

研究報告



Branch Atheromatous Disease 患者における離床時期が 神経症状増悪と機能的転帰に及ぼす影響：2群比較による検討 *

亀井雄貴^{1) 2)}・田中拓哉^{1) 2)}・中山雄稀^{1) 2)}・佐藤圭祐^{2) 3)}
浅野 翔¹⁾・河尻博幸¹⁾・尾川貴洋²⁾

【要旨】

【目的】早期離床が Branch atheromatous disease (以下, BAD) の神経症状増悪や機能的転帰に及ぼす影響を検討した。【方法】レンズ核線条体動脈と橋傍正中動脈領域の BAD 患者 56 人を早期離床群と非早期離床群の群に分類し、年齢、性別、身長、体重、在院日数、入院時 National Institutes of Health Stroke Scale (以下、NIHSS)，退院時 FIM，退院時 Functional Ambulation Categories，神経症状増悪の有無を対応のない t 検定，Mann-Whitney U 検定，Fisher の正確確率検定で比較した。【結果】早期離床群は非早期離床群と比較し年齢 ($p < 0.01$)、在院日数が有意に低く ($p < 0.05$)、退院時 FIM、退院時 Functional Ambulation Categories は有意に高かった ($p < 0.05$)。神経症増悪者は有意に少なかった ($p < 0.05$)。また、入院時 NIHSS に有意差は認めなかった。【結論】BAD 患者に対する早期離床は非早期離床と比較して、在院日数を短縮させ、歩行自立度や機能的自立度を改善させる可能性がある。また、神経症状増悪に対する早期離床の有害な影響は認められなかった。

キーワード：脳梗塞、早期離床、BAD

はじめに

近年、発症後早期からのリハビリテーションが実施されつつある。脳卒中治療ガイドライン 2021 (改訂 2023)¹⁾ では訓練量、頻度こそ議論の余地はあるが、脳卒中発症 24 時間以内の離床の安全性と効果は一定の見解が示されている。しかし、Branch atheromatous disease (以下、BAD) 患者における早期離床に関する検討をした報告は乏しく、早期離床の安全性に関するコンセンサスは得られていない。

BAD は Caplan²⁾ によって提唱された病理学的概念で、比較的大径の穿通枝動脈が母動脈から分岐

部近傍でアテローム性機序により閉塞し、穿通枝全域の梗塞を示す病態である。発症から数日間は運動麻痺の悪化を特徴とした神経症状増悪を呈するが多く、治療抵抗性であり、機能的転帰が不良な場合が多い³⁾。この神経症状増悪の要因の一つに姿勢変換による血行力学性の脳血流量低下が考えられている⁴⁾。脳梗塞急性期は脳循環自動調整能が障害され、頭位挙上した際に脳血流が減少するという報告⁵⁾ や、BAD は発症 48 時間以内に血行力学的な変動を与えることは控えた方が良いという報告⁶⁾ がされており、実際、当院でも必要以上に離床が遅れる場合がある。しかし、

* Effect of timing of mobilization on neurological symptoms and functional outcomes in patients with Branch Atheromatous Disease: A comparative study

1) 愛知医科大学病院 リハビリテーション部
(〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1番地1)
Yuki Kamei, PT, Takuya Tanaka, PT, Yuki Nakayama, PT, MS, Sho Asano, PT, Hiroyuki Kawajiri, PT, PhD: Department of Rehabilitation Aichi Medical University Hospital

2) 愛知医科大学医学部 リハビリテーション医学講座
Yuki Kamei, PT, Takuya Tanaka, PT, Yuki Nakayama, PT, MS, Keisuke Sato, PT, MS, Takahiro Ogawa, MD, PhD: Department of Rehabilitation Medicine, Aichi Medical University Graduate School of Medicine

3) 株式会社 LIM projects
Keisuke Sato, PT, MS: LIM projects inc.

