

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

分担研究者：森脇 博 国立循環器病センター

研究要旨

本研究の目的は、フリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンと rt-PA（アルテプラーゼ）の併用療法がアルテプラーゼ単独治療に比べて、超急性期脳梗塞患者の機能予後を改善するか否かを明らかにすることである。発症3時間以内に当施設に入院した脳梗塞患者のうち rt-PA 静脈内投与を行った47例を対象とし、後ろ向きに検討した。アルテプラーゼ（0.6mg/kg）単独治療群15例、アルテプラーゼとエダラボン（60mg/day、投与期間7.9±4.2日）併用治療群32例の2群について検討を行った。発症から3カ月後の modified Rankin Scale（mRS）を用いて、mRS：0-1を転帰良好と定義した。年齢、脳梗塞病型、治療直前のNIHSSスコア、発症から投与までの時間に関して両群間に差はなかった。併用群の転帰良好例の頻度は56.3%と極めて高く、単独治療群（7.1%）との間に有意差がみられた（ $p<0.05$ ）。併用群における転帰良好例の頻度56%は、エダラボンを用いていないJ-ACT study（37%）、NINDS study（39%）を含めた他のrt-PA試験結果よりも良好であった。腎機能障害や肝機能障害などの副作用の頻度は両群間で有意差を認めなかった。今回のCase-Control Studyにより、超急性期脳梗塞に対する線溶療法と脳保護療法の併用療法による転帰改善効果が示唆された。今後は、多施設共同の大規模前向きランダム化の臨床試験が望まれる。

A. 研究目的

エダラボンは第3相臨床試験により急性期脳梗塞に対する脳保護作用ありと判定された薬剤であるが、その有効性に関して未だ議論が多い。第3相臨床試験では、発症24時間以内にエダラボンを投与した群とプラセボ群を対比し、退院時または3カ月後のmodified Rankin Scaleが0または1である割合が、エダラボン投与群では58.5%（24/41：死亡例を除く）、プラセボ群では20%（7/35：死亡例を除く）とエダラボン群が有意に高値であった。しかし、第3相臨床試験の問題点として、24時間以内の投与症例数が少数であったこと、抗血栓薬（ウロキナーゼ、オザグレル）との併用が禁止であったためそれらとの併用効果が不明であることなどが指摘されている。

一方、動物実験レベルでは、脳保護療法と血栓溶解療法の併用によって、therapeutic time windowが延長されることや、梗塞体積が縮小されるとの報告がある。

我が国では、発症3時間以内の超急性期脳梗塞に対して、欧米に遅れること約10年、2005年10月にrt-PA (recombinant tissue plasminogen activator) 静注療法が保険適応となった。超急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法の効果は、90日後の機能良好例の頻度は、欧米の試験で約39%とプラセボ群の26%に比べて有意に高く、我が国での臨床試験 (Japanese Alteplase Clinical Trial, J-ACT study) でも約37%と同等であった。これは、rt-PA静注療法を受けた患者のうち約4割が3カ月後には後遺症がないまでに回復したことを示しているが、逆に残りの約6割の人は何らかの後遺症を残すか、不幸な転帰を辿ったことを示している。そこでrt-PA静注療法の効果を上乘せする併用薬や治療法の開発が待たれている。

今回我々は、発症3時間以内の脳梗塞患者に対するエダラボンとrt-PA (アルテプラゼ) の併用療法が、rt-PAの単独静脈内投与に比べて、慢性期の機能予後を改善するか否かを検討した。

B. 研究方法

発症3時間以内に当施設に入院した超急性期脳梗塞患者のうちrt-PA静脈内投与を行った47例 (平均年齢74歳、男性35例) を対象とし、後ろ向きに検討した。アルテプラゼ (0.6mg/kg) 単独治療群15例、アルテプラゼ (0.6mg/kg) とエダラボン (60mg/day、投与期間 7.9 ± 4.2 日) 併用治療群32例の2群について検討を行った。アルテプラゼ単独治療群中10例は、historical control cohortで、2002年から2003年に実施された臨床試験 (J-ACT study) に登録された当施設入院患者である。残りの37例は、rt-PA静注療法が保険適応に承認された2005年10月から2006年11月までに当施設に入院となった患者である。発症から3カ月後のmodified Rankin Scale (mRS) を用いて、mRS: 0~1を転帰良好と定義した。頭部CTは、入院時、発症から24~36時間後、7~10日後に施行し、脳浮腫の程度や出血性変化を評価した。脳梗塞の重症度はNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scoreで評価し、入院時に比べNIHSS scoreが4点以上改善した例もしくは0点になった例を著明な改善とした。

