

研究の方法

- 1) 多施設共同無作為化オープン比較対照研究
20施設(急性期13施設、リハビリ7施設)
- 2) 対象:急性期脳梗塞例
 - ・発症後24時間以内
 - ・下肢運動麻痺がある例無作為に2群に振り分け
短期群:エダラボン3日間(脳保護)
長期群:エダラボン10-14日間(脳保護+筋保護)
- 3) 評価項目
 - 3カ月後の下肢筋萎縮の程度
 - 3カ月後の下肢運動機能

症例登録の経過 I

1月19日	S001	国立循環器病センター
22日	L001	西宮協立脳神経外科病院
2月23日	S002	国立循環器病センター
28日	L002	国立循環器病センター
3月13日	S003	姫路中央病院
29日	L003	西宮協立脳神経外科病院
4月5日	L004	姫路中央病院
5月18日	S004	公立陶生病院
30日	S005	国立循環器病センター
6月1日	L005	弘前脳卒中センター
5日	S006	弘前脳卒中センター
14日	L006	姫路中央病院
26日	L007	京都第二赤十字病院
29日	L008	弘前脳卒中センター

症例登録の経過 II

7月 3日	S007	国立循環器病センター
5日	S008	公立陶生病院
11日	S009	西宮協立脳神経外科病院
12日	L009	京都第二赤十字病院
13日	S010	弘前脳卒中センター
19日	L010	弘前脳卒中センター
30日	L011	国立循環器病センター
31日	L012	大阪大学神経内科
8月 1日	S011	弘前脳卒中センター
6日	S012	富山医薬大学神経内科
27日	S013	弘前脳卒中センター
29日	L013	京都第二赤十字病院
9月22日	S014	弘前脳卒中センター
23日	L014	弘前脳卒中センター

症例登録の経過 III

9月26日	L015	弘前脳卒中センター
28日	S015	弘前脳卒中センター
10月 2日	L016	岩手医科大学神経内科
10日	S016	弘前脳卒中センター
17日	L017	国立循環器病センター
20日	S017	国立循環器病センター
23日	S018	弘前脳卒中センター
31日	S019	国立循環器病センター
11月 1日	L018	大阪大学神経内科
3日	S020	国立循環器病センター
6日	L019	奈良医科大学神経内科
9日	L020	弘前脳卒中センター
25日	S021	弘前脳卒中センター
29日	L021	国立循環器病センター

症例登録の経過 IV

12月 5日	L022	西宮協立脳神経外科病院
10日	S022	国立循環器病センター
11日	L023	弘前脳卒中センター
16日	L024	国立循環器病センター
20日	S023	岩手医科大学神経内科

施設別の症例登録数

弘前脳卒中センター	16例
国立循環器病センター	13例
西宮協立脳神経外科病院	4例
姫路中央病院	3例
京都第二赤十字病院	3例
公立陶生病院	2例
岩手医科大学神経内科	2例
大阪大学神経内科	2例
富山大学神経内科	1例
奈良医科大学神経内科	1例
計	47例

脱落例

- L006 76歳女性 長期群
心不全強くなりエダラボンを1日しか
投与できなかった
- L012 65歳男性 長期群
エダラボン開始後肝機能障害出現
投与を中止した
中止後、肝機能は正常化した
- S013 65歳男性 短期群
発症14日後に脳出血(被殻)を併発

検査値の異常

短期群	血清AST・ALTの一過性軽度上昇	3例
	血清クレアチニンの一過性軽度上昇	1例
長期群	血清AST・ALTの一過性軽度上昇	3例

登録症例の背景

	短期群	長期群
例数	n=23	n=24
年齢	69.3±7.4歳	68.0±7.7歳
男女比	14/9	15/9
下肢麻痺重症度	2~4	2~4
NIHSS(中央値)	3.0	2.5

解析症例の背景

	短期群	長期群
例数	n=13	n=12
年齢	68.3±8.0歳	68.3±8.0歳
入院時重症度		
NIHSS(中央値)	8	8.5
麻痺側下肢重症度		
NIHSS(中央値)	2	2

