

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 Eदारavone
Long-term Use after Stroke
(MARVELOUS)

平成 18 年度-19 年度総合研究報告書

平成 20 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	3
III 総合研究報告書	5
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)	
IV 総合研究報告書(分担)	
IV-1 当院 16 例の検討	15
分担研究者 目時典文(弘前脳卒中センター)	
IV-2 超急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注とエダラボン併用療法の有効性に関する研究	19
分担研究者 森脇 博(国立循環器病センター)	
IV-3 登録 4 例に関する報告	25
分担研究者 西村裕之(西宮協立脳神経外科病院)	
IV-4 登録例の報告と BAD 型脳梗塞の新たな治療法に関する検討	38
分担研究者 山本康正(京都第二赤十字病院)	
IV-5 登録 2 例の報告	42
分担研究者 東 靖人(姫路中央病院)	
IV-6 登録 1 例の報告	45
分担研究者 湯浅浩之(公立陶生病院)	
IV-7 2 例の結果報告	48
分担研究者 大江洋史(大阪大学)	
IV-8 当院の 1 例について	51
分担研究者 斉藤こずえ(奈良県立医科大学)	
IV-9 当院における Banch atheromatous disease に対する治療経験	56
分担研究者 田中耕太郎(富山大学)	

IV-10	脳梗塞急性期のラジカル消去薬の効果に関する研究……………59
	分担研究者 棚橋紀夫(埼玉医科大学)
IV-11	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……………63
	分担研究者 長田 乾(秋田県立脳血管研究センター)
IV-12	SPECTによる慢性期脳卒中の片麻痺の回復の検討……………65
	分担研究者 横山絵里子(秋田県立リハビリテーションセンター)
IV-13	当院における脳梗塞例のリハビリテーションの実際……………73
	分担研究者 井上雄吉(富山県高志リハビリテーション病院)
IV-14	廃用症候群について……………77
	分担研究者 道免和久(兵庫医科大学)
IV-15	当院の登録2症例に関する報告……………80
	分担研究者 寺山靖夫(岩手医科大学)
IV-16	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……………83
	分担研究者 高木 誠(東京都済生会中央病院)
IV-17	いわてリハビリテーションセンターにおける脳梗塞症のリハビリテーションの実際 —麻痺性筋萎縮の阻止を中心に—……………88
	分担研究者 高橋 明(いわてリハビリテーションセンター)
IV-18	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……………91
	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)
V	MARVELOUS 研究:症例登録の経過と結果解析概要……………95
VI	研究成果の刊行に関する一覧表……………105

まえがき

脳梗塞急性期に虚血領域の神経細胞が生存可能な時間は精々3-6時間であるとされている。したがって、脳梗塞急性期に、脳を救済するための治療は発症後3-6時間以内に行われなければ有効でなく、その後の脳保護治療はあまり重要な意味を持たないと言える。しかし、残念ながら脳梗塞患者が脳卒中診療施設を受診するのは、発症後6時間以上経過した後が多い。そのような患者さんに対しては、何らかの薬物治療を開始しても脳を救済できる可能性は極めて乏しく、脳をターゲットとした治療を行う意味は殆どない筈である。それにもかかわらず、現状では、発症後6時間以上経過した脳梗塞の患者さんに対して何らかの脳保護治療が行われており、また、これらの患者さんに投与すべく脳保護治療薬の開発が行われているのが現状である。

一方、脳が梗塞に陥って運動神経路が障害されると、支配下の上下肢筋は麻痺し、その結果、患者さんはベッド上臥床を余儀なくされる。臥床を10日間も続けると、健常者であっても、下肢筋には廃用性萎縮が生じてくる。運動麻痺の強い脳梗塞例では発症後一週間ないし二週間以上無動状態が続くことも稀ではなく、その間に、著明な廃用性筋萎縮が生じてくる。廃用性筋萎縮により減少する筋肉量は20%を越えることもあり、これが、その後の下肢運動機能回復を著しく阻害することは言うまでもない。脳梗塞の最も重要な症状は運動麻痺であり、特に下肢麻痺による歩行障害である。かりに脳卒中急性期の臥床期に薬物治療を行って廃用性筋萎縮を阻止することができるとしたら、慢性期の下肢運動機能回復は改善されるであろうか。おそらくその答はイエスである。ただし、残念ながら、従来、脳梗塞例の慢性期下肢運動機能を廃用性筋萎縮の面から検討した報告はない。

