

Patients were assessed at baseline (day 1), days 3, 5, and 14 (or at discharge), and at 1 and 3 months after enrollment for the NIHSS score and 1 and 3 months after enrollment for the mRS score. The prehospital mRS score was also assessed by interviewing patients or family members. Brain imaging studies with computed tomography and/or magnetic resonance imaging were performed on days 1 and 14 (or at discharge), or at any time after neurologic deterioration. Blood pressure and hematologic and biochemical laboratory analyses were examined on days 1 and 14 (or at discharge). All adverse events occurring within 3 months of the study period were recorded. Neurologic, radiologic, and systemic evaluations were performed without considering the group allocation by the physician in charge during hospitalization and, after discharge, a physician who took care of outpatients.

#### Statistical Analyses

The study was designed as a pilot study because no clinical study of cilostazol in the setting of acute progressing stroke was available at the beginning of the study. Because the rate of progressing stroke was difficult to estimate, the sample size was calculated as 250 patients in each arm, assuming that rates of mRS scores of 0 to 1 at 3 months after enrollment would be 30% in the control group and 43% in the cilostazol group ( $\alpha = 0.05$ ;  $\beta = 0.2$ ).<sup>9,20,25-28</sup> Both full analysis set and per protocol analysis were performed by one of authors (H. S.). The results of the full analysis set are reported here because the results were similar. Comparison of mRS and NIHSS scores between the 2 groups was performed with the Wilcoxon rank sum test at each time point. The difference between treatment groups in NIHSS changes from enrollment to day 14 or discharge was analyzed after applying the maximum score of 42 points for missing data because of death with a linear mixed effects model on interaction between the treatment groups and time. Comparisons of age between groups used the unpaired *t* test. Comparisons of categorical data were examined with the Fisher exact test.

All analyses used JMP Statistical Discovery Software (version 8.0.2; SAS Institute Japan Inc., Tokyo, Japan).

#### Results

A total of 510 patients (340 men and 170 women with a mean age of 66.4 years) were enrolled from 55 institutions in Japan between February 2009 and July 2010. Two patients withdrew informed consent, and 1 patient did not return to the hospital and therefore received no treatment. Five hundred seven patients were included in the full analysis set. The cilostazol group consisted of 251 patients, of whom 238 patients were treated with 200 mg/day and 2 patients with 100 mg/day. Cilostazol was maintained for the 3 months of the study period in all but 11 patients in whom it was discontinued because

of adverse events (headache in 4, palpitation in 3, and other reason in 4) and replaced by clopidogrel in 5 patients or aspirin in 2 patients. The evaluation of the NIHSS score was available only at enrollment in 1 patient in the cilostazol group, and evaluation of worsening of the NIHSS score was possible in 250 patients. All 256 patients in the control group provided longitudinal NIHSS score data. Excluding 31 patients with protocol violations, a total of 476 patients were included in the per protocol set (Fig 1).

Three patients died during the study period. One patient in the control group died of subarachnoid hemorrhage 5 days after enrollment. Two patients in the cilostazol group died of brain edema associated with primary infarction 7 and 31 days after enrollment; these cases were eventually diagnosed as cardioembolic infarction and pulmonary embolism, respectively. Missing NIHSS data after the deaths were adjusted with the maximum score of 42 points.

The profiles of the groups were similar, although alcohol consumption and a history of cerebral infarction were less common in the cilostazol group than in the control group ( $P < .05$ ). Heart rate and triglyceride level were lower in the cilostazol group, and were the only significantly different physiologic and laboratory parameters ( $P < .05$ ). Stroke subtypes did not differ between the groups (Table 1).

Concomitant drugs administered for antithrombotic and neuroprotective reasons after enrollment are also listed in Table 1. During the first 1 to 2 weeks after stroke onset, intravenous administration of edaravone (a free radical scavenger) plus ozagrel (an antiplatelet agent) or argatroban (an antithrombin agent) was common in accordance with the Japanese Guidelines for the Management of Stroke,<sup>24</sup> and no statistical difference was detected between the groups. The oral administration of antiplatelet agents other than cilostazol was common in the control group after cessation of intravenous treatments described above but not in the cilostazol group,

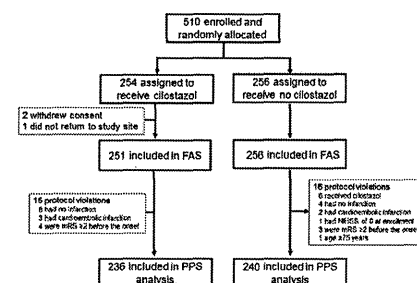


Figure 1. Trial profile. FAS, full analysis set; PPS, per-protocol set; mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale.

Table 1. Patient characteristics

	Cilostazol group (n = 251)	Control group (n = 256)	P value
<b>Demographics</b>			
Male, n (%)	165 (65.7)	175 (68.4)	.571
Age (y), mean (SD)	66.2 (9.4)	66.6 (8.9)	.635*
Present smoker, n (%)	93 (37.1)	115 (45.1)	.071
Alcohol, n (%)	112 (44.6)	139 (54.5)	.027
Heart rate (bpm), mean (SD)	76 (14)	78 (14)	.045*
Triglycerides (mg/dl), mean (SD)	134 (104)	138 (79)	.047*
<b>Stroke subtype, n (%)</b>			
Atherothrombotic	77 (30.7)	64 (25.0)	.289
Lacunar	161 (64.1)	181 (70.7)	
Others	13 (5.2)	11 (4.3)	
<b>Complications/medical histories, n (%)</b>			
Hypertension	151 (60.2)	166 (64.8)	.313
Ischemic heart disease	6 (2.4)	5 (2.0)	.770
Diabetes mellitus	67 (26.7)	66 (25.8)	.840
Dyslipidemia	52 (20.7)	45 (17.6)	.429
Cerebral infarction	25 (10.0)	43 (16.8)	.027
Cerebral hemorrhage	8 (3.2)	5 (2.0)	.414
<b>Concomitant of antithrombotic drugs, n (%)</b>			
Edaravone	207 (82.5)	205 (80.1)	.497
Ozagrel	160 (63.8)	170 (66.4)	.576
Argatroban	53 (21.1)	58 (22.7)	.747
Heparin	7 (2.8)	8 (3.1)	1.000
Warfarin	4 (1.6)	8 (3.1)	.382
Thienopyridines†	31 (12.4)	117 (45.7)	<.0001
Aspirin	46 (18.3)	113 (44.1)	<.0001

Physiologic and blood examination data that had no statistical significance are not listed.

\*Unpaired *t* test. All other *P* values were calculated with the Fisher exact test.

†All thienopyridines were clopidogrel except for 1 case (ticlopidine) in the cilostazol group.

and the use of thienopyridines and aspirin was significantly different between the groups ( $P < .0001$ ).

The mean mRS score before the current onset of stroke and the mean NIHSS score at enrollment were not different between the groups (Table 2). At the primary endpoints, rates of mRS scores of 0 to 1 at 3 months after enrollment were 74.5% and 72.7% in the cilostazol and control groups, respectively, and did not differ between the groups. The rates of progressing stroke, defined as aggravation of the NIHSS score by  $\geq 4$  points on days 3 and/or 5, were 3.2% in the cilostazol and 6.3% in the control groups, which were not statistically significant ( $P = .143$ ). In patients who experienced progressing stroke, the rate of mRS scores of 0 to 1 at 3 months after enrollment was significantly lower than in patients without progressing stroke (Table 3).

Cardiovascular events occurred as secondary endpoints in 5 and 8 patients in the cilostazol and control groups, respectively, with no significant difference. Recurrent ischemic strokes were detected in 3 and 4 patients in the cilostazol and control groups, respectively. Intracranial hemorrhages were observed in 2 patients each in both groups. The other secondary endpoints based on mRS

score at 1 or 3 months did not show any significant difference between the 2 groups (Table 2).

Adverse events were recorded in 20 patients in the cilostazol group (22 events) and 10 patients in the control group (10 events; Table 4). The difference was not statistically significant between the groups ( $P = .06$ ; Fisher exact test). Palpitation and headache were the main adverse events in the cilostazol group. Other parameters did not show differences between the groups. No major systemic bleeding occurred during the study period.

#### Discussion

In the present study, the primary endpoint for mRS score did not show any significant difference between the cilostazol and control groups. The rates of progressing stroke also failed to show statistically significant effects of cilostazol ( $P = .143$ ).

Patients with progressing stroke had a statistically significantly lower rate of mRS scores of 0 to 1 at 3 months after enrollment than those without progressing stroke (Table 3), suggesting that progressing stroke is one of the major influencing factors on clinical outcome.

**Table 2.** Primary and secondary endpoints and related parameters

	Cilostazol group (n = 251)	Control group (n = 256)	P value
mRS score (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6), n for each score			
Before the current onset	220, 27, 4, 0, 0, 0, 0	228, 25, 3, 0, 0, 0, 0	.614*
1 month	90, 79, 37, 18, 22, 4, 1	88, 86, 31, 2, 4, 25, 1, 1	.842*
3 months	101, 86, 34, 17, 9, 2, 2	98, 89, 31, 21, 15, 1, 1	.558*
mRS score at 3 months, n (%)			
0-1	187 (74.5)	186 (72.7)	.687†
0-2	221 (88.1)	217 (84.8)	.302†
mRS score at 1 month, n (%)			
0-1	169 (67.3)	173 (67.6)	1.000†
0-2	206 (82.1)	204 (79.7)	.501†
NIHSS (mean ± SD)‡			
At enrollment	3.7 ± 2.9	3.6 ± 2.8	.696*
Day 3	3.2 ± 3.5	3.4 ± 4.1	.561*
Day 5	2.8 ± 3.4	3.1 ± 4.2	.308*
At discharge or 2 weeks after the enrollment	2.0 ± 3.7	2.4 ± 3.9	.046*
Worsening of NIHSS on day 3 or 5 compared with baseline, n (%)			
≥1 point	39 (15.6)	48 (18.8)	.410†
≥2 points	27 (10.8)	33 (12.9)	.494†
≥3 points	12 (4.8)	23 (9.0)	.079†
≥4 points	8 (3.2)	16 (6.3)	.143†
Cerebrovascular and cardiovascular events (n)			
Cerebral infarction	3	4	1.000†
Intracerebral or subarachnoid hemorrhage	2	2	1.000†
Congestive heart failure	0	2	.499†

Abbreviations: mRS, modified Rankin Scale; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; SD, standard deviation.  
 \*Wilcoxon signed-rank test.  
 †Fisher exact test. mRS data at each time point are expressed by actual number of patients of each mRS score group.  
 ‡Linear mixed effects model of the interaction between the treatment groups and time for the difference between the groups in the NIHSS changes from enrollment to day 14 or discharge. Time was treated as a continuous variable. In the model, interactions between treatment group and time, treatment group, and time were included as independent variables.

There is one paper that investigated rates of early neurologic progression within 7 days, defined as an increase in the NIHSS score of >2, or 1 point in limb weakness, showing no difference between the cilostazol- and aspirin-treated groups.<sup>19</sup>

In the present study, the rates of progressing stroke tended to be low at 3.2% in the cilostazol group and 6.3% in the control group, based on the definition of progressing stroke as a worsening of the NIHSS score by ≥4 points on days 3 and/or 5. Even if other definitions of pro-

gressing stroke, such as a worsening of the NIHSS score by ≥1, 2, or 3 points on days 3 and/or 5 were used, the rates of progressing stroke in the present study did not differ significantly between the groups (Table 2), although there were decreasing tendencies in the cilostazol group when the change in NIHSS score by ≥3 or 4 points were applied.

The NIHSS score at discharge or 2 weeks after enrollment in the cilostazol group, which was not a planned analysis point, was significantly lower than that in the

**Table 4.** Adverse events

	Cilostazol group (n = 251)	Control group (n = 256)
Palpitation	7	0
Headache	4	1
Pneumonia	3	5
Hepatic dysfunction	1	1
Others	7	3
Total	22*	10*

\*Twenty-two and 10 events in 20 and 10 patients, respectively.

**Table 3.** Influence of progressing stroke on modified Rankin Scale score 3 months after enrollment

mRS score at 3 months	Progressing stroke (n = 24)	No progressing stroke (n = 483)	P value
0-1	1	373	<.0001*
≥2	23	110	
Total	24	483	

Abbreviation: mRS, modified Rankin Scale.  
 \*Fisher exact test.

control group ( $P = .046$ ; Table 2). The changes in NIHSS score from enrollment to day 14 or discharge were not significantly different as analyzed with a linear mixed effects model of the interaction between the treatment groups and time, but there was a favorable tendency in the cilostazol group ( $P = .070$ ).

Recently, cilostazol is reported to ameliorate the no reflow phenomenon<sup>29</sup> and to reduce the risk of hemorrhagic transformation<sup>30</sup> after transient ischemia in mice. Because reperfusion injury plays an important role at least in the microcirculation levels, the tendency to reduce the rate of progressive stroke in this study may be attributable to the favorable effect of cilostazol on microcirculation.

The use of any medication except cilostazol was allowed in the control group to achieve the best outcomes possible for the patients. Therefore, the present pilot study suggests that additional investigation is justified to confirm the efficacy of cilostazol administration.

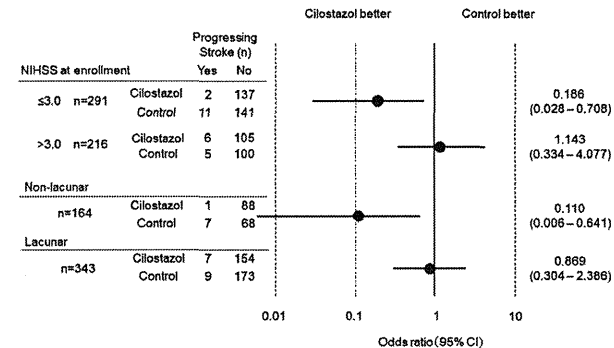
The intravenous administration of ozagrel, argatroban, and edaravone is approved for clinical use during the 1 to 2 weeks after the onset of ischemic disease in Japan.<sup>24</sup> However, progressing strokes are common in the acute stage of lacunar and atherothrombotic infarction, despite the combination of these currently available treatments, and no preventive treatment has been established.<sup>6</sup>

Early deterioration is a strong predictor of a bad outcome and could be used as an early surrogate end point in therapeutic trials.<sup>1,5</sup> The present results as shown in Table 3 also imply that, although the mRS score at 3 months after enrollment is a combination of neurologic, systemic, and other deterioration during the preceding 3 months, a positive predictive value of progressing stroke for the worse outcome was high.

Several methodologic limitations should be recognized in the present study. This study was open, which may have caused bias in evaluating the patients, and the small number of patients may have weakened the statistical power of the study. The control group was treated with

various drugs that were thought to be the best in each hospital. This may have made the evaluation of cilostazol rather complex. Physicians who treated the patients were not completely divided from those evaluated the patients along the time course of the study, because some hospitals actually had <3 physicians in neurologic and neurosurgical departments. There were a couple of baseline parameters that showed statistically significant differences between the groups. In particular, previous cerebral infarction was more frequent in the control group than the cilostazol group and may have influenced the results (although multivariate comparison using logistic regression analysis showed no statistically significant influence of cerebral infarction on the rate of the primary endpoints). Nevertheless, considering that all available treatments were allowed in the control group and the cilostazol group showed a tendency to reduced rate of progressing stroke, another clinical trial would be encouraged to overcome the limitations of the present study.