E-mail: ogawa.takahiro.794@mail.aichi-med-u.ac.jp

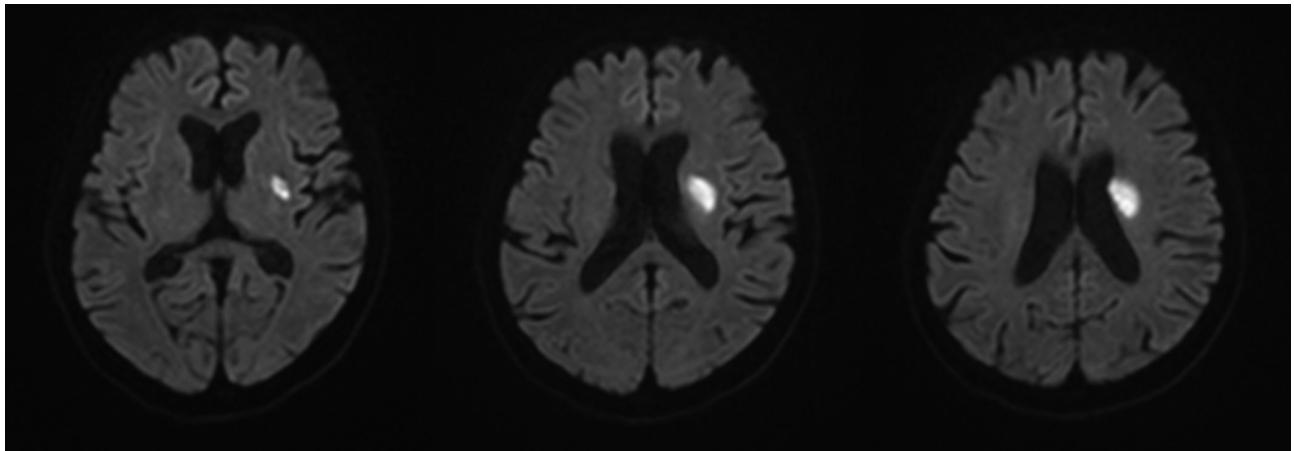


図 1. Branch atheromatous disease レンズ核線条体動脈領域 (MRI 拡散強調画像)

Anderson ら⁷⁾の脳梗塞患者を対象にした研究では頭位挙上した際に脳血流は減少するが、発症直後から頭位挙上を 24 時間維持しても機能的転帰は変わらないことを報告している。また、掛谷ら⁴⁾の BAD に対する早期離床の研究では発症 24 時間以内に離床した群と 25 時間以降に離床した群で重症度に偏りがあり、急性期治療や発症から入院までの期間が述べられていないが、発症 24 時間以内の離床は神経症状増悪に関与する可能性が低く、早期より積極的リハビリテーション治療を行うことが重要と結論付けている。このように報告によって見解が異なっていることや、BAD の早期離床に関する報告が多くないため、離床時期の判断に苦慮し、必要以上に離床開始までに時間を要することがある。

BAD の早期離床が神経症状増悪や機能的転帰にどのような影響を及ぼすかを明らかにすることは、BAD の機能的転帰を改善させるための適切な離床時期の判断の一助となり、臨床的意義が高い。そこで本研究では、BAD における早期離床が神経症状の増悪や機能的転帰に与える影響を検討することを目的とした。

対象および方法

研究デザインは単一施設での後ろ向きコホート研究である。調査項目の情報収集は診療録から後方視的に行った。

1. 対象

対象は 2022 年 4 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日までの期間に脳梗塞で当院に入院した患者のうち BAD と診断された患者とした。BAD の定義は Caplan²⁾ の定義に基づき、レンズ核線条体動脈 (Lens nucleus striate artery; 以下、LSA) 領域の場合は頭尾側方向に 15 mm 以上の梗塞巣を有する

