

頰動脈エコー(8/28) ; 右 ICA 起始部軽度プラーク、右 VA PICA end pattern

TTE ; LV motion good、%FS43. 8%、LA dilatation(+)、MR I、TR I

ECG ; Wenchebach II 型 AVblock

入院後経過:

#脳梗塞

発症時から麻痺症状の増悪寛解を呈し、頭部 MRI にて右橋底部に脳梗塞を認め、BADtype の脳梗塞と考えた。MARVELOUS 研究へ参加の同意を得たのち、ラジカットは 14 日投与群となったため、アルガトロバン 60mg/day・ラジカット 60mg/day・サヴィオゾール 500ml・プレタール 100mg/day にて治療開始した。入院後数日間は短時間の左完全片麻痺を繰り返す症状変動があり、入院 5 日目からさらに徐々に麻痺の進行を認め、アルガトロバンに引き続き、症状が安定するまでヘパリン持続点滴を行った。入院約 1 週間で症状安定して麻痺の改善を認めていった。歩行器歩行が可能になったがさらなるリハビリテーション目的で、京都民医連第二中央病院に転院となった。NIHSS1 点 mRS3

#高脂血症

LDL-C の高値認めため、スタチン開始。

# Wenckebach 型 2 度房室ブロック

ペースメーカーの適応なく経過観察。

退院時処方:

プレタール 100mg2 錠 分 2 朝夕後

リピトール 10mg1 錠、メルカゾール 5mg0. 5 錠 分 1 朝後

ガスター20mg1 錠 分 1 夕後

追跡

京都民医連第二中央病院退院後、11 月 28 日より当科外来でフォローしているが、NIHSS: 1、mRS: 2 と運動機能は良好に改善している。しかし、意欲低下などの症状が残存している。

急性期増悪があつて高度の麻痺レベルに達したが、機能予後が良好であった点は、エダラボンの有効性が示唆された。

## 2. 臨床研究

### A. 研究目的

大径穿通枝 (レンズ核線条体動脈・橋傍正中枝・前脈絡叢動脈・視床穿通枝) の入口部周辺がアテローム性病変で閉塞され生じる梗塞は Branch atheromatous disease タイプ梗塞 (BAD) と呼ばれるが、急性期に進行し、重篤な麻痺をきたすことが多い。急性期 BAD の治療法は確立されておらず、

今回、連続症例において、アルガトロバン・シロスタゾール・エダラボンのカクテル療

法（ACE）を行なった成績を報告する

## B. 研究方法、

BADの定義 レンズ核線条体動脈：最大径10mm以上で3スライス以上に及ぶ

前脈絡叢動脈、視床動脈：最大径10mm以上に及ぶ

橋傍正中枝：底部に達する梗塞

従来療法群（CT群） 120例

2005年9月以前

オザグレル Na、アルガトロバン、ヘパリン、エダラボン ウロキナーゼなどの単独  
or 併用療法

ACEカクテル療法群（ACE群） 60例

2005年9月以降

A: アルガトロバン 60mg/日 静脈注射

C: シロスタゾール 200mg/日 内服

E: エダラボン 60mg/日 静脈注射

3剤併用療法

検討項目・急性期増悪：入院後NIHSSが患肢で1点以上増加した症例

・退院時mRS

## C. 研究結果

1. CT群は120例、ACE群は60例で、両群間で年齢・血管危険因子に有意差を認めなかった。
2. 血管支配領域では、レンズ核線条体動脈が85例、橋傍正中枝58例、前脈絡叢動脈22例、視床穿通枝5例で、両群で分布の差はなかった。
3. 急性期増悪例は両群間で有意差は認めなかった(図1)。
4. ACE群では退院時mRSはCT群に比べ有意に低かった。mRSが低い段階ではACE療法群が多く、mRSが高い段階ではCT療法群が多かった(図2)。

## D. 結論

エダラボンを含む急性期カクテル療法は急性期 Branch atheromatous disease タイプ梗塞の運動機能予後を改善した。

## E. 研究発表

第33回日本脳卒中学会総会にて講演発表

図1

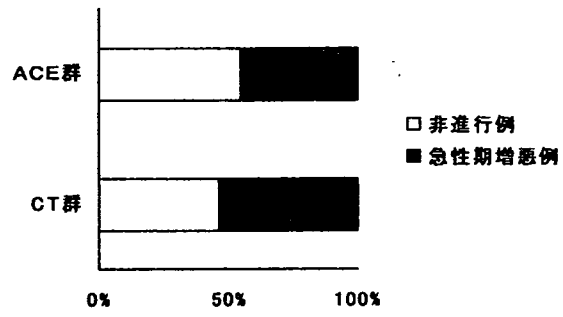
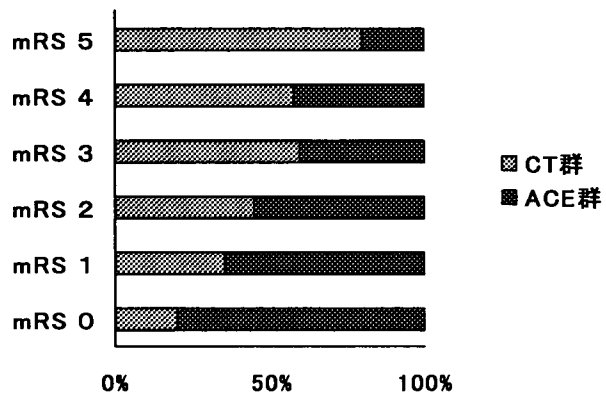


図2



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2例の報告—

分担研究者：東 靖人 医療法人公仁会 姫路中央病院

研究目的：脳梗塞によって運動麻痺を生じた症例の機能回復を図る目的で早期リハビリテーションが有効であるとされる。その目的はまず、筋力低下の防止と回復である。一方、筋力保持に着目して、筋萎縮阻止効果のある薬物の投与（エダラボン）が、この目的に有効である可能性がある。エダラボンの筋萎縮阻止効果を明らかにするため、今回は脳梗塞により片麻痺を来した2例で経時的な下肢CT画像について検討した。

方法：当科にて加療した脳梗塞により下肢麻痺を来した2症例を用いた。1例はエダラボンを所定の用量で3日間投与し、他例は同じ用量を2週間投与した。リハビリテーションの施行は、2症例とも早期から開始した。下肢CTは計3回施行したが、今回は発症直後と3ヶ月後の画像を主として肉眼的に比較した。筋肉CTの読影については研究者の以前の研究を参考にした。

## 結果

症例1：68歳、男性。

現病歴：土木作業員として勤務していたが、発症日の朝、仕事へ出てこない事に気付かれていた。夕方になり、同僚が訪室したところ、返事がなく失禁しており救急車で搬送された。

初診時現症：血圧142/114、脈拍111/分整、呼びかけに反応あるも自発語はなく、右片麻痺を認めた。NIHSSは15点であった。MRI、MRAでは左内頸動脈の閉塞と左大脳のwatershed infarctionを認めた。アルガトロバンとエダラボンを投与し治療を開始したがエダラボンは3日間で終了した。以後はリハビリテーションを行い、回復がみられたが、経過中、誤嚥性肺炎や尿路感染症を併発しリハビリの進行が一時、停滞した事があった。86日でリハビリ病院へ転院したが、転院時の状態はmRS3、NIHSS10、Barthel index40であった。下肢CTでは3ヶ月後のscanで特に大腿部で麻痺側のみならず健側も比較的高度の萎縮がみられた。（図1）

症例2：56歳、女性。

現病歴：教員であるが、入院前々日より呂律の回りにくさを自覚した。入院前日より左

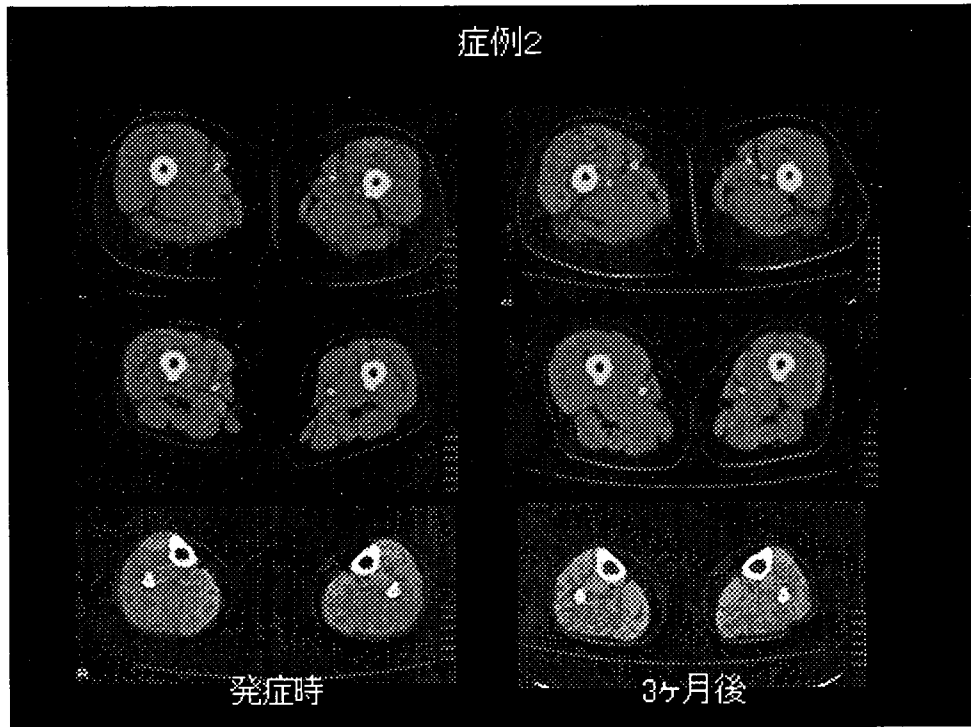
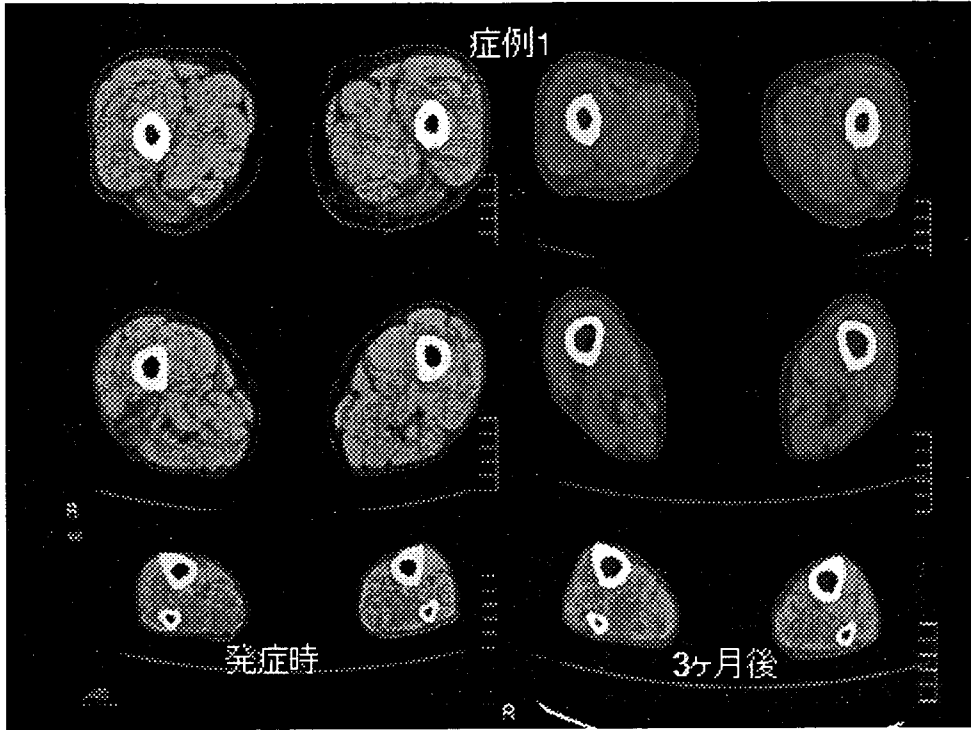
半身が動かしにくくなり、入院日に当院を受診した。

初診時現症：血圧 172/90、脈拍 76/分整、意識は清明で顔面を含む左片麻痺を認めた。NIHSS は6点であった。MRI、MRA では右橋に脳梗塞があり脳底動脈の狭窄を認めた。アルガトロバンとエダラボンを投与し治療を開始し、エダラボンは2週間投与した。以後はリハビリテーションを行い、回復がみられた。42 日でリハビリ病院へ転院したが、転院時の状態は mRS2、NIHSS 4、Barthel index 90 であった。下肢 CT では3ヶ月後の scan で明らかな萎縮はなかった。また健側と患側の差もみられなかった。(図2)

考察：今回の結果ではエダラボンを短期投与した症例1ではCT 上比較的強い筋萎縮が左右差なくみられていた。また萎縮をきたした筋肉もジストロフィで見られるような虫食い上の脂肪組織混入はなく、全体的にその容積を減じる、単純萎縮の形を示していた。これに対してエダラボンを長期にわたって投与した症例2では筋萎縮はめだたなかった。また患側と健側の差も明らかではなかった。

症例1で全体的な筋萎縮が症例2に比べて高度であった理由としてはエダラボンの投与期間の他、症例1が合併症である肺炎等の為に臥床期間が長く、この間に廃用性萎縮が進んだ事、麻痺の重症度がより高かった事があげられる。これらのうち麻痺の強さによる影響は、麻痺側の筋萎縮の進行としてみられる事が考えられ、CT 上は左右差の拡大としてみられると思われるが実際にはこのような所見はなかった。

症例1では廃用による筋萎縮が重層してより強い筋萎縮が出現した可能性はあるか、症例1と2の筋萎縮の程度を比較すると、エダラボンは長期投与により筋萎縮を保護する効果がある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  
—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くない症例において、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  
— 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もや血管あり。今回は心房細動による右ICA閉塞を来たしたと考えた。

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もや病と考えた。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時に自転車で乗車中、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頸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日間。
- 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。

（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

当科におけるBranch atheromatous diseaseに対する治療経験

分担研究者：田中耕太郎 富山大学附属病院

A. 研究目的

Branch atheromatous disease (BAD) は、Caplan LRにより提唱された臨床病理学的概念で、主幹動脈から分岐する穿通枝の入口部に起こるアテローム硬化性病変による狭窄または閉塞によって生じる梗塞である。現在のBADにおける特徴と問題点として、穿通枝領域の巨大（15mm以上）梗塞を生じること、多くの症例で進行性脳卒中を呈すること、ラクナ梗塞に比べ機能予後が悪いこと、病態が不明であること、治療後も進行し、治療抵抗性であることが多いこと、治療法に関する報告が少ないことが挙げられる。今回、われわれは、BADに対し有効である治療法を明らかにするために、当科で経験したBAD症例の臨床経過と治療内容を検討した。

B. 研究方法

BADの定義としては、傍正中橋動脈領域梗塞については梗塞巣が橋腹側に接しているもの、外側線条体動脈領域梗塞については梗塞巣が水平断で3スライス以上に及ぶもの（スライス幅5～7mm）、主幹動脈の高度狭窄（50%以上）または閉塞や明らかな心塞栓源を認めないものとした。対象は2004年4月から2006年8月までに当科に入院したBAD17例とした。

方法はカルテ記載内容より、年齢性、脳梗塞の危険因子、梗塞部位、入院時D-dimer、入院前の症状の経過、症状進行日、症状の増悪の有無、治療内容、入退院時mRS、転帰について後ろ向きに調査した。

C. 研究結果

BAD17例の平均年齢は72.1歳（55～89歳）で、男性8例、女性9例であった。危険因子としては、高血圧10例、糖尿病4例、高脂血症6例をみとめた。梗塞部位は、傍正中橋動脈領域梗塞が4例、外側線条体動脈領域梗塞が13例であった。

入院前の症状の経過については、進行した症例が8例（47%）、動揺した症例が6例（35%）、安定していた症例が3例（18%）であった。

入院時に測定したD-dimer値は入院前に進行した症例では平均1.6 $\mu$ g/ml、症状が動揺した症例では平均0.8 $\mu$ g/ml、症状が安定症していた症例では平均0.7 $\mu$ g/mlと、入院前に症状

が進行した症例では入院時に測定したD-dimer値は高値であった。入院時のmRSは平均3.1であった。

入院時に施行された治療薬はオザグレルナトリウム単独治療が7例、オザグレルナトリウムとヘパリンの併用治療が4例、オザグレルナトリウムとエダラボンの併用治療が5例、オザグレルナトリウムとヘパリン、エダラボン、シロスタゾール、アトルバスタチンの併用治療が1例であった。

入院後の症状の経過については、麻痺の進行をみとめた症例は12例（71%）、症状の進行がなかった症例は5例（29%）と高率に麻痺の進行をみとめた。入院後の進行日については、第1病日が3例（25%）、第2病日が8例（67%）、第3病日が1例（8%）で、進行した症例に関して全例入院3日以内に症状の進行をみとめていた。

入院時治療内容と入院後の進行についてはオザグレルナトリウム単独治療7例中5例（71%）に、オザグレルナトリウムとヘパリンの併用治療4例中2例（50%）に、オザグレルナトリウムとエダラボンの併用治療5例中4例（80%）に、オザグレルナトリウムとヘパリン、エダラボン、アトルバスタチン、シロスタゾールの併用治療1例中1例（100%）に入院後の麻痺の進行をみとめた。

進行性脳卒中を呈した症例の進行後の治療については、全例でヘパリンの投与または増量がなされていた。

入院時治療内容と運動麻痺（MMT：徒手筋力検査）の入院時と退院時の変化については、オザグレルナトリウム単独治療例とオザグレルナトリウムとエダラボンの併用治療例で入院時に比べ退院時の平均MMTは減少していた。オザグレルナトリウムとヘパリンの併用治療例では入院時に比べ退院時のMMTは増加していた。オザグレルナトリウムとヘパリン、エダラボン、アトルバスタチン、シロスタゾールの併用治療例は入院時と退院時のMMTは変化なかった。

#### D. 考察

今回の検討より、治療前に症状が進行または動揺する症例が多くみとめられ、BAD症例の71%が進行性脳卒中を呈していた。また、入院後の進行は3日以内にみとめられた。入院時よりオザグレルナトリウムとヘパリンの治療例が退院時の運動麻痺が軽く、機能予後が良好な傾向であった。以上より、穿通枝梗塞に対しては、進行しないことを確認するまで、少なくとも入院後3日間はオザグレルナトリウムとヘパリン、エダラボンの併用療法を行うことにより、退院時の機能予後が良好になる可能性がある。

#### E. 結論

BAD症例に対しては、入院時よりオザグレルナトリウムとヘパリンの併用投与が有効である可能性がある。穿通枝梗塞に対しては、進行しないことを確認するまで（入院後3

日間) は併用療法を行う必要があることが示唆された。