In this regard, we have performed an unplanned post hoc analysis to contribute to an additional study. First, stratified analyses were performed using the Fisher exact test for comparison of rates of several parameters of clinical importance. The results were expressed in Figure 2 by the odds ratio and 95% confidence interval (CI). In a subgroup with NIHSS score ≤3.0 at enrollment, cilostazol treatment reduced the risk of progressing stroke by 83% (odds ratio 0.186; 95% CI 0.028-0.708). In another subgroup with nonlacunar infarction, cilostazol treatment reduced the risk of progressing stroke by 87% (odds ratio 0.110; 95% CI 0.006-0.641). Second, time from the symptom onset to start of the therapy was analyzed to investigate if there is difference in rates of primary endpoints between the 2 groups (Table 5). The time tended to be shorter in patients with progressing stroke in each treatment group, although the difference did not reach a statistically significant difference between the cilostazol and the control groups ( $P = .08$ ). In terms of mRS score at 3



**Figure 2.** Stratified analysis for rates of progressing stroke. Fisher's exact test.

**Table 5.** Time from the symptom onset to start of the therapy

Progressing stroke	Cilostazol group	Control group	P value*	Both groups
No (n = 483)	10.2 (6.9)	10.1 (7.1)	.91	10.2 (7.0)
Yes (n = 24)	9.1 (6.3)	6.9 (4.6)	.34	7.6 (5.2)
P value*	.65	.07	—	.08
mRS score at 3 months				
0-1 (n = 373)	10.5 (7.0)	10.1 (7.2)	.64	10.3 (7.1)
≥2 (n = 134)	9.0 (6.2)	8.7 (5.9)	.79	8.8 (6.1)
P value*	.13	.17	—	.04

Abbreviation: mRS, modified Rankin Scale.

Data are expressed in hours as mean (standard deviation).

\*Unpaired t-test.

months, the time was statistically significantly shorter in patients with mRS scores  $\geq 2$  than those with mRS scores of 0 to 1. These results together indicate that patients who come to a hospital earlier after symptom onset tend to have a greater chance for progressing stroke and worse clinical outcome at 3 months and that these patients may be a reasonable candidate to study drug effects.

The present study may suggest that when the effect of cilostazol is to be investigated in the acute stage of ischemic cerebrovascular disease, it may be recommended to include more patients with mild symptoms, nonlacunar infarction, and/or earlier time points after symptom onset.

## References

- Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: Towards an internationally agreed definition. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:242-252.
- Caplan LR. Worsening in ischemic stroke patients: Is it time for a new strategy? *Stroke* 2002;33:1443-1445.
- Steinke W, Ley SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke* 2002;33:1510-1516.
- Bugnicourt JM, Roussel B, Garcia PY, et al. Aspirin non-responder status and early neurological deterioration: A prospective study. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113:196-201.
- Toni D, Fiorelli M, Gentile M, et al. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke. A study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol* 1995;52:670-675.
- Serena J, Rodriguez-Yanez M, Castellanos M. Deterioration in acute ischemic stroke as the target for neuroprotection. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(Suppl 2):80-88.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
- Mirkhel A, Peyster E, Sundeen J, et al. Frequency of aspirin resistance in a community hospital. *Am J Cardiol* 2006;98:577-579.
- The International Stroke Trial (IST): A randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
- Roden-Jullig A, Britton M, Malmkvist K, et al. Aspirin in the prevention of progressing stroke: A randomized controlled study. *J Intern Med* 2003;254:584-590.
- Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): A randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-969.
- Bath PM, Cotton D, Martin RH, et al. Effect of combined aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel on functional outcome and recurrence in acute, mild ischemic stroke: PROFESS subgroup analysis. *Stroke* 2010;41:732-738.
- Dengler R, Diener HC, Schwartz A, et al. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): A randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:159-166.
- Marquardt L, Ruf A, Mansmann U, et al. Course of platelet activation markers after ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2570-2574.
- Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: A potential therapeutic target. *Stroke* 2002;33:982-987.
- Hashimoto A, Miyakoda G, Hirose Y, et al. Activation of endothelial nitric oxide synthase by cilostazol via a cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism. *Atherosclerosis* 2006;189:350-357.
- Ito H, Hashimoto A, Matsumoto Y, et al. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, attenuates photothrombotic focal ischemic brain injury in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:343-351.
- Jung WK, Lee DY, Park C, et al. Cilostazol is anti-inflammatory in BV2 microglial cells by inactivating nuclear factor-kappaB and inhibiting mitogen-activated protein kinases. *Br J Pharmacol* 2010;159:1274-1285.
- Lee YS, Bae HJ, Kang DW, et al. Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST Trial): A randomized double-blind non-inferiority trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:65-71.
- Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): An aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959-968.
- Kim JS, Shinohara Y. Cilostazol: A drug particularly effective for Asians? *Int J Stroke* 2011;6:209-210.
- Nakamura T, Tsuruta S, Uchiyama S. Cilostazol combined with aspirin prevents early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: A pilot study. *J Neurol Sci* 2012;313:22-26.
- Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990;21:637-676.
- Shinohara Y, Yamaguchi T. Outline of the Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2004 and subsequent revision. *Int J Stroke* 2008;3:55-62.
- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
- Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:147-157.
- Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: A randomised, double-blind, pilot study. *Lancet Neurol* 2008;7:494-499.
- Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006;37:1810-1815.
- Hase Y, Okamoto Y, Fujita Y, et al. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, prevents no-reflow and hemorrhage in mice with focal cerebral ischemia. *Exp Neurol* 2012;233:523-533.
- Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, et al. Cilostazol reduces the risk of hemorrhagic infarction after administration of tissue-type plasminogen activator in a murine stroke model. *Stroke* 2012;43:499-506.

## Effect of Cilostazol in the Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Lenticulostriate Artery Territory

Ryushi Kondo<sup>a</sup> Yasushi Matsumoto<sup>a</sup> Eisuke Furu<sup>b</sup> Ryo Itabashi<sup>b</sup>  
Shoichiro Sato<sup>b</sup> Yukako Yazawa<sup>b</sup> Hiroaki Shimizu<sup>c</sup> Satoru Fujiiwara<sup>c</sup>  
Akira Takahashi<sup>d</sup> Teiji TomiInaga<sup>e</sup>

Departments of <sup>a</sup>Neuroendovascular Therapy, <sup>b</sup>Stroke Neurology, and <sup>c</sup>Neurosurgery, Kohnan Hospital, and Departments of <sup>d</sup>Neuroendovascular Therapy, and <sup>e</sup>Neurosurgery, Tohoku University, Sendai, Japan

### Key Words

Cilostazol · Acute Ischemic stroke · Lacunar infarcts · Lenticulostriate artery · Perforating artery

### Abstract

**Background:** Cilostazol, an inhibitor of phosphodiesterase 3, has various pleiotropic effects besides its antiplatelet activity. This study examined the efficacy of cilostazol for the treatment of acute perforating artery infarction. **Methods:** In this prospective, randomized, open-label, blinded-end point trial, 100 patients with cerebral infarction in the territory of the lenticulostriate arteries were enrolled within 48 h of onset. Patients were randomly treated with both cilostazol and ozagrel for 14 days (n = 50, cilostazol group) or ozagrel alone for 14 days (n = 50, control group). The primary end point was the proportion of favorable outcomes 30 days after randomization as defined by a modified Rankin Scale (mRS) score of 0–2. Secondary end points included the incidence of neurological deterioration (an increase of  $\geq 2$  on the National Institutes of Health Stroke Scale within 7 days). **Results:** Favorable outcomes (mRS scores 0–2) were similar in both groups (81.3 and 82.0% in the cilostazol and control groups, respectively). The incidence of neurological deterioration was lower in the cilostazol group than the control group (12.5 and 16.0%, respectively) with a 21.9% relative risk

reduction, although the difference was not statistically significant. **Conclusions:** Cilostazol did not prevent the neurological deterioration of perforating artery infarction.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Perforating artery infarction is the most common subtype of ischemic stroke, especially in the Japanese population [1]. Neurological deterioration in acute perforating artery infarction is reported in 28.0–43.0% of patients [2, 3]. Neither aspirin nor heparin effectively prevents acute ischemic stroke deterioration [4, 5].

The actions of cilostazol include platelet aggregation inhibition [6], vasodilatation [7], and amelioration of endothelial cell dysfunction [8]. A recent prospective randomized controlled trial demonstrates the non-inferiority of cilostazol to aspirin for the treatment of acute ischemic stroke [9]. Several randomized controlled trials investigating the secondary prevention of ischemic stroke demonstrate cilostazol to be more efficacious than placebo, especially in patients with lacunar infarction [10], as well as non-inferior to aspirin [11].

Although cilostazol is expected to prevent neurological deterioration in acute perforating artery infarction,

no prospective randomized trials have examined its efficacy immediately after such events. The present trial assessed whether the addition of cilostazol to conventional antiplatelet treatment prevents neurological deterioration and improves functional outcomes in acute perforating artery stroke.

### Materials and Methods

#### Study Design

This study was a prospective, randomized, single-center trial with a blinded outcome assessment. One hundred Japanese patients were recruited as consecutively as possible between January 2006 and July 2009. Using a two-tailed  $\chi^2$  test based on the results of our preliminary retrospective study with cilostazol [Kondo et al., unpubl. data], we determined that 45 subjects randomized to each treatment group (see ‘Treatment Allocation’ for details) were needed to achieve 80% power to detect a significant difference ( $\alpha = 0.05$ ) in favorable outcomes as defined by a modified Rankin Scale (mRS) score of 0–2, 30 days after randomization; this level of significance would require favorable outcome rates of 86 and 60% in the cilostazol and non-cilostazol groups, respectively. Finally, a sample size of 50 patients per group was chosen, assuming a dropout rate of 10%.

This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki with the approval of the institutional ethics committee. Written informed consent was obtained from all patients. This was an investigator-initiated study.

Patient inclusion criteria were as follows: first symptomatic infarction in the territory of the lenticulostriate arteries as observed on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI-DWI), practicability of treatment within 48 h of symptom onset, and age  $> 20$  years. The territory of the lenticulostriate arteries was defined as the internal capsule, putamen, lateral globus pallidus, and white matter of the corona radiata [12, 13].

Patient exclusion criteria were as follows: occlusion or  $> 50\%$  stenosis of the ipsilateral middle cerebral artery or internal carotid artery as observed on MR angiography, potential sources of cardioembolism, congestive heart failure, and taking antiplatelet medicines including cilostazol.

All patients received an MRI examination, a full neurological examination including the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), electrocardiography, and laboratory investigations before randomization.

#### Treatment Allocation

Patients randomized to the cilostazol group were immediately started on 200 mg/day oral cilostazol and 160 mg/day intravenous sodium ozagrel. Patients randomized to the control group were immediately started on 160 mg/day intravenous sodium ozagrel alone. Sodium ozagrel acts as both an antiplatelet agent and vasodilator by inhibiting thromboxane  $A_2$  [14]. Both treatments were continued for 14 days. After finishing the allocated treatment, all patients in both groups were administered 200 mg/day oral cilostazol alone as a measure for secondary stroke prevention (fig. 1).

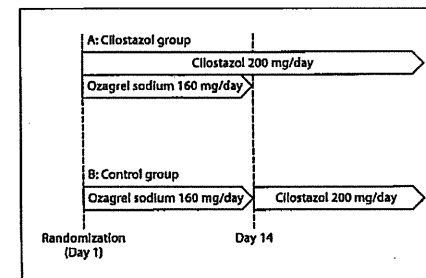


Fig. 1. Treatment design.

#### Outcome Measurements

The primary end point was favorable outcomes as defined by mRS scores of 0–2, 30 days after randomization.

The secondary end points were neurological deterioration manifesting as an increase of 2 or more points on the NIHSS within 7 days after randomization and functional status as assessed by NIHSS scores 30 days after randomization. Neurological deterioration was defined as described previously [2, 3].

The mRS score as the primary end point was evaluated by independent neurologists 30 days after randomization, and NIHSS scores as secondary end points were also evaluated by an independent neurologist 1, 2, 7, 14, and 30 days after randomization. Each patient was examined by the same investigator during follow-up.

All patients received repeat MRI, electrocardiography, and laboratory investigations 14 days after randomization.

#### Additional Analyses

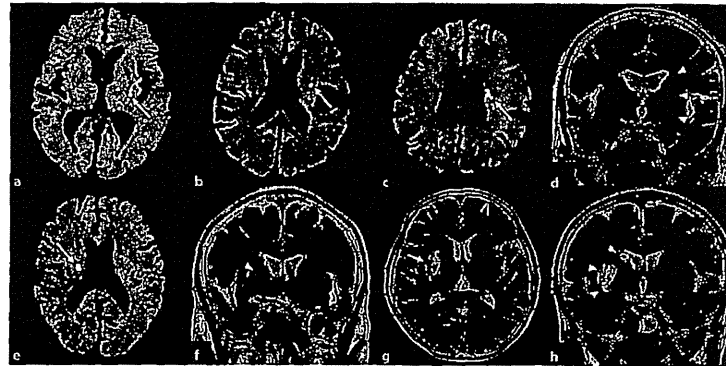
Additional analyses regarding improvement rate of mRS and infarct subtypes were performed, although they were not included in our primary and secondary end points.

#### Magnetic Resonance Imaging

All patients underwent MRI and MR angiography using 1.5-tesla superconducting magnets (Signa Excite HD 1.5T, GE Healthcare, Waukesha, Wis., USA) before and 14 days after randomization. The initial MRI obtained before randomization included axial diffusion-weighted scans (TR: 6,000 ms, TE:  $> 68.4$  ms, asset factor: 2) and axial T2-weighted scans (TR: 3,000 ms, TE:  $> 100$  ms). Both scans were obtained at a slice thickness of 6 mm. MRI was repeated in all patients 14 days after randomization, including axial and coronal T2-weighted scans. The diameters of infarcts were measured using Advanced Workstation Volume Share 4.4 (GE Healthcare).

#### Infarct Classification

There are 3 etiologies of infarcts in the territory of the lenticulostriate artery: lacunar infarct, branch atheromatous disease (BAD), and striatocapsular infarct.



**Fig. 2.** Subtypes of infarcts based on MRI findings obtained before randomization. **a-d** BAD. **a-c** Axial DWIs show hyperintense lesions between the internal capsule and corona radiata in 3 axial slices (arrows). **c** The maximum diameter of the lesions is >10 mm on axial slices. **d** Coronal T2-weighted image (T2WI) shows hyperintense lesion >20 mm (arrowheads). **e, f** Lacunar infarct. **e** Axial DWI shows hyperintense lesion <10 mm in diameter on

corona radiata (arrow). **f** Coronal T2WI shows the same lesion <20 mm in diameter (arrowhead). **g, h** Example of a striatocapsular infarct. Axial and coronal T2WIs show distinctive comma-shaped infarcts occupying the whole striatocapsular region (arrow in **g**, arrowheads in **h**). However, striatocapsular infarcts were not detected on MRI obtained before randomization in the present study.