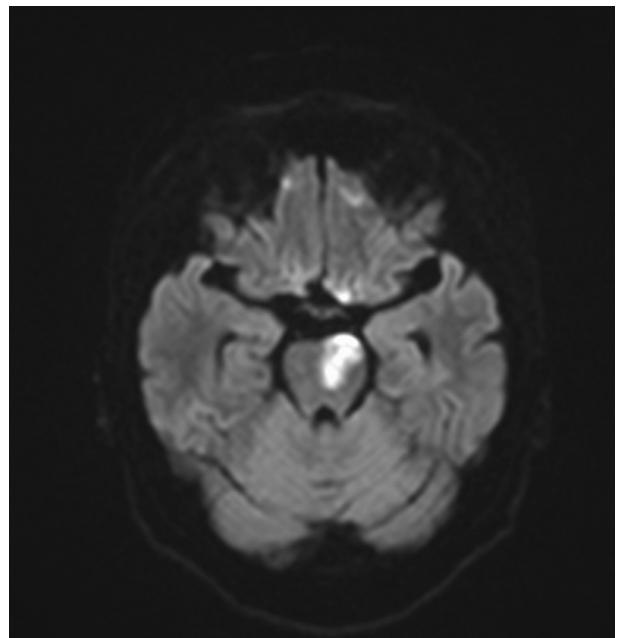


図 2. Branch atheromatous disease 橋傍正中動脈領域 (MRI 拡散強調画像)

者、橋傍正中動脈 (Pontine Paramedian Artery; 以下、PPA) 領域は橋底部に達する楔形の梗塞巣で梗塞部位より近位の主幹動脈に 50% 以上の狭窄が無く、心房細動の合併の無い者とした。BAD の診断には Magnetic resonance imaging 拡散強調画像が使用された。

除外基準は在院日数や機能的転帰への影響を考慮し、要介護認定を受けている者、発症前より日常生活に介助を要していた者、薬物療法の違いが機能的転帰に影響する可能性があるため⁸⁾、Dual Anti-platelet Therapy 以外の Tissue plasminogen activator 療法や Single Anti-Platelet Therapy の治療を受けた者とした。

2. 調査項目

調査項目は年齢、性別、身長、体重、入院時の神経学的重症度に入院時 National Institutes of Health Stroke Scale (以下、NIHSS)，病巣、神経症状増悪の有無、在院日数、退院時の機能的自立度評価に退院時 FIM、退院時の歩行自立度評価に Functional Ambulation Categories (以下、FAC)、入院から初回離床までの期間とした。NIHSS は脳卒中患者の神経学的障害の重症度を評価する尺度であり、各項目が 0 から 4 点で採点され、総合スコアは 0 から 42 点の範囲である。FIM は患者の機能的自立度を評価する尺度であり、運動項目と認知項目の 2 つのカテゴリーに分かれる。各項目は 1 点（完全介助）から 7 点（完全自立）で採点され、総合スコアは 18 点から 126 点の範囲となる。FIM スコアは、リハビリテーションの効果や機能回復の程度を測定する指標として使用されている。FAC は、脳卒中やその他の神経疾患の歩行機能を評価する尺度であり、患者の歩行能力を 0 から 5 までの 6 段階で分類する。0 は歩行不能、5 は独歩可能（介助なし）を示す。先行研究⁴⁾⁹⁾ に従い、離床の定義は立位の実施とし、神経症状増悪の定義は脳梗塞急性期治療開始後に NIHSS 1 点以上の増加を呈した場合とした。

当院では BAD 患者に対する離床プロトコルはな

く、離床の時期は医師の判断に委ねられていた。

3. 統計学的解析

各変数に対して Kolmogorov-Smirnov 検定で正規性の確認を行った。竹内ら⁶⁾ の研究では神経症状増悪までの日数は全例入院後 1 日以内であり、國枝ら¹⁰⁾ は主幹動脈の高度狭窄がないアテローム血栓性脳梗塞の入院翌日の早期離床が安全だったと述べている。従って、本研究では対象者を入院翌日までに離床した者を早期離床群とそれ以後に離床した者を非早期離床群の 2 群に分け、解析を行った。性別、神経症状増悪の有無、病巣を Fisher の正確確率検定で比較し、年齢、身長、体重を対応のない t 検定、在院日数、入院時 NIHSS、退院時 FIM、退院時 FAC を Mann-Whitney U 検定で解析を行った。統計ソフトは R コマンダー (R Commander Version 4.2.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用し、有意水準は 5% とした。

4. 倫理的配慮

本研究は臨床上で得たデータを研究で使用することを当院のホームページに掲載し、オプトアウトの手続きを行った。また、愛知医科大学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：2024-056）。