廃用性筋萎縮は一週間・二週間以上の長期間をかけて徐々に進行するのが常であり、その過程にはフリーラジカル毒性やアポトーシスが関与するとされている。虚血に陥った脳を保護するためには数時間しか時間がないが、廃用性萎縮から筋を保護するためには週の単位の時間がある。この違いを考えると、今後、脳梗塞の治療が、脳保護ばかりでなく、筋保護の方面にも発展していくべきと思われる。

なお本研究では、ラジカル消去薬としてエダラポンを用いたが、その理由は、同薬剤が脳梗塞急性期に14日間投与可能という適応を有しているからである。しかしながら、本研究は同薬剤を製造販売している製薬メーカーとは全く無関係に行われたものであり、同製薬メーカーからの金銭的援助や人的支援等は一切受けていない。

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

統括主任研究者

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

森脇 博 国立循環器病センター内科脳血管部門 医長
目時典文 弘前脳卒中センター内科 医師
西村裕行 西宮協立脳神経外科病院神経内科 部長
東 靖人 姫路中央病院神経内科 部長
山本康正 京都第二赤十字病院神経内科 部長
湯浅浩之 公立陶生病院神経内科 部長
大江洋史 大阪大学神経内科 医師
田中耕太郎 富山大学神経内科 教授
斉藤こずえ 奈良県立医科大学神経内科 医師
寺山靖夫 岩手医科大学神経内科 教授
棚橋紀夫 埼玉医科大学神経内科 教授
高木 誠 済生会中央病院 院長
長田 乾 秋田県立脳血管研究センター 部長
小田忠文 協和会病院リハビリテーション科 部長代理
横山絵理子 秋田県立リハビリテーションセンター 医師
井上雄吉 富山県高志リハビリテーション病院神経内科 部長
道免和久 兵庫医科大学リハビリテーション科 教授
間嶋 満 埼玉医科大学リハビリテーション医学 教授
高橋 明 いわてリハビリテーションセンター 理事長

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

総合研究報告書

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

脳梗塞によって比較的高度な運動麻痺を生じた患者は急性期から慢性期にかけて臥床生活を余儀なくされ、結果的に廃用性筋萎縮が生じて慢性期の運動機能回復を大きく妨げている可能性が高い。近年の基礎研究は、廃用性筋萎縮の機序にフリーラジカルが重要な役割を演じることを示している。そこで、脳梗塞急性期のラジカル消去薬長期間投与が廃用性筋萎縮を阻止し慢性期の運動機能を改善させるか否かを明らかにするため、急性期脳卒中診療施設と回復期リハビリ施設の連携による多施設共同オープン無作為化比較対照試験を行った。対象は発症後 24 時間以内に急性期脳卒中診療施設に入院した下肢運動麻痺のある脳梗塞例。対象を無作為にラジカル消去薬エダラボン短期投与群（3 日間）、長期投与群（10-14 間）の二群に振り分け、発症 3 カ月後の下肢筋萎縮の程度および下肢運動機能を比較検討した。計 47 例が登録された。短期群（n=23）と長期群（n=24）の入院時重症度、下肢麻痺の程度、リハビリ開始時期には差がなかった。入院 3 週間後には、ほぼ全例で両側性の下肢筋萎縮が認められたが、この時点では短期群、長期群の筋萎縮の程度に差はなかった。しかし、その後、短期群では筋萎縮がさらに進行したのに対し、長期群では筋萎縮の進行は認められなかった。発症 3 カ月後では、長期群の麻痺側および健側下肢の筋萎縮の程度は短期群に較べて有意に軽度であり、長期群の下肢運動機能は短期群よりも有意に良好であった。脳梗塞急性期のラジカル消去薬持続投与は、ラジカルによる急性・慢性筋障害を阻止し、慢性期の運動機能を改善させる可能性が示された。脳梗塞例の慢性期運動機能を改善させるためには廃用性筋萎縮を阻止することが重要であり、そのためには急性期のラジカル消去薬持続投与が有用と考えられる。