急性期治療

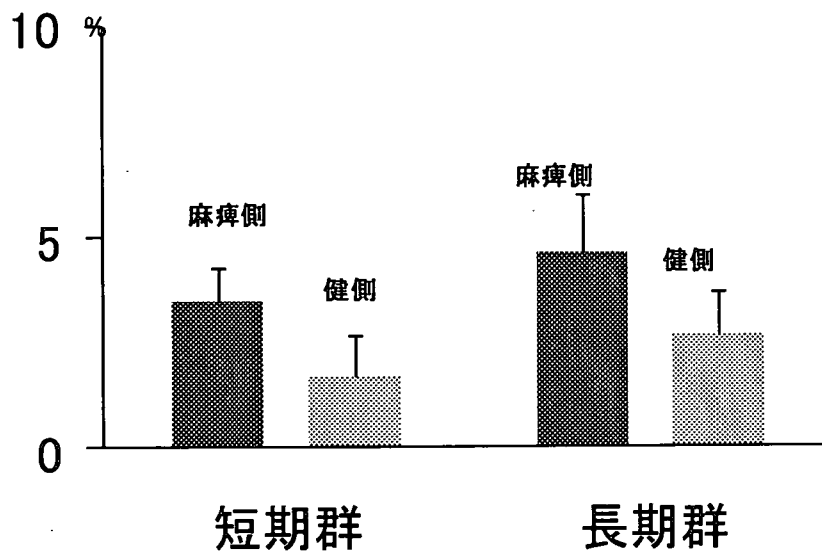
	短期群	長期群
エダラボン	3日間	13.7日間
ベッド上リハビリ 3日以内開始	69.2%	83.3%
立位リハビリ 7日以内開始	61.5%	66.7%
リハビリ日数	16.9±3.9日	16.7±3.5日

3週後の機能

	短期群	長期群
重症度 (NIHSS)	6	4
麻痺側下肢NIHSS	2	1
mRS 0-2	30.8%	41.7%
BI 90-100	30.8%	41.7%
BS 5-6	38.4%	50.0%
車椅子退院	46.1%	50.0%

