

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

東京都済生会中央病院における脳梗塞急性期リハビリテーションの
現状と問題点—エダラボン治療症例から

分担研究者 高木 誠 東京都済生会中央病院長
共同研究者 後藤 淳、足立智英、米田純子、荒川千晶、野越慎司、植田敏浩
(東京都済生会中央院 脳卒中センター神経内科、脳血管内治療科)

研究要旨

MARVELOUS 研究では、エダラボンによる脳卒中急性期予後改善効果における脳および脳以外（神経筋）への効果が検討されている。脳卒中診療における脳保護療法の見直しがなされる現状において、急性期脳梗塞治療におけるエダラボン治療の課題について、当施設の症例を中心に臨床的に検討した。経静脈的 t-PA 療法の適応を外れた症例におけるエダラボンの使用経験を示し、今後の課題につき検討を加えた。

A. 研究目的

MARVELOUS 研究では、脳梗塞急性期のエダラボン投与による、脳損傷とともに末梢効果器である神経筋への効果が検討された。多様な臨床病型や病態生理を示す脳梗塞における当院でのエダラボン投与症例につき、臨床的視点から検討する。また当院における脳卒中リハビリテーションについて、急性期脳梗塞に注目し、現状と課題を検討する。

B. 研究方法

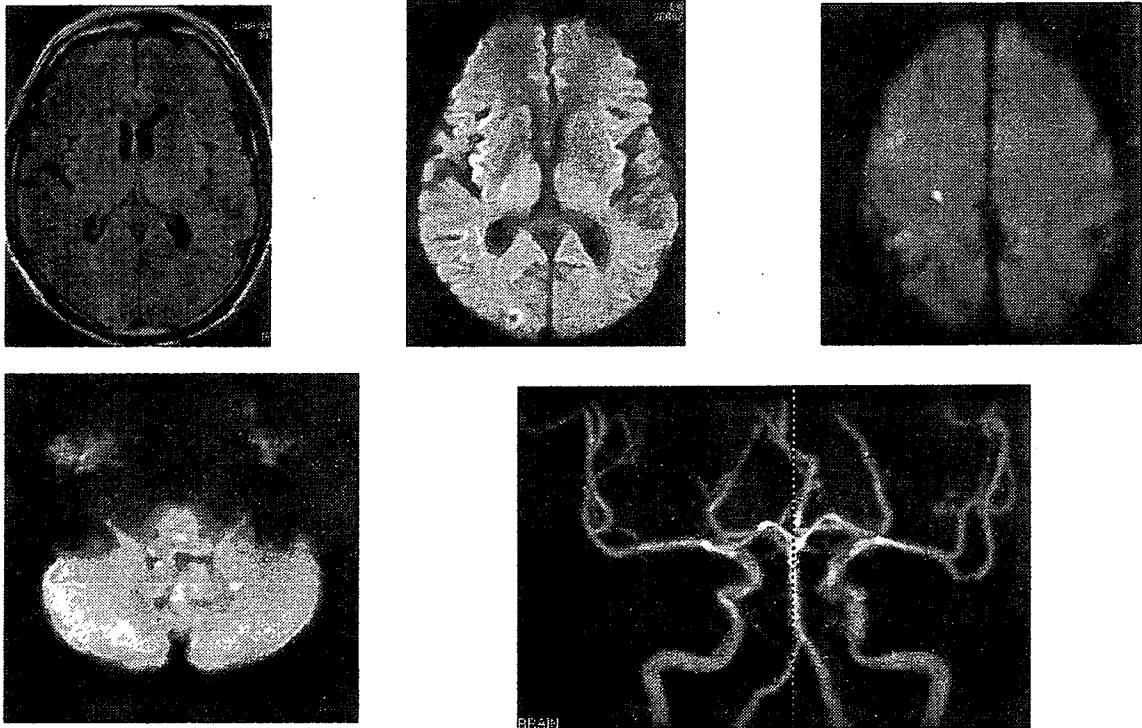
当院で入院加療した急性期脳梗塞症例のうち、エダラボン投与症例についてその臨床背景を臨床所見および画像所見を中心に検討する。