A lacunar infarct is a small infarct caused by wall abnormalities of the perforating artery described as segmental arterial wall disorganization, lipohyalinosis, or fibrinoid necrosis [15, 16]. BAD is a larger infarct caused by microatheroma at the orifice of the single lenticulostriate artery [17]. A striatocapsular infarct is caused by the simultaneous occlusion of multiple lenticulostriate arteries, and is the largest lesion of the 3. Its pathogenesis includes embolism from carotid disease, cardiogenic embolism, and *in situ* thrombosis of the middle cerebral artery [13].

We classified the infarcts into these 3 categories on the basis of MRI findings as described previously [13, 18, 19]. Lacunar infarcts were defined as infarcts <10 mm in diameter on axial slices or <20 mm on coronal slices (fig. 2e, f). BAD was defined as infarcts >10 mm in diameter on axial slices (fig. 2c) and >20 mm on coronal slices (fig. 2d). Visible infarcts for 3 or more axial slices could be equated with lesions >20 mm in diameter on coronal slices (fig. 2a-c). Striatocapsular infarcts were defined as comma-shaped infarcts occupying the whole striatocapsular region (fig. 2g, h).

#### Statistical Analysis

Categorical baseline and end point data were assessed by the  $\chi^2$  test and Fisher's exact test, respectively, and all continuous variables were assessed by Student's *t* test. All analyses were performed with JMP (version 8, SAS Institute).

This trial is registered with the University Hospital Medical Information Network clinical trials registry (C000000296).

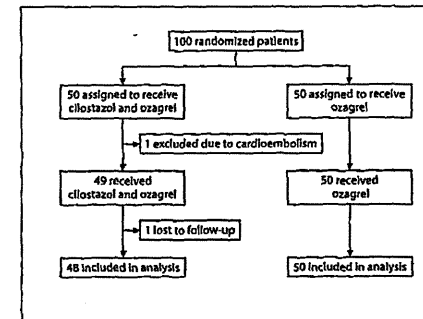
## Results

### Patients

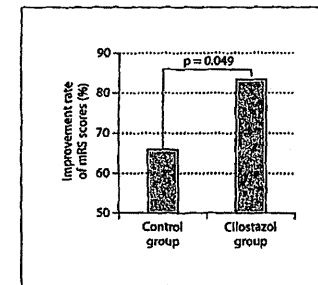
Of the 50 patients randomly assigned to the cilostazol group, 1 patient did not receive the allocated intervention because his stroke type turned out to be cardioembolism. Another patient in the cilostazol group dropped out during follow-up. Therefore, 48 and 50 patients in the cilostazol and control groups were included in our analyses, respectively (fig. 3). The patient profiles of both groups were similar (table 1).

### Primary and Secondary End Points

The primary and secondary end points are summarized in table 2. For the primary end points, 39 of 48 patients (81.3%) in the cilostazol group had mRS scores from 0 to 2 at 30 days compared with 41 of 50 patients (82.0%) in the control group ( $p = 1.00$ ); thus, there was no significant difference in the number of patients with favorable outcomes between the cilostazol and control groups. Regarding secondary end points, neurological deterioration with an increase of 2 or more points on the NIHSS was detected in 6 of 48 patients (12.5%) in the ci-



**Fig. 3.** Trial profile.



**Fig. 4.** Improvement rate of mRS scores.

lostazol group and 8 of 50 patients (16.0%) in the control group. Although a smaller proportion of patients exhibited neurological deterioration in the cilostazol group than the control group with a 21.9% relative risk reduction, the difference was not significant ( $p = 0.61$ ). There was no significant difference in NIHSS scores at 30 days between groups.

### Improvement Rate of mRS Scores

The numbers of patients whose mRS scores at 30 days improved compared with those at the beginning of treatment are shown in figure 4. Improvements in mRS scores were detected in 40 of 48 (83.3%) and 33 of 50 (66.0%) pa-

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients at baseline

Variables	Cilostazol group (n = 48)	Control group (n = 50)	p value
Age, years <sup>1</sup>	66.4 ± 12.1	68.1 ± 11.3	0.46
Male	26 (54)	36 (72)	0.09
Hypertension	38 (79)	32 (64)	0.12
Diabetes mellitus	18 (38)	11 (22)	0.12
Dyslipidemia	20 (42)	15 (30)	0.29
Baseline mRS 0-2	26 (54)	30 (60)	0.68
Baseline NIHSS score <sup>1</sup>	3.40 ± 2.33	3.40 ± 2.93	0.41

Figures in parentheses indicate percentages.  
<sup>1</sup> Mean ± SD.

**Table 2.** Incidence of primary and secondary end points

Variables	Cilostazol group (n = 48)	Control group (n = 50)	p value
mRS 0-2 at 30 days	39 (81.3)	41 (82.0)	1.00
Neurological deterioration within 7 days	6 (12.5)	8 (16.0)	0.61
NIHSS score at 30 days <sup>1</sup>	1.44 ± 2.37	1.56 ± 2.18	0.33

Figures in parentheses indicate percentages.  
<sup>1</sup> Mean ± SD.

**Table 3.** Infarct subtypes

Infarct subtype	Cilostazol group (n = 48)	Control group (n = 50)	Total (n = 98)
Lacunar infarct	40 (83.3)	39 (78.0)	79 (80.6)
Branch atheromatous disease	8 (16.7)	11 (22.0)	19 (19.4)
Striatocapsular infarct	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Figures in parentheses indicate percentages.

tients in the cilostazol and control groups, respectively. The improvement rate of mRS scores was significantly higher in the cilostazol group than the control group ( $p = 0.049$ ).

**Table 4.** Interactions between infarct subtypes and the effect of cilostazol

Variables	Lacunar infarct		p value
	cilostazol group (n = 40)	control group (n = 39)	
mRS 0–2 at 30 days	34 (85.0)	33 (84.6)	1.00
Neurological deterioration within 7 days	5 (12.5)	5 (12.8)	1.00
Variables	Branch atheromatous disease		p value
	cilostazol group (n = 8)	control group (n = 11)	
mRS 0–2 at 30 days	5 (62.5)	8 (72.5)	1.00
Neurological deterioration within 7 days	1 (12.6)	3 (27.3)	0.60

Figures in parentheses indicate percentages.

**Table 5.** Details of neurological deterioration classified according to the NIHSS categories

Patient No. according to randomization	Increased points classified according to the NIHSS categories		
	motor arm	motor leg	other categories
15	1	1	0
17	1	1	0
19	1	1	1
26	2	0	0
27	1	0	1
35	2	1	1
51	1	1	1
57	1	0	1
58	3	1	0
75	1	1	0
80	0	1	1
89	1	1	0
94	3	2	1
99	1	2	1

#### Infarct Subtypes

Table 3 shows the infarction subtypes based on MRI findings obtained before randomization. Among the 98 infarcts, 79 (80.6%) and 19 (19.4%) were lacunar infarcts and BAD, respectively; there were no striatocapsular infarcts.

The interactions between the infarct subtypes and the effect of cilostazol are shown in table 4. In BAD cases (lower table in table 4), the number of patients with favorable outcomes at 30 days (i.e. mRS scores 0–2) was not significantly different between groups (62.5% in the cilostazol group vs. 72.5% in the control group,  $p = 1.00$ ). The

incidence of neurological deterioration (an increase of  $\geq 2$  points on the NIHSS) was lower in the cilostazol group (12.6%) than the control group (27.3%) with a 54.2% relative risk reduction, although the difference was not significant ( $p = 0.60$ ). In lacunar infarct cases (upper table in table 4), both favorable outcomes and neurological deterioration were similar between groups.

#### Discussion

This is the first prospective randomized trial to evaluate the efficacy of cilostazol in acute perforating artery stroke. The results of this study do not demonstrate a statistically significant difference in the proportion of favorable outcomes or functional status 30 days after the beginning of treatment between groups. However, a significantly higher improvement rate in mRS scores and a relatively lower rate of neurological deterioration were observed in the cilostazol group, especially in BAD cases.

The higher improvement rate in mRS scores in the cilostazol group can be explained by the fact that although the number of patients with baseline mRS scores from 0 to 2 was relatively lower in the cilostazol group (54%) than the control group (60%), the number of patients with mRS scores from 0 to 2 at 30 days was similar in both groups (81.3 and 82.0%, respectively). Regarding the details of neurological deterioration, all patients with neurological deterioration experienced worsened motor deficits manifesting as an increase of 1 or more points in the motor category of the NIHSS (table 5). These results suggest that cilostazol potentially improves functional outcomes by preventing progressive motor deficits.

The mechanisms of neurological deterioration in perforating artery infarction remain unclear. A previous report emphasized that BAD is strongly associated with large infarcts and poor functional outcomes [17]. BAD is caused by microatheroma at the orifice of the affected perforating artery [17]. However, the present study revealed that progressive perforating artery infarction includes considerable lacunar infarction caused by non-thrombotic arterial wall disorganization. According to Fisher's pathological observations in affected perforating arteries, wall thickening and disorganization are more common than atheromatous and thrombotic lesions [15, 16, 20, 21]. These clinical and pathological findings suggest that both atheromatous thrombotic and non-thrombotic processes should be considered causes of progressive perforating artery infarction.

Among the etiologic concepts concerning non-thrombotic processes, endothelial dysfunction that can increase blood-brain barrier permeability is considered most often. This concept is based on the hypothesis that an increase in blood-brain barrier permeability results in the leakage of plasma components into the vessel walls of perforating arteries and surrounding brain tissue, contributing to vessel wall and brain parenchymal damage, leading to lacunar lesions [22]. Indeed, such regional endothelial abnormalities and plasma leakage have been observed in both pathological examinations and MRI [23–27].

Cilostazol is a selective inhibitor of phosphodiesterase 3 (PDE3) and is known as both an antiplatelet drug and vasodilator [6]. PDE3 is an enzyme that controls the level of intracellular adenosine 3',5'-cyclic monophosphate (cAMP), a secondary messenger in various intracellular signaling pathways, by metabolizing cAMP to 5'-AMP. PDE3 is mainly present in platelets, vascular smooth muscle cells, and cardiac myocytes; it plays critical roles in modulating platelet aggregation, vascular smooth muscle cell relaxation and proliferation, and cardiac contractility [28]. Thus, the selective inhibition of PDE3 by cilostazol increases intracellular cAMP concentrations and causes platelet inhibition and vasodilatation [6].

Cilostazol has other pharmacological effects in addition to PDE3 inhibition. Recent experimental and clinical studies show that cilostazol ameliorates endothelial dysfunction [8], prevents increases in endothelial permeability [29], and induces vasodilatation independent of the presence of endothelium in cerebral penetrating arterioles [7]. Moreover, cilostazol may prevent the neurological deterioration associated with acute perforating artery stroke by decreasing endothelial permeability and

dilating perforating arteries independent of endothelial dysfunction. The present study tested this hypothesis.

Although our results show that cilostazol tended to decrease neurological deterioration and could possibly improve patient outcomes, especially in BAD cases, it did not achieve significant effects in primary and secondary end points.

Cilostazol did not exhibit significant efficacy, probably because the number of BAD cases in this study (19.4%) was too small to confirm its efficacy. As mentioned above, a relatively lower rate of neurological deterioration in the cilostazol group was observed only among the BAD cases. These results suggest that cilostazol is more effective against BAD than against lacunar infarcts. Indeed, a previous retrospective study for the acute BAD type infarction suggested that combined treatment including cilostazol prevents progressive motor deficits effectively [30]. Therefore, further prospective randomized trials including larger numbers of BAD cases should be performed.

Theoretically, cilostazol can also be effective against lacunar infarcts by ameliorating endothelial dysfunction. However, the present study failed to demonstrate the effectiveness of cilostazol in the lacunar infarct cases. It is possible that the pleiotropic effects of cilostazol, such as decreased endothelial permeability, did not manifest quickly enough to prevent neurological deterioration. In this study, the majority of neurological deterioration occurred within 2 days after the beginning of treatment; however, except for platelet inhibition, the time course of the effects of cilostazol remains unclear. Cilostazol would be insufficient for preventing acute progressive infarction if it takes several days or weeks to work.

Finally, regarding the validity of sodium ozagrel as a control drug, the efficacy of ozagrel as an antiplatelet agent and vasodilator in the treatment of acute ischemic stroke was demonstrated in a randomized double-blind placebo-controlled trial [31]. Ozagrel was recommended for the treatment of ischemic stroke in the Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2004 on the basis of that study [32]. Therefore, in this study, ozagrel was administered to both the control and cilostazol groups as a fundamental treatment.

#### Conclusions

In the present study, addition of cilostazol to conventional antiplatelet treatment did not prevent neurological deterioration and did not improve functional outcomes in acute perforating artery infarction, although the rela-

tively lower rate of neurological deterioration and significantly higher improvement rate in the mRS scores were shown in the cilostazol group. Further trials using larger cohorts should be considered to confirm the potential efficacy of cilostazol.

#### Disclosure Statement

The present study was investigator initiated and did not receive any funding. None of the authors or co-authors has any conflicts of interest.

