

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の効果に関する研究

分担研究者：棚橋 紀夫 埼玉医科大学神経内科

研究要旨

脳梗塞急性期症例（心原性脳塞栓症）に対するエダラボンの機能的回復に対する効果とエダラボン投与時期との関連を検討した。エダラボンは発症後3時間以内に投与された症例で機能回復が顕著であった。

研究目的

脳卒中のうち脳梗塞は3/4を占め、現在脳卒中罹患患者は272万人と推定されている。少子高齢化が続く今後さらにその増加が予測されている。脳梗塞急性期治療は、発症3時間以内の超急性期症例に対する組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）が使用可能となったが、施行症例はいまだ少なく、抗脳浮腫療法、抗凝固療法、抗血小板療法などが主体となっている。本邦では世界に先駆けて脳保護薬エダラボン（ラジカ消去薬）が使用可能となり広く使用されるようになった。今回このエダラボンの脳梗塞急性期症例に対する効果につき、投与エダラボン投与時間とその効果につき検討した。

方法

埼玉医科大学神経内科に2001年から2006年までに入院した心原性脳塞栓症のうち、中大脳動脈起始部（M1）閉塞例51例を対象とした。発症からエダラボン開始までの3時間未満の症例をA群（16例、71±12歳、梗塞体積170.6±44.4 cm<sup>3</sup>、投与期間10.6±4.1日）、3-6時間の症例をB群（16例、73±7歳、梗塞体積193.2±82.7 cm<sup>3</sup>、投与期間11.0±3.6日）、6-24時間の症例をC群（19例、75±12歳、梗塞体積194.5±76.9 cm<sup>3</sup>、投与期間10.3±3.9日）とした。t-PA施行症例は除外した。機能予後の指標としてJapan Stroke Scale（JSS）、NIHSS およびmodified Rankin Scale（mRS）を入院時と28日後に評価した。

結果

年齢、性差、梗塞体積、エダラボン投与期間などの患者背景は、3群間で差を認めなかった。

機能予後

図1、2、3に各群の入院時、28日後のNIHSS、JSS、mRSの変化を示す。早期投与群でより機能予後が良好であった。

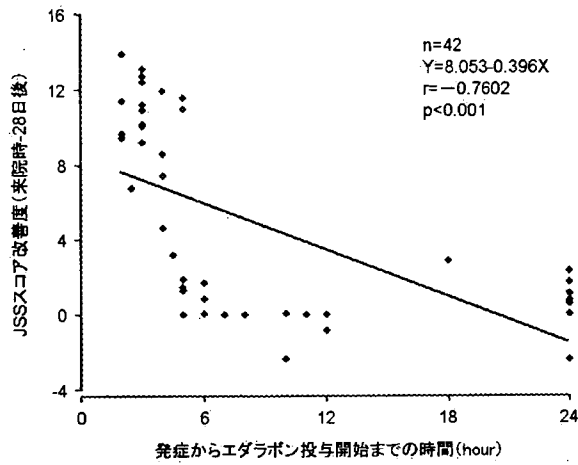


図1. 発症からエダラボン投与までに時間と JSS 改善度 (28 日後 - 来院時)