3週後の大腿筋萎縮率

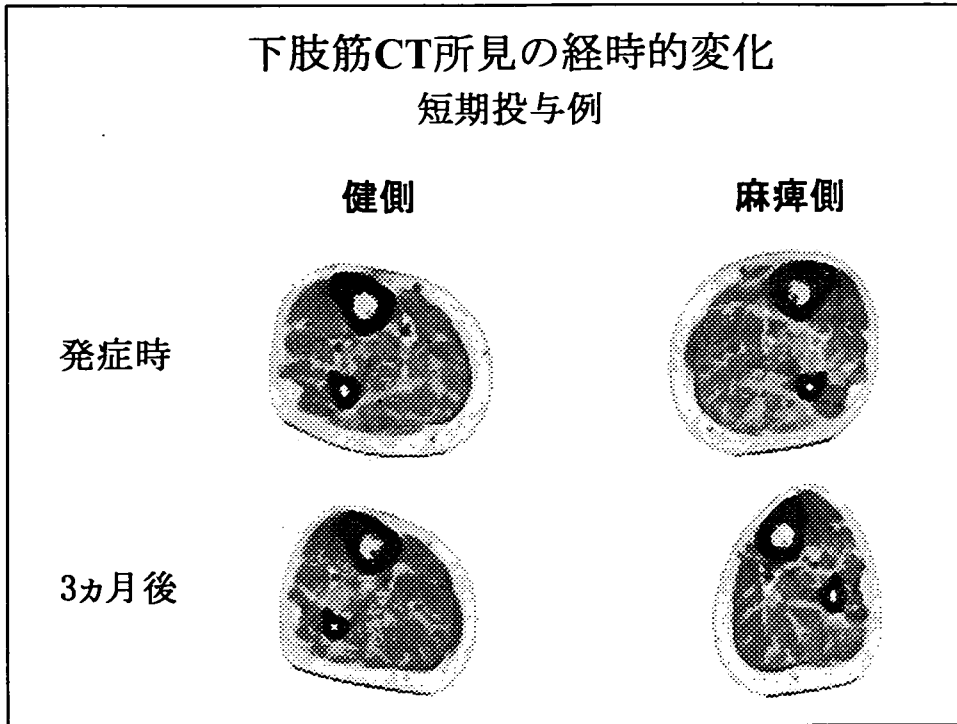
大腿筋萎縮率



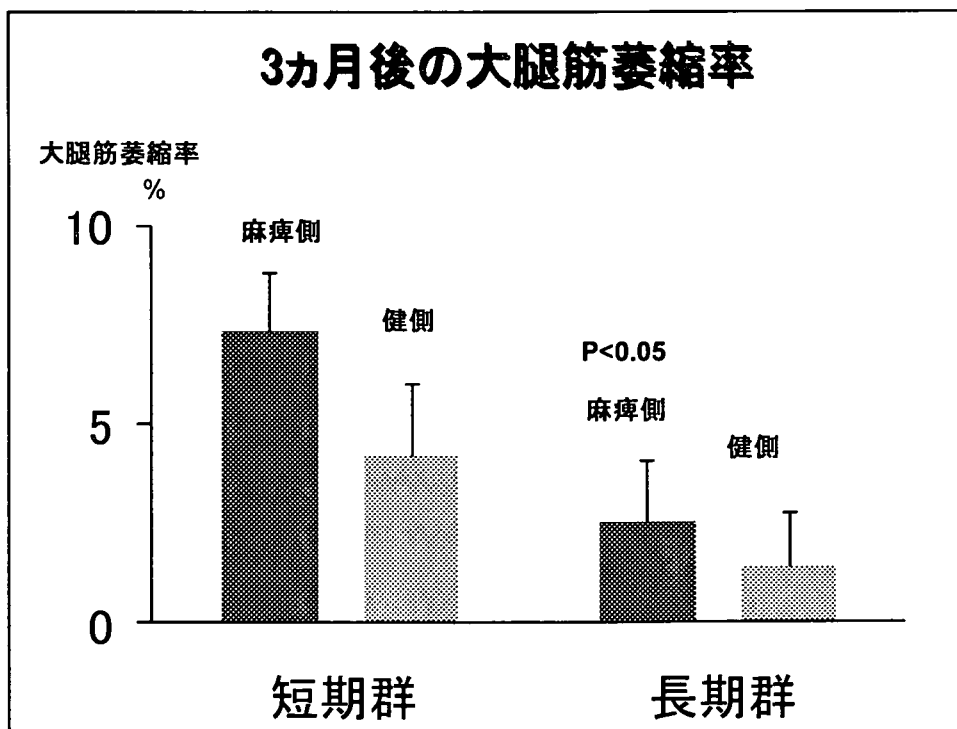
3カ月後の機能

	短期群	長期群
重症度(NIHSS)	4	2
mRS 0-2	53.8%	66.7%
BI 90-100	53.8%	66.7%
BS 5-6	53.8%	83.3%

下肢筋CT所見の経時的変化
短期投与例



3ヵ月後の大腿筋萎縮率

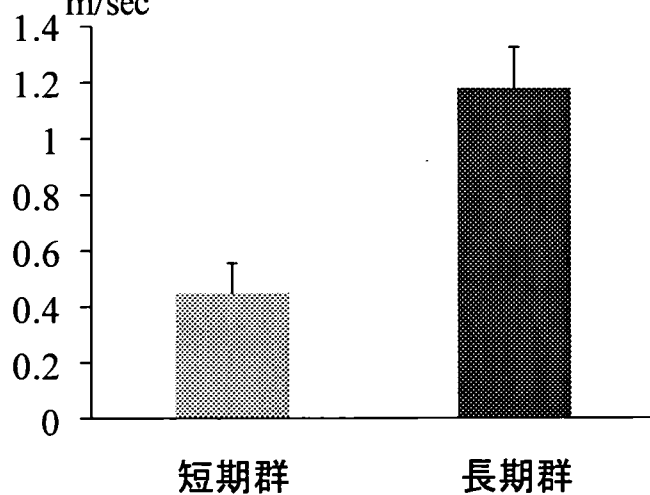


3ヵ月後の下肢運動機能(最大歩行速度)