#### References

- Turlin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, Sugihara H, Morita Y, Hirose K, Okayama A, Miura K, Ueshima H: Ischemic stroke subtypes in a Japanese population: Takashima Stroke Registry, 1988–2004. *Stroke* 2010;41:1871–1876.
- Kim YB, Moon HS, Suh BC, Park KY, Lee YT, Chung PW: Topographic patterns and stroke subtypes according to progressive motor deficits in lacunar syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:352–356.
- Ohara T, Yamamoto Y, Tamura A, Ishii R, Murali T: The infarct location predicts progressive motor deficits in patients with acute lacunar infarction in the lenticulostriate artery territory. *J Neurol Sci* 2010;293:87–91.
- Röddén-Jüellig Å, Britton M, Malmkvist K, Leijó B: Aspirin in the prevention of progressing stroke: a randomized controlled trial. *J Intern Med* 2003;254:584–590.
- Röddén-Jüellig Å, Britton M: Effectiveness of heparin treatment for progressing ischemic stroke: before and after study. *J Intern Med* 2000;248:287–291.
- Kambayashi J, Liu Y, Sun B, Shakur Y, Yoshitake M, Czerwiec F: Cilostazol as a unique antithrombotic agent. *Curr Pharm Des* 2003;9:2289–2302.
- Nakamura K, Ikomi F, Ohhashi T: Cilostazol, an inhibitor of type 3 phosphodiesterase, produce endothelium-independent vasodilation in pressurized rabbit cerebral penetrating arterioles. *J Vasc Res* 2006;43:86–94.
- Matsumoto T, Noguchi E, Ishida K, Nakayama N, Kobayashi T, Kamata K: Cilostazol improves endothelial dysfunction by increasing endothelium-derived hyperpolarizing factor response in mesenteric arteries from type 2 diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2008;599:102–109.
- Lee YS, Bae HJ, Kang DW, Lee SH, Yu K, Park JM, Cho YJ, Hong KS, Kim DE, Kwon SU, Lee KB, Rha JH, Koo J, Han MG, Lee SJ, Lee JH, Jung SW, Lee BC, Kim JS: Cilostazol in acute ischemic stroke treatment (CAIST Trial): a randomized double-blind non-inferior trial. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:65–71.
- Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, Terashi A, Fukuchi Y, Otomo E, Shinohara Y, Itoh E, Masuda T, Sawada T, Yamaguchi T, Nishimura K, Ohashi Y: Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:147–157.
- Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Harada S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, Kitagawa Y, Kusuoka H, Nishimaru K, Tsubashima M, Koretsune Y, Sawada T, Hamada C for the CSFS 2 group: Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSFS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferior trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959–968.
- Lasjaunias P, Berenstein A, ter Brugge KG: The middle cerebral artery; in Lasjaunias P, Berenstein A, ter Brugge KG (eds): *Surgical Neuroangiography*, ed 2. Berlin, Springer, 2001, vol 1, pp 613–614. Pullicino P: Lenticulostriate arteries; in Bogousslavsky J, Caplan L (eds): *Stroke Syndromes*, ed 2. Cambridge, Cambridge University Press, 2001, pp 428–438.
- Oishi M, Mochizuki Y, Hara M, Yoshihashi H, Takasu T: Effects of sodium ozagrel on hemostatic markers and cerebral blood flow in lacunar infarction. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:524–531.
- Fisher CM: Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32:871–876.
- Fisher CM: The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1968;12:1–15.
- Caplan LR: Intracranial branch atherosclerotic disease: a neglected, understudied, and undervalued concept. *Neurology* 1989;39:1246–1250.
- Yamamoto Y, Ohara T, Hamaoka M, Hosomi A, Tamura A, Akiyuchi T: Characteristics of intracranial branch atherosclerotic disease and its association with progressive motor deficits. *J Neurol Sci* 2011;304:78–82.
- Lee KB, Oh HG, Roh H, Ahn MY: Can we discriminate stroke mechanisms by analyzing the infarct patterns in the striatocapsular region? *Eur Neurol* 2008;60:79–84.
- Fisher CM: Capsular infarcts: the underlying vascular lesions. *Arch Neurol* 1979;36:65–73.
- Fisher CM, Caplan LR: Basilar artery branch occlusion: a case of pontine infarction. *Neurology* 1971;21:900–905.
- Wardlaw JM, Sandercock PAG, Dennis MS, Starr J: Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoencephalopathy, and dementia? *Stroke* 2003;34:806–812.
- Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, Brayne C, Lewis CE, Barber R, Kalaria RN, Forster G, Esteves F, Wharton SB, Shaw PJ, O'Brien JT, Ince PG: White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke* 2006;37:1391–1398.
- Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, Farrall A, Sudlow C, Dennis M, Dhillo B: Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol* 2009;65:194–202.
- Topkian R, Barrick TR, Howe FA, Markus HS: Blood-brain barrier permeability is increased in normal appearing white matter in patients with lacunar stroke and leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:192–197.
- Ma KC, Olsson Y: Structural and vascular permeability abnormalities with lacunes of human brain. *Ann Neurol Scand* 1993;88:100–107.
- Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP, Sandercock PAG: Imaging appearance of the symptomatic perforating artery in patients with lacunar infarction: occlusion or other vascular pathology? *Ann Neurol* 2001;50:208–215.
- Lugnier C: Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol Ther* 2006;109:366–398.
- Torii H, Kubota H, Ishihara H, Suzuki M: Cilostazol inhibits the redistribution of the actin cytoskeleton and junctional proteins on the blood-brain barrier under hypoxia/reoxygenation. *Pharmacol Res* 2007;55:104–110.
- Yamamoto Y, Ohara T, Ishii R, Tanaka E, Murali T, Morii F, Tamura A, Ohara R: A combined treatment for acute larger lacunar-type infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:387–394.
- Otomo E, Kutsuzawa T, Kogure K, Hirai S, Goto F, Terashi A, Takazaki A, Tazaki Y, Araki G, Ito E, Fujishima M, Nakashima M: Clinical usefulness of OKY-046 on the acute stage of cerebral thrombosis: double-blind trial in comparison with placebo (in Japanese with English abstract). *J Clin Therapeut Med* 1991;7:353–388.
- Shinohara Y, Yamaguchi T: Outline of the Japanese guidelines for the management of stroke 2004 and subsequent revision. *Int J Stroke* 2008;3:55–62.

70 (24 Pt. 2) : 2357-2363, 2008.  
 3) Liu, W. et al.: *Environ. Health Prev. Med.*, 15 : 94-104, 2010.  
 4) Liu, W. et al.: *PLoS ONE*, 6(7) : e22542, 2011.  
 5) Kamada, F. et al.: *J. Hum. Genet.*, 58(1) : 34-40, 2011.  
 6) Misikinyte, S. et al.: *Am. J. Hum. Genet.*, 88(6) : 718-828, 2011.

7) Zhang, S. et al.: *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 4(3) : e648, 2010.

峰晴陽平, 小泉昭夫 /  
 Yohel MINEHARU<sup>1</sup>, Akio Kozumi<sup>2</sup>  
 先端医療振興財団先端医療センター病院  
 脳血管内治療科<sup>1</sup>, 京都大学大学院医学  
 研究科環境衛生学分野<sup>2</sup>

考慮した母子保健行政を再構築するうえで重要である。短期的・長期的医療介入の実態を把握しその有効性を検証することで、災害で生じる周産期疾病を防止、産褥婦・新生児の健康を守る最適な周産期医療システムの構築がはかられると考える。

産科学・婦人科学

災害産婦人科学とはなにか？

What is disaster obstetrics and gynecology?

東日本大震災の被害実態と教訓から実践的防災学の国際研究拠点として2012年4月に新設された災害科学国際研究所で、災害医学研究部門は広域巨大災害にも対応できる災害医学・医療の確立を目的としている<sup>1)</sup>。そのなかにおいて災害産婦人科学は、産婦人科疾患を災害の観点からとらえることをめざす、世界で唯一の分野として創設された。大災害が母子に及ぼす影響を多面的に分析し今後に備え対応できる国際的基準を確立することを第1の目的に、さらにこれら甚大な災害が婦人科特有の疾患に及ぼす影響の多面的かつ長期的な研究を遂行していくことを第2の目的としている。

大災害時の周産期医療体制  
 災害時であっても分娩は存在し、周産期診療の停滞・待機はいっさい許されない(図1)。一方、災害時の分娩では母子手帳の喪失・器具の不足などさまざまな問題点が存在する。さらに、周産期医療には母児を同時に管理するという特殊性もある。また、今回の震災では多くの分娩取扱い施設が被災したが、DMATなど外部からの救援活動には産科医・助産師は組織的には組み込まれていないなどの問題点も明らかとなった。これらの情報を多面的に分析し、今後の大災害時での周産期医療体

制の構築に関し、国際的な基準を確立する必要がある。

大災害で生じる周産期疾病

大きなストレスに妊婦がさらされると、妊婦自身のみならず児にも影響が出ることが報告されている。今回の震災への遭遇で産褥婦・新生児がどのようなストレスにさらされ、どのような病気を発しているかを明らかにすることは、災害時の周産期疾病の予測・予防という観点、ひいては災害を

大災害での検診体制の崩壊

宮城県は産検診発祥の地とされ、子宮癌検診受診率は全国一位であった。しかし、今回、被災地での検診体制はハード(検診施設)、ソフト(住民台帳、保健所などを通じたネットワーク)両面で壊滅的打撃を蒙った。関係者の努力で検診受診率は改善傾向にあるが、今後、被災地ではいかに検診体制を再構築するか、その検討と研究は被災者の長期的健康保持をはかるうえで重要である。また、災害を想定した受診者情報管理の研究は、電子カルテ、クラウドなどでの患者情報共有管理システムとも相乗効果をもつ。この観点からのネットワーク体制構築は国際的

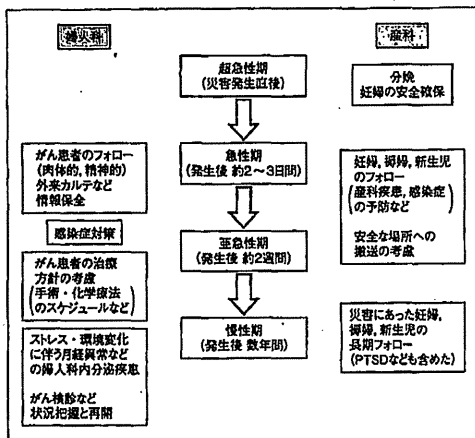


図1 災害サイクルと産婦人科疾患

にも注目される研究領域と考える。

大災害時およびその後のストレス/生活環境変化が婦人科疾患発生に及ぼす影響

ストレスが女性の内分泌環境に及ぼす影響、また食生活を含む生活環境がホルモン依存性の婦人科疾患の発生進展に関与することは、これまでも指摘されてきた。今回の大災害とそれに続く避難所・仮設住宅での生活による慢性的ストレス、食生活を含む生活環境の激変、さらには大量のがれきりに含まれる環境化学物質への長期間の曝露は女性の内分泌環境とそれに伴う婦人科疾患発生に多大な影響を及ぼすと考えられる。巨大災害

とその後の慢性的な生活環境変化にさらされることで生じる婦人科疾患の病徴の解明とその防止策の構築は被災した女性の長期的健康保持の観点からきわめて重要である。このような観点からの研究は国際的にもはじめての試みであり、その過程で婦人科疾患とストレス・生活環境とのつながりもより明らかになることが期待され、今後世界中どこでも生じうる大災害後の種々の婦人科疾患の予防に多大な貢献を果たせる可能性がある。

おわりに

これまでの災害医療はともすれば災害時の緊急対応に力点が置かれてきた。災害産婦人科学は甚大な災害が産科および婦人科の疾患

に及ぼす“多面的かつ長期的な影響”を研究することを目的としたまったく新しい分野であり、今回の甚大な被害実態を解明し、後世に国際的な教訓として残すうえで多くの研究者によりさまざまな視点からの探究がなされるべき領域である。

1) 東北大学災害科学国際研究所ホームページ, <http://irides.tohoku.ac.jp/index.html>

伊藤 潔, 三木康宏 /  
 Kiyoshi Itoh, Yasuhiro Miki<sup>2</sup>  
 東北大学災害科学国際研究所災害医学研究部門災害産婦人科学分野<sup>1</sup>, 同大学院産学研究所<sup>2</sup>



# 巨大地震により被災した セルプロセッシングセンター (CPC) の復旧

Restoration of Cell Processing Center(CPC) suffered from the megaquake

伊藤 経夫 高柳 泰 八重樫 伸生

東北大学未来医学治療開発センター 臨床応用部門

Keywords: 東日本大震災 地震 セルプロセッシングセンター(CPC) 自家発電装置 液体窒素タンク

## summary

2011年3月11日、東日本大震災において、我々のCPCも気密性が低下する被害を受けた。被害状況としては、CPCの各作業室と接続している空調ダクトおよび照明配線などの接続部分が破損した。原因は、CPC建家と空調ダクトおよび室内空調機の震動速度と震動幅が異なるため、負担のかかった接続部分のシール材が破損したためである。さらに重要なことは、震災後の度重なる余震で微小な破損部分が広がり、時間の経過とともにCPC内部に異物が侵入して清浄度が低下したことである。

この巨大地震の教訓としては、停電対策の自家発電装置は、エリア別に分散して設置すること。地震後の早期点検は、CPC部屋と室内空調機の接続部分を重点的に行うこと。装置類の転倒防止策は、キャスター付き機器は壁などには固定せず複数台をベルトで縛る方法が効果的であったこと。停電時のサンプルの保管は、電気式冷凍庫よりも液体窒素保管タンクが有効であったこと。など、多くのことを学んだ。

CPCを管理運営し研究・診療業務を行うにあたり、復旧対策と減災対策を常に意識し構築することが重要であると考えられた。

## はじめに

2011年3月11日(金曜日)14時46分、足下に大きな揺れを感じた。窓ガラスが軋み、壁がねじれ、柱は大きく歪んでいるように見えた。三陸沖を震源としたM9.0の地震が東北地方を襲った。震央地名は三陸沖(北緯38° 6.2', 東経142° 51.6', 震源の深さ約24km)であった<sup>1)</sup>。プレート境界の面積が東西約200km, 南北に約450km程度徐々にずれたため、長時間の揺れとなった<sup>2)</sup>。宮城県仙台市も震度6強を観測した。未来医学治療開発センター(以下、TRセンター)は、文科省橋渡し研究支援プログラムの実施を目的として設立された。TRセンターにおける研究開発推進の一環として、細胞・再生医療製剤を製造するために建設された細胞プロセッシングセンター(Cell Processing Center; 株式会社日立プラントテクノロジー: 以下、CPC)も、震災により被災した。今回、CPCにおける被災の状況と復旧の報告に加え、今後の課題についても考察する。

## 震災状況

### 1. 停電による空調停止

震災直後CPCの被害は、停電により100V, 200Vの電源供給が停止、それに伴うCPC空調および室内の装置類も停止した。自家発電設備が稼働したものの、病院は患者最優先のため電気供給は診療施設に限られ、研究施設への電気供給は復旧の見込みが立たなかった。そのため、CPCの一時間閉鎖を判断した。3~4日後、100Vの電源が復旧し照明と室内の機器が再稼働し

た。200Vは依然供給されないうえ空調は停止状態であった。冷蔵庫・冷凍庫などの発熱性機器により原材料保管室の室温が急激に上昇し45℃以上まで上がった。この状態を続けると機器への影響が大きくなると判断し、やむなく冷蔵庫・冷凍庫の停止を判断した。庫内の試薬類は他に避難場所の確保も困難だったため廃棄となった。

また、湿度の維持・管理が困難だったため、建屋外側に面した壁に結露が大規模に発生した。3月とはいえ外気温の低下に伴い室内温度も下がっているが、環境菌(特に真菌)の発生には十分注意する必要がある<sup>3)</sup>、結露の除去に追われる毎日が続いた。最終的には処理しきれず緊急的に除湿器を導入した。除湿器の稼働後は、効果が現れ結露は減少した。

### 2. 室内設置機器の固定

室内に設置してある安全キャビネット・冷蔵庫・CO<sub>2</sub>インキュベータなどすべての機器は、転倒を免れた。CPC各部屋には細胞観察用に顕微鏡を備えているが、作業台上に設置しているにもかかわらず幸運にも転倒はしていなかった。キャスター付き機器は比較的自由に移動可能な状態であったため、多少の移動はあったが転倒せず無事であった。また、唯一壁に固定してあった保存用液体窒素タンクと液体窒素を供給するタンクは、幸いにも壁が崩壊しなかったため無事であった。もし壁が破損し液体窒素タンクが転倒していたら大惨事となっていただろう。