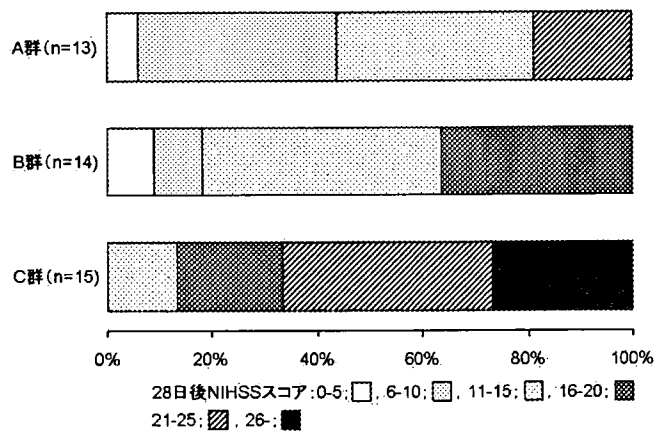


図2. 各群の28日後のNIHSS

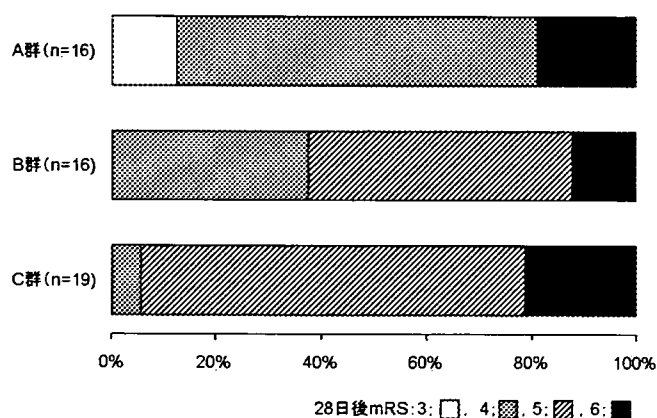


図3. 各群の28日後のmRS

### 考察

エダラボンは、世界で始めて臨床使用が可能となった脳保護薬で、ヒドロキシラジカル捕捉作用、脂質過酸化やリポキシゲナーゼ抑制作用を有する。さらにエダラボンの特徴として小分子であるために脳に到達できること、生体膜と脂質側の界面近くに存在するためビタミンEやビタミンCと優れた相乗抗酸化作用効果を示すことがあげられる。本剤の有効性については、発症72時間以内の脳梗塞急性期患者を対象とした二重盲検試験によって示されている。今回の我々の結果からは、早期投与（発症3時間以内）がより有効であることを示している。脳梗塞急性期のラジカルの産生は虚血後早期、特に再灌流時に増加することが知られている。すでに我々は、心原性脳塞栓症のうち、中大脳動脈灌流領域の全域にわたる梗塞例においてエダラボンが発症28日目の機能予後の改善、浮腫の改善作用を示すことを報告した（神経治療学32(2):191-197, 2005）。現在、本邦においては発症3時間以内の超急性期症例においてt-PA（アルテプラザー）静注療法が行われるようになったが、エダラボンとの併用により治療成績特に出血性合併症を減少させることがどうか注目されている。エダラボンによる血管保護作用が期待される。また、ラクナ梗塞に対するエダラボンの効果に関してもその有効性を示唆する報告がなされている。エダラボンが脳梗塞急性期患者の機能予後の改善に有効であることは、すでに示されているが、特に運動機能改善にエダラボンがどのように関与するのかを明らかにするMARVEROUS研究は大きな意義を有すると考えられる。

### 結論

ラジカル消去薬エダラボンは、脳梗塞急性期治療薬として有効であり、特に早期投与が望まれる。

## 研究発表

### 1. 論文発表

古屋大典、棚橋紀夫ら：心原性脳塞栓症の機能的回復に対するエダラボン早期投与の効果. 脳卒中 28(2):291-296, 2006

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

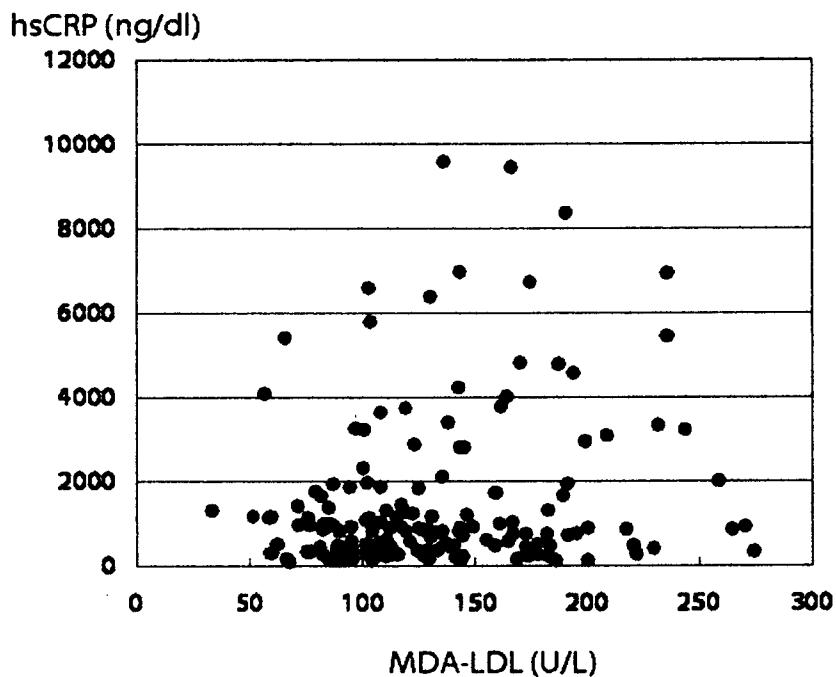
分担研究者：長田乾 秋田県立脳血管研究センター

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・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



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

SPECTによる慢性期脳卒中の片麻痺の回復の検討

分担研究者：横山 絵里子 秋田県立リハビリテーション・精神医療センター

研究要旨

脳卒中の片麻痺の回復における局所脳血流量の変化を、SPECT三次元的定位表面投射法（three dimensional stereotactic surface projection:3D-SSP）による解析を用いて検討した。対象は左大脳半球の慢性期脳卒中による右片麻痺患者54例で、平均62歳、脳梗塞31例、脳内出血17例、その他6例である。初回は発症から平均7.3か月、2回目は平均11.5か月でSPECTによる安静時CBF測定と運動機能評価を行った。運動機能は全例で改善を認め、2回目の移動能力により、歩行自立25例、歩行介助15例、歩行不能14例の群別に3D-SSP解析を行った。初回に対して2回目のCBFは、歩行自立群では右運動前野、両側前頭前野で相対的な増加を認めた。歩行介助群では右運動前野、両側前頭前野で、歩行不能群では右運動前野、右一次運動野、両側前頭前野（右優位）でCBFの増加を認めた。運動麻痺の回復には両側大脳半球がかかわり、重度の片麻痺の回復には非患側半球の運動関連領域がより関与する可能性があった。