C. 研究結果：手術後に発症した脳梗塞症例と発症 3 時間で来院した内頸動脈閉塞症例について検討した。

症例 1) 64 歳男性

高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙歴あり。緊急の CABG 手術を実施し手術そのものは合併症なく終了。翌日朝、CCU 医師、看護スタッフの見ていない前で、突然の左上下肢脱力、意識レベル低下を認める。緊急手術であったため大動脈弓、頭蓋外主幹動脈（頸部頸動脈、椎骨動脈）、頭蓋内主幹動脈に関する情報なし。

意識障害 (II-20)、半盲、左上肢に強い片麻痺を認める。左上肢近位部優位の筋力低下、共同偏視なし、NIHSS 7 点、術中の観察で、大動脈弓部の動脈効果著明で、debris の source になり得るとの所見あり。モニター上は心房細動なし。aortogenic stroke を強く疑わせる状態から、おそらく弓部からの石灰化の強い debris が飛来したものと考えた。心臓外科手術の翌日であるため tPA は禁忌であった。腎機能障害がないことを確認しエダラボン投与開始。さらに 5%CO₂ (air balance) 吸入を開始し、動脈血液ガスで PCO₂ 分圧で約 5mmHg の上昇を得た（同時に呼吸数増加、血圧上昇あり）。



集中治療室でベッド上リハビリを開始し、発症 4 日後には、MRI 上は、DWI で多発する高信号を認めた。左上肢近位筋力低下を軽度認めた (NIHSS 3 レベル)。

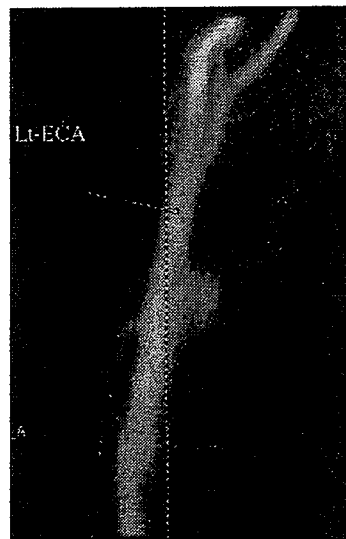
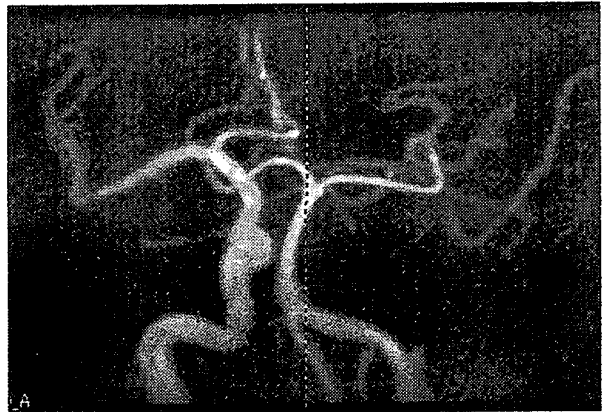
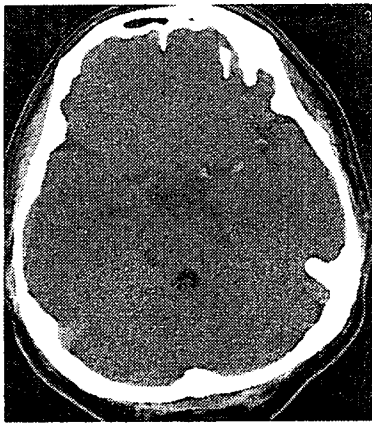
症例 2) 48 歳男性

会議終了後に右片麻痺、意識障害で発見される。最終未発症確認時刻 12 時 30

分、発見時刻 15 時 30 分。経過中、明らかなけいれんなし。救急隊による搬送。来院時血圧 122/80、血圧左右差なし。NIHSS 22 点（意識障害 II-30、半盲、全失語、右片麻痺等）