(倫理面への配慮)

これらの治療の実施に際して、施行前に患者または患者家族に対して十分な説明を行い、いつでも同治療を拒否できること、治療を拒否しても何ら不利益を蒙らないこと、などを理解してもらう。個人に関する情報は一切公開公表しない。

C. 研究結果

患者背景は、年齢は単独群で高い傾向があり (平均年齢: 単独群76.5才、併用群71.3才、 $p=0.06$)、性別は併用群で男性を有意に多く認めた (男性の比率: 単独群53%、併用群84%、 $p<0.05$)。入院時のNIHSSスコア (中央値: 単独群14、併用群13)、発症からrt-PA投与までの時間 (単独群 148 ± 23 分、併用群 138 ± 27 分) には差を認めなかった。

rt-PA 投与からエダラボン投与までの時間は、早くて 53 分前、遅くて 34 時間後であり、エダラボンの平均投与期間は 8 日間であった。脳梗塞発症までの抗血栓療法の種類や頻度、高血圧、高脂血症、糖尿病などの危険因子に差を認めなかった。心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞などの脳梗塞病型、穿通枝と皮質枝の違いには差を認めなかった。

梗塞体積は、24 時間後では両群間で体積に差は認めなかったが、7~10 日後では併用群で体積が小さい傾向にあった ($p=0.1$)。

NIHSS の著明な改善例の頻度は、2 時間後では併用群の方が著明な改善例が多かった。一方、24 時間後では両群に差はなかったが、併用群では 7~10 日後までに著明に改善した例を多く認めた (図 1)。

併用群の転帰良好例の頻度は 32 例中 18 例 (56.3%) と極めて高く、単独治療群 (8.3%) との間に有意差がみられた ($p<0.05$) (図 2)。併用群における転帰良好例の頻度 56% は、エダラボンを用いていない J-ACT study (37%)、NINDS study (39%) を含めた他のいかなる rt-PA 試験結果よりも良好であった。

36 時間以内の症候性脳内出血は、併用群で 2 例、単独群で 1 例にみられ、併用群の 1 例には開頭減圧術を施行した。3 カ月以内の死亡例は、単独群で 1 例に認めたが、併用群ではみられなかった。腎機能障害や肝機能障害などの副作用の頻度は、両群間で有意差を認めなかった。

D. 考察

急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注療法は、発症 3 時間以内であってもなるべく早い時間に治療を開始した方がよりよいと報告されている。来院から rt-PA 投与に至るまでには 60 分位の時間が必要のため、発症 2 時間以内に対象患者が搬送されれば rt-PA 静注療法の適応となる可能性がある。AHA のガイドラインでは、患者搬送後 10 分以内にバイタルサインのチェックと検査を行い、25 分以内に CT を撮像し、45 分以内に適応を判断、60 分以内に rt-PA 静注を開始することとなっている。発症 7 日以内の急性期虚血性脳卒中中で当施設に入院する患者のうち、発症 3 時間以内に入院する例は約 35% である。これらの中で症状の急速な改善例や軽症例、rt-PA 静注療法の禁忌例 (脳出血の既往、血圧の異常高値、CT で広汎な早期虚血性変化など) を除くと、実際に rt-PA 静注療法を施行できたのは全体の約 10% である。

一方、急性期脳梗塞に対して脳保護薬として用いられるエダラボンの作用機序には、1) ラジカルによる組織障害を抑制し、再灌流により救済される脳組織を増加する、2) 虚血巣の浮腫を抑制する、3) 組織障害の軽減により修復速度を促進する、4) 血管内皮障害を抑制し、再開通に伴う出血を減少させる、などがあげられ、臨床的にはこれらの複合的効果が期待されている。

動物実験では、ラット脳塞栓モデルで、t-PA 静脈内投与による再灌流時にエダラボンを併用した群で、t-PA の血管外漏出が抑制されたと報告されている。またラット中大脳動脈閉塞モデルで脳水分含量の増減を観察した別の研究では、3 時間閉塞と 6 時間閉塞のいずれでもエダラボン併用群で脳水分含量が減少し、脳浮腫抑制効果が確認されたとのことである。この研究では、特に 3 時間閉塞後に再開通させた群で、エダラボンの脳浮腫抑制効果が強かったと報告されており、今回の我々の超急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注とエダラボンの併用療法の有用性を支持する結果だと思われる。