A. 研究目的

脳卒中の片麻痺の回復における局所脳血流量（以下CBF）の変化を三次元的定位表面投射法（three dimensional stereotactic surface projection:以下3D-SSP）を用いて解析し、運動麻痺の回復にかかわる脳機能について検討する。

B. 研究方法

対象は、MRIまたは頭部X線CTで左大脳半球病変を有する慢性期脳卒中の右片麻痺患者54例で、診断名は脳梗塞31例、脳内出血17例、破裂脳動脈瘤6例である。対象例の右片麻痺のBrunnstrom stageは、上肢II-III、下肢II-Vであった。平均年齢は62±標準偏差13歳、平均罹病期間7.3±27か月であった。対象となる症例には他の医療機関での入院リハビリ訓練を受けた患者や、外来、施設、在宅訪問でリハビリ訓練を行っていた患者も含まれる。入院期間は平均4.3±1.5か月で、入院中に施行したりハビリ訓練（理学療法）の前後でIMP-SPECTによる安静覚醒時のCBF測定を行い、同時期に移動能力や下肢運動年齢の評価を行った。初回は発症から平均7.3±27か月、2回目は11.5±27.3か月でSPECT検査と運動機能評価を行った。SPECT画像の統計解析は3D-SSP法を用い、各

症例の年齢に一致する年齢層別の正常データベースと比較した、Z値の脳表への投影画像（左右外側、上面、下面、前面、後面、左右内側の8方向）を検討した。

#### （倫理面への配慮）

今回の研究では患者個人が特定される情報が結果に提示される事はなく、この研究によりリハビリ訓練の方法や施行期間等に関して患者の不利益となる事はない点を予め説明し、画像検査についても患者本人の了解を得て施行した。

### C. 研究結果

#### 【結果】

車椅子の移乗、駆動や歩行などの移動に関する運動機能は、訓練後に全例で改善を認めた。2回目の運動機能評価時の移動能力により、歩行自立（独歩、または杖、装具歩行が介助なしに可能）25例、歩行介助（一部介助で杖、装具歩行が可能）15例、歩行不能14例の群別に分類した。下肢運動年齢は、歩行自立群は初回51.4±17.1ヶ月、2回目の訓練後59.5±14.0ヶ月、歩行介助群は初回20.0±10.1ヶ月、訓練後32.3±14.7ヶ月、歩行不能群は初回9.8±3.4ヶ月、訓練後11.3±3.3ヶ月であった。歩行自立群と歩行介助群では訓練後に有意に下肢運動年齢が向上していた（ $P<0.05$ ）。

まず全症例について個別にSPECTの断層画像と3D-SSP解析の視察的な検討を行った。通常のIMP-SPECT軸位断層画像を視察的に訓練の前後で比較した結果では、いずれの症例においても明らかなCBF変化を認めなかった。3D-SSP画像では、訓練後に4例で左前頭葉のCBF低下の改善を認め、47例で右前頭葉、右頭頂葉の相対的なCBF増加を認めた。初回の評価で下肢運動年齢が低く、最終的にも運動年齢の改善に乏しい症例では、一貫して前頭葉から中心領域を含む広範な左大脳半球のCBFの低下を認め、CBFの改善を認めなかった。

次に、歩行自立群、歩行介助群、歩行不能群の3群について3D-SSP解析による比較を行った。歩行自立群と歩行不能群の群間比較で、歩行自立群に比べて歩行不能群で血流が低下している領域を検討した結果、歩行不能群では初回、訓練後のいずれの評価時においても、左一次感覚運動野、左運動前野を含む広範な左前頭頭頂葉で相対的な血流低下を認め（ $P<0.05$ ）、初回の病巣側の脳損傷の程度が最終的な運動機能に影響することが示唆された。

また、初回に対して訓練後に脳血流が変化した領域について、群別に対応のある検定による比較検討を行った。歩行自立群（25例）は、左運動前野、前頭前野、左中心領域、左補足運動野でCBFの増加を認めた。歩行介助+不能群（合計29例）では右中心領域、右運動前野、右補足運動野など、右半球で増加を認めた（ $P<0.05$ ）。歩行介助群（15例）と歩行不能群（14例）の群別では、初回と2回目の比較で、歩行介助群は両側運動前