A. 研究目的

健康な老年者であっても 10 日間臥床生活を続けると下肢に廃用性筋萎縮が生じ下肢筋力が低下することが報告されている (JAMA 297:1772-1774, 2007)。脳梗塞により運動麻痺を生じた例が 1-2 週間以上臥床生活を余儀なくされる場合は多く、この長期臥床生活が下肢の廃用性筋萎縮・筋力低下をもたらして慢性期の歩行障害を助長している可能性は高い。廃用性筋萎縮の発現機序は未だ必ずしも明らかではないが、近年の実験的検討はその機序に酸化ストレスが重要な役割を演じることを示唆している。歩行障害で代表される下肢運動機能障害は脳梗塞患者の ADL を左右する最重要因子の一つである。かりにラジカル消去薬投与により廃用性筋萎縮が阻止されるとしたら、多くの脳梗塞患者の下肢運動機能障害は軽減され、要介護患者数が大幅に減少すると思われる。本研究の目的は、脳梗塞急性期にラジカル消去薬を長期投与することにより廃用性筋萎縮を阻止することができるか否か、その結果、慢性期の歩行障害の程度を軽減させることができるか否か、の二点を明らかにすることである。

B. 研究方法

ラジカル消去薬としてエダラボンを用い、急性期脳卒中診療施設 13、回復期リハビリ施設 6 施設、計 19 施設参加のもとに多施設共同無作為化オープン比較対照試験を行った。対象は年齢 20-79 歳、発症後 24 時間以内に急性期脳卒中診療施設に入院し下肢運動麻痺を有する脳梗塞例である。インフォームド・コンセントを取得後、インターネット中央登録を行い、対象を無作為に 2 群に振り分けた。一群ではエダラボン (30 mg x 2/日) を 3 日間投与 (短期投与群)、他の一群ではエダラボン (30 mg x 2/日) を 10-14 日間投与 (長期投与群) した。各例におけるベッド上リハビリ開始時期および立位リハビリ開始時期をそれぞれ入院当日、3 日以内、7 日以内、8 日以後に分類した。急性期 (入院後 4 日以内)、亜急性期 (入院後 14-21 日)、および慢性期 (発症 3 カ月後) の両側下肢の筋容量を下肢周径計測 (大腿膝上 5、10、15 cm および下腿最大周径) および下肢 CT 撮影 (各筋群の萎縮分布評価のため) により評価した。また、発症 3 カ月後の運動機能障害の程度を Barthel Index (BI)、modified Rankin Scale (mRS)、Brunnstrom Recovery Stage (BRS)、最大歩行速度 (歩行距離 10 m ; maximum walking speed: : MWS) 等を用いて評価した。発症 3 カ月後に、二群の下肢廃用性筋萎縮の程度に差があるか否か、下肢運動機能障害の程度に差があ