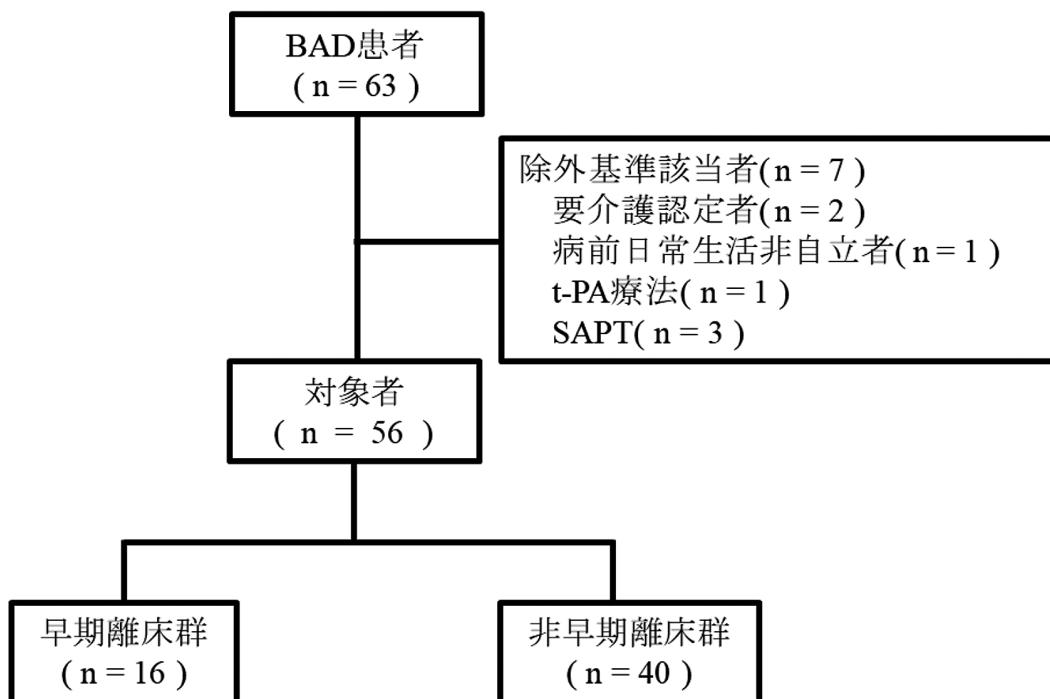


図 3. 対象の内訳

BAD : Branch atheromatous disease, t-PA 療法 : Tissue plasminogen activator 療法, SAPT : Single Anti-Platelet Therapy

表 1. 早期離床群と非早期離床群の 2 群比較

Factor	全例 (n = 56)	早期離床群 (n = 16)	非早期離床群 (n = 40)	p-value
年齢	71.5 ± 10.3	65.3 ± 12.7	74.0 ± 8.1	0.003
性別 男性 n (%)	34 (69.7)	10 (62.5)	24 (60.0)	1.000
女性 n (%)	22 (39.3)	6 (37.5)	16 (40.0)	
身長	161.2 ± 9.0	162.5 ± 9.5	160.5 ± 8.8	0.400
体重	61.32 ± 10.7	61.4 ± 10.1	61.0 ± 11.45	0.915
入院時 NIHSS	3.0 (1.0–4.0)	2.5 (1.8–3.3)	3.0 (1.0–5.0)	0.343
病巣 LSA (%)	41 (73.2)	13 (81.2)	28 (70.0)	0.513
PPA (%)	15 (26.8)	3 (18.8)	12 (30.0)	
神経症状 非増悪 n (%)	42.0 (75.0)	15 (93.8)	27 (67.5)	0.047
増悪 n (%)	14 (25.0)	1 (6.2)	13 (32.5)	
在院日数	15.5 (10.0–21.25)	9.0 (8.0–12.5)	16.5 (11.8–24.0)	0.001
退院時 FIM (運動)	80.0 (64.8–88.3)	86.0 (76.3–90.3)	75.0 (61.5–86.0)	0.012
退院時 FIM (認知)	34.0 (32.0–35.0)	35.0 (34.0–35.0)	34.0 (32.0–35.0)	0.044
退院時 FIM (合計)	114 (96.3–123.0)	120.5 (112.3–125.0)	107.5 (91.0–120.3)	0.013
退院時 FAC	4.0 (3.0–5.0)	5.0 (5.0–5.0)	4.0 (3.0–5.0)	0.016

t 検定 平均値±標準偏差 (年齢、身長、体重)