野、前頭前野や補足運動野で訓練後に脳血流が増加していた。歩行不能群では、左頭頂葉のほか右中心領域、右運動前野、右前頭葉内側面で増加を認め、歩行自立困難な重度の片麻痺では病巣と反対側の右半球で脳血流の増加がより明らかであった。

#### D. 考察

運動麻痺の回復にかかわる脳内機構には、1) 損傷された運動領域の回復、2) 病巣側の残存領域における機能の再構成、3) 非病巣側による機能代償などがあげられる。従来の研究では、病巣側は運動関連領域のネットワーク再構成やリハビリ訓練などとの関連が報告され、非病巣側は非交叉性同側性運動線維、すなわち非交叉性錐体路の動員が主体であるほか、学習による新しいネットワーク形成が両側性に関与する可能性も考えられている。回復にかかわる脳部位は急性期には主に病巣側が、慢性期には非病巣側が関与するとの報告もあるが、発症からの時期との関連は報告によって異なる。

今回の慢性期脳卒中の症例でみられた運動機能の改善は、疾患の自然経過とリハビリ訓練効果の両方によるものと解釈される。今回の検討では、慢性期の運動麻痺の回復には、病巣側の脳損傷の程度が最も強く影響するが、患側の損傷程度などによって非病巣側大脳半球も関与する可能性があった。非病巣側の機能代償は、非交叉性運動線維の交叉成分の個人差とも関連が深いと考えられ、SPECTなどの脳機能画像のみでは非病巣側と回復の関連を単純に論ずることはできない。錐体路の個人差に加え、脳損傷の程度や残存脳の状態、発症からの期間などに応じて、損傷領域の回復、病巣側の残存領域の機能的再構成、非病巣側の機能代償などのうち、最も有効な組み合わせが働くと考えられる。

#### E. 結論

3D-SSPによるCBFの解析を用いた慢性期脳卒中による片麻痺の回復の検討では、患側の脳損傷の重症度が麻痺の回復に最も強く影響すると考えられた。また片麻痺の回復には両側大脳半球が関与し、患側大脳半球の損傷の程度に応じて、損傷が重度であるほど対側の大脳半球が代償的にかかわる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事なし

#### G. 研究発表

##### 1 論文発表

横山絵里子、長田 乾：「側頭葉 —revisited」側頭葉と言語。言語機能と脳画像解析。  
Clinical Neuroscience 24 : 539-543、2006。

横山絵里子：疾患の特徴とリハビリテーションでの注意点。千田富義、高見彰淑（編）：リハ実践テクニック 脳卒中、メジカルビュー社、東京、2006；pp2-30。

横山絵里子：リハビリテーションの実際。運動・動作障害②治療。千田富義、高見彰淑（編）：リハ実践テクニック 脳卒中、メジカルビュー社、東京、2006；pp175-192。

横山絵里子、千田富義、下村辰雄：SPECT 3D-SSP解析による着衣障害の検討。臨床神経 46：982、2006。

横山絵里子、千田富義、中澤 操、下村辰雄、佐山一郎：痴呆の嚥下障害と栄養状態の検討。リハ医学 43：S115、2006。

横山絵里子、中野明子、大塚幸子、下村辰雄：Stereotactic extraction estimation (SEE)法を用いた左半側空間無視と局所脳血流の検討。神経心理学 22：285、2006。