今回は後ろ向きの Case Control Study として、超急性期脳梗塞に対する rt-PA 静注単独療法 rt-PA 静注療法とエダラボンの併用療法を対比した。今回の研究の問題点として、1) 単独群と併用群の 2 群の分け方が double-blind trial でないこと、2) 同一施設での症例であるが、対照群として historical control cohort を選んでいること、3) エダラボンの投与が主治医判断で行われており、併用しなかった理由に、高齢であることや腎機能障害の合併などがあり、これら自体が長期予後不良の因子となった可能性があること、4) rt-PA 投与後の治療内容は、主治医判断で行われており一定していないこと、などがあげられる。

E. 結論

発症 3 時間以内の超急性期脳梗塞に対して、rt-PA 静注療法とエダラボンの併用療法によって 2 時間後および 7~10 日後の NIHSS は著明に改善した。3 カ月後の機能予後の改善効果が示唆された。

今後は、線溶療法と脳保護療法の併用に関する、多施設共同の科学的なランダム化試験が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okazaki S, Moriwaki H, Minematsu K, Naritomi H: Extremely early computed tomography signs in hyperacute ischemic stroke as a predictor of parenchymal hematoma. *Cerebrovasc Dis* 25: 241-246, 2008.
- 2) Uno H, Taguchi A, Oe H, Nagano K, Yamada N, Moriwaki H, Naritomi H: Relationship between detectability of ischemic lesions by diffusion weighted imaging and embolic sources in transient ischemic attacks. *Eur Neurol* 59: 38-43, 2008.
- 3) 森脇 博、成富博章: 画像による誌上カンファレンス(Q&A) Part 1. laminar necrosis. *Brain Rescue* 16: 27-28, 2007.
- 4) Todo K, Moriwaki H, Saito K, Tanaka M, Oe H, Naritomi H: Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis* 21: 367-371, 2006.

- 5) 森脇 博、岡崎周平、山田直明、成富博章： 脳梗塞超急性期における単純 CT と拡散強調 MRI の病巣検出能の比較. 脳卒中 28: 493-498, 2006.
- 6) Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K: Baseline NIH stroke scale score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. Neurology (in press) 2008.
- 7) 森脇 博、風間敬一： 各疾患時の栄養療法. 脳血管障害. 渡辺明治・福井富穂（編集）；今日の病態栄養療法（改訂第2版）、南江堂、東京、（印刷中）2008.

2. 学会発表

- 1) 玄 富翰、森脇 博、中島隆宏、宮下光太郎、長束一行、豊田一則、峰松一夫、成富博章： 発症 3 時間以内の虚血性脳血管障害に対する rt-PA 静注とエダラボン併用療法の有効性について. 第 32 回日本脳卒中学会総会. 2007 年 3 月 22 日-23 日（福岡市）.
- 2) Moriwaki H, Miyashita K, Nagatsuka K, Konaka K, Hyon B, Naritomi H: Feasibility and safety of very mild hypothermia therapy using oral non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute embolic stroke: A case-control study. 33rd International Stroke Conference, February 20-22, 2008 (New Orleans, USA).
- 3) Sugiyama Y, Hayashi T, Nagatsuka K, Moriwaki H, Miyashita K, Miyamoto S, Minematsu K, Naritomi H: Detection of misery perfusion using transcranial color sonography in carotid occlusive disease. 33rd International Stroke Conference, February 20-22, 2008 (New Orleans, USA).
- 4) Moriwaki H, Yamada N, Hayashi T, Sugiyama Y, Fukushima K, Miyashita K, Naritomi H: Pathophysiology of transient diffusion-weighted MRI lesions in post-stroke seizures: Changes in local cerebral blood flow and glucose metabolism. The 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism & Function, May 20-24, 2007 (Osaka, Japan).
- 5) Moriwaki H, Yamada N, Hayashi T, Sugiyama Y, Miyashita K, Naritomi H: Significance of transient diffusion-weighted MRI lesions in post-stroke seizures: Excessive local glucose metabolism increase compared with flow increase. The 3rd Japanese-Korean Joint Stroke Conference, November 25-26, 2006 (Jeju, Korea).