るか否か、下肢運動機能障害の程度に下肢筋萎縮の程度が関与するか否かを検討した。

C. 研究結果

計 47 例が登録され、うち 41 例で追跡調査が終了した。他の 6 例は、経過中に脳出血を発症したため脱落 (n=1)、エダラボン投与中に肝障害が生じたため投与中止 (n=1)、心不全のためエダラボンを一日しか投与できず (n=1)、リハビリを全く施行できなかったため適切な評価を施行できず (n=1)、患者さんの都合により追跡を中止 (n=2) 等の理由により解析対象から除外した。結果的に、短期投与群 21 例、長期投与群 20 例においてデータ解析を行った。短期投与群と長期投与群の年齢はそれぞれ 70.0 ± 7.3 歳、 69.2 ± 7.5 歳で差はなかった。入院時の重症度を National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアで表すと、その中央値は短期投与群 7、長期投与群 9 であり、両群間に有意差はなかった。麻痺側下肢の運動麻痺の程度は、中等度以上の例 (運動 NIHSS スコア 3 以上) が短期投与群 52%、長期投与群 40% で両群間に差はなかった。エダラボン投与日数は、短期投与群では全例 3 日間、長期投与群では 13.6 ± 1.2 日であった。ベッド上リハビリが入院後 3 日以内に開始された例は短期投与群 66.7%、長期投与群 70.0% と差がなく、立位リハビリが 7 日以内に開始された例は短期投与群 33.3%、長期投与群 55.0% と差はなかった。急性期施設退院時までのリハビリ実施日数は短期投与群 16.0 ± 5.0 日、長期投与群 16.4 ± 7.3 日とほぼ同じであった。亜急性期 (入院 21 日後) の重症度を NIHSS スコアで表すと、中央値は短期投与群 6、長期投与群 4 で両群間に差はなく、急性期施設退院時における車椅子ないし寝たきりの頻度は短期投与群 47.6%、長期投与群 45.0% で両群間に差はなかった。下肢筋萎縮を評価するパラメーターのうち下肢筋萎縮の程度が最も顕著に反映されるのは膝上 15 cm の大腿周囲計測値であった。そこで入院時の膝上 15 cm 大腿周囲径を 100% とし、その後の大腿周囲径の減少率を下肢筋萎縮の代表値として表すと、入院 3 週後の計測では、大半の例が程度の差はあれ両側下肢の筋萎縮を示し、短期投与群の下肢筋萎縮率は麻痺側 $5.0 \pm 3.4\%$ 、健側 $3.7 \pm 4.4\%$ 、長期投与群の下肢筋萎縮率は麻痺側 $4.4 \pm 4.1\%$ 、健側 $2.0 \pm 3.8\%$ であった。この時点では両群の下肢筋萎縮率は麻痺側、健側ともに有意差がなかった。発症 3 カ月後では、短期投与群の下肢筋萎縮の程度は亜急性期より著明になっており、筋萎縮率は麻痺側 $8.3 \pm 5.2\%$ 、健側 $5.7 \pm 6.4\%$ であった。一方、長期投与群の下肢筋萎縮の程度は亜急性

期とほぼ同程度であり、萎縮率は麻痺側 $3.6\pm 5.9\%$ 、健側 $1.5\pm 6.0\%$ であった。長期投与群の麻痺側下肢の筋萎縮の程度は短期投与群に比べて有意に軽度であり ($P<0.01$)、また健側下肢の筋萎縮の程度も短期投与群に較べて有意に軽度であった ($p<0.05$)。入院時の下肢運動麻痺が中程度以上 (運動 NIHSS スコア 3) であった例だけを取りあげて比較した場合でも、同様な傾向が認められた。発症 3 カ月後の下肢運動機能は、長期投与群が短期投与群に比べて有意に良好であり、長期投与群の 10 メートルの最大歩行速度 (MWS) は 98 ± 69 cm/sec で、短期投与群の 54 ± 54 cm/sec に比べて有意に速かった ($p<0.05$)。また発症 3 カ月後の BRS 5-6 の例は、短期投与群 (57.1%) に較べて長期投与群 (70.0%) で多い傾向があった。ただし mRS 0-2 の機能良好例は、短期投与群 (57.1%)、長期投与群 (55.0%) で差がなかった。全 41 例を発症 3 カ月後の麻痺側下肢筋萎縮の程度により高度萎縮群 (10%以上萎縮、 $n=10$)、軽度萎縮群 (0.1~9.9%萎縮、 $n=23$)、非萎縮群 (萎縮率 0 以下、 $n=8$) に分けて各群の 10 メートル最大歩行速度を比較すると、高度萎縮群 7 ± 14 cm/sec、軽度萎縮群 84 ± 58 cm/sec、非萎縮群 134 ± 55 cm/sec であり、筋萎縮の程度が強いほど最大歩行速度の低下が著明であった ($p<0.05\sim 0.001$)。