最大歩行速度

m/sec

* P<0.001

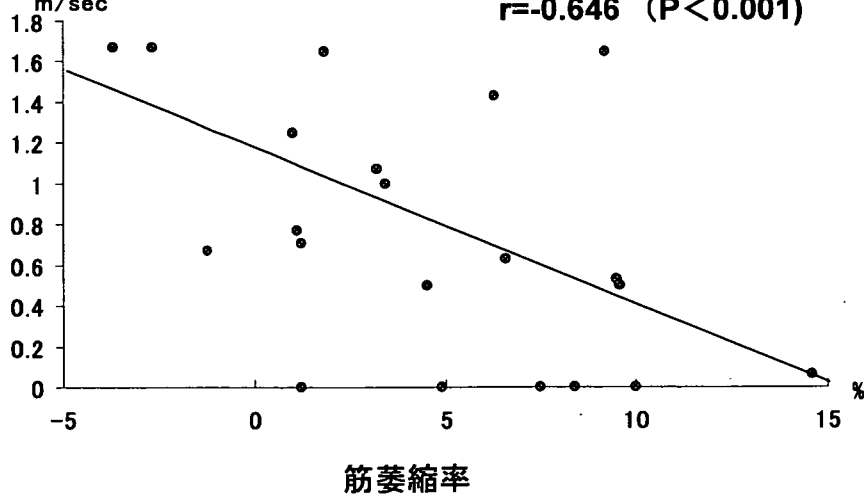


3ヵ月後の麻痺側大腿筋萎縮率と最大歩行速度

最大歩行速度

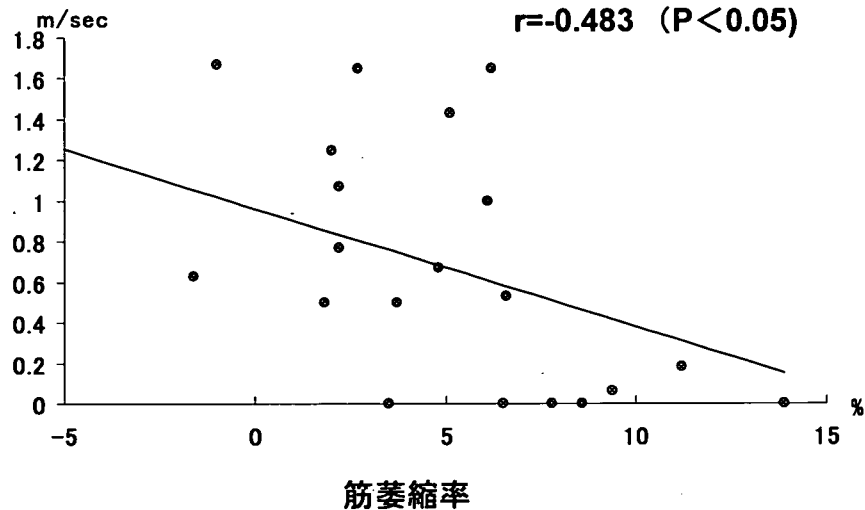
m/sec

$r=-0.646$ (P<0.001)