横山絵里子：着衣障害のリハビリテーション。江藤文雄他（編）：高次脳機能障害のリハビリテーションVer. 2、医歯薬出版、東京、2006；pp286-290。

中野明子、大塚幸子、横山絵里子、下村辰雄、佐山一郎：仮名の失読、漢字の失読失書および語健忘を呈した左髄膜腫摘出術後の一例。臨床神経心理 17：7-12、2006

大塚幸子、中野明子、横山絵里子、下村辰雄、佐山一郎：純粹語唾に移行した1例。臨床神経心理 17：43-50、2006

横山絵里子：脊髄小脳変性症。Clinical Rehabilitation 16：717-724、2007。

横山絵里子、千田富義、下村辰雄：BIT行動性無視検査による左半側空間無視の評価と局所脳血流の関連。臨床神経 47：989、2007。

横山絵里子、千田富義、下村辰雄、中澤操、佐山一郎、荒巻晋治：脳血管性認知症の歩行障害の検討。リハ医学 44：S240、2007。

## 2 学会発表

SPECT 3D-SSP解析による着衣障害の検討。

横山絵里子、長田 乾、下村辰雄、千田富義  
第47回日本神経学会総会  
2006年5月11-13日

脳血管性痴呆の嚥下障害と栄養状態の検討

横山絵里子、千田富義、中澤 操、下村辰雄、佐山一郎  
第43回日本リハビリテーション医学会学術集会  
2006年6月1-3日

Stereotactic extraction estimation (SEE)法を用いた左半側空間無視と局所脳血流の検討。

横山絵里子、中野明子、大塚幸子、下村辰雄  
第30回日本神経心理学会総会  
2006年9月22-23日

回復期リハ病棟入院直後に判明したHenoch-Shonlein(H-S)紫斑病による上部消化管障害の1例

荒巻晋治、佐山一郎、中澤 操、横山絵里子、下村辰雄、千田富義  
第20回日本リハビリテーション医学会東北地方会  
2006年10月28日

回復期リハビリテーション病棟入院患者の合併症再転院例の検討。

佐山一郎、中津 操、荒巻晋治、横山絵里子、下村辰雄、千田富義  
第20回日本リハビリテーション医学会東北地方会  
2006年10月28日

認知症患者に対しての内視鏡的胃ろう造設術(PEG)施行例の検討

荒巻晋治、佐山一郎、中澤 操、横山絵里子、下村辰雄、千田富義、  
佐藤 隆郎  
第21回日本リハビリテーション医学会東北地方会  
2007年3月24日

左側脳室三角部腫瘍摘出後に純粹失読を呈した一例

中野明子、横山絵里子、下村辰雄、佐山一郎  
第30回神経心理学会  
2006年9月22-23日

純粹語唾一症例の発話分析

大塚幸子、中野明子、横山絵里子、下村辰雄、佐山一郎  
第7回日本言語聴覚学会  
2006年5月20-21日

嚥下失行を伴う発語失行2例の分析

中野明子、大塚幸子、横山絵里子、下村辰雄、佐山一郎  
第18回東北神経心理懇話会  
2007年1月27日

BIT行動性無視検査による左半側空間無視の評価と局所脳血流の関連

横山絵里子、千田富義、下村辰雄  
第48回日本神経学会総会  
2007年5月16-18日

脳血管性認知症の歩行障害の検討

横山絵里子、千田富義、中澤 操、下村辰雄、佐山一郎  
第44回日本リハビリテーション医学会学術集会  
2007年6月6-8日

線条体淡蒼球歯状核石灰化症に対する酒石酸プロチレリン (TRH) 治療の検討

横山絵里子、長田 乾、千田富義、  
中澤 操、下村辰雄、佐山一郎、荒巻晋治  
第10回日本薬物脳波学会  
2007年7月6-7日

左大脳半球病変による右半側空間無視の検討。

横山絵里子、中野明子、大塚幸子、下村辰雄  
第31回日本神経心理学会総会  
2007年9月27-28日

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
横山絵里子	疾患の特徴とリハビリテーションでの注意点	千田富義、高見彰淑	リハ実践テクニック 脳卒中	メジカルビュー社	東京	2006	2-30
横山絵里子	リハビリテーションの実際。運動・動作障害②治療	千田富義、高見彰淑	リハ実践テクニック 脳卒中	メジカルビュー社	東京	2006	175-192
横山絵里子	着衣障害のリハビリテーション	江藤文雄他	高次脳機能障害のリハビリテーションVer. 2	医歯薬出版	東京	2006	286-290

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
横山絵里子、長田 乾	「側頭葉 —revisited」側頭葉と言語。言語機能と脳画像解析。	Clinical Neuroscience	24巻	539-543	2006
横山絵里子、千田富義、下村辰雄	SPECT 3D-SSP解析による着衣障害の検討	臨床神経学	46巻	982	2006
横山絵里子、千田富義、中澤 操、下村辰雄、佐山一郎	痴呆の嚥下障害と栄養状態の検討	リハ医学	43巻	S115	2006

横山絵里子、中野明子、大塚幸子、下村辰雄	Stereotactic extraction estimation (SEE)法を用いた左半側空間無視と局所脳血流の検討	神経心理学	22巻	285	2006
中野明子、大塚幸子、横山絵里子、下村辰雄、佐山一郎	仮名の失読、漢字の失読失書および語健忘を呈した左髄膜腫摘出術後の一例	臨床神経心理	17巻	7-19	2006
大塚幸子、中野明子、横山絵里子、下村辰雄、佐山一郎	純粹語啞に移行した1例	臨床神経心理	17巻	43-50	2006
横山絵里子	脊髄小脳変性症	Clinical Rehabilitation	16巻	717-724	2007
横山絵里子、千田富義、下村辰雄	BIT行動性無視検査による左半側空間無視の評価と局所脳血流の関連	臨床神経学	47巻	989	2007
横山絵里子、千田富義、下村辰雄、中澤操、佐山一郎、荒巻晋治	脳血管性認知症の歩行障害の検討	リハ医学	44巻	S240	2007