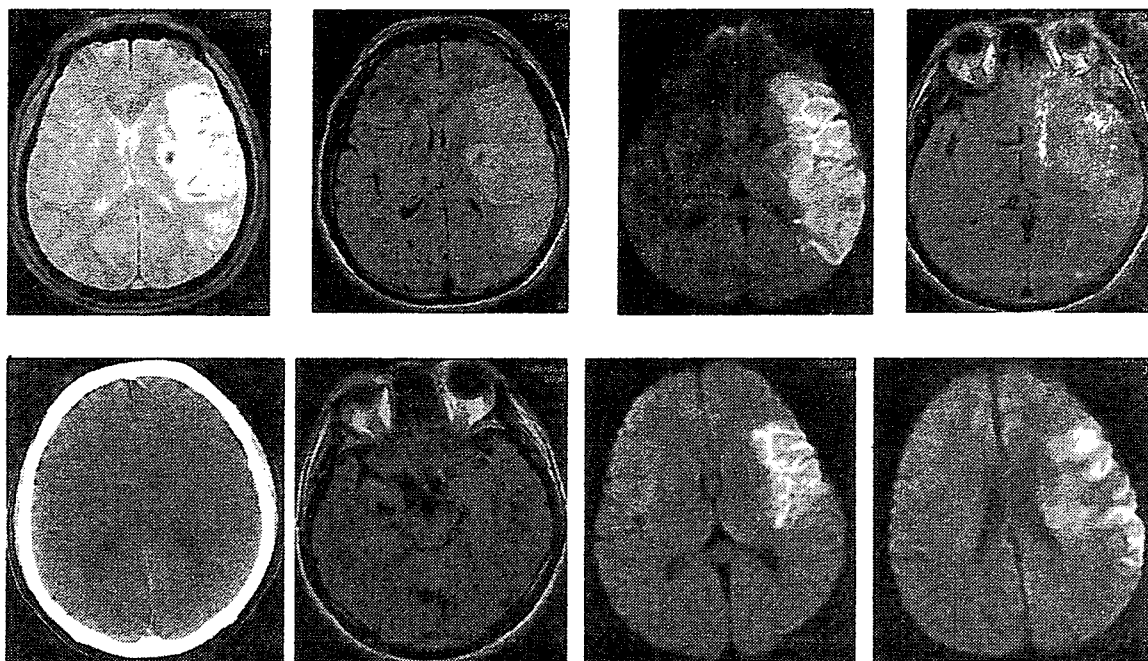
頭部 CT 出血なし。Early CT sign (Hyperdense MCA)あり。頭部 MRI 拡散強調画像で左中大脳動脈領域、島を中心に広汎な高信号。MRA は、左内頸動脈分岐部より MCA まで描出されず。既往歴：数年前まで高脂血症。その他、高血圧、糖尿病、喫煙なし。常用薬なし。一般検査 異常なし。心電図 洞調律。

Vascular risk factor に乏しい急性期脳梗塞。病型不明。心原性脳塞栓、右左シヤント性疾患、脳動脈解離などにつき精査を進めた。段階で、再発、脳浮腫進展、全身合併症のリスクに対して、エダラボン、アルガトロバン、抗脳浮腫薬を中心に加療。



集中治療室内でベッドサイド ROM 訓練から早期リハビリ開始。発症 5 日後には車いす坐位、端坐位保持リハビリ。右片麻痺、失語症に対するリハビリを集

中的に実施。廃用症候群予防に配慮した。



発症当日（発症4時間）、発症4日後の画像では、左中大脳動脈領域の皮質領域も穿通枝領域にも及ぶ広汎な梗塞巣を認め、FLAIR 上の脳浮腫も著明ながら正中偏倚などは認めていない。MRA では、内頸動脈の分岐直後から頭蓋内中大脳動脈に及ぶ閉塞が示唆された。

D. 考察

症例1は、発症が目撃された院内発症の脳梗塞であったが、CABG 術翌日のため超急性期経静脈的再灌流療法の適応は禁忌であり、可能な限りのオプションが検討された。血圧管理をはじめとする全身管理とともにアルガトロバンが選択された。術中所見からも大動脈原性の塞栓が疑われ、通常の抗血栓療法の効果も期待できないと考えられ（もとより禁忌ないし相対的禁忌でもあったが）、hypercapnic vasodilation を期待して5%CO₂ 吸入も試みた。併せて発症当日よりROM 訓練からベッド上リハビリをはじめ、廃用症候群の予防に努めた。大動脈原性梗塞などでは、塞栓子は、石灰化した debris など、tPA などが無効な性状である場合も少なくないことが示唆され、今後の治療法の開発が待たれている。