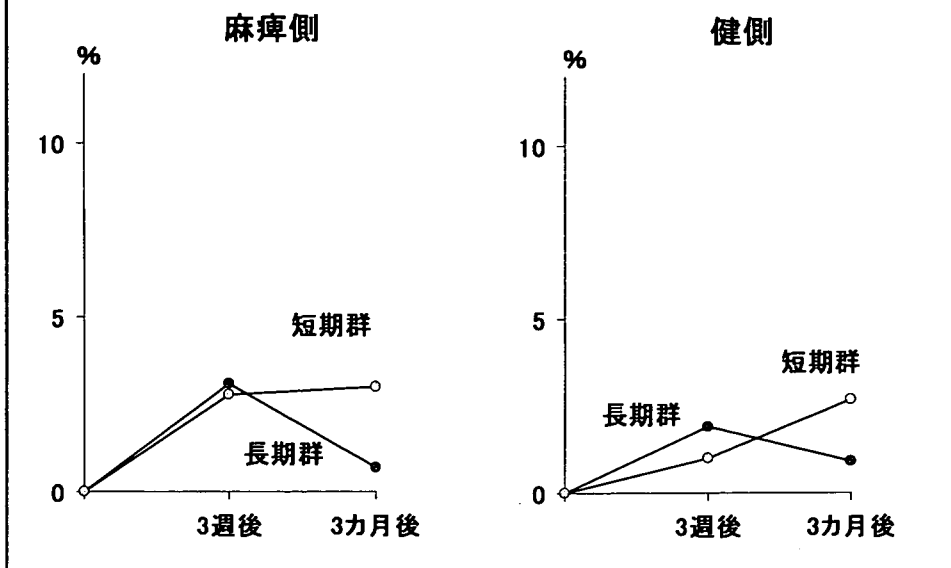


3ヵ月後の健側大腿筋萎縮率と最大歩行速度

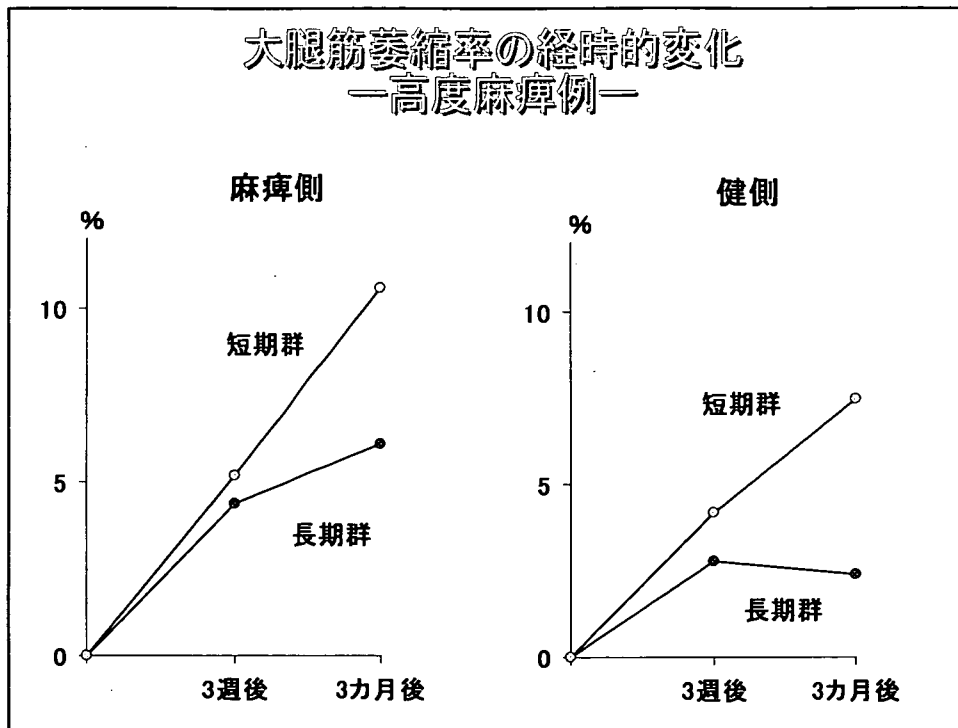
最大歩行速度



大腿筋萎縮率の経時的変化 —軽度麻痺例—



大腿筋萎縮率の経時的変化 —高度麻痺例—



無動、廃用性筋萎縮と急性期血清CKの変化

- 1) 入院時血清CK値と較べて2週後の血清CK値は、2例を除き全例で低下していた($p < 0.001$)。
- 2) 2週後CK/入院時CK比は、下肢の無動の程度と比例する傾向があり、3週後のBrunnstrom Recovery Stage (BS) 1-4 群の値(0.46 ± 0.15)はBS 5-6群の値(0.64 ± 0.22)に較べて有意に低かった($p < 0.05$)。
- 3) 2週後CK/入院時CK比は、3週後の健側大腿筋の萎縮の程度と比例する傾向があった($r = -0.375, p < 0.094$)が、麻痺側大腿筋の萎縮の程度とは無関係であった。
- 4) 血清CK値は下肢無動の良好なインディケーターであり、健側の大腿筋萎縮の程度を反映すると思われる。

研究成果の意義

従来、脳梗塞急性期の薬物治療は、中枢(脳)だけに目標がさだめられ、末梢(運動麻痺・筋萎縮)に目が向けられることはなかった。しかし、本研究成果は、急性期から末梢(筋肉)を保護することが運動機能改善上極めて重要であることを示している。脳梗塞治療をレベルアップさせるためには、今後、筋保護薬の開発に目が向けられるべきと思われる。

研究計画書

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

**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

研究計画書

作成者：国立循環器病センター
内科脳血管部門
森脇 博、成富博章

連絡先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
Tel : 06-6833-5012 (PHS 8151)
Fax : 06-6835-5137
E-mail: rmanabe@hsp.ncvc.go.jp
国立循環器病センター倫理委員会承認：H18.10.26

(1) 研究への協力の任意性と撤回の自由