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

当院における脳梗塞例のリハビリテーションの実際

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

当院は、回復期病棟 50 床を含む 150 床の富山県が主体となって設置されたリハビリテーション（以下リハビリ）専門病院（昭和 59 年設立）であり、富山県におけるリハビリ医療の中核的な施設として重要な役割を担っている。総合的で高度なリハビリ医療の提供、地域リハビリの実施と普及、リハビリ工学の研究と支援を 3 つの柱として日々の医療を実践している。平成 19 年 1 月からは富山県高次脳機能障害支援センターが当院に設置され、高次脳機能障害患者の診療や社会復帰に向けた支援も行っている。総合リハビリ部は、理学療法士（PT）、作業療法士（OT）、言語聴覚士（ST）、義肢装具士、臨床工学士、臨床心理士、ソーシャルワーカーなどから構成され、医師や看護師と協力して入院リハビリや通院リハビリ、訪問リハビリなどを行っている。

入院病棟の構成は大きく、回復期病棟（50 床）、神経難病などの重度障害者病棟（50 床）、一般病棟（50 床）の 3 つからなっている。入院患者の約 70%が脳血管障害であり（その他は骨折や脊髄損傷などの整形外科疾患、頭部外傷、神経筋疾患など）、脳梗塞がそのうちの約 60%を占めている。回復期病棟では周辺地域病院と連携パスを使用して、発症後早期からのリハビリを実施するようにして、自宅復帰率が約 70%と効果をあげている。しかし、一般に当院における脳血管障害患者は、片麻痺や、失語や半側空間無視などの高次脳機能障害、嚥下障害や構音障害などの偽性球麻痺などの機能障害が重度の患者が多いことも実情であり、それらの患者の障害を少しでもどのように改善、向上するかが常に大きな課題となっている。

当院では脳梗塞患者が入院した場合は、通常はまず神経学的および神経心理学的所見をとり、また頭部 CT や MRI などの画像所見、キセノン CT（cold 法）による脳血流量測定、脳波や経頭蓋磁気刺激（TMS）、感覚神経誘発電位（SEP）などの神経生理学的検査などを用いて、患者の障害の程度や問題点の客観的評価を行っている。入院後 2 週間以内に初期リハビリカンファランス（毎週木曜日午後から開催）として、担当医や担当看護師（primary nurse）、患者のリハビリを担当している療法士（PT、OT、ST）、ソーシャルワーカーなどが集まって、患者の現状の評価やリハビリゴールなどを話し合い、リハビリ計画を立てている。共通の評価スケールとしては Functional Independence Measure（FIM）を主に用いている（これは総合リハビリ実施計画として毎月評価し患者のリハビリの進捗の状態をみている）。脳梗塞患者に対する実際的なリハビリとしては、まず

PTでは、下肢の筋力（Brunnstrom stage で評価）や失調、関節可動域（ROM）などを評価して、ベッド上での起居動作訓練、車椅子やベッドなどへの移乗・駆動訓練、坐位バランス、立ち上がりや立位訓練、さらに患者の障害レベルに応じての平行棒や歩行器、杖（T字杖や4点杖、ロフストランド杖）などを使用しての歩行訓練を行っている。さらに進めば、訓練室のみでなく、病棟内や階段、屋外での歩行訓練（応用歩行）を行い、さらに必要なら歩行の補助として装具処方も行い、最終的には住宅評価を行って、患者の自宅退院がスムーズに進むようにしている。OTでは、上肢の筋力や機能、関節可動域の評価や、半側空間無視や注意障害、失認、失行などの高次脳機能障害の評価を行い、トイレや車椅子への移乗動作、食事や整容、更衣、排泄、入浴などの日常生活動作（ADL）訓練、高次脳機能障害に対する訓練、心理支援、さらに患者の復職に向けての前職業訓練などを行っている。特に、当院では最新の自動車運転シミュレーション装置が設置されており、運転免許センターと協力して、患者の社会復帰に向け重要な自動車運転の評価も行っている。STでは、失語症や嚥下障害（これが近年増加している）の評価や訓練、さらに臨床工学士との共同作業として発語が障害された患者へのオーダーメイドでのコミュニケーションエイドの開発などを行っている。STの人数は富山県内ではまだ少ないが、当院は5名有しており、県内随一の失語症の訓練施設となっており、紹介患者も多い。嚥下障害は造影による videofluorography (VF)や videoendoscopy (VE)（これは消化器内科医師が実施）を用いて客観的評価を行い、患者の嚥下障害の程度に合わせた食物形態を栄養科とも協力して工夫し、間接的および直接的な嚥下訓練を行っている。患者のみでなく家族指導も重視しており、VFの所見を示して至適な食物形態や口腔内の清潔などを指導している。近年、当院においても嚥下障害を有する患者が増加しており、誤嚥性肺炎の予防や栄養、さらに患者のQOL（口から食べるということ）の点からも嚥下障害に対するリハビリは重要性が増加している。臨床心理では、患者の知的レベルや高次脳機能障害の評価を行い、高次脳機能障害支援センターの coordinator としての重要な役割を担っており、また患者のグループ療法も行っている。ソーシャルワーカーは、患者の家庭や地域、職場における状況を把握して、自宅や社会復帰に向けての準備を整え、社会的資源の活用も行っている。また、自宅退院が困難な場合は、家族や患者とも話し合ってから後方療養施設の準備や紹介も行っている。

