-Kristensen J, Ingenmann-Hansen T, Wasting of the human quadriceps muscle after knee ligament injuries. 1. Anthropometric consequences. Scand J Rehabil Med Suppl 13, 5-55, 1985

動物実験において、大腿四頭筋の萎縮は、1ヶ月以内に断面積が30%減少する

Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle

hypertrophy and improved function. J Appl Physiol, 64, 1038-1044, 1988

Harridge SDR, Kryger A, Stensgaard A. Knee extensor strength, activation, and size in very elderly people following strength training. Muscle Nerve, 22, 831-839, 1999.

かなり高齢者（85~97）においても、12週間の等張性膝関節伸筋強化トレーニング後に、筋活動の変化はみられなかったものの大腿中央部のMR画像で大腿四頭筋断面積の増加がみられ、筋質量の増加が機能および代謝に好影響を及ぼす可能性を示唆した。

「open kinetic chain exercise / close kinetic chain exercise」

open kinetic chain exercise：一つの分節を分離して行われる等張性 / 等運動性運動。体肢の遠位分節が解放されて状態で抵抗に抗して動く。

Close kinetic chain exercise：OKCと違い実際の各分節が連結して動くexercise。いくつかの関節に広がっている筋群の遠心性収縮および求心性収縮の練習を可能にするだけでなく、これらの活動に関与する複雑な神経コントロールをトレーニングするという利点がある。Pinniger GJ, Steele JR, Thorstensson A, Cresswell AG: Tension regulation during lengthening and shortening actions of the human soleus muscle. Eur J Appl Physiol, 81, 375-383, 2000.

「等張性運動性運動 / 等尺性運動性運動」

「求心性運動 / 遠心性運動」

脳卒中後には求心性運動から遠心性運動へ切り替える動作が難しい。

随意的な遠心性収縮は、求心性収縮より大きな筋力を発生するが、遠心性収縮は求心性収縮よりも運動単位の発火率が低い。

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

脳卒中後のリハビリテーションと廃用性筋萎縮に関する検討

分担研究者 間嶋 満 埼玉医科大学リハビリテーション医学教室

1. 当科における脳卒中患者のリハビリテーションの実際（2007年3月までの状況を基に\*）

1) 当科における脳卒中リハビリテーションの基本方針

当科は、埼玉医でn病院という急性期特定病院の中の1臨床科として29床の独立した病棟を有し、急性期特定病院が求められている平均在院日数17日以内での医療に貢献し、しかも質的にも耐えうるリハの確立を目指して、ここ数年間様々な試みを行ってきた。その結果、急性期からの積極的介入、回復期前半（発症後約2ヶ月まで）に特化した当科での入院リハ、そして当科からの在宅復帰を図ることを当科での脳卒中リハの基本方針としている。

2) 本院における急性期脳卒中患者の受け入れ態勢

本院では、他院で脳卒中の診断がついた紹介患者以外は、救急患者としてまずは救急部に搬入される。救急部の医師によって脳卒中と診断または脳卒中の疑いありとされた患者は直ちに、脳卒中チーム（脳外科医、神経内科医）に引き渡され、脳梗塞患者は神経内科医が、また脳出血患者は脳外科医が担当医となり脳卒中ケア病棟で急性期治療が開始される。本院では、原則として救急車による搬入を断らない方針であることから、近隣地域の脳卒中患者が臨床的バイアスがあまりかかることなく本院に搬入されることになる。

3) 本院における急性期リハビリテーション・システム

当科では理学療法士（PT）5名を脳卒中チームに配属している。脳卒中患者が脳卒中ケア病棟に入院すると、脳卒中チームの主治医がPTに対してPT開始の処方を出す。これを受けたPTは直ちにベッドサイドでのPTを開始すると同時に、その情報をリハ科医師に伝え、リハ科医師は原則として24時間以内に患者を担当PTとともに診察し、作業療法（OT）、言語療法（ST）、嚥下訓練の処方を行う。リハ科医による診察は、その後も適時実施され（リハ科医の診察は1回/日、5日/週行われる）、ベッドサイドから訓練室への移行の可否、リハ科への転科の可否を判断する。

急性期リハの内容であるが、その中心はPTである。PTでは起立・歩行練習が中心であるが、離床が許可されない時期でも麻痺側の関節可動域練習と非麻痺側の筋力強化が全身状態に合わせて実施される。これにOT,ST,嚥下訓

練が加えられるが、OT は原則としてベッド上座位が許可された段階で開始され、座位練習、日常生活動作練習、上肢機能練習を行う。ST は座位が許可されない時期でも、意識障害が ST の施行を阻害しなければ開始とする。嚥下訓練については、病棟で経口摂取が開始された段階で嚥下に問題有りとなし主治医や看護師が判断した症例に対し、まず嚥下造影検査が施行され、その結果を基にリハ科医師から嚥下訓練が処される。

#### 4) 当科における回復期前半に特化した包括的リハビリテーションの内容

リハビリテーション科病棟として独立した病棟で実施される包括的リハビリテーションの内容としては、

- ① 最低限、各 2 単位/日の PT、OT、ST (5 日/週制)
- ② 当科入院時の Functional Independence Measure (motor FIM) によって層別化された 3 種類のクリニカルパスに沿ったリハビリテーション・プログラムの進行 1)
- ③ 1/週の病棟カンファレンスと毎朝の病棟ミーティング
- ④ 看護師による病棟での基本動作・ADL 練習
- ⑤ 退院前患者宅訪問と家屋評価、家屋改造案の作成
- ⑥ ケア・マネージャーとの連携 (家屋評価時)
- ⑦ 音楽療法の導入 (2 回/月、日曜日に実施)

を行っている。

#### 5) 急性期～回復期前半に特化した包括的脳卒中リハビリテーションの結果

対象は 2005 年 1 月から 2006 年 12 月までに本院神経内科・脳外科に入院し、急性期リハビリテーションを行った 871 例の中で、当科に転科して回復期前半での包括的リハビリテーションを施行し、退院した脳梗塞 160 例/脳出血 108 例である。対象例の当科転科時の平均年齢は 65.5 歳、発症から当科転科までの期間は平均 22.0 日、当科での平均入院日数は 30 日であった。対象例の転帰としては、171 例 (63.8%) が当科から在宅復帰を果たした。83 例 (31%) が主に回復期リハビリテーション病棟を有する医療機関へ転院し、14 例 (5.2%) が当科転科後に生じた合併症の治療を目的として他科へ転科となった。以上の結果から、急性期から積極的なリハビリテーションの介入がなされ、それに引き続いた切れ目のない包括的リハビリテーションを実施することによって、脳卒中患者を回復期前半において在宅復帰を可能とすることが示された。

## 2. 脳卒中患者の筋萎縮に関する検討—heat shock protein (HSP)

上記に示した、発症直後からリハビリテーションを開始し、回復期前半で在宅復帰を果たす当科でのリハビリテーション・プログラムの円滑な進行を阻害する要因のひとつとして、廃用性筋萎縮が挙げられた。近年、廃用性筋萎縮と