この研究に協力するか否かは患者さんの意思によって自由に判断して頂くものであること、たとえ研究に協力しない場合でも担当医師が最善と考える治療を行うので診療上の不利益を被ることは全くないこと、いったん研究に協力すると同意した場合でもいつでも自由に同意を撤回することができること、また同意を撤回した場合でも診療上不利益を被ることは全くないこと、その場合、一旦記録された検査結果などは廃棄され診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはないこと、ただし同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合や診療に伴って採取された場合の診療記録などのように研究結果などを廃棄することができない場合があること、を最初に説明文書を用いて説明する。

(2) 研究目的

脳が虚血に陥ると、数時間以内にその領域の大半の神経細胞は死に至り、遅くとも数日以内に、残る神経細胞の生死もほぼ決定される。したがって、神経細胞を死から守るためには、治療をなるべく早期に開始する必要がある。脳保護薬エダラボンは、ラジカル消去作用により脳障害を軽減させようとする薬剤であり、脳梗塞発症後 24 時間以内に投与を開始し、最長 14 日間投与してよいことになっている。しかし、「脳卒中治療ガイドライン 2004」でその推奨度がグレード B にランクされているように、エダラボンの臨床効果には今ひとつ明白でない部分があり、時に重篤な腎障害や肝障害を生じる場合があることも知られているので（緊急安全性情報、平成 14 年）、この薬剤に対する考え方や使用の仕方は脳卒中診療医によってかなり異なる。これらを大別すると以下の三通りに別れる。(1)積極的にはエダラボンを使用しない。その主な理由は、重篤な副作用が起きる可能性を含んでおり、それにもかかわらず同薬剤の臨床効果が顕著でないからである。(2)エダラボンを使用するが使用期間を短期間に限る。その理由は、虚血による脳細胞の生死が、一般に数時間以内、長くみつっても数日以内に決まると考えられているからである。脳細胞が生存していると思われる期間だけエダラボンを使用し、その後、早めに投与を中止した方が副作用出現率も低いであろうという考え方である。(3)可能なかぎり最長 14 日間に近い期間使用する。その理由は、エダラボンの臨床使用認可の決め手になった第Ⅲ相試験において、この薬剤が 14 日間使用されているからである。