### 3. 振動幅の違いによる破損

CPC建家は柱のない建造物のため、地震発生当初はかなりの揺れを感じた。建家には空調のための機器が天井と壁に接続されている。個々の機器はそれぞれ固定状態が異なるため、振動幅の違いにより建家と室内空調機の接続部分に負荷がかかって亀裂が発生した(図1)。震災直後は目立った異常はみられなかったが、その後度重なる余震に見舞われ、岩手・宮城・福

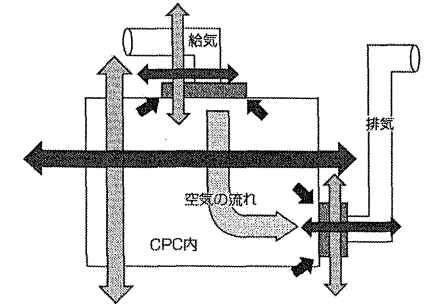


図1 揺れによる建屋と接続機器の振動幅の違い  
 ⇒: 破損部分, ⇐ ⇕: 揺れの方向・大きさ

島各県でマグニチュード5以上の余震は9回ほど発生し、小さな余震も多く起こったことで、地震発生から5ヵ月経過後同年8月に異常が確認された。きっかけはCPCの清掃作業時にホコリ(1~2mm程度の粒状)の外観に違和感があったことで、一部を顕微鏡で観察したところ昆虫の混在を認めた。

### 4. 昆虫侵入への対応

亀裂部分から昆虫の侵入が認められたため、直ちに昆虫種の特定、侵入経路の確定、侵入防止処置を行った。

#### 1) 昆虫種類の特定

昆虫の特定を依頼した防虫業者から報告があり、昆虫の種類は「ヒメマキムシ科の一種(成虫)」と判明。ヒメマキムシ科は、国内では約50種が生息しており、成虫は体長0.8~3.0mm程度で黄褐色~暗赤褐色を呈する甲虫である。成虫・幼虫ともにカビなどの菌類を食べることが知られており、屋内では醸造所・穀物貯蔵倉庫、半乾燥食品や生薬などカビの生えやすい場所で発見される。

#### 2) 侵入経路の確定

侵入口と想定される外部との接続部分(火災報知器、

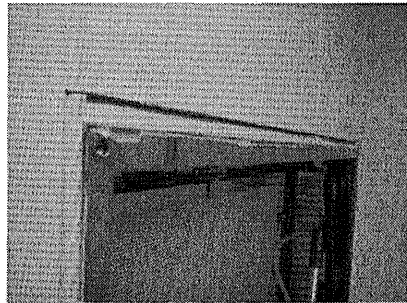


図2 壁排気口の亀裂

天井面点検口、非常避難口などを隈なく検討した結果、CPC内の給気口付近に数匹の昆虫とダクトのシール材の断片を確認した。さらに給気・排気ダクトと天井・壁(パネル)の接続部分および壁と床の接続部分に破損を発見した(図2)。これにより侵入経路はCPC建家に設置している吸気口の接続部分の亀裂からであることが判明した。直ちに応急処置として内部からの補修作業を行った。しかし依然として若干数の侵入が確認されたため、後日大規模な修繕作業(本工事)を実施した。その間、内部の消毒作業として、次亜塩素酸(薬剤残留も考慮して100ppmとした)を用いて殺菌<sup>4)</sup>、さらにアルコール消毒後に清掃作業を実施した。殺菌・消毒効果を確認するため浮遊菌検査を実施し、一般細菌・真菌と各陽性コントロールを含む全238箇所を対象に行い、日本薬局方の環境微生物の評価基準に従い判定した結果「合格」であった。

### 3) 修繕作業

破損修繕を含む「本工事」を実施した。天井裏はCPCに通じている電気・照明ケーブルの根本、天井に固定されているアンカー部分、天井と壁の接触部分の修復を実施した。ケーブルの根本は揺れの影響でシール材の破損があり、天井つり下げ式の室内空調機と天井部分との接合部も念入りで封入作業を実施し

た。作業中、天井と壁の接合部分に亀裂を発見した。CPC内部からの照明光が漏れる様子を確認した(図3)。本工事後はホコリ・昆虫のほとんどが認められなくなった。

### まとめ

この度の震災でCPCの気密性が低下しているとされる状況が発見した。CPCの各作業室に異物(ホコリ・昆虫)の侵入が認められた。原因は、空調ダクトや室内空調機の接続部分の破損であった。本震時における震動速度・幅がCPC建屋と空調ダクト、室内空調機の間で大きく異なったため接続部分に過剰な負担がかかり、シール材が破断したと推測された。重要なことは、震災後度重なる余震で微小な破損部分が広がり、時間の経過とともにCPC内部に異物が侵入して清浄度が低下した。

### 考察

震災では、CPC内で製造が行われていなかったため甚大な被害は免れた。しかし、細胞製剤を製造中であれば、患者の不利益は計り知れないものとなっていたであろう。

このような状況を経験して人命最優先は勿論であるが、日常的に考慮すべきことを私見ではあるが若干考察する。

#### 1. 自家発電装置の改善

地震と同時に停電は確実に発生する。作業者の安全確保および誘導のためにも細胞調製室および指示区域には懐中電灯の装備が必要と考えた。近年このような施設の動力・照明などは自家発電装置に接続されているが、今回の地震で自家発電には大きな電力は期待できないことが判明した。したがって、中央集中型自家発電装置ではなく、階層別またはエリア別に中型自家発電装置を複数に設置することが非常時には威力を発揮すると考える。

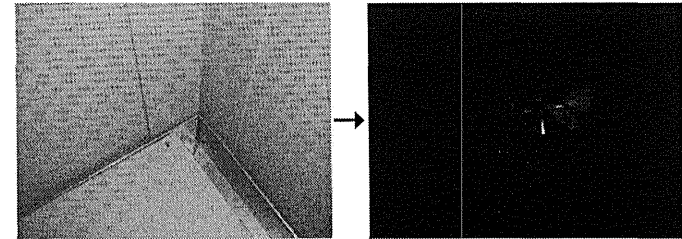


図3 天井裏接合部の亀裂(左:亀裂発生箇所、右:室内の光が天井裏へ漏れている様子)

#### 2. 室内の装置・機器の設置方法

宮城県では過去10年間に大きな地震が3回発生した<sup>5)</sup>。この経験から装置・機器については、「動きたい物は動けるようにしておく」という考え方でキャスター付き装置は特に固定せず比較的フリーの状態にした。揺れで移動した機器・装置類はあったものの、転倒したものがなかったことはこのような考え方が生かされたと考ええる。しかし、過剰に動き過ぎると作業者に接触して事故につながる可能性もあり、壁に鎖などで固定する場合は緩やかに動くようにすると揺れによる負荷が軽減できると思われた。

また、中・小型液体窒素容器は、転倒した場合に保存品・サンプルばかりか周囲の機器・環境にも大きな被害を及ぼす。このような転倒防止策としては、液体窒素容器を3本まとめてラッシングベルト(耐加重ベルト)で縛っておくことを推奨する。

#### 3. 建屋と外部装置の接続部分

CPCの天井および壁に接続された空調装置・給排気ダクトが地震の震動速度の違いで接続部分に亀裂が発生した。接続部分が揺れに応じて伸縮する「蛇腹形態のパッキン」のようなもので伸縮し、異なる振動でも比較的自由に動き、揺れが吸収される構造が必要である。

#### 4. 微細な亀裂の早期発見

CPCの微細な圧力漏れを検知するには、日常の室圧・差圧確認だけでは不十分であることが判明した。空調機にはインバーターが装備されており、圧力が変動した際にはモーターの出力を増減し自動制御で調節する仕組みとなっている。そのため、少々圧力漏れは室圧・差圧のモニタリングデータに見かけ上の変化はみられなかった。CPC内部に亀裂が発生し室圧が微妙に変化している場合は、空調機のファンは通常より過剰に稼働して圧力を維持しようとする。このような変化は、空調機の電気盤に設置された各種ファンの電流計の値が、通常より若干でも大きくなっていることが確認できれば圧力異常に気づくことができる。したがって、日常業務として電流計の検針・記録の必要性を痛感した。さらに可能であれば電流計の値・記録を環境モニタリングシステムに連動させ表示する方法を提案する。

#### 5. 原料細胞・サンプルの保管方法

原料細胞またはサンプルの保管に関しては、停電により冷凍庫が停止するためバックアップ用の炭酸ガスボンベを接続する必要がある。しかし、炭酸ガスボンベによるバックアップは長時間の停電には対応が困難であるため、原料細胞などを安全に避難する場所を日頃から確保する必要がある。

比較的安定した保管容器として、液体窒素容器を推奨する。当CPCで使用中の気相保存用液体窒素容器(液体窒素凍結保存容器自動供給システム:DR-245LM;太陽日酸KK)は、充填後5日間低温を保持できる容器であり停電時も安定した保管が可能であった。さらに供給タンクからの充填システムも簡単なバルブ手動型のため、電源を必要とせず停電時には威力を発揮した。

製剤を製造する場合、災害に備えて日常考慮すべきことは「細胞・再生医療製剤の避難は可能か?」である。被害をなくすことはできないにしても被害は最小限に留め、研究・事業の継続を確実に行うための計画としてBCP(Business Continuity Plan)およびBCM(Business Continuity Management)<sup>9)</sup>の考え方を取り入れ、「復旧対策、減災対策」<sup>10)</sup>の構築を検討する必要がある。

## おわりに

宮城県にかなり高い確率で大型地震(宮城県沖地震:平均発生間隔が約37年;マグニチュード7.5前後;今後20年以内に90%の確率で発生する)が起こることは、数年前から報じられていた<sup>9)</sup>。当CPCでもそれとなくイメージしていたが、現実に遭遇した結果、考えの浅さに無力感のみが深った。本震による被害というよりは、度重なる余震により亀裂が大きくなり、後に被害が現れた。早期に異常を発見するためにも、

CPCの各種パラメーターの観察・記録の重要性を痛感した。

最後に、この度の震災で亡くなられた多くの方々に深く追悼の意を表し、被災された方々に心よりお見舞い申し上げます。

## ●文 献

- 1) 川瀬 博, 松島信一, 宝 音園:平成23年(2011年)東北地方太平洋沖地震および直後の2つの内陸地震の地震・地震動特性の概要. 東北地方太平洋沖地震および一連の地震緊急調査報告. 社団法人日本建築学会
- 2) 海野徳仁:2011年東北地方太平洋沖地震-地震の概要と今後の展開-. 社団法人仙台市防災安全協会 セフティ(臨時号):89, 2011
- 3) 文部科学省ホームページ:カビ対策マニュアル. [http://www.next.go.jp/b\\_menu/shigi/chousa/sonota/003/houkoku/08111918/002.htm](http://www.next.go.jp/b_menu/shigi/chousa/sonota/003/houkoku/08111918/002.htm);2008
- 4) 神谷 晃, 尾家重治:改訂2版 消毒剤の選び方と使用上の留意点. 東京, じほう, 2006
- 5) 国土交通省東北地方整備局郡山国道事務所ホームページ:緊急・災害情報. <http://www.thr.mit.go.jp/koriyama/roadtopics/niigata/03/kako.html>
- 6) 内閣府 中央防災会議:事業継続ガイドライン 第一版. <http://www.bousai.go.jp/MinkanToShijyou/guideline01.pdf#search:2005>
- 7) 大成建設(株)クリーンルーム技術研究会:クリーンルームがわかる本. 東京, 日本実業出版社, 140-141, 2008
- 8) 海野徳仁:2005年8月16日の地震は想定「宮城県沖地震」か? なるふる 53:2-3, 2006

# 被災地の妊産婦の PTSD とその対策

小澤克典\*1,2 室月 淳\*1,2 菊地紗耶\*3 小林奈津子\*4 八重樫伸生\*5

PTSD は決して異常な体験ではなく、極度の危険などに巻き込まれれば誰にでも生じる反応であり、異常な状況に対する正常な反応である。自然災害後には、PTSD、うつ状態、不眠、不安、家庭内暴力などの増加が報告されている。妊産婦は子ども、高齢者、障害者などと並んで「災害弱者」とされている。治療にあたり、まずトラウマとなる出来事を回避できる安全な環境を提供しなくてはならない。妊娠および授乳中の女性には、PTSDの最初の治療として心理社会療法を検討する。また、回復に向けた地域の支援ネットワークが必要である。

## はじめに

一般に心身の不快をもたらす要因をストレスと呼ぶが、それが非常に強い心的な衝撃を与える場合には、その体験が過ぎ去った後も体験が記憶のなかに残り、精神的な影響を与え続けることがある。このようにしてもたらされた精神的な後遺症を心的な外傷（トラウマ）と呼んでいる。また、それによる精神的な変動を、トラウマ反応と呼ぶ。トラウマ反応の多くは一過性に経過し、症状の程度も軽いものが多いが、一部には慢性化し、その後の社会生活に少なからず苦痛を残すことがある。トラウマ反応、特に post traumatic stress disorder (PTSD) は、決して異常な体験ではなく、極度の危険などに巻き込まれれば、誰にでも生じる反応であり、異常な状況に対する正常な反応である。

自然災害後には、PTSD、うつ状態、不眠、

不安、家庭内暴力などの増加が報告されている。米国で1982~1989年に災害の発生した地域の自殺率を調査した報告では、地震発生後の1年間で自殺率が62.9%増加し、10万人につき19.2人から31.3人に増加している。洪水の場合は発生後4年間で自殺率が14%増加し、10万人につき12.1人から13.8人に増加している。ハリケーンの場合は発生後2年間で自殺率が31.0%増加し、10万人につき12.0人から15.7人に増加した<sup>1)</sup>。このような調査結果からも、自然災害後の適切な社会的・精神的サポートが重要だと考える。

## 1. 阪神・淡路大震災のストレスが妊産婦に及ぼした影響

兵庫県産科婦人科学会、兵庫県医師会は、阪神・淡路大震災のストレスが妊産婦および胎児に及ぼした影響に関して、疫学的調査を行い報

表1 阪神・淡路大震災後1カ月の間に妊産婦が気づいた体調の変化

被害地区	易疲労	不眠	頭痛	いらいら	涙もろい	憂うつ	無気力
激甚	74 [23]	123 [38]	15 [5]	108 [34]	109 [39]	95 [30]	31 [10]
強度	200 [23]	330 [37]	51 [6]	191 [22]	216 [24]	196 [22]	66 [7]
軽度	319 [18]	641 [36]	108 [6]	363 [20]	351 [19]	373 [21]	111 [6]
無被害	203 [10]	449 [23]	70 [4]	207 [11]	203 [10]	215 [11]	53 [3]
その他	33 [12]	71 [26]	6 [2]	32 [12]	45 [17]	37 [14]	3 [1]
計	829 [16]	1614 [31]	250 [5]	901 [17]	924 [18]	916 [17]	264 [5]

数字は人数、[数字] は%。

(文献2より)

告している<sup>2)</sup>。調査対象地域のうち、人口10万人に対する被災死亡者数が500人以上の地域を「激甚被害地区」、40人以上500人未満を「強度被害地区」、1人以上40人未満を「軽度被害地区」、その他の兵庫県内を「無被害地区」、兵庫県以外を「その他の府県」として分類されて集計されている。妊産婦が地震後1カ月の間に気づいた体調の変化で最も多いのは「おなかがよく張った」であった。「尿の回数が増した」、「便秘ぎみになった」、「体のむくみが増した」は激甚被害地区で最も高率であった。「イライラしやすくなった」、「涙もろくなった」、「憂うつになった」、「無気力になった」などの精神の不安定を示す項目には、特に震度との関係が明瞭に出てくる(表1)。

## 2. PTSDの疫学

PTSDの生涯有病率は、男性0.4%、女性1.6%、合計1.1%である。20~34歳では合計3.0%である。また、他の精神疾患を合併している率が高く、男性88.3%、女性79.0%である。特に、PTSDの患者の約半数はうつ病を合併している。PTSDの発症は、トラウマの性質に大きな影響を受ける。治療を受けたPTSDの症状持続期間は、平均して約36カ月である<sup>3)</sup>。一方、治療を受けていないPTSDの症状持続期間は、平均して約64カ月となる。PTSDの患者の1/3以上は、十分には回復しない。予後を改善させる因子は、速やかな治療開始、早期から継続した社会的サポート、さらなるトラウマ体験

の回避、他の精神疾患や薬物使用がないことなどである。

妊娠・出産には、トラウマ症状の誘発要因が数多くある。陣痛、分娩、流産、胎児死亡、死産などが外傷的経験となりうる。米国の報告では、PTSD既往のない女性が出産後6週間でPTSDを発症している割合は2.8%であり、産後6カ月には1.5%に低下した<sup>4)</sup>。また、PTSDが妊娠・出産を通じて軽快することは、ほとんどない。エストロゲンの保護作用について論じられてはいるが、妊娠・出産でPTSDが増悪する危険性に留意するべきである。PTSDの妊婦は喫煙、アルコール摂取、薬物の使用頻度が高く、体重増加とも関連し、周産期の健康に悪影響を与えることも指摘されている<sup>5)</sup>。

そして妊産婦は子ども、高齢者、障害者などと並んで「災害弱者」とされている。9.11テロの際にニューヨーク都市部に在住していた妊婦の7.7%がPTSDの診断基準を満たしており、その大部分に気分障害、およびその他の不安性障害が併存していた。また、9.11テロでPTSDを発症した妊婦と、児の1歳時の唾液腺コルチゾールの数値がともに低いことが報告されている<sup>6)</sup>。産後の母児のケアも重要である。

## 3. PTSDの診断

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV)によるとPTSDの診断基準は、原因となる出来事(基準A)、それに由来する再体験症状(基準B)、回避症状(基準

\*1, 2 Katsusuke Ozawa, Jun Murotsuki \*1 宮城県立こども病院産科, \*2 東北大学大学院医学系研究科先進育成医学講座産胎児医学分野

\*3 Saya Kikuchi 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

\*4 Natsuko Kobayashi 東北大学病院精神科

\*5 Nobuo Yaegashi 東北大学病院産婦人科

表2 DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) の診断基準

- A. ト라우マ体験となる出来事  
 (1) ト라우マ体験となる出来事を体験したり目撃したり直面したりする。ここでいう出来事とは、実際の死、または死の脅かし、重い傷害、体の保全に対する脅威など。  
 (2) 強い不安、無力さ、恐怖に対する反応。
- B. ト라우マの再体験  
 (1) 映像や知覚や思考などのトラウマの記憶が、意に反して（侵入）繰り返される。  
 (2) ト라우マ体験の夢が繰り返される。  
 (3) ト라우マとなる出来事が繰り返し起こっているかのような感覚、行動。  
 (4) ト라우マ体験を思い出すようなきっかけに対する、強い精神的な苦痛。  
 (5) ト라우マ体験を思い出すようなきっかけに対する、生理的な反応。
- C. ト라우マに関連した刺激の回避、通常の反応の麻痺（以下の3つ以上）  
 (1) ト라우マに関連する思考や知覚、会話を避けようとする。  
 (2) ト라우マを思い出すような行動、場所、人を避けようとする。  
 (3) ト라우マの重要な場面を思い出すことができない。  
 (4) 意義のある活動に対する興味や参加が極端に少なくなる。  
 (5) 他者と疎遠で無関心であると感じる。  
 (6) 情動の幅が狭まる。  
 (7) 先の将来を考えることができない。
- D. 興奮の増大（過覚醒、以下の2つ以上）  
 (1) 睡眠が障害される。  
 (2) 短気、または怒りが噴出する。  
 (3) 集中できない。  
 (4) 過度に警戒する。  
 (5) 刺激に対する反応が過度である。
- E. 基準B, C, Dの症状による障害が1カ月以上続いていること  
 F. 社会、職業、また他の重要な領域の機能に対して、臨床的に重大な苦痛や障害を起こしていること

急性：症状の持続が3カ月未満。

慢性：症状の持続が3カ月以上。

遅発：症状の出現がトラウマ体験から6カ月以上過ぎている。

C), 過覚醒症状(基準D)に加え、その症状が1カ月以上続くこと(基準E)、および症状持続による生活上の障害(基準F)からなっている<sup>7)</sup>(表2)。症状の持続が1カ月未満であれば急性ストレス障害(ASD)という診断になり、1カ月経った後にも生じているものがPTSDである。こうした症状が職業や日常生活に明らかな影響を与えていることを確認して、初めてPTSDの診断が下される。また、体験直後には一過性の正常反応として、抑うつ気分や不眠、不安が生じることが多いが、これは必ずしもASDやPTSDとは結びつかない。また体験直後の、錯乱などの一般精神医学的な問題も、PTSDとは別のものである。

### 1 A 基準 (出来事)

外傷的な出来事とは、「実際にまたは危うく死ぬまたは重傷を負うような出来事を、一度または数度、あるいは自分または他人の身体の保全に迫る危険を、その人が体験し、目撃し、または直面した」ものを指す<sup>7)</sup>。具体的には、事故、傷害犯罪、戦争被害、性犯罪、災害など、自分の生命を脅かす危険を伴う体験をいう。出来事が、その時代、文化を共有する者たちの中でどのように受け止められているかを考慮する。その出来事が日常的なものであり、その衝撃が多くの人間にとって些細なものと思われるときには、トラウマ反応というよりは、個人の素因とか普通の精神疾患として考えるほうがよ

い。その出来事に直面したかのような衝撃を受けた人物にも当てはまる。他の基準が、この出来事が原因となって生じた症状であるかどうかを確認する必要がある。

### 2 B 基準 (侵入症状)

再体験とは、本人の意思とは関係なく当時の出来事が十分な現実感をもって再現され、当時と同じ感情を体験し、当時と同じ症状(不安、パニック、動悸など)や行動(うずくまる、逃げ出そうとする、顔をかばうなど)を示すものである。PTSDは過去の記憶表象に対する不安である。恐怖症は現実対象、全般性不安障害では不特定の対象に不安を感じる。体験内容に付随して妄想的加工がみられたときには妄想性障害である。

### 3 C 基準 (回避・麻痺)

あたかもトラウマ体験が意識から切り離されたようになり、体験の記憶や実感が乏しくなる。周囲の人々や自分の未来からも切り離されたように感じ、人々との自然な交際や、将来の計画などができなくなる。この症状の一部は、必ずしもPTSDに特異的ではなく、抑うつ一般でもみられることがある。また、トラウマ体験を思い出すような場所・人物・活動などを避けたり、意識的であってもトラウマ体験と関連した思考や感情などを避けようとする。

### 4 D 基準 (過覚醒)

トラウマ体験だけではなく、あらゆる物音や刺激に対して気持ちが張りつめてしまい、不安で落ち着くことができず、いらだちやすく、眠りにくくなる。PTSD以外の抑うつ不安性障害、妄想性不安などでも、過覚醒に類似の症状は発生する。なお、不当な被害にあったことに関する純粋な怒りは、当然の感情である。

### 4. PTSDの治療

患者が外傷的出来事を経験し続けている限りは、回復は見込めない。現在進行中の外傷的出来事を回避できるような、安全な環境を提供しなくてはならない。妊娠および授乳中の女性には、PTSDの最初の治療として心理療法を検討

する。薬物療法が必要な場合には、できれば妊娠・出産に与える安全性のデータが発表されている薬剤を使用する。まず、単剤療法の用量を最大にしてから、薬剤の切り換え、または補助薬物療法を使用する<sup>4)</sup>。

### 1 心理療法

どのような治療的アプローチが有益かどうかは、患者ごとに大きく異なる。患者の過去にすでに深刻な外傷があったり、精神疾患の遺伝要因が重なる場合は、不安障害や気分障害などの様々な症状が合併する可能性が高くなる。実際のPTSDの心理療法には、力動的、認知療法的、行動療法的なかわり、また心理教育の側面が必要に応じて組み合わせられる<sup>8)</sup>。

#### 1. 心理的教育

まず、PTSDに関する情報を提供する。

#### 2. 力動的/精神療法

支持的アプローチと洞察的アプローチがある。支持的アプローチはPTSDの発症早期に行われ、不安の軽減や勇気づけ、または現実的な状況の検討を通しての本人の自我機能や適応能力の補助を目指す。その際は外傷体験の記憶についての注意深い取り扱いが必要となる。洞察的アプローチは、治療者が直面化や解釈により、患者が外傷を体験する以前から持っていた種々の問題についての自覚や洞察を促す。患者が本来持つ様々な葛藤や対人関係上の問題は外傷の体験のされ方にも大きな影響を与える。さらに人生早期の外傷の体験の記憶や、それにより形成された悲観的な世界観や人間観も含まれる。ただし、外傷の原因を患者自身に求めたり、患者が外傷を誘発したり招いたりしたかのようなニュアンスを与える場合があり、それが患者にとってさらなるストレスや外傷的な性質を持つ可能性がある。よって、患者がそのようなテーマに取り組む意欲を持ち、またすでに安定した治療関係が成立しているときが望ましい。

#### 3. 認知療法

患者の認知や思考のパターンを変更することにより、抑うつや不安などの症状の軽減を図るというもの。PTSDの患者は外傷体験が原因と

なって、様々な思考の歪曲が生じていることが多い。これらの思考の非現実性や非合理性を患者とともに詳細に検討することで、ときには大きな治療効果が得られる。しかし、不用意に試みられると患者に対する非難という形になってしまったり、特定の状況で頻発するフラッシュバックは誤った思考パターンとは無関係に生じることが多く、認知療法の限界となっている。

#### 4. 行動療法

曝露療法 (exposure therapy) と不安統御療法 (anxiety management therapy) とに分けられる。曝露療法は、ロールプレイによって外傷の実際に起きた状況の一部を再現しつつ、それに対する脱感作を促す。当然、その適応に注意を払わないと患者の症状が悪化する可能性があり、プロトコールには治療が十分に支持的な状況でなされるように配慮されている。不安統御療法は、PTSD の様々な症状に伴う不安を軽減することを目的としている。ストレス免疫トレーニング (stress inoculation training) が注目されており、呼吸法、弛緩法、思考制御、ロールプレイ、認知の再構築などが要素である。

#### 2. 薬物療法

PTSD の病態は複雑なメカニズムにわたる障害であるため、現在の薬剤は PTSD あるいは ASD そのものに奏効するものではない<sup>9)</sup>。薬物療法のみによる PTSD の寛解率は 40~60% である。薬物療法の目的は、① 中核症状 (侵入、回避・麻痺・疎外感、過覚醒) の緩和・軽減、② 副症状 (機能障害、ストレスに対する回復力の低下、随伴症状など) の緩和・軽減、③ 薬物以外の治療法 (心理社会的治療など) の促進、である。心理社会的治療を行いながら薬物療法を併用するのが、現在の標準的な治療と思われる。薬物療法の適用となる場合は、症状が重症または持続的、日常生活の障害が深刻、重症の睡眠障害、うつ・不安・自殺念慮など他の精神医学的問題がある、現在も多くのストレスを経験している、すでに心理療法を受けているがなお症状が顕著、などである。なお、ASD または PTSD の発症を予防するための薬剤処方はまだ

確立されていない。

PTSD に有効性があるとされている薬剤を以下に示す。処方がある有効で症状が改善してからも、少なくとも 1 年間の服用が必要である。

- 1) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI): 第一選択に推奨される薬剤である。PTSD 症状全般に効果が高いとされ、PTSD 症状自体のみならず、合併症、併存障害、さらに PTSD からの回復力を高める上でも有効とされる。処方開始から 4~6 週間である程度の反応が期待できるが、有効性の判断は 6~12 週間必要。不眠およびトラウマに関連する悪夢は SSRI 投与で強まることがあり、トラゾドンなどの薬剤が補助的に有効とされる。
- 2) 三環系抗うつ薬 (TCA): モノアミン酸化酵素阻害薬 (MAOI) とよく似た効能スペクトラムを有し、B 症状や全般の改善がみられる。PTSD 患者は、うつを伴っていても自殺企図率が高い。抗うつ薬開始から数日以内に、活動性と焦燥感の亢進によって自殺企図あるいは攻撃的行動の可能性が高まることもある。
- 3) 抗アドレナリン作動薬: B 症状、C 症状などに効果があると思われるが、十分な臨床試験はされていない。
- 4) ベンゾジアゼピン系抗不安薬: 不安やパニック症状に対して有効であり、D 症状に著明な効果を見ることがある。しかし PTSD の症状悪化もありうるため単剤使用は推奨されず、補助的治療薬として使用される。
- 5) 気分安定薬: D 症状を軽減するとされ、カルバマゼピンは B 症状の軽減、バルプロ酸は C 症状の軽減に向く。
- 6) 抗精神病薬: PTSD の中核症状そのものに効果はなく、日常的には推奨されない(表3)。妊産婦への薬物療法の原則がいくつかある。
  - ① バルプロ酸、MAOI は避ける。
  - ② 抗アドレナリン作動薬は避ける。
  - ③ 定型抗精神病薬には、非定型抗精神病薬よりも妊娠・出産に与える安全性のデータがある。しかし、錐体外路系

表3 PTSD に使用される薬剤の一部

薬効分類	薬剤名 (日本使用の商品名)	エビデンス のレベル	適応
SSRI	パロキセチン (パキシル <sup>®</sup> )	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>・B, C, D 症状の改善</li> <li>・臨床症状の全般的改善</li> <li>・うつ病、パニック障害、強迫性障害にも有効</li> <li>・随伴症状の軽減</li> </ul>
	フルボキサミン (ルボックス <sup>®</sup> など)	B	
TCA	イミプラミン (アナフラニール <sup>®</sup> など)	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>・B 症状の軽減</li> <li>・全般的改善</li> <li>・抗うつ薬、抗パニック薬として有効</li> <li>・抗コリン作用</li> </ul>
	アミトリプチリン (トリプタノール <sup>®</sup> )	A	
MAOI	フェネルジン	A/B	
その他の抗うつ薬	トラゾドン (レスリン <sup>®</sup> など)	C	<ul style="list-style-type: none"> <li>・SSRI との相乗作用、SSRI 誘発性の不眠の改善</li> <li>・副作用の少ない抗うつ薬</li> </ul>
抗アドレナリン作動薬	クロニジン (カタプレス <sup>®</sup> )	C	<ul style="list-style-type: none"> <li>・B, D 症状の軽減</li> <li>・血圧低下や徐脈の可能性はある</li> </ul>
ベンゾジアゼピン系薬	アルプラゾラム (ソナックス <sup>®</sup> など)	B	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軽減できるのは D 症状のみ</li> <li>・抗不安薬、抗パニック薬として有効</li> <li>・抑うつ症状が増悪する可能性がある</li> <li>・アルコール・薬物依存歴のある患者には避ける</li> </ul>
	クロナゼパム (リボトリール <sup>®</sup> など)	C	
気分安定薬	カルバマゼピン (テグレトール <sup>®</sup> )	B	<ul style="list-style-type: none"> <li>・B, D 症状に有効</li> <li>・双極性感情障害に有効、過剰な警戒心・驚愕反応を軽減</li> </ul>
	バルプロ酸 (デバケン <sup>®</sup> など)	B	
抗精神病薬	チオリダジン (メレルル <sup>®</sup> )		<ul style="list-style-type: none"> <li>・B, D 症状に有効な可能性がある</li> <li>・錐体外路系の副作用</li> </ul>

レベル A: 対象患者について無作為化され、よく対照化された臨床試験を根拠とするエビデンス。  
 レベル B: よくデザインされた臨床研究だが、無作為化もしくはプラセボ比較がないものを根拠とするエビデンス。  
 レベル C: 治療手段としての使用根拠もしくは特別な推奨根拠に十分説得力があるような、臨床観察を伴った臨床実践もしくは通常の臨床研究を根拠とするエビデンス。  
 (文献 8 p46~47 より引用、一部省略)

症状を抑えるための抗コリン作動薬は避けるべきである。④ ベンゾジアゼピン系薬剤が適応となる場合、クロナゼパムには妊娠・出産に関する安全性のデータが数多くある。アルプラゾラムは肝臓で代謝されない。また、妊娠中にすでに薬物療法を行っている場合、授乳のための薬剤の減量または切り換えを行わない<sup>1)</sup>。

#### おわりに

トラウマの回復を目指すソーシャルワーク過程は、当事者が日常生活を回復するためのアウトリーチ (手を差し伸べること) を中心とした寄り添う支援と、当事者が地域で安全に暮らすことができる状態をマクロな視野で創り出す支

援で成り立っている<sup>8)</sup>。トラウマからの回復支援をより豊かなものにするのは、その地で育て上げられてきたネットワークに依拠した支援の展開である。より多くの支援者が当事者に安心と安全を与えることができる関係が樹立できていること、当事者自身が回復に向けて主体的に取り組んでいることが、回復支援の原則となる。

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

#### 参考文献

- 1) Krug EG et al : Suicide after natural disasters. *N Engl J Med* 338 : 373-378, 1998
- 2) 兵庫県産科婦人科学会, 兵庫県医師会: 阪神・淡路大震災のストレスが妊産婦および胎児に及ぼした影響に関する疫学的調査. 1996
- 3) Bradley D et al : Diagnosis and management of post-traumatic stress disorder. *Am Fam Physician* 68 : 2401-2408, 2003
- 4) 金 吉晴: 災害とこころのケア. 日本精神神経学会災害対策委員会. 東日本大震災トラウマ対策ワークショップ, 2011
- 5) Leslie Morland et al : Posttraumatic stress disorder and pregnancy health : preliminary update and implications. *Acad Psychosom Med* 48 : 304-308, 2007
- 6) Rachel Y et al : Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center Attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 90 : 4115-4118, 2005
- 7) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. American Psychiatric Association 309. 81, 1994
- 8) 外傷ストレス関連障害に関する研究会, 金吉晴 (編): 心的トラウマの理解とケア 第2版. 株式会社じほう, 2006

## 時系列報告@宮城県立こども病院 ～後方病院からの考察～

佐藤聡二郎<sup>1)</sup> 小澤 克典<sup>1,3)</sup> 宮下 進<sup>1,3)</sup>  
室月 淳<sup>1,3)</sup> 八重樫伸生<sup>2)</sup>

### 1 はじめに

平成 23 年 3 月 11 日 14 時 46 分、東北地方太平洋沖を震源とするマグニチュード 9.0 という大地震が発生した。これに伴って巨大津波が東北地方を中心とした太平洋沿岸に押し寄せて被害を悪化させ、さらには福島第一原子力発電所事故が発生したため日本の災害史上まれにみる広域大災害となり、死者 1 万 5,800 人超、行方不明者は 3,481 人に達している（平成 23 年 12 月 16 日警察庁発表<sup>1)</sup>）。地震発生から半年以上経過してもなお復旧復興の目処がたたない混沌とした厳しい状況ではあるものの、またいつどこで大きな災害が発生するかわからない中で当院の経験から考えられた問題点を報告したい。

### II 当院の被災状況

#### 1 当院の位置、機能

宮城県立こども病院は仙台市中心部から約 10 km 西側に位置している東北地方唯一の小児専門総合病院（160 床、うち NICU 12 床、産科 18 床）で 2003 年に開設された（図 1）。産科は地域総合周産期センターとして仙台市内や宮城県内のみならず東北 5 県より紹介される胎児疾患の診断と治療、早期早産の管理を中心におこなっている（胎児疾患：178 例、年間分娩数：356 件、ともに平成 22 年）。

#### 2 地震発生時の状況

地震発生時、妊産婦入院患者 14 名で分娩進行者

<sup>1)</sup>宮城県立こども病院産科

<sup>2)</sup>東北大学病院産婦人科

<sup>3)</sup>東北大学大学院医学系研究科胎児医学分野

および産科手術患者はいなかった。院内では手術 2 例、心臓カテーテル検査 1 例、NICU 含め人工呼吸器管理 17 例、ECMO 1 例、人工透析 1 例が稼働していた。当院付近では震度 6 強を観測したが免震構造のため柳の木のようにしなやかな揺れにより医療器機の転倒、患者の転落は認められなかった。長い揺れの間に一旦完全に停電したが、30 秒以内に非常用電源が作動したため上記の重傷管理患者に支障は来さなかった。

#### 3 病院の被害

当院は免震構造（基礎積層ゴム、バネダンパー）のため地震の揺れを緩和し得て建物の構造上の破損は生じなかった。しかし、正面玄関の車寄せ天蓋は倒壊した。幸いにもその付近に人も自動車もなく被害は無かった。

#### 4 初期対応

本震のあとも断続的に余震が続いたため産科外来・産科病棟の患者安否を確認のうえ、指示あるまで病院内に留まるよう指示した。その後手術室・NICU・ICU など重傷患者の安否確認、医療器機の作動確認を行った。また非常用電源下にてオーダリングシステムが停止したため災害時マニュアルに従って手書き伝票類の運用を開始し、外来患者の帰宅を促した。携帯・固定電話は不通で職員間の連絡がつかないため家族の安否確認を希望する職員は帰宅させ、入院してきた職員と順次交代した。常勤産科医師は当面全員院内待機とした。

### III 病院機能復旧までの経過

#### 1 震災対策会議

震災当日に対策本部が立ち上がったが、院内の



図 1 宮城県立こども病院の所在地

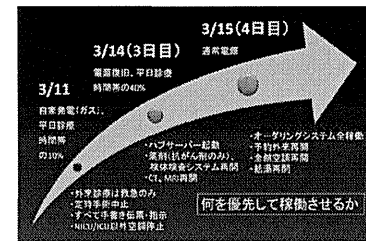


図 2 システム立ち上げ経過

状況確認のあとは通信が途絶えているため報道で伝えられる断片的な情報の收拾のみで職員の安否も確認できない状態であった。非番の職員も自力で来院出来る手段のあるものは参集した。震災翌朝より朝 8 時、夕 4 時の 1 日 2 回、院長を議長とする震災対策会議を開催した。停電時に限られた電力の優先順位を決める時と、非常時での当院の役割については毎回議論が紛糾した。日常業務の復旧に伴って対策会議は夕方のみとなり、震災 4 週目には解散した。

#### 2 ライフライン

##### ①電力供給

平常時の送電システムは本線 2 本予備線 1 本で

あったが被災直後よりすべて遮断された。即座にバックアップとして蓄電池 UPS に切り替え、各種生命維持装置に支障は来さなかった。UPS 作動時間は最大で 3 時間であったがその間にガスコンジェネレーションによる非常用発電機を稼働させ UPS より移行した。平常時電力（平日診療時間帯）の約 40% が上限であったが、都市ガス供給の復旧目処がたたなかったため稼働電力を平常時の約 10% から開始し、各診療科が横断的に協議し電力を要する検査・手術・処置などに優先順位をつけ順次診療を再開した。被災 4 日目（3 月 15 日）朝からは電力供給が復旧し全システムが稼働を再開した（図 2）。

##### ②ガス供給

都市ガス供給も被災直後より遮断された。非常用電源はガス発電のため配管内のガスを消費すると停止する恐れがあったが業者の配慮によりトラック輸送で供給を受け停電を回避できた。

##### ③上中下水供給

幸いにして震災直後より一貫して給水が途絶えることはなく通常通り使用することができた。

##### ④給食

院内に備蓄されていた食料を配給したが 3 日分のみで、患児の付き添い家族や職員の分は想定外であった。近隣のスーパーやコンビニエンスストア



アには長蛇の列が出来ていたが、付き添い家族・職員が列に長時間並ぶのは不可能で救援物資を運ぶ車列は目前の国道を通過するのみで次第に食料が枯渇した。それでも職員達の独自ルートで菓子パンを調達し自宅の食料や菓子類を持ち寄って飢えを凌いだ。震災後3日目の朝食は患者ですらクッキーとツナ缶のみで殺伐とした空気が院内に広がった。通信の回復に伴って当院の窮状が周囲に伝わることで初めて当院にも救援物資が届けるようになった。

#### ⑤通信手段

震災直後の停電により固定電話は遮断された。携帯電話は直後には使用できたが回線がパンクし中継局の停電などにより通話は困難となった。当院の防災無線は故障して使用できず、公的には周囲との連絡は一時的ではあるが完全に遮断された。それでも携帯メールでの家族との安否確認は最小限行えた。非常時電力を用いてパソコンから情報発信を当初は行うことができたがその後サーバーが落ちたため暫くは使用できなかった。ただしこの時の情報発信によってまず個人的な援助物資が届くようになり、その後当院の窮状が周知されて救援物資が送られて来るようになった。

#### 3 診療体制の状況

当院の分娩件数は年間358件(2010年)であるが近隣の低リスク症例は106件(29.6%)で約7割は切迫早産もしくは胎児疾患合併などの紹介症例である。震災当時は常勤医師3名、非常勤医師(週1回)1名であった。当日深夜まで常勤医は病院内に待機したがかりつけ患者や飛び込み患者を含めて一切来院しなかった(実は連絡手段も交通手段も無かったためだったのは後日判明した)ので、以後2名が院内に残り8時間毎に1名ずつ交代で帰宅することにした。日中は二手に分かれて産科担当と救急外来(外科グループ)担当で対応したがやはりほとんど来院患者は認められなかった。

#### 4 患者療養

非常用電力を平時の10%に制限したため、院内の暖房は新生児科を除いて停止した。震災当日は降雪もあり病室内は20℃を下回っていた。院内の

全ての毛布・布団を供出したが一部患者家族には行きわたらなかつた。また給食も患者家族にまで行きわたらず、救援物資が届くまでは非常に厳しい状況が数日続いた。その後は院内食堂で炊き出しが実施されるようになった。給湯は限定されていたため、シャワーの使用は冷水のみであったがそれでも退院の延長を希望する患者は少なくなかった。

### IV 後方病院としての活動

#### 1 近隣分娩施設との連携

震災後2日目(3月13日)朝、東北大学病院周産母子センターの医師と初めて連絡がつき、双方の被災状況と患者対応能力を確認できた。同日深夜に東北大学医学部産科婦人科学教室の八重樫伸生教授が直接来院され当院産科室月渟部長との話しあいにより翌日(3月14日)朝より産婦人科医師1名の派遣と、近隣施設の分娩を引き受け災害後方病院として機能させることが決定された。これより被災地の母体搬送を引き受けるほか近隣施設からも来院する妊婦が急増してゆくことになった。

#### ①産科外来

オーダリングシステムがダウンした施設からは診療記録すら持参出来ずに母子健康手帳だけで対応したケースも少なくなかった。通常の妊婦健診では妊娠26週以降は2週間毎であったが気になる自覚症状が無ければ適時診察間隔をあげ、37週以降は陣痛発来無ければ40週まで自宅待機とした。陣痛発来で来院した際に所見が乏しくても入院を希望する患者が多く、帰宅を促してもガソリンの給油が厳しいためか病院の駐車場で車中泊する患者もおり対応に苦慮した。

#### ②分娩・帝王切開

震災同月(平成23年3月)は分娩数が平時の1.5倍(45件)程度の増加であったが、他の外科系診療科と協議し待機できない帝王切開は優先的に行った。ただし消毒装置の稼働に制限があり分娩・手術器械の使用に不自由した。また医療サプライ網が寸断したためティンポ製品(ドレープ、ガーゼ、シリンジ、点滴ルートなど)・医薬品が

- ・初期は情報が発信も受信も期待できない。
- ・各施設は自活できる方法を模索する(個人的連携が迅速で有効)。
- ・最前線は目前の業務で手が一杯である。
- ・被災地からの距離で各施設の役割が決まる。
- ・各施設の戦力(設備、人員、モチベーション)を把握し強力なインシアチブを發揮出来る野戦司令部と、それを後方から支援する上位機関の能力(決断のスピード)が重要。
- ・平常時から能動的に活動できるための準備を(指示待ちすぎた)。
- ・応援に参加したくても自分の持ち場を穴埋めできず動けない。

図3 後方病院から見た広域大規模災害時の課題

- ・わかりやすい(行動しやすい)マニュアルを作成(または改訂)。
- ・災害時訓練の参加を義務化(業務の一つとして)。
- ・行政機関、関連業界と普段から「顔の見える関係」の構築。
- ・国内で相互支援できる遠隔地病院との連携を模索。
- ・妊産婦即応チーム(仮称)の創設。被災地での地域特性・現場ニーズの掘り起こし。
- ・被災地での妊産婦支援チームの創設。
- ・地域に根ざした妊産婦ケアサポート拠点づくり。
- ・いつでも、どこでも、だれでも支援が出来る人材の育成が急務

図4 今後大規模災害時に求められる後方支援病院の方向性(私案)