Mann-Whitney U 検定 中央値 (第 1 四分位 – 第 3 四分位)

(在院日数、入院時 NIHSS、退院時 FIM、退院時 FAC)

Fisher の正確確率検定 n (%) (性別、神経症状)

早期離床群：入院翌日までに離床した者

非早期離床群：入院翌日以降に離床した者

NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

FAC : Functional Ambulation Categories

LSA : Lens nucleus striate artery

PPA : Pontine Paramedian Artery

結果

本研究の対象の内訳を図 1 に示す。研究期間中の BAD 患者は 63 名で、除外基準である要介護認定者 2 名、病前日常生活非自立者 1 名、Tissue plasminogen activator 療法を受けた者 1 名、Single Anti-Platelet Therapy を受けた者 3 名の合計 7 名を除いた 56 名が対象者となった (図 3)。

早期離床群と非早期離床群の群間比較の結果を表 1 に示す。早期離床群は非早期離床群と比較して、年齢が有意に低かった ($p = 0.003$)。性別、身長、体重、入院時 NIHSS に有意差は認められなかった。在院日数は早期離床群で有意に短く ($p = 0.001$)、退院時 FAC ($p = 0.016$) や退院時 FIM は有意に高かった ($p = 0.013$)。

本研究のBAD患者の神経症状非増悪者は42名、神経症状増悪者は14名であり、神経症状増悪の発生率は25.0%であった。早期離床群では神経症状非増悪が15名(93.8%)、増悪が1名(6.2%)で、

非早期離床群では神経症状非増悪が27名(67.5%)、神経症状増悪が13名(32.5%)で早期離床群の神経症状増悪率は有意に低かった ($p = 0.047$)。

考察

今回、BAD 患者に対する早期離床が神経症状増悪や機能的転帰に及ぼす影響について後方視的に検討した。本研究では、以下の 2 点が明らかとなった。第 1 に、BAD 患者の早期離床群は在院日数が有意に短く、退院時や歩行自立度が有意に高かった。第 2 に、神経症状増悪率は非早期離床群と比較して早期離床群で有意に低かった。

BAD 患者の神経症状増悪率は 25% であり、早期離床群では 6.2%、非早期離床群では 32.5% であった。また、病巣に関しては、早期離床群では LSA が 81.2%、PPA が 18.8%、非早期離床群では LSA が 70.0%、PPA が 30.0% であり、両群間に有意な差は

認められなかつた。したがつて、病巣の違いが結果に大きく影響を及ぼした可能性は低いと考えられる。

早期離床群は在院日数が有意に短く、退院時の歩行自立度と退院時の日常生活自立度が良好であつた。脳卒中の急性期リハビリテーション治療は早期から積極的に実施することが強く勧められており¹⁾、Kinoshita ら¹¹⁾の報告では脳卒中発症後24時間以内の離床は機能的転帰の改善に有効であると報告しており、BADにおいても早期離床による機能的転帰の改善により、退院時FIMや退院時歩行自立度が高く、在院日数が短縮したと考えられた。

早期離床群で神経症状増悪率が低かつたのは早期離床が神経症状増悪に影響していない可能性が考えられる。Anderson ら⁷⁾は脳梗塞発症24時間の継続的な頭位挙上が有害事象に影響しないと報告している。本研究のBADにおいても同様に頭位挙上が有害事象に影響を与えていない可能性が考えられた。これまでに田坂ら¹²⁾の離床基準では入院後2日はベッド上での可動域訓練を実施し、3日目から神経症状増悪がなければ離床するというプログラムが述べられており、竹内ら⁶⁾は発症から48時間以内は運動麻痺が軽度であつても、血行力学的な変動を与えることは控えたほうが良い可能性があると述べている。しかし、いずれの研究も離床時期と神経症状増悪に関する検討は行われていない。

離床時期と神経症状増悪率の検討では、早期離床群の神経症状増悪率は6.2%、入院後2日以降の離床の場合は32.5%であり、早期離床群の方が神経症状増悪率は低かつた。星野ら¹³⁾の報告ではレンズ核線条体動脈域で30.1%、橋傍正中動脈域で43.6%、梅村ら¹⁴⁾の報告では29.1%が神経症状増悪を認めており、これらの報告と比較すると本研究の早期離床群の神経症状増悪率は6.2%と低く、入院翌日までの離床は神経症状増悪に関与していない可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、研究デザインにより早期離床と機能的転帰の関連性を述べられないことである。また、早期離床群は年齢が有意に低く、年齢が機能的転帰に影響を及ぼした可能性が否定できないことである。小松ら¹⁵⁾の穿通枝梗塞の神経症状増悪予測因子の研究では増悪予測因子として高齢と脂質異常症が挙げられている。当院は統一された離床プロトコルがなく、離床開始は医師の判断に委ねられていたが、早期離床の可否の判断に年齢が影響していた可能

性があつた。今後は年齢や神経学的重症度などの交絡因子を調整した検討が望まれる。また、非早期離床群は神経症状が増悪したため離床が遅れた患者が含まれている可能性があつた。BADの離床を必要以上に遅らせないために、今後は離床プロトコルを統一して検討を行う必要があると考えられた。

結論

BAD患者への早期離床は神経症状増悪に悪影響を及ぼさない可能性があり、早期離床は非早期離床と比較して在院日数を短縮させ、歩行自立度、機能的自立度を改善させるかもしれない。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、本研究に参加して頂きました患者の皆様、愛知医科大学病院職員の皆様のご協力に熱く御礼申し上げます。

【文 献】

- 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドラン2021(改訂2023). 協和企画. 東京. 2023; 255-299.
- Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and, underused concept. Neurology. 1989; 39: 1246-1250.
- Deguchi I, Takahashi S, et al.: Pathophysiology and optimal treatment of intracranial branch atheromatous disease. J Atheroscler Thromb. 2023; 30: 701-709.
- 掛谷佳昭, 山本洋司・他: レンズ核線条体動脈領域のBranch atheromatous disease患者における早期離床の有効性と安全性. 総合理学療法学. 2021; 1: 9-16.
- Olavarria VV, Arima H, et al.: Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc Dis 2014; 37 (6) : 401-408.
- 竹内玄徳, 三瓶健司・他: 穿通枝梗塞における進行性脳梗塞の特徴と離床開始時期について. 東北理学療法学. 2014; 26: 111-117.
- Anderson CS, Arima H, et al.: Cluster-randomized, crossover trial of head positioning in acute stroke. N Engl J Med. 2017; 376: 2437-2447.
- Adam HP Jr, Bendixen BH, et al.: Classification of subtype of acute ischemic stroke. definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. trial of

- org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke.* 1993; 24 (1) : 35–41.
- 9) Oji S, Tomohisa D, et al.: Mean platelet volume is associated with early neurological deterioration in patients with branch atheromatous disease: involvement of platelet activation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27 (6) : 1624–1631.
- 10) 國枝洋太, 三木啓嗣・他: 急性期脳梗塞患者における離床方法の変更が初回離床の中止に及ぼす影響. *理学療法科学.* 2016; 31 (1) : 157–161.
- 11) Kinoshita T, Nisimura Y, et al.: Effects of physiatrist and registered therapist operating acute rehabilitation (PROr) in patients with stroke. *PLoS One.* 2017; 12 (10) .
- 12) 田坂厚志, 小野武也・他 : Branch Atheromatous Diseaseの急性期におけるリハビリテーション開始基準の使用について. *ヘルスプロモーションと理学療法研究.* 2013; 3 (2) : 83–86.
- 13) 星野晴彦, 高木誠・他 : Branch atheromatous diseaseにおける進行性脳梗塞の頻度と急性期転帰. *脳卒中.* 2011; 33 (1) : 37–44.
- 14) 梅村敏隆, 松井克至・他 : Branch atheromatous disease (BAD) の進行と予後に関連する因子の臨床的検討. *脳卒中.* 2008; 30 (3) : 462–470.
- 15) 小松由華, 古谷祥吾・他 : 急性期の穿通枝梗塞における症状の進行要因と進行後の早期回復要因の検討. *脳卒中.* 2024; 47 (2) : 99–106.