D. 考察

ラジカル消去薬エダラボンは、我が国の臨床第Ⅲ相試験において急性期脳梗塞に対する脳保護作用があると判定され、脳梗塞急性期治療薬として臨床使用が許可された世界唯一の脳保護薬である。20 世紀末に 30 以上の脳保護薬が急性期脳梗塞の転帰改善作用をめざして臨床第Ⅲ相試験を行ったが、エダラボン以外に有効性を証明しえた薬剤はなかった。その中には強力なラジカル消去薬とされる tirilazad も含まれている。一見エダラボンのみが卓越しているかのごとくであるが、エダラボンと他の脳保護薬の臨床試験の内容には三つの大きな相違点があり、これが試験の成否を左右した可能性が大きい。第一は、他の脳保護薬試験の対象例の大半が比較的広範囲な病巣を有し大脳皮質症状を呈する中・大梗塞であったのに対し、エダラボン試験の対象例は運動麻痺を主症状とする小梗塞であった点である。第二は、他の脳保護薬試験の大半において薬剤投与開始が発症後 6~12 時間以内に設定されていたのに対し、エダラボンの試験では薬剤投与開始が発症後 72 時間以内と遅い時期に設定されていた点である。第三は、他の脳保護薬試験の大半では薬剤投与期間が 3 日間以内であったのに対し、エダラボン試験では薬剤投与期間が 14 日間と長かった

点である。虚血性脳細胞死のプロセスの大半は発症後数時間以内に終了するとされているので、エダラボンがいかに強力な脳保護作用を有していても、脳細胞死プロセスがほぼ終了した遅い時期に投与を開始したのでは有効性は得難い筈である。それにもかかわらずエダラボンの臨床第 III 相試験が成功に終わった理由は、同薬の脳保護作用ではなく筋保護作用が発揮されたからではないかと推測される。すなわち、対象の大半が小梗塞例で、主たる症状が運動麻痺のみであったため、14 日間の長期投与により筋保護作用が発揮され、結果的に運動機能障害が軽減したのではないかと推察される。

廃用性筋萎縮の発現機序の詳細は未だ明らかではないが、近年の動物実験結果はその機序に酸化ストレスが重要な役割を演じることを示唆している。ラットの筋無動実験では筋無動開始 4 日後からラジカル放出が著明になって筋萎縮機転を発火させるようであるが、筋運動を再開した際にはさらに著明なラジカル放出が起こり筋萎縮を助長させることが報告されている。また廃用性筋萎縮筋萎縮過程にはアポトーシスが関与することが明らかにされていることから、筋萎縮は筋運動が再開された後にも徐々に進行する可能性が高い。本研究では短期投与群、長期投与群いずれにおいても麻痺側下肢のみならず健側下肢においても明らかな筋萎縮が認められた。これが廃用性筋萎縮によるものであることは言うまでもない。本研究では殆どの例で入院後 1 週間以内にベッドサイド・リハビリを開始したが、このような他動的または自動的な筋運動の再開がラジカルを多量に放出させ、これが廃用性筋萎縮の発現に重要な役割を演じている可能性は高い。長期投与群における廃用性筋萎縮が軽度で終わった理由の一つは、ベッドサイド・リハビリを開始した時期にラジカル消去薬が持続的に投与されていたので、結果的に筋が保護されたのではないかと考えられる。発症 3 カ月後における長期投与群の歩行障害の程度は短期投与群よりも有意に軽度であった。下肢筋萎縮の程度と歩行障害の程度が有意に相関することから、長期投与群の歩行障害改善は主として下肢筋萎縮阻止作用の結果であると言えるであろう。