G 知的財産権の出願・登録状況

特に無い。

図1

著明な改善例

(NIHSS改善 \geq 4点以上もしくは0点になったもの)

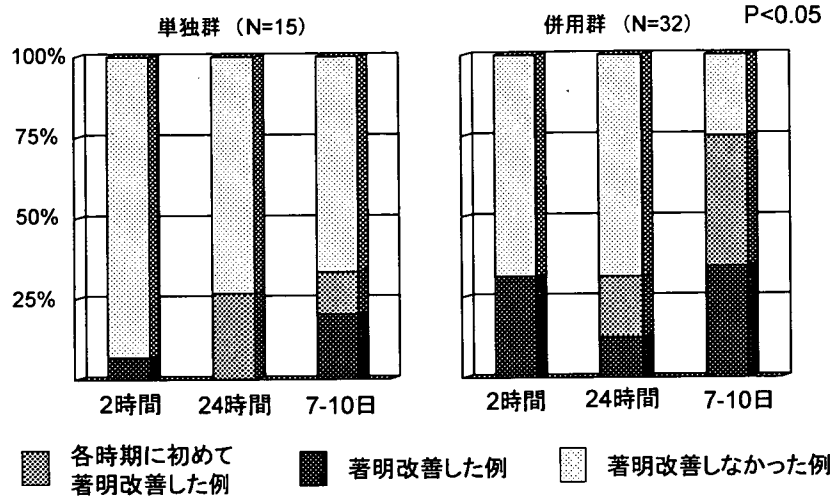
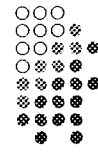
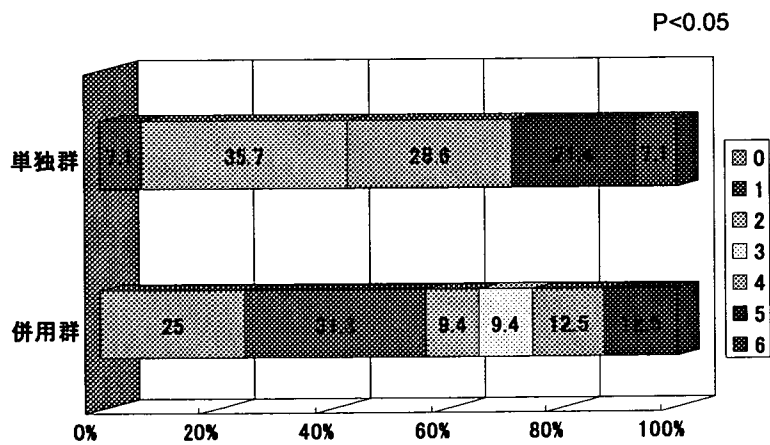
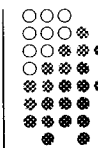


図2

3か月後のmodified Rankin Scale



厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担総括研究報告書

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4例に関する報告—

分担研究者：西村 裕之 西宮協立脳神経外科病院
研究協力者：中嶋 匡 西宮協立脳神経外科病院

研究要旨

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、また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目的で本研究がなされた。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、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、エダラボン短期間投与群と長期間投与群の間で、下肢筋萎縮の程度に差がみられるか否かを下肢CTで評価し、発症3カ月後の下肢運動機能に差がみられるか否かを各スケールで評価することにより明らかにしようとするものである。インターネットによる中央登録方式で、分担研究者として4症例を登録した。エダラボンはわが国で開発された薬剤で、世界の中でも抗酸化薬として唯一認可されたであり、日常診療において頻用される薬剤である。本研究の結果が、脳梗塞患者の機能回復に寄与しうることが望まれた。

A. 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、長くみつも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。

B. 研究対象と方法

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、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。

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一側下肢に明らかな運動麻痺（NIHSS 2以上）がある患者である。

選択基準：以下の3項目をすべて満たすものとした。

- 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：下記のいずれかに該当するものを除外した。

- 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
- ③JCS 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、研究分担医師が不適当と判断した患者

2) 研究の方法

I) 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)

II) 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。

III) 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た。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られた。入力データのやりとりは暗号化通信 (SSL) を使用した。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・割付が終了した。

IV) 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、有害事象の有無を検討した。

V) 両下肢筋断面積の測定法 (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) した。

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

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

撮影条件: スライス厚は8mm、スキャン時間は1秒、管電圧は120 kV、100mAで行った。

VI) 両下肢の周径を測定

CTと同一日に大腿周径 (膝蓋骨上縁より上方5cm、10cm、15cmの3カ所)、下腿最大周径を測定した。

VII) 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

c) 3回目 (慢性期の評価) : 発症3カ月後 (±14日) (当院外来で行った)

3) 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

(倫理面への配慮)

この研究は、西宮協立脳神経外科病院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した。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、データ解析段階では、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依頼した。

本研究へ参加いただいた患者には、以下の「被検者の利益及び不利益」を説明文書に基づき説明した上で、別紙の同意書を文書で得た。

「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。しかし副作用出現率が多少なりとも増加する可能性は否定できない。この点が不利益となる。

C. 研究結果

症例 1

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, 右上肢で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

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 0.5μg/ml以下 (≤0.5)

入院後経過

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・娘に本研究について説明し同意を得て登録した。その後オザグレルナトリウム・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。

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。下肢周径計測の変化は以下の通りであった。

下肢周径計測の変化率 (%)	麻痺側	健側
(17日後)		
膝蓋骨上縁より上方5cm	96.35	94.97
膝蓋骨上縁より上方10cm	64.03	97.01
膝蓋骨上縁より上方15cm	95.89	99.55
下腿最大周囲径	95.89	96.22
(3ヶ月後)		
膝蓋骨上縁より上方5cm	96.91	97.77
膝蓋骨上縁より上方10cm	92.04	94.03
膝蓋骨上縁より上方15cm	90.41	98.18
下腿最大周囲径	98.73	100.63

症例2

58 歳 男性

主訴：左上下肢脱力

既往歴：56歳時に検診で高血圧、高脂血症を指摘されしばらく内服したが自己中断した
現病歴：2007年7月10日23時15分頃本を読んでいるときに左上肢のしびれが急に出現した。手を上げようとしたが脱力感を自覚し、立とうとしても下肢脱力のためうまく立てなかつた。

った。妻を呼んだが、しゃべりにくさもあり、救急要請し当院に搬送された。来院時には左上肢のしびれは消失していた。頭部MRIで右放線冠に脳梗塞を認め入院した。

一般内科所見

身長175cm, 体重65kg, 血圧186/103mmHg, 脈拍68/min・整, 体温 36.8℃、
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；左中枢性顔面神経麻痺、舌偏移・萎縮なし
深部反射は左上下肢にて低下、左側で病的反射陽性 (Chaddock, Babinski)、
運動系；握力；右 36kg, 左 0kg 右利き、左上下肢とも筋力3/5程度、感覚系異常なし、
協調運動障害；不明

入院時血液検査所見

尿所見：比重 1.020, pH 5.0, 糖(-), 蛋白(-), 潜血(-), ケン体(-), 白血球(-)
末梢血：WBC 5700/ μ l, RBC 456万/ μ l, Hb 14.6g/dl, Ht 43.9%, Plt 15.9万/ μ l
生化学：TP 6.8g/dl (Alb 62.3, α 1 2.8, α 2 9.7, β 8.8, γ 16.4), T-bil 0.64mg/dl, AST 14U/l, ALT 11U/l, LD 161U/l, γ -GTP 17U/l, CK 145U/l, AMY 77U/l, BUN 14.5mg/dl, CRN 0.92mg/dl, UA 7.3mg/dl, Na 138mmol/l, K 3.6mmol/l, Cl 104mmol/l, T-Cho 264mg/dl, L-Cho 206mg/dl, TG 355mg/dl, HDL-Cho 45mg/dl, CRP 0.14mg/dl, BS 127mg/dl, HbA1c 5.4%,
凝固系；PT 102%, APTT 26.5秒, Fib 308mg/dl, TAT 2.5ng/ml (3以下), D-dimer 0.9 μ g/ml (\leq 1.0)

胸部X-P：異常なし

心エコー：異常なし

頸部エコー：異常なし

頭部MRI (1週間後)：梗塞サイズの増大

入院後経過

MRIからラクナ梗塞と診断し、エダラボン、オザグレルナトリウム点滴を開始し、アスピリン100mg内服を併用した。翌日には近位筋力2/5に、手指筋力1/5にまで増悪したが、3日目には進行は止まった。5日目から麻痺は改善し始め、立位も可能となった。7日間でオザグレルナトリウム点滴を終了し、症状の増悪はなかった。入院17日後に2回目の下肢CTと下肢周径計測を行った。しかし手指筋力の回復は不良で、今後リハビリの継続が必要と考え、8月1日某病院に転院した。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。

症例3

65 歳 男性

主訴：左上下肢脱力

既往歴：

現病歴：2007年3月29日2時15分起床時は普段と変わりなかった。中央市場に仕事に出かけ、6時10分トイレにて大便をした直後より左手足のしびれと脱力が出現したため救急搬送された。来院時左上肢はなんとか挙上できる程度、左下肢は膝立て困難な状態であった。頭部CTから脳梗塞と診断され入院した。

一般内科所見

体温 37.0°C, 血圧168/62mmHg, 脈拍74/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, 構音障害(+)

脳神経系；左中枢性顔面神経麻痺, 舌偏移・萎縮なし

運動系；左上肢Barre徴候陽性, 左下肢Minggazine徴候陽性

深部反射：四肢で正常, 左Babinski(+), Chaddock(+)

感覚系：左上下肢表在感覚鈍麻(7/10)

協調運動障害；不明

入院時血液検査所見

尿所見：比重1.035, pH5.5, 糖(-), 蛋白(-), 潜血(-), ケン体(2+), 白血球(-)

末梢血：WBC 7400/ μ l, RBC 437万/ μ l, Hb 14.7g/dl, Ht 43.9%, Plt 31.0万/ μ l

生化学：TP 7.2g/dl, T-bil 0.49mg/dl, AST 25U/l, ALT 14U/l, LDH 188U/l, γ -GTP 47U/l, CK 88U/l, AMY 52U/l, BUN 17.2mg/dl, CRN 0.70mg/dl, Na 142mmol/l, K 4.3mmol/l, Cl

106mmol/l, T-Cho 193mg/dl, TG 101mg/dl, HDL-Cho 56mg/dl, CRP 0.11mg/dl, BS 105mg/dl, HbA1c 5.8%

凝固系；PT-INR 1.02, APTT 26.2秒, Fib 318mg/dl, D-dimer 0.40 μ g/ml (\leq 0.5), TAT2.0 μ g/ml (\leq 3.0)

胸部X-P：異常なし

心エコー：異常なし

頭部MRI (3/29)：拡散強調画像にて右内包に約10mmの梗塞巣を認めた。MRAでは主幹動脈に有意狭窄を認めなかった。

頸部エコー：両側内頸動脈分岐部に潰瘍形成を伴うプラークを認めた。右内頸動脈は軽度の狭窄を認めたが、流速には異常がなかった。

入院後経過

発症後症状は急速に進行したが、来院後エダラボン、オザグレルナトリウム点滴を開始して徐々に運動麻痺は改善した。入院15日後に2回目の下肢CTと下肢周径計測を行っ

た。歩行可能となり、以後外来でフォローする予定で4月30日退院した。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。

症例4

67歳 女性

主訴：意識障害、自宅で倒れ左片麻痺

既往歴：幼少時に麻疹により脳障害を生じ知的障害あり（知能は5歳程度）。ADLは自立、施設入所中。

現病歴：2007年12月4日午後9時就寝までは特に問題なかった。12月5日午前7時ベッドで意識が悪く倒れているところを発見され当院へ救急搬送された。頭部MRIで右中大脳動脈領域に散在性に脳梗塞を認め入院した。

一般内科所見

体温 36.8°C, 血圧146/83mmHg, 脈拍80/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

意識レベルはJCSでI-2, 構語障害(+), 左半側空間無視(+)

脳神経系；右共同偏視(+), 軽度の左中枢性顔面神経麻痺

深部反射；四肢で正常, 左Babinski(+), Chaddock(+)

運動系；左上肢で2/5, 右上肢で3/5

感覚系・協調運動障害；不明

歩行；不能

入院時血液検査所見

尿所見：比重1.025, pH6.0, 糖(-), 蛋白(1+), 潜血(2+), ケン体(-), 白血球(-)

末梢血：WBC 12400/ μ l, RBC 356万/ μ l, Hb 9.7g/dl, Ht 29.4%, Plt 27.7万/ μ l

生化学：TP 8.4g/dl, T-bil 0.64mg/dl, AST 24U/l, ALT 15U/l, LDH 230U/l, γ -GTP 15U/l, CK 206U/l, AMY 115U/l, BUN 12.9mg/dl, CRN 0.44mg/dl, Na 136mmol/l, K 3.9mmol/l, Cl

101mmol/l, T-Cho 259mg/dl, TG 54mg/dl, HDL-Cho 79mg/dl, CRP 0.28mg/dl, BS 134mg/dl, HbA1c 5.5%

凝固系；PT-INR 1.10, APTT 24.3秒, Fib 438mg/dl, D-dimer 5.70 μ g/ml (\leq 0.5)

胸部X-P：異常なし

心エコー：異常なし

頭部MRI (12/5)：拡散強調画像にて右中大脳動脈領域に散在性に梗塞巣を認め、MRAで右中大脳動脈(M1)閉塞を認めた。

頸部エコー：IMT肥厚を認めず、右内頸動脈分岐部に軽度のプラークを認めたが、流速には異常がなかった。

入院後経過

MRIからアテローム血栓性脳梗塞と診断し、アルガトロバン、エダラボン点滴を開始した。入院後軽度症状の進行があり左片麻痺は上肢MMT1/5、下肢MMT2/5程度となった。その後徐々に片麻痺は改善してきた。入院17日後に2回目の下肢CTと下肢周径計測を行った。しかし歩行不能であり、今後リハビリの継続が必要と考え1月22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。

D. 考察

西宮市に位置する当院は二次救急病院であるが、西宮市のみならず、近隣の尼崎市、宝塚市、芦屋市からも患者が搬送されてくるため、救急搬送件数は年間3000件程度である。かつ地域においては比較的脳神経疾患に特化した病院であると認識されているため、脳卒中症例数は年間約600人に上る。t-PA療法が認可され、脳梗塞治療は真の意味で“Brain Attack”時代に突入したといえる。しかしその恩恵に預かれるのは、施設により差はあるものの全体の5%程度といわれており、残念ながら宝の持ち腐れと言わざるを得ない。実際、救急病院である当院でさえも、時間的側面からt-PA療法の適応と考えられる発症後2時間以内の来院症例は約21%であるが、諸検査の結果を勘案すると、真の意味でのt-PA療法適応症例は全体の約2%にまで減少する。このような状況下においては、通常治療により如何に患者の機能障害を軽減し、ADLを確保していくかが大きな課題である。

脳梗塞治療は、多面的管理、すなわち薬物療法、リハビリテーション、感染対策、栄養管理を行うことが患者の機能予後改善において重要である。

まず薬物療法に関して、使用する薬物の選択においては臨床病型の正確な診断が求められる。脳卒中データバンク2005によると、ラクナ梗塞が全体の32.0%を、アテローム血栓性脳梗塞が33.1%を占め、脳血栓症が全体の約2/3を占めている。残りの1/3が心原性脳塞栓症になっている。しかしながら初診時に正確な鑑別を行うことが困難な症例もあり、臨床病型に関わらず使用できるエダラボンは非常に有益な薬剤である。脳梗塞の入院後経過についてみると、48時間以内に症状が進行する脳梗塞の頻度は全体で18.0%であるが、アテローム血栓性脳梗塞が23.3%と最も多く、軽症と考えられるラクナ梗塞でさえ、13.6%と報告されている。また入院後の脳梗塞再発は7日以内に生じることが多く、全体の頻度は5.1%で、このうちアテローム血栓性脳梗塞は6.9%、ついで心原性脳塞栓症が6.6%、そしてラクナ梗塞は1.7%と報告されている。エダラボン投与による症状の進行抑制効果、再発抑制効果が示されており、進行再発による障害の悪化を抑制できる観点からもエダラボンの有益性に期待するところは大きい。以上のことから、当院では発症24時間以内の症例には、禁忌でない限りエダラボンを使用している。廃用性筋萎縮の出現機序に酸化ストレスが重要な役割を演じている可能性が示唆されていることから、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、そして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を目的とした本研究は、今後の脳梗塞治療におけるエダラボンの有用性を明らかに出来る研究であり、その意義は多大なものと考えられる。

次にリハビリテーションに関して、集中的に組織化された多面的リハビリテーションを行うことにより、機能的予後が改善されることが明らかにされている。また、廃用症候群は、その後の日常生活動作に大きく影響してくることも知られている。そこで当院では、入院当日、もしくは夜間の入院では翌日にリハビリテーション科に連絡し、ベッドサイドでリハビリテーション医の診察が行われ、当日よりベッドサイドにてリハビリテーション療法が開始されるようになっている。週に一度開かれるリハビリテーションカンファレンスには、理学療法士、作業療法士、言語療法士、看護師にも参加して頂いているため、患者への生活指導の必要性は医療スタッフ各自に認識されている。また、下肢麻痺が強い患者には、深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防目的で弾性ストッキングを装着しリハビリテーション療法を行っている。このような早期からの多面的リハビリテーションとの併用が、エダラボン投与による運動機能回復にどの程度関与するかを検討することも必要と考えられた。

感染対策として、ベッド上安静でも口腔ケアと清拭を行い、離床時からシャワー浴を行うことにより、感染予防に努めている。ただし後屈位が禁忌な患者、発熱している患者においては期日を延期している。口腔内ケアは看護師が適宜行うが、嚥下障害の強い患者では、言語療法士が定期的なケアを行っている。また排泄に関しては、感染予防の観点から、可能な限り尿道カテーテルを挿入しないが、やむを得ず使用する場合にも、可及的速やかに抜去するように努めている。

栄養管理に関しては、入院時軽症と考えられても、臨床症状が進行する症例があるため、入院当日は絶飲食とし、2日目もしくは3日目にはベッドサイドで医師もしくは言語療法士が嚥下評価を行い、可能ならば食事を開始している。嚥下評価には、まず反復唾液嚥下試験（The Repetitive Saliva Swallowing Test；口腔内を湿らせた後に30秒間で3回以上唾液を空嚥下できれば正常）を行い、正常であれば、次にオリジナルスクリーニングテストを改変した飲水テスト（Water Swallowing Test:水10mlのうちまず3mlを飲水させ、誤嚥がなければ残り7mlを飲水させる）を行っている。異常がないようであれば、粥食を開始する。ただし再発症例で仮性球麻痺が疑われれば、とろみ食などを考慮し、さらに必要に応じ嚥下造影を行い評価するようにしている。

E. 結論

脳梗塞治療においては、医師のみならず、理学療法士、作業療法士、言語療法士、看護師、さらには医療社会福祉士を含めた、チームによる多面的管理が必要であることを

疑う余地はない。しかしながら、このような綿密な治療を行っていても、介護保険における重度の要介護者に該当する最大の原因疾患が脳卒中であることは事実である。今後我々が治療を行っていくにあたり、患者の機能を如何に改善していくことができるのかを検討していくことが重要であり、本研究がその一役を担えるのであれば幸いである。

F. 健康危険情報

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た。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することにした。

問題発生時の対応としては、有害事象発現した場合には、エダラボンを中止するなど適切な措置を講じることにした。さらに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へ直ちに連絡することとし、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ことにした。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）に連絡し、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こととした。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中嶋匡、西村裕之、西原賢太郎、浮田透、辻雅夫、三宅裕治、大村武久、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。脳卒中29：479-482，2007.
- 2) 西村裕之：脳梗塞の診断と治療。—西宮協立脳神経外科病院の現状—兵庫県医師会雑誌，印刷中，2008.
- 3) 中嶋匡、西村裕之、西原賢太郎、浮田透、辻雅夫、三宅裕治、大村武久、立花久大：脳梗塞と鑑別困難であったfocal inhibitory seizure の1例。脳卒中，印刷中，2008.

2. 学会発表

- 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
—登録例の報告と BAD 型脳梗塞の新たな治療法に関する検討—

分担研究者：山本 康正 京都第二赤十字病院 脳神経内科

1. 症例報告

79 歳女性

脳梗塞、高脂血症、Wenckebach 型 2 度房室ブロック

リスク：HT (-)、DM (-)、HL (±)、喫煙 20 本×50 年、飲酒なし

主 訴：左上下肢脱力

現病歴：H19。8。28AM 1 時頃から、左上下肢が脱力するのを自覚。一旦脱力は軽快したが、AM 6 時頃再度脱力が進行し、立てなくなったため、午前 7 時に救急受診。

入院時現症：血圧 166/68mmHg、脈拍 54/min 整、体温 36. 1℃、

一般理学所見：肺音 clear rale(-)、心音 S1→S2→no murmur、

神経学的所見：意識清明、

脳神経系：視野正常、眼球運動正常。左顔面麻痺(+)、軟口蓋挙上異常無し。挺舌正中。

運動系：左不全片麻痺(上下肢共に挙上できるがすぐに下降)。

感覚系：左上下肢軽度の表在覚低下。

DTR：biceps(++）、triceps(++）、Brachioradialis(++）、PTR(++）、ATR(++）、

病的反射：Babinski 反射(-/+)

NIHSS 7 点

臨床検査：CBC；WBC 7600、RBC 419、Hb 13. 9、Ht 40. 1、Plt 21. 5

生化学；CRP 0. 43、TP 6. 8、T-bil 0. 7、AST/ALT 14/9、LDH 174、CPK 53、BUN/CRE
14. 0/0. 6、Na/K/Cl/Ca 140/4. 1/104/5. 0、FBS 106、HbA1c 5. 1、T-cho 206、HDL 37、
TG 112、UA

凝固；PT 12. 4(s)、PT 86. 6(%)、INR 1. 16、APTT 29. 1(s)、Fib 306、DD 2. 55

画像および生理検査

胸部 X-ray(8/28)；肺野 clear、CP angle sharp、CTR 55%

頭部 CT(8/28)；明らかな脳梗塞巣は指摘しえず

頭部 MRI(8/28、9/3)；DWI にて右橋底部に淡い高信号、9/3 にはさらに増大

頭部 MRA(8/28)；BA の壁不整はなし