以上のように、どのリハビリ病院でも同様と思われるが、脳血管障害（脳梗塞）リハビリにおいては、患者・家族を中心として、医師や看護師、リハビリ療法士、臨床心理士、ソーシャルワーカーがチームを作って、互いに協力しあって、患者の社会復帰に向けてのリハビリを行っている。効率の良いリハビリを行うには、患者の障害の正確な評価に加えて、このようなチーム医療が最も重要と考えている。また、廃用症候群としての筋萎縮の阻止をするには、できるだけ早期からの離床、立位や歩行訓練が重要と考えている。このためには、患者の全身状態のケアが大切であり、特に栄養管理（NST活動



## 2. 学会発表

1) 井上雄吉、都築暢之：半側空間無視に対する低頻度経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果と局所脳血流量 (rCBF) の変化について. リハビリテーション医学 2006; 43 (Suppl): S228 (抄)

第 43 回日本リハビリテーション医学会学術集会 (2006 年 6 月)

2) 井上雄吉：半側空間無視に対する反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果について. 第 24 回日本神経治療学会総会 (2006 年 7 月)

3) 井上雄吉：Posterior alien hand sign を呈した 3 例の臨床的特徴と発現機序についての考察.

Jpn J Rehabil Med 2007; 44 (Suppl): S354 第 44 回日本リハビリテーション医学会学術集会 (2007 年 6 月)

4) 井上雄吉、荒木一富、西田勇人、藤田明美、松島大介、伊藤万理：失語症に対する低頻度経頭蓋磁気刺激治療 (rTMS) の試み (第 1 報). 脳卒中 2008; 30: 363 (抄) 第 33 回日本脳卒中学会総会 (2008 年 3 月)

の重要性) や合併症の予防が重要と考えている。

次に、代表的な高次脳機能障害である半側空間無視 (USN) や失語症は、現在まで様々な治療が行われているが、依然として難治例が多く、脳梗塞を含む脳血管障害患者の社会復帰の大きな障害となっている。近年、このような高次脳機能障害に対して、反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) が治療として試みられてきている。著者も、半側空間無視に対して1 Hz の低頻度 rTMS を健側 (左大脳) 半球の頭頂部 (P5) に対して行い USN の有意の改善を認め、その効果は少なくとも終了2週間後も持続したこと、また半側空間無視の回復には小脳 (特に右側) が重要な役割を果たしていることなどを報告した<sup>1)2)</sup>。さらに、最近では運動性失語症に対しても、低頻度 rTMS の効果が少数例の open-study であるが報告されている。著者らも、12例の運動優位の失語症例 (全例右利きで病変は左大脳半球に存在した) の健側 (右大脳) 半球の下前頭部 (IFG) に1 Hz の低頻度 rTMS を行い、呼称の改善傾向 (特に皮質領域を含む脳梗塞例でより著明) を認め、その効果は rTMS 終了4週間後も持続する傾向を認めたことや発症5年以上経過した脳梗塞例でも改善を認めたことを報告した<sup>3)</sup>。この点は、失語症の一部では、健側 (右) 半球が maladaptive に働いている可能性が示唆していると思われた。今後、さらに症例を集積して rTMS の効果の検討を進めていく予定である。このように、低頻度 rTMS は半側空間無視や失語症などの重度の高次脳機能障害に対する補助的治療の一つとして期待され、またそれらの障害の回復機序を知る上での有用な情報を与えてくれるものと考えられる。効率的なリハビリ治療を考えるには障害の回復機序を知ることが非常に重要であり、機能画像や神経生理学的手法とも組み合わせて、今後も rTMS を用いた研究を続けていく予定である。

## 参考文献

- 1) 井上雄吉：半側空間無視に対する反復経頭蓋磁気刺激療法を試み. 神経治療学 2005; 22: 645-653
- 2) 井上雄吉：半側空間無視に対する低頻度経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果と局所脳血流量 (rCBF) の変化について. Jpn J Rehabil Med 2007; 44: 542-553
- 3) 井上雄吉、荒木一富、西田勇人、藤田明美、松島大介、伊藤万理：失語症に対する低頻度経頭蓋磁気刺激治療 (rTMS) の試み (第1報). 脳卒中 2008; 30: 363 (抄)

## 研究発表 (2006-2008年)：

### 1. 論文発表

- 1) 井上雄吉：半側空間無視に対する低頻度経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果と局所脳血流量 (rCBF) の変化について. Jpn J Rehabil Med 2007; 44: 542-553