症例2は、会議中に発症しながら周囲に認識された段階で発症3時間を過ぎていた左内頸動脈閉塞の症例であった。内頸動脈は、頭蓋外から頭蓋内まで閉

塞し、来院時 NIHSS 22 点と神経学的重症度も高かった。この時点での可能な限りのオプションを検討し、血圧管理をはじめとする全身管理とともにアルガトロバンが選択された。併せて発症当日より ROM 訓練からベッド上リハビリをはじめ、廃用症候群の予防に努めた。

失語症と運動麻痺に関するリハビリは、今後の課題であるが、急性期における脳浮腫の進展と切迫ヘルニアのリスク回避が可能であったために生命予後に関する有用性が示唆された。アルガトロバンの有用性の検証には、デザインされた前向き研究が必要であるが、脳梗塞は、極めて多様な病態であり、各症例のレベルで、梗塞サイズや血管病変、脳循環代謝パラメータが評価可能であれば、症例のひとつひとつから学ぶべきことも少なくないと考えられた。

E. 結語

当施設において経験した脳梗塞の 2 症例を検討した。限られた患者背景のために超急性期治療の適応とならなかったが、全身管理と早期リハビリ、エダラボンによる治療を進めた。超急性期再灌流療法の適応から外れた脳梗塞急性期症例であったが、二次予防のための原因検索を進めながら、改善可能な病態に応じた治療方針を検索し、早期からのリハビリテーションを安全に進めることの重要性が示唆された。

脳梗塞の予後および経過の指標としての急性期の炎症マーカーの意義

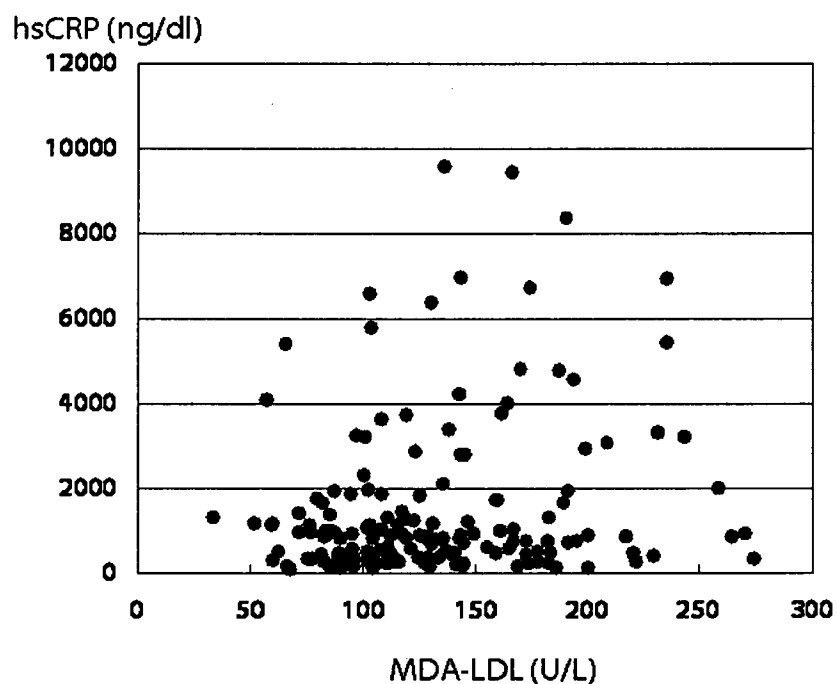
分担研究者：長田乾 秋田県立脳血管研究センター

研究協力者：中瀬泰然、佐藤美佳、山崎貴史、小倉直子、前田哲也、
佐藤雄一 秋田県立脳血管研究センター

炎症が動脈硬化の発生および進展に強く関連し、脳血管障害においてもその病態に関与していると報告されている。従って、炎症マーカーを解析することは脳梗塞の発生や悪化における病態解明にも重要である。発症 24 時間以内に秋田県立脳血管研究センター脳卒中診療部に入院した脳梗塞患者のうち、本研究参加への同意が得られた連続例 104 例を対象として、炎症マーカーを測定し、病型間での差異や予後との関連性を解析した。炎症マーカーは、高感度 CRP (hsCRP)、TNF・、Interleukin-6 (IL-6) を測定し、さらにフリーラジカルの指標として酸化型 LDL、血清鉄を測定した。全例とも MRI および MRA による血管病変の検索を行った。神経脱落症状の重症度は NIHSS に従って、入院時と発症 1 ヶ月後に評価し、両者の差分を機能予後と定義した。症状病歴、心電図所見、MRI 所見から臨床病型別に、心原性脳塞栓 (30 例)、アテローム血栓性脳梗塞 (29 例)、ラクナ梗塞 (41 例)、動脈解離 (4 例) の 4 群に分類した。平均年齢は、心原性脳塞栓が 71.4 歳、アテローム血栓性脳梗塞が 71.8 歳、ラクナ梗塞が 67.9 歳、動脈解離が 59.3 歳で、動脈解離群が若年であった。全例の検討では hsCRP と IL-6 は緩やかな正の相関を示した。また、hsCRP は、心原性脳塞栓 (174.2ng/dl)、アテローム血栓性脳梗塞 (186.9ng/dl)、ラクナ梗塞 (103.4ng/dl) で有意に上昇していた。健常成人から得られた正常値 (58.8U/L) と比較して、心原性脳塞栓 (117.5U/L)、アテローム血栓性脳梗塞 (153.3U/L)、ラクナ梗塞 (125.8U/L)、動脈解離 (151.4U/L) の 4 群全てで酸化型 LDL の有意の増加が認められ、心原性塞栓とアテローム血栓性脳梗塞で発症時の hsCRP がラクナ梗塞に対して高値を示したが統計学的な有意差はなかった。全例で発症時の重症度 (NIHSS) は、入院時の IL-6 と正の相関を示した。すなわち、重症例では IL-6 が有意に上昇していた。また、ラクナ梗塞において、入院時の重症度は、TNF・とも正の相関を示した。心原性塞栓では、画像上の梗塞巣の大きさと入院時の IL-6 が相関し、さらに 1 ヶ月後の機能予後とも相関が認められた。前例の検討では、入院時の IL-6 が入院後の症状増悪に関連していた。発症前の内服薬と炎症マーカーの関連性を見ると、抗血小板薬を服用していた群 (16 例) では hsCRP が低値 (89.3ng/dl) であった。脳梗塞急性期に見られる炎症反応は、動脈硬化の進展のみならず、虚血性病変の程度や組織損傷をも反映する可

能性が示唆されている。hsCRP に注目した臨床研究では、脳梗塞の予後判定の指標となる可能性が示唆されている。これまでの基礎的研究結果から、IL-6 は虚血巣における炎症反応の強さを反映し、TNF・ α は白血球接着因子を介して細小血管レベルの血管閉塞に影響を受けると考えられている。今回の結果から、脳梗塞急性期では炎症マーカーの上昇傾向がみられ、病態の活動性の指標となる可能性が示された。

脳梗塞急性期における酸化型LDLとhsCRPの関連



第一回班会議

平成 19 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 19 年 6 月 30 日（土）12:30—16:00

場所：国立循環器病センター研究所 大会議室

12:30 受付開始

13:00～

1) 本研究の現状と目標

国立循環器病センター 成富博章

2) 調査を終了した長期投与群の1例

西宮協立脳神経外科病院 西村裕之

3) 調査を終了した3例について

協和会病院 小田忠文

4) 調査終了例から示唆されるエダラボンの筋萎縮阻止作用

国立循環器病センター 森脇 博

5) 症例登録の見直し等について

国立循環器病センター 森脇 博

6) 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

事務局: 森脇 博

平成19年度第1回班会議 2007年6月30日

研究の目的

脳梗塞急性期例に対するエダラボンの機能障害改善効果の機序を明らかにする。具体的には、同薬剤の効果が、脳保護作用だけによるものか、脳保護作用プラス筋萎縮阻止作用によるものかを明確にする。

研究の方法

- 1) 様式: 多施設共同の無作為化比較対照研究
全国20施設を中心(急性期施設13施設)
- 2) 対象: 脳梗塞 計200例(NCVC 約30例)
 - ・発症後24時間以内入院
 - ・下肢運動麻痺のある例無作為に振り分け
S群: エダラボン3日間(脳保護)
L群: エダラボン10-14日間(脳保護+筋保護)
- 3) 運動機能、筋萎縮の程度を評価
14-21病日、90±14病日

症例登録の進捗状況

- 1) 様式: 多施設共同の無作為化比較対照研究
全国20施設を中心(急性期施設13施設)
- 2) 目標: 計200例(登録期間: 07年1月～12月の12ヵ月、研究期間は3ヵ月の観察期間を含め、08年3月末まで)
- 3) 実際の登録数: 13例(07年6月28日現在)

現在のペースだと07年12月までの登録数は、30例弱

このままでは、……

なぜ登録が進まないか？

- 1) インターネットでの割り付けの仕方がわからない(少し面倒だ)。
- 2) 夜間や週末の入院が多く、同意の説明前に、すでに当直医がエダラボンを開始している。
- 3) 除外基準が多く、該当症例が少ない。
- 4) 下肢CTをとるのが大変。
- 5) エダラボンの短期投与と長期投与の無作為割り付けに対して、同意が得られない。

どうすれば登録できるか？

- 1) インターネットでの割り付けの仕方がわからない(少し面倒だ)。
- 2) 夜間や週末の入院が多く、同意の説明前に、すでに当直医がエダラボンを開始している。
- 3) 除外基準が多く、該当症例が少ない。
- 4) 下肢CTをとるのが大変。
- 5) エダラボンの短期投与と長期投与の無作為割り付けに対して、同意が得られない。

どうすれば登録できるか？

- 1) インターネットでの割り付けの仕方がわからない(少し面倒だ)。

ID、パスワード申請: 急性期施設はほぼ登録済み。

IDを忘れた方: 事務局へ問い合わせ下さい。
パスワードを忘れた方: 施設名から新規登録下さい。
(例: 国立循環器病センター2)

症例登録、割り付けは、1-2分でできます
(入力項目は、入院日、年齢、性別、下肢NIHSS、担当登録医師名のみ)。割付結果(短期投与群、長期投与群)は、直ちにE-mailで自動配信されます。
不明な点は、いつでも問い合わせ下さい。

どうすれば登録できるか？

- 2) 夜間や週末の入院が多く、同意の説明前に、すでに当直医がエダラボンを開始している。

本研究では、すべての症例はエダラボン短期投与(3日間)、長期投与(10~14日間)のどちらかに入ります。

エダラボン投与開始の3日以内であれば、登録可能です。

不明な点は、いつでも問い合わせ下さい。

どうすれば登録できるか？

3) 除外基準が多く、該当症例が少ない。

選択基準

- 年齢(20歳以上80歳未満)
- 今回の発作で、下肢に明らかな運動麻痺を有する(NIHSSで2~4)
- 発症前のADLはmRSで0または1
- 頭蓋内出血、出血性梗塞はない
- 中等度以上の意識障害(JCS II -20以上)はない

再検討項目

- 入院時のNIHSS(除外は15以上?23以上?)
- 下肢の運動麻痺の程度(1か2か迷う場合)

どうすれば登録できるか？

4) 下肢CTをとるのが大変。

下肢CTのデータ形式は、DICOM・JPEGどちらでも構いません。データは、CD・MO・メモリースティックどれでも可です。

原則として、下肢CTは必要です。
ただし、施設事情などで初回の下肢CTがとれない場合は、2回目・3回目の下肢CTは不要です(下肢周径の計測は必要です)。

「下肢CTのみ研究費から出す」という方法が、皆様方の負担になる場合(DPC採用施設など)は、個別に相談させていただきます。

どうすれば登録できるか？

5) エダラボンの短期投与と長期投与の無作為割り付けに対して、同意が得られない。

現時点では、どれだけ効果があるかは不明であり、それを解明するための研究です。

なにとぞ、御理解いただき、症例登録に御協力頂くようお願い申し上げます。

事務局からのお願い

- 1) 症例登録は、本年12月末までの半年間です。
- 2) 急性期施設は、是非とも月1例(可能なら2〜3例)を目標に登録お願いします。
- 3) 下肢CTが症例登録のさまたげになる場合は、省略して、症例登録を優先させて下さい。

MARVELOUS 症例

西宮協立脳神経外科病院 神経内科

西村 裕之

19年度第1回班会議 2007/6/30

65 歳 男性

主訴：左片麻痺

既往歴：高血圧、高脂血症、右大腿骨骨折

現病歴：2007年1月21日午後9時頃就寝した。22日0時半頃トイレに行こうとした時に左半身の脱力に気付いたが、再び就寝した。その後4時半頃起きた時に、さらに左脱力が強くなって立てなくなったため、救急要請し当院に搬送された。頭部MRI拡散強調画像にて右放線冠に梗塞を認め入院した。

一般内科所見

身長165cm, 体重60kg (BMI 22.0), 体温 36.0°C, 血圧162/90mmHg,
脈拍84/min・整, 頸部血管雑音聴取せず, 胸腹部異常なし,
四肢異常なし, 足背動脈拍動良好

神経学的所見

意識清明, 構語障害(+)

脳神経系; 軽度の左中枢性顔面神経麻痺

深部反射; 左上肢低下, 左下肢亢進, 病的反射陰性

運動系; 右利き, 左上肢で0-1/5, 左下肢で1-3/5, 筋緊張低下

感覚系; 異常なし

協調運動障害; 不明

歩行; 不能

NIHSS 9

入院時血液検査所見

尿所見: 比重 1.015, pH 8.5, 糖(-), 蛋白(-), 潜血(-), 白血球(-)

末梢血: WBC 6300/ μ l, RBC 429万/ μ l, Hb 14.1g/dl, Ht 43.6%,
Plt 36.0万/ μ l

生化学: TP 8.5g/dl (Alb 59.5, α 1 2.1, α 2 7.4, β 10.8, γ 20.2),

T-bil 0.62mg/dl, AST 28U/l, ALT 12U/l, LD 172U/l, γ -GTP 53U/l,

CK 126U/l, AMY 75U/l, BUN 15.2mg/dl, CRN 0.8mg/dl,

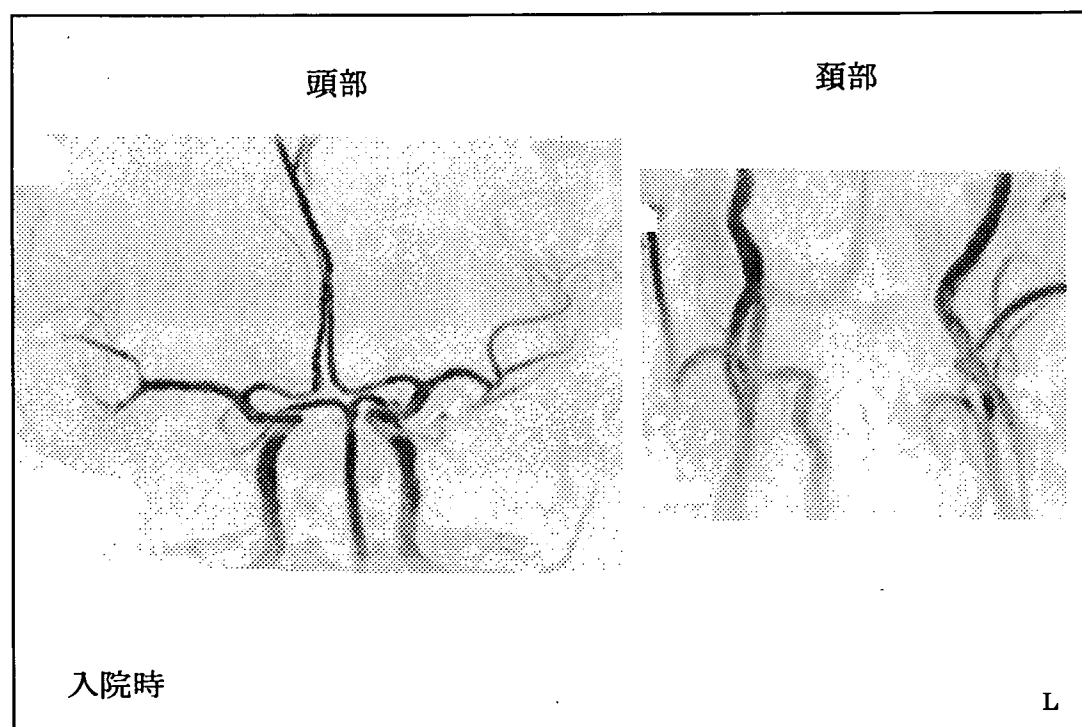
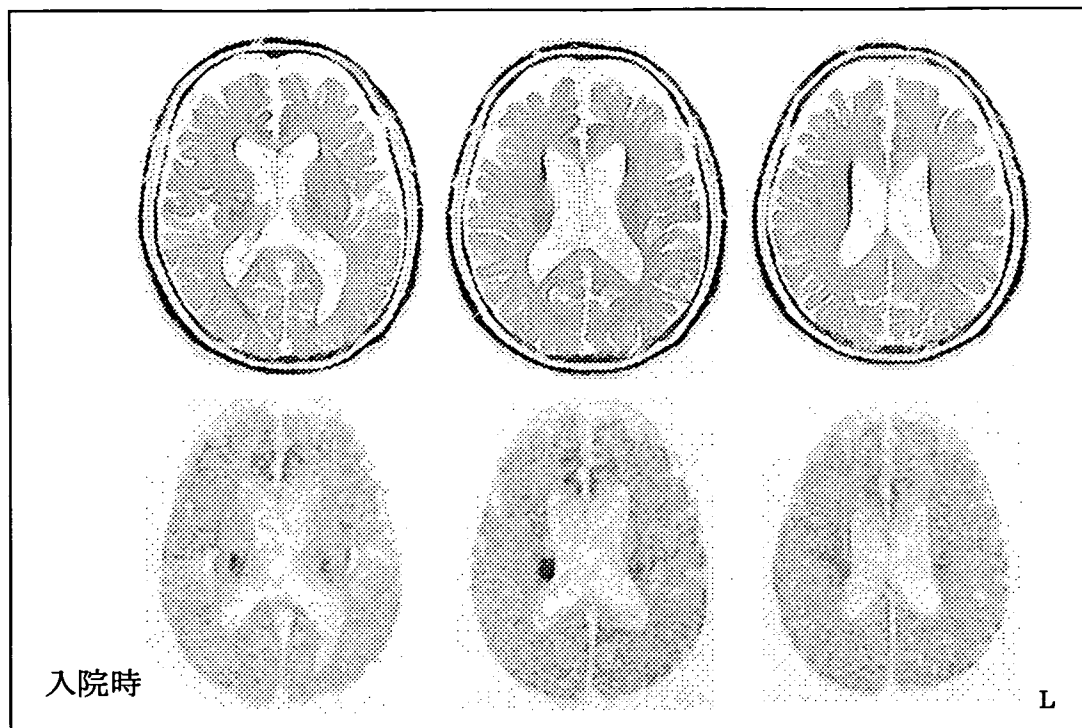
UA 4.4mg/dl, Na 142mmol/l, K 4.0mmol/l, Cl 102mmol/l,

T-Cho 209mg/dl, TG 71mg/dl, HDL-Cho 71mg/dl, CRP 0.11mg/dl,

BS 122mg/dl, FBS 100mg/dl

凝固系; PT 94%, APTT 25.7秒, Fib 227mg/dl,

TAT 2ng/ml以下 (3以下), FDP-D-dimer 0.5 μ g/ml以下 (\leq 0.5)



入院後経過 ①

神経学的には pure motor hemiparesis を呈し、MRI/MRA 所見からラクナ梗塞と診断した。本人・妻・娘に MARVELOUS 研究について説明し同意を得て登録。長期投与群に振り分けられ、オザグレルNa・エダラボン点滴を開始した。来院時には左上下肢筋力は3/5であったが、入院後症状は進行し、上肢筋力は0/5、下肢筋力は1-3/5となった。進行性の経過であり低分子デキストランを追加した。翌日からリハビリを開始した。

入院後経過 ②

翌日には「足は動くようになった」と左下肢麻痺は改善し始めた。同日に下肢CTと下肢周径計測を行った。1週間後には介助歩行可能となった。入院時10日目から左上肢の伸展が可能となってきた。入院17日後に2回目の下肢CTと下肢周径計測を行った。今後リハビリの継続が必要と考え、2007年2月13日某病院へ転院した。発症3ヵ月後来院して頂き3回目の下肢CTと下肢周径計測を行った。