E. 結論

脳梗塞急性期にラジカル消去薬を長期投与すると麻痺側および健側下肢の廃用性筋萎縮が阻止され慢性期の歩行障害の程度が軽減する可能性が示された。従来から脳梗塞急性期の治療は脳血流早期再開と脳保護のみに重点が置かれてきたが、今後、筋保

護薬を用いた廃用性筋萎縮阻止治療にも目が向けられるべきと思われる。

F. 健康危険情報

47 例中 1 例においてラジカル消去薬エダラボン投与 1 週間後に軽度な肝機能障害が出現したため、エダラボン投与を中止した。中止後、肝機能は正常化した。

G. 研究発表

1. Tanaka RM, Yasaka M, Nagano K, Otsubo R, Oe H, Naritomi H: Moderate atheroma of the aortic arch and the risk of stroke. *Cerebrovasc Dis* 21:26-31, 2006.
2. Nagakane Y, Miyashita K, Nagatsuka K, Yamawaki T, Naritomi H: Primary intracerebral hemorrhage during asleep period. *Am J Hypert* 19:403-406, 2006.
3. Todo K, Moriwaki H, Saitoh K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H: Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis* 21:367-371, 2006.
4. Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Nagura J, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Sato K, Tomoike H, Miyata T: Polymorphisms in vitamin-K-dependent γ -carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population. *Int J Hematol* 84: 387-397, 2006.
5. Oomura M, Yamawaki T, Naritomi H, Terai T, Shigeno K: Polyarteritis nodosa in association with subarachnoid hemorrhage. *Internal Medicine* 45:655-658, 2006.
6. Taguchi A, Wen Z, Myojin K, Yoshihara T, Nakagomi T, Nakayama D, Tanaka H, Soma T, Stern DM, Naritomi H, Matsuyama D Granulocyte colony-stimulating factor has a negative effect on stroke outcome in a murine model. *Europ J Neurosci* 26:126-133, 2007.
7. Okazaki S, Oomura M, Konaka A, Shimode A, Naritomi H: Paradoxical cerebral

embolism causing internal carotid artery occlusion. Right atrium pressure critically determines the size of paradoxical cerebral infarction. Intern Med, 2008, in press.

8. Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N: Design and baseline characteristics of an observational study in Japanese patients with hypertension: Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) Hypert Res 30: 807-814, 2007.
9. Uno H, Oe H, Taguchi A, Nagano K, Naritomi H Relationship between diffusion-weighted imaging detectability of ischemic lesions and embolic sources in transient ischemic attacks. Europ Neurol 59:38-43, 2008.
10. Toratani N, Moriwaki H, Hyon B, Naritomi H: Isolated hemi-facial sensory impairment with onion-skin distribution caused by small pontine hemorrhage. Europ Neurol 59: 192-194, 2008
11. Taguchi A, Matsuyama T, Nakagomi T, Shimizu Y, Fukunaga R, Tatsumi Y, Yoshikawa H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Stern DM, Naritomi H: Circulating CD34-positive cells provide a marker of vascular risk associated with cognitive impairment. J Cereb Blood Flow Metab 28:445-449, 2008.
12. Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N: Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist (AIIA) Losartan Therapy (J-Health) Study. Hypert Res 31: 295-304, 2008.
13. Okazaki S, Moriwaki H, Minematsu K, Naritomi H: Extremely early signs in hyperacute ischemic stroke as a predictor of parenchymal hematoma. Cerebrovasc Dis 25:241-246, 2008.
14. Konaka K, Miyashita K, Naritomi H: Changes in diffusion-weighted magnetic resonance

- images in the acute and subacute phases of anoxic encephalopathy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 17: 82-83, 2007.
15. Nakajima M, Kimura K, Shimode A, Miyashita F, Uchino M, Naritomi H, Minematsu K: Microembolic signals within 24 hours of stroke onset and diffusion-weighted MRI abnormalities. *Cerebrovasc Dis* 23: 282-288, 2007.
 16. Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y, Akaiwa Y, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T, Okayama A, Minematsu K, Naritomi H, Honda S, Tomoike H, Miyata T: Genotypes of vitamin K epoxide reductase, γ -glutamyl carboxylase, and cytochrome p450 2C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. *Throm Res* 120: 181-186, 2007.
 17. Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, Tanaka R, Iihara K, Naritomi H, Minematsu K, Naito H: Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *AJNR* 28:287-292, 2007.
 18. Yoshihara T, Taguchi A, Matsuyama T, Shimizu Y, Kikuchi-Taura A, Soma T, David S, Yoshikawa H, Kasahara Y, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H: Increase in circulating CD34-positive cells in patients with angiographic evidence of moyamoya-like vessels. *JCBFM*, 2008, in press.
 19. Nagakane Y, Naritomi H, Oe H, Nagatsuka K, Yamawaki T: Neurological and MRI findings as predictors of progressive-type lacunar infarction. *Europ Neurol* , 2008, in press.
 20. Ohara T, Toyoda K, Otsubo R, Nagatsuka K, Kubota Y, Yasaka M, Naritomi H, , Minematsu K: Eccentric stenosis of the carotid artery is associated with ipsilateral cerebrovascular events. *AJNR*, 2008, in press.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

なし

実用案登録

なし

総合研究報告書（分担）

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16例の検討—

分担研究者：目時 典文 弘前脳卒中センター

研究要旨

本研究は、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ため他施設でエダラボン短期投与群、長期投与群に振り分け群間比較にて明らかにすることである。

A. 研究目的

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。

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

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）

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日間。

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が画面に提示されて、登録・割付が終了する。

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。(倫理面への配慮)

この研究は、国立循環器病センター倫理委員会および弘前脳卒中センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面の審議を受け、承認されたうえで実施する。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、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は連結可能匿名化し、個人識別が不可能な状態で解析を行う。

C. 研究結果

他施設で47例の症例につき登録され当弘前脳卒中センターでは16例の症例が登録された。男性11例、女性5例、入院時下肢NIHSSスコア210例、スコア36例、エダラボン長期投与群6例、短期群10例、平均年齢69.3歳であった。経過観察中1例が脳出血再発を起こし除外され15例につき検討可能となった。

D. 考察

当センターでは脳梗塞急性期治療において脳保護療法のエダラボンはベースとなる必須治療薬と考えており腎機能障害のない発症24時間以内の症例には全例しようしている。さらに病態に合わせ多剤併用療法を試みている。

3時間以内の脳梗塞全般には血栓溶解療法(rt-PA)の適応を考えCT、MR、採血等にて適応を判断し迅速に使用している。主に8割の症例が心原性脳塞栓症であった。rt-PAのよい適応は中大脳動脈閉塞例で当センターのデータ上は26例で奏効率65%であった。一方内頸動脈閉塞に関しては11例で奏効率は0%であった。中大脳動脈が有意差をもってよい適応と考えている。いわゆるBranch Atheromatous Diseaseを含む穿通枝領域梗塞ではrt-PAの効果は現行の使用法では不明瞭であり第一選択的治療とするかは検討が必要である。血栓溶解療法を施行した症例も初期から病型分類をおこない適切な後療法を行わ

なければ再燃や再発の危険がある。ただし抗凝固、抗血小板療法の追加に関しては24時間経過以降のしぼりがあり、病型、病態によっては24時間以内であっても安全に使用可能と思われる症例も多く検討が必要である。

さて発症一来院時間が3時間を超えた症例でも初期より病型分類を元に治療選択することが望ましいと考えられる。ラクナ梗塞では抗血小板療法としてオザグレルナトリウムを併用し、アテローム血栓性脳梗塞では抗血小板療法にさらに抗凝固療法としてアルガトロバンを併用している。脱水が考えられる症例にはさらに血液希釈療法も追加している。現在それぞれの治療薬の単独療法での効果は確認されているが併用療法での効果は定説がないのも現状と思われる。

自験例では動脈硬化性脳梗塞に対しオザグレルナトリウム単独とエダラボン・オザグレルナトリウム併用にて振り分け試験を行った。両群の基礎データに有意差はなく15例ずつ30症例につき検討している。

表1 患者背景

	単独群	併用群	P
病型 (アテローム:ラクナ)	4:11	5:10	0.69
性別 (男性:女性)	9:6	11:4	0.44
発症年齢(歳) \pm SD	70.2 \pm 12.5	70.7 \pm 9.8	0.90
リスク			
高血圧症	10	9	0.71
糖尿病	5	3	0.41
高脂血症	3	4	0.67
喫煙	6	7	0.71

χ²検定、x²検定

表2 入院時所見

	単独群	併用群	P
HDS-R(30)	27.0(11.3)	25.0(4.5)	0.724
Barthel index (100)	70.0(67.5)	55.0(53.8)	0.481
上肢Br.Stage(6)	5.0(3.0)	5.0(2.0)	0.548
下肢Br.Stage(6)	5.0(3.0)	5.0(2.0)	0.362

中央値(四分位範囲)

Mann-WhitneyのU検定

表3 効果比較

	単独群	併用群	P
	改善 / 不変	改善 / 不変	
HDS-R	1 / 14	6 / 9	0.080
Barthel index	8 / 7	10 / 5	0.710
上肢Br.Stage	4 / 11	10 / 5	0.066
下肢Br.Stage	3 / 12	11 / 4	0.009

Fisher's 検定法

一般に脳梗塞急性期の治療効果判定には、退院時の日常生活動作や全体的障害度を用いることが多いが、麻痺側機能にまで注目したものはほとんどみられない。実際、健側機能やリハビリテーションの効果、年齢等他の要素が大きな影響を及ぼすBarthel indexに関しては、併用群、単独群間に有意差はみられなかった。しかし病巣機能を直接反映して

いると思われるBrunnstrom stageにおいては併用群のみ有意に改善しており、改善率でも併用群、単独群間に有意差がみられた。作用機序の異なるこれら2剤の併用は、より有効な機能回復が期待できると考えられる。なお改善効果としては麻痺側下肢Brunnstrom stageにおいて特に有意差がみられた結果となっており脳保護のみならず下肢筋の保護作用へも含みを持たれる結果であったと考えられた。

E. 結論

虚血中心部では完全に血流が途絶えると、神経細胞は十数秒以内に機能停止し、2 - 5分で脳内のATPは枯渇し、障害は不可逆化していき、また虚血周辺部でも血流の低下が起こり、虚血状態が持続するとその程度により数時間から数週間で蛋白合成阻害、各種遺伝子発現、嫌気性解糖刺激、ATP含有低下、細胞内Ca²⁺濃度上昇、電気的活動停止、脱分極と進み最終的に細胞死に至るといわれている。

脳保護のターゲットとしては、ヒト脳梗塞においては神経細胞体よりもむしろ、酸化的ストレスを受けやすい血管内皮やグリア細胞やアストロサイト等の白質を主体に考える必要もあり、また今回の研究から脳組織のみならず下肢筋肉をはじめ全身の臓器の酸化ストレスからの保護により機能回復の可能性が考えられた。

論文発表

Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Kato K, Kameyama T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Nozawa Y: Genetic Risk for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006;26;1920-1925.

Ishikawa A, Yoshida H, Metoki N, Toki T, Imaizumi T, Matsumiya T, Yamashita K, Taima K, Satoh K: Edaravone inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in human astrocytes exposed to hypoxia. *Neurosci Res* 2007; 59(4): 406-412.

目時典文, 奥村 謙: 心原性脳塞栓症の診断に凝血学的マーカーは有意義か. *Heart View* Vol.12 No.4, 2008;391-395.

学会発表

第33回日本脳卒中学会総会

演題名: 血栓溶解療法における病型・閉塞血管別治療効果

第32回日本脳卒中学会総会

演題名: 心原性脳塞栓例におけるワルファリン服用の有無と発症時INR値の検討