	被災地拠点病院	産科即応支援チーム
平常時	医療圏の分娩状況、地域の特性を把握	災害時対応マニュアル作成、安全講習会の実施
急性期	周辺分娩施設の患者受入れ、応援チームへの対応、メディアへのアピール	被災地のニーズを調査、拠点病院の支援、避難所巡回、妊産婦の防疫・授乳栄養管理
急性期以降	周辺施設復旧の支援	長期支援チームへ業務引き継ぎ、メンタルサポート・育児支援

\*拠点病院支援 産科救急、新生児蘇生、後方紹介、業務マネジメント

\*被災地巡回診療 妊産婦検診、防疫指導、業務マネジメント

図5 災害時の産科支援体制(案)

不足した。

通信手段が復旧してからは稼働可能な分娩施設へ東北大学病院からFAXで必要物品の情報交換が行われ、他施設からの分娩手術器材を借用、使用した器材を大学病院へ運び消毒を依頼した。

#### 2 被災地病院への応援

震災から程なく日本産科婦人科学会から拠点病院への人的支援が開始されたが気仙沼市立病院への支援は4月15日で終了した<sup>3)</sup>。当院は震災当初より広く宮城県沿岸部の産科の窮状を訴え、これに呼応するように国内外から支援の申出を得たため東北大学病院と連携して気仙沼市立病院への支

援を継続することができ、私自身も4月26~29日と短期間ではあったが出向した。高台にある病院のすぐ足元まで津波と火災が襲い大変危険ななか診療を行っていたようだったが、私が伺った頃は近隣のほぼは日常診療に復帰していた。ただし医師・スタッフ・患者のいずれもが元気ながらも疲労の色濃く、ただ話を傾聴するよりすべは無かった。

10月1日より2か月間、石巻赤十字病院に短期支援を行った。日本産科婦人科学会からの支援は継続していたが、これまでの常勤医師が交代する移行期間中の補強として出向する意味合いもあ

た。近隣一帯の「最後の砦」として平時より産科のみならず婦人科の救急疾患も一切拒まず対応しており、震災後は周囲の病院が機能しなくなったこともあって患者数が急増していたが、半年を経てピークは過ぎたといえども未だにその状況は続いており、震災直後の多忙さは想像を超えたものであったと思われる。それでも尚遅く日々を過ごす現地の人々には敬意を表したい。とくに患者さん達には逆に励まされてしまい恐縮した。そのような中、妊産婦さん達からの話を聞いてゆくうちにいくつかの被災地の産婦人科特有の問題点が浮かび上がった。例えば、①被災直後どこで妊婦健診が受けられるか情報が無かった、②重傷患者の対応で忙しいので医師や看護スタッフに相談しづらかった、③避難所で子どもが夜泣きして肩身の狭い思いをした、などである。未曾有の災害だから仕方ないと言ってしまえばそれまでだが、阪神淡路大震災後に問題となった妊産婦支援<sup>9)</sup>が15年以上たっても改善しておらず(当時も「未曾有の災害」とされていた)現場のニーズを掘り起こして柔軟に対応すべき課題は少なくなかったと思われる。災害拠点病院への支援で関わった方達との交流は自分にとって掛け替えのない貴重な財産であった。また、自らの経験と行った支援は僅かではあるがこの報告が今後災害時に妊産婦支援の一助となれば幸いである。

## V ま と め

平時より医師・看護スタッフ・事務スタッフのそれぞれが、災害時に何が出来るかを常に意識し

て準備している石巻赤十字病院にて災害時対応を学ぶことは多かった。日本中何処でも災害は発生する可能性があり、大多数の施設は拠点病院を支援する後方病院となりえると思われるので、今回経験したことで見えてきた課題が浮かび上がってきた(図3)。それに基づいて今後大規模災害時に求められる後方支援病院の方向性と妊産婦支援体制をあげてみた(図4, 5)。特に、①平時から災害発生時のシミュレーションをどれだけ本気で訓練するか、②救援物資が届くまでの数日間を施設独自の力でどこまで凌ぐか、③ネットワークの軽い妊産婦即応チームによる避難所支援、などが重要と思われる。また今回のように他県にまたがる広範囲の災害ではより遠隔地からの救援が欠かせない<sup>10)</sup>が、日頃から周辺地域の患者状況を把握している被災地の医療機関との連携が重要であると思われた。

## 文 献

- 1) 警察庁緊急災害警備本部, 東北地方太平洋沖地震の被害状況と警察措置(平成23年12月16日発表)
- 2) 澤倫太郎: I 東日本大震災から学ぶ災害時の母子の保健と福祉. 母子保健情報 2011; 64: 30-41
- 3) 兵庫県産科婦人科学会, 兵庫県医師会: 母よ, あなたは強かった! I 阪神・淡路大震災のストレスが妊産婦および胎児に及ぼした長期的影響に関する疫学的調査, 調査報告書, 1996: 3
- 4) 近藤 豊, 出口 宝, 富田秀司, 合志清隆, 久木田一郎: 大規模災害時の遠隔地支援の重要性—東北地方太平洋沖地震での被災地から最も離れた沖縄県からの医療支援の経験—. 日本集団災害医学雑誌 2011; 16: 253-258

## 被災地の周産期医療に何が起こったのか? 地域周産期医療支援を担当して

東北大学産婦人科  
菅原 準一

Key words  
disaster  
earthquake  
perinatal outcome

### はじめに

平成23年3月11日14:46に発生した東北地方太平洋沖地震、それに引き続いた大津波は、東北地方、特に太平洋沿岸部に甚大な被害をもたらしました。これらの地域は、平常時でさえ地域医療の崩壊が叫ばれている地方であることから、今回の震災が医療体制全体に及ぼした影響は計り知れません。今回は、震災後短期間における被災状況、被災地周産期母子センターにおける後方支援の現実、妊婦の移動状況などを解析したので、報告致します。

### 分娩取扱い施設の被災状況

宮城県医師会の調査によると、県内医療機関のうち、今回の震災により全壊ないしは一部損壊の被害を受けた医療機関は病院で26.3%、診療所で22.8%にも上りました。津波の浸水範囲は広大な地域におよび、分娩取扱い施設の被害状況は、石巻地域では、2診療所が全壊し廃院、2診療所が部分損壊し機能を失いましたが、基幹病院である石巻赤十字病院が浸水を免れたことは、その後の災害医療に非常に大きな意味を持つことになりました。仙台市周辺では、津波による全壊施設はありませんでしたが、1診療所が部分損壊し、4診療所はライフライン途絶により一時分娩取扱いを休止せざるを得ませんでした。また、仙台市内基幹病院においても老朽化による損壊や非常電源の不調などにより、一時分娩制限に追い込まれた病院が4施設に上りました。

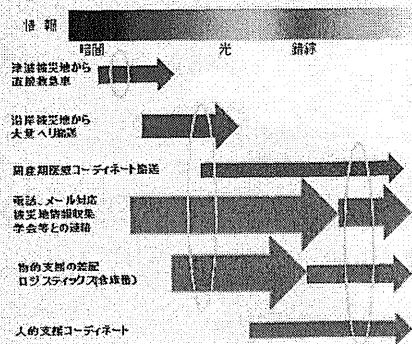
### 周産期母子センターの震災時業務

当センターの震災時業務を図1の如く時系列で示すと、震災当日は全くの通信途絶で、意外なほど静寂が流れました。情報網回復に伴い、津波被災地からの救急車や大量のヘリ搬送が始まり、産婦人科全科を上げ

て対応しましたが、それに加え中央からのメール・電話対応(被害状況報告、支援物資の問い合わせ等)に追われ、一歩も病棟から離れられなくなりました。その後、全国からの善意である支援物資が到着し、その受け取り、リスト作成、保管、沿岸部被災地への運搬に忙殺されました。これに対し、ロジスティックス担当者を決める等、全科を上げて対応しました。

周産期母子センターへの母体搬送に関しては、震災直後は意外なほど搬送件数は少なく、この要因として、津波被害があまりに甚大で救急車が現場にアクセスできなかったことや、阪神・淡路大震災等と比較し家屋倒壊による負傷者は少なかったことが考えられました。今回の震災では、生存していなければ、すなわち死亡もしくは行方不明を意味することが、厳しい現実として突きつけられました。当センターでは、情報網

図1 周産期母子センター業務の推移



Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University Hospital  
1-1 Seiryouchou, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan

表1 被災地域に運搬された主な物資リスト

紙おむつ	粉ミルク
新生児用	哺乳瓶
SS(超未熟児)	オヤシセット
S(極小未熟児)	アル綿
M	サフィード吸引10Fr
L	K2シロップ
LL	オムニカップ
小児用M	おしりふき
小児用L	トイレットペーパー
小児用BIG	ティッシュ
ティッシュ	生理用品
帝王切開セット	モナリー
帝王用ドレープ	クリーンコットン
滅菌ガウン	小さい毛布
分娩キット	メンパン(8×8cm)
滅菌ガーゼ	レスキューライト
マスク	OBリネンセット

が回復しつつあった震災後3日目から、気仙沼、石巻日赤の切迫早産、PIHの妊婦を大量ヘリ搬送し、受け入れました。この際、産科病棟がオーバーベッドとなることを予想し、婦人科病棟の一部を褥婦部屋とさせていただき、また分娩室は3日目、帝王切開室は5日目に退院として、なんとカベッドを回転させました。市内各施設もライフラインの厳しい中、フル稼働して津波被災地からの受け入れをさせていただきました。3月15日ごろからは、市内基幹病院の損壊状況が明るみとなり、分娩制限せざるを得ない市内施設からの搬送症例を受け入れました。渉外業務を通じては、メールの件数が膨大で、すべてに対応することは不可能であり、津波被災地のニーズが刻々と変化の中で、最前線のニーズと非被災地のオファーのミスマッチを何よりも恐れました。また、情報の行き来に時間差が生まれ、錯綜状態に陥ったこともしばしばでありました。

### 震災後分娩受け入れ状況の調査

宮城県内分娩取扱い施設の11病院、37診療所を対象とし、震災前の分娩予約施設と異なる施設で分娩を余儀なくされた症例の、震災後2カ月の動向を調査しました。315件が避難、搬送などにより分娩施設を変更したことが明らかとなりました。津波被災地では、石巻赤十字病院が90件以上の受け入れを行い、また、気仙沼市立病院も厳しい状況の中、最前線で大きな役割を果たしました。仙台市内では、東北大学病院、仙台赤十字病院、東北公済病院が20件以上の症例を受け入れていましたが、診療所においても、津波被災地からの患者のみならず、移動手段を失った妊婦も受け入れていただいた事実が明らかとなりました。

### 分娩予約キャンセル状況

宮城県内の12基幹病院を対象に震災後三カ月間の分娩予約キャンセル状況を調査しました。全体の分娩予約キャンセル数は、196件に上りました。うち70件は、里帰りをキャンセルした症例であり、東京都、神奈川県、千葉県からのキャンセル症例が多数を占めていました。また、避難症例では、東北地方近隣へ避難、留学生などが母国へ帰国する例が多数でした。本院から連絡がなく、確認もできず結果的にキャンセルとなった不明症例は20件に上りました。

### 妊婦罹患状況の調査

当周産期母子センターの震災後三カ月間の入院症例罹患状況を同期間の過去3年間と比較検討したところ、切迫早産症例は3月はほぼ同数であったが、4-5月は減少傾向にあり、妊娠高血圧症候群は、4-5月に増加傾向にありました。震災後は予想外に早産が少なく、妊娠高血圧症候群は一過性に増加した印象を持っています。これらについては、詳細を調査中です。宮城県内の人工妊娠中絶数については、3月は減少しましたが、その後は例年通りの推移を示しました。

### 人的、物的支援

震災後3日目ごろより、全国からの支援物資の申し出をいただきましたが、丁度搬送が激増した時期と一致したため、被災地のニーズを具体的に把握することは困難を極めました。行政や大学本部は全く小回りが利かないため、当科独自に必要な物資の差配を行わざるを得ませんでした。実際は、周産期母子センターが大倉庫と化し、人的支援時に物資を医局員の自家用車に山積みして配送し、市内の施設からは、直接受け取りに来ていただき対応しました。大量のミルクなどは県や市の災害対策本部に依頼して、大型トラックを何とか手配してもらい、各避難所へ配送しました。必要とされた物資の内容は表1に示しますが、特にミルクやおむつ、分娩セット、帝王切開セット(ドレープなど)はすべての施設で必要とされました。また、滅菌一洗濯が不能となり、リネン類も多く必要とされました。津波被災地への人的支援については、震災後4日目から石巻、気仙沼へ当科からの派遣を開始しました。また、日本産科婦人科学会からの善意の支援が、3月19日に到着した昭和大学の2名のDrを皮切りに、現在まで継続していただいていることは、現地にとってどれほどの支えとなっているか、計り知れません。

### 周産期母子センター業務の問題点、課題

1. 震災直後、情報網が寸断され周産期コーディネーターシステムがダウン。
2. 基幹病院自体が被災、本来のパフォーマンスを発揮できない時期がありました。
3. 妊婦の流れ(流入、流出)が全く予想できず、把握不能。カルテ、出生届、母子手帳流出。
4. 医師が、支援物資申し入れ窓口、到着物資の受け取り、運送業

務を行わざるを得ませんでした。5. 燃料不足が、これほどまでに深刻になることは予想できず、支援の足かせになりました。

#### 今後の周産期医療災害対策への提言

ハード面では、1. ライフライン途絶時の通信手段の確保。(衛星電話など)携帯メーリングリスト作成 2. 自家発電機器の充実(少なくとも3日間は維持) 3. 電気式オートクレープの確保。ディスプレイ(分娩、帯切)の備蓄 4. ガソリン、灯油、食糧の備蓄 5. 医療スタッフ移動手段(タクシー、レンタカーなど)、物資運送手段(トラック)の確保 6. 全妊婦登録(クラウド等)などの整備が急務です。ソフト面では、1. 通信途絶時の各病院の産科受け入れ対応方法 2. ライフライン途絶時の近隣病院とのオープンシステム 3. 県境を越えた緊急時搬送方法 4. 臨床、物的支援、人的支援それぞれ担当者、窓口、5. 県境を越えた地域ごとの相互支援体制の確立、6. 全国規模の産婦人科災害医療チームの検討、などを取り決めておくことが、肝要です。

#### まとめ

未曾有の大災害により、宮城県の周産期医療は大打撃を受け、いまだ復興の途上にあります。限界的な状況の中で、津波被災地の基幹病院が大きな役割を担い、最前線の周産期医療が何とか維持されました。一方、避難所や自宅居住者への母子医療支援に関しては、十分な体制を確立できず、今後の検討課題となりました。さらに、最前線への後方支援を担った当センターでは、通常の臨床業務に加え、大量の搬送対応、情報の整理・集約、人的・物的支援の差配に追われ、十分なパフォーマンスを発揮できたかは不明であり、今後に大きな課題を残しました。被災地の周産期予後、妊産婦の現状を把握し、長期にわたったサポート体制を確立することが我々の責務であり、現在更なる調査・研究・支援を行っています。最後に、震災後、様々な形でご支援いただいたすべての皆様方に心より深謝いたします。