脳梗塞のために脳の運動神経路が障害されると、しばしばその反対側の上下肢に片麻痺が生じ、患者さんは手や足を殆ど動かすことができない状態に陥る。長期間手や足を殆ど動かさないでいると、正常人であっても廃用性筋萎縮が生じて筋力が著明に低下する。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てこれが筋力低下を助長するので、慢性期の上下肢運動機能は大きく障害されることになる。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を示している。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。

(3) 研究責任者及び研究組織

研究組織

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業：課題番号 H18-長寿-一般-040）
「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」班（主任研究者：成富博章）

研究責任者：国立循環器病センター内科脳血管部門 成富博章

共同研究者：後述

(4) 研究の対象および方法：

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。計 200 症例（国立循環器病センターでは約 30 症例）

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 23 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 ヶ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 ヶ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

注1：投与1週間後、2週間後のNIHSSは麻痺側の下肢のみ評価。

注2：3週後はmRSと下肢BRSのみ。3カ月後はmRS、下肢BRSとMWSを評価。

注3：投与開始3日後～2週間後の任意の時点で実施。責任病巣とその範囲が分かるもの。

注4：急性期の下肢CT、下肢周径の計測は、入院後4日以内に行う。

注5：3週後および3カ月後の下肢CT、下肢周径の計測はできる限り同一日に行う。

以下の点にも留意すること。

- a) 臨床検査については、所定の検査日以前に投与を中止した場合は投与中止時に検査を行う。
- b) 臨床検査について投与開始後に異常が認められ投与終了（中止）後の検査において基準値（または投与前値）に復さなかった場合は、可能な限り基準値（または投与前値）に復するまで、もしくはは不要と判断されるまで追跡調査を行う。
- c) 併用禁止薬剤の投与または併用禁止療法の施行が必要な場合は、投与または施行する直前にmRSの評価を行う。

両下肢筋断面積の測定法：

- a) 両下肢CT：仰臥位で両下肢を伸展固定してCTを撮像し、断面像から計測（CTスライス位置：大腿中央、下腿中央、下腿上1/4の3断面）
大腿中央：大転子と膝蓋骨上縁の二等分点を通り、大腿軸に直角な面の撮影
下腿中央、下腿上1/4：脛骨上縁と脛骨下端を結んだ線の、中点および上1/4の点を通り、この線に直角な面の撮影
- b) 両下肢の周径を測定：CTと同一日（±1日）に行なう、下肢を伸展した状態で計測
大腿周径（膝蓋骨上縁より上方5cm、10cm、15cmの3カ所）、下腿最大周径

両下肢CTの施行時期：

- a) 初回（急性期の評価）：入院後4日以内
- b) 2回目（亜急性期の評価）：入院後14日～21日（急性期施設で行う）
（ただし急性期施設を14日以内に退院した場合は、リハビリ施設で行う）
- c) 3回目（慢性期の評価）：発症3カ月後（±14日）（リハビリ施設で行う）

注1) 下肢CTの位置決めは、仰臥位で両下肢を伸展固定して撮像したスカウト画像を基準にして行う。

注2) コンベンショナルスキャンの場合、基本的にスライス厚は10mm、スキャン時間は1秒、管電圧は120kV、100mAで行う。

両下肢周径の計測時期：

- a) 初回（急性期の評価）：入院後4日以内
- b) 2回目（亜急性期の評価）：入院後14日～21日（急性期施設で行う）
（ただし急性期施設を14日以内に退院した場合は、リハビリ施設で行う）
- c) 3回目（慢性期の評価）：発症3カ月後（±14日）（リハビリ施設で行う）

*急性期施設から分担研究者（研究協力者）以外の施設へ転院した場合：
下肢 CT を含めた慢性期の評価は、急性期施設の外来を受診してもらい評価を行う。

*リハビリ施設を発症から 3 ヶ月（-14 日）以内に退院した場合：
下肢 CT を含めた慢性期の評価は、リハビリ施設の外来で評価を行う。

⑤有効性の評価

a) 主要評価項目

発症 3 カ月後の下肢運動機能：mRS および BRS、MWS

発症 3 週後、3 カ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 カ月後の BI

発症 3 週後の BRS

自宅退院までの期間

* 発症 3 週後の評価前に急性期施設を退院する場合は、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 カ月後の最終観察時まで以下に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。

(5) 問題発生時の対応

有害事象が発現した場合には、エダラボンを中止するなど適切な措置を講じることにより、まず研究協力者の安全を確保する。重篤な有害事象が発生した場合は、当該研究実施機関の研究責任者（国立循環器病センターでは成富博章、他機関では共同担当者）へ直ちに連絡する。当該研究実施機関の研究責任者は、速やかに本研究の主任研究者・成富博章に連絡するとともに所属する研究実施機関の長に報告する。主任研究者・成富博章は可及的速やかに有害事象の内容を全研究実施機関の研究責任者（共同担当者）に連絡する。必要に応じて緊急班会議を招集して、研究継続の可否、同意説明文書改訂の必要性の有無、研究計画変更の必要性の有無等を討議する。

(6) 研究期間

2006年11月～2008年3月

(7) 研究計画の概要

本研究は、多施設共同の前向き無作為化オープン対照試験である。発症後24時間以内に入院した片麻痺例（下肢に明らかな麻痺のある例）を無作為に二群に振り分け、ラジカル消去薬エダラボンを短期間投与した群（3日間：脳保護作用のみ）と長期間投与した群（10-14日間：脳保護作用+廃用性筋萎縮阻止作用）の間で、下肢筋萎縮の程度に差がみられるか否か、発症3カ月後の下肢運動機能に差がみられるか否かを明らかにしようとするものである。

(8) 予測される危険性

エダラボンは脳梗塞急性期の治療薬として平成13年に市販されて以来、既に30万人以上の患者さんに用いられているが、不注意に使用すると重篤な腎障害や肝障害が起きる可能性がある。これらは、高度な意識障害のある例、もともと腎障害や肝障害のある例、抗生物質の投与を必要とするような感染症のある人、高齢者等に起こりやすいことが知られているので、本研究では、高度な意識障害のある例、もともと腎障害や肝障害のある例、抗生物質の投与を必要とするような感染症のある例、80歳以上の例は対象から除外している。その他、血小板減少、顆粒球減少、播種性血管内凝固症候群、急性肺障害、横紋筋融解症などのような重大な副作用が起きることがあり、そのような副作用が生じた場合、担当医師の判断によって薬剤の投与は中止される。

(9) 被検者の利益及び不利益

エダラボンは脳梗塞急性期の脳障害を阻止する作用を有することが実験的研究や臨床研究により確認されている薬剤であり、発症後24時間以内に入院して中等度以上の運動麻痺を有する脳梗塞例では、本研究への参加の有無にかかわらず投与される頻度が高い薬剤である。また投与期間も医師の判断によってまちまちであり、数日しか投与されない場合もあれば、14日間フルに投与される場合もある。したがって、本研究へ参加することによって生じる明らかな利益・不利益はなく、また二つの群に無作為に振り分けられることによって生じる利益・不利益も殆どない。強いて言えば、この研究に参加して長期治療群に振り分けられた場合は、廃用性筋萎縮が軽くなるか起きなくなる可能性があり、この点が利益となる。しかし、長期投与の分だけ医療費自己負担分が高くなる可能性があり（施設によって異なる）、また副作用出現率が多少なりとも増加する可能性がある。これらの点が不利益となる。

(10) 費用負担に関すること

本研究の大部分は健康保険の範囲内で行う。ただし、下肢CT撮影に関する費用は、国立循環器病センターにおいては厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業：課題番号H18-長寿-一般-040）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）から支出される。国立循環器病センター以外の施設における下肢CT撮影に関する費用の支払い方法は各