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

廃用症候群について

分担研究者：道免 和久 兵庫医科大学 リハビリテーション医学  
研究協力者：児玉 典文 兵庫医科大学 リハビリテーション医学

（参考文献）

- 総合リハビリテーション（増大特集）2007, vol.35, N0.10（医学書院）  
総合リハビリテーション 2006, vol.34, N0.12（医学書院）  
脳卒中の早期リハビリテーション 第2版, 二木立, 上田敏（医学書院）1998.3.1.  
脳卒中の運動療法—エビデンスに基づく機能回復トレーニング 第2版, 潮見泰蔵,  
斎藤昭彦（医学書院）2005.5.1

脳卒中のリハビリテーションは、急性期・回復期・慢性期（在宅）と特にシームレスな治療を必要とする。Impairmentのみでなく、disabilityの改善そしてhandicapの克服、社会復帰へと治療経過をバトンタッチして行く包括的取り組みが必要である。

急性期よりの関わりにより、麻痺側の障害へのアプローチはもちろん、健側へのアプローチも長期的予後を考える上で非常に有用である。正常者でも臥床による筋萎縮・筋力低下の出現、発症年齢が高齢化してくると元々sarcopenia（筋断面積は低下、筋線維数は減少、速筋線維優位に筋萎縮）により加齢性の筋力低下が存在すること、二次的萎縮：廃用症候群（筋断面積低下、筋線維数は変化なし、遅筋線維優位に萎縮）などを考慮しながら早期端坐位／立位／歩行訓練へと指導する。

廃用症候群とは、生体の活動性の低下や運動量の低下、あるいは不動の状態が続く事で生じる二次的障害であり、筋骨格系にとどまらず、循環器、呼吸器から内分泌、腎機能、あるいは自律神経系や精神症状にまで及ぶ多種多様な症候の総称である。

廃用症候群における筋組織は、いわゆる廃用性筋萎縮の病態を呈するが、類似した病態は癌の悪液質、感染症による敗血症、神経障害、熱傷、AIDS、慢性腎不全、心不全など多くの疾患や、加齢、宇宙での微小重力状態などでも起こりうる。

Stevenson EJ, et al: Global analysis of gene expression pattern during disuse atrophy in rat skeletal muscle. J Physiol. 551: 33-48, 2003

廃用の状態が続くと、筋線維の横断面積や筋の質量の減少、発生する筋力の低下のみならず、筋線維の速筋化という質的な変化が認められる。

Thomason DB, et al: Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. J Appl Physiol 68: 1-12, 1990

筋繊維の萎縮の程度もその性質によって異なる事が示されており、廃用によって速筋、遅筋ともに萎縮するが、速筋よりも遅筋のほうがより萎縮の程度が強い。

#### 「酸化ストレス」

活性酸素に対する防御として活性酸素の消去や活性酸素によって損傷を受けた生体分子の分解、除去や再生、修復が行われているが、生じる活性酸素と防御機構のバランスが破綻し、活性酸素が防御機構を上回った状態。

Lawler JM, Song W, Demaree SR: Hindlimb unloading increases oxidative stress and disrupts antioxidant capacity in skeletal muscle. Free Radic Biol Med 35: 9-16, 2003

萎縮筋で抗酸化防御機構が破綻し、活性酸素障害が増加している。活性酸素障害によって直接的にタンパク質分解がおこるだけでなく、シグナル伝達分子のレドックス制御によってタンパク質分解が亢進し、筋萎縮が進行する。

#### 「廃用症候群」 disuse syndrome 上田敏先生

関節硬縮：コラーゲン線維はたえず伸長されていることにより弾力性を保っているが、短縮した状態に長時間おかれると線維間の架橋が密になり、伸長性を失う。これが関節部および筋（筋膜、中隔、線維束鞘などの結合織）に起こって関節運動が制限される。  
筋廃用萎縮：臥床安静1週間で筋力の20%が失われ、その後も1週間ごとにほぼ20%ずつの低下が起こると言われている。また脳卒中片麻痺患者でリハビリテーションを受けて歩行可能になったものでも、その間の廃用により健側の膝伸展筋力は正常者の70%に低下している。

骨廃用萎縮（骨粗鬆症）：脊髄損傷による対麻痺では下肢骨に、また脳卒中片麻痺では患側上下肢骨に著しい骨粗鬆症が生じ、骨折を起こしやすくする。床上運動訓練でもそれを防ぐ事はできず、起立（骨への荷重）でやや改善し、歩行によってはじめてCaバランスがもどる。

起立性低血圧：最低1日4時間以上の坐位・立位をとらないと起立性血圧調節機構が弱体化し、起立性低血圧が起こる事が知られている。

Halkjaer-Kristensen J, Ingenmann-Hansen T, Wasting of the human quadriceps muscle after knee ligament injuries. 1. Anthropometric consequences. Scand J Rehabil Med Suppl 13, 5-55, 1985

動物実験において、大腿四頭筋の萎縮は、1ヶ月以内に断面積が30%減少する

Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle