

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2006 ～ 2008  
 課題番号：18500419  
 研究課題名（和文） 脳血管障害患者におけるインスリン抵抗性の発現機序に関する検討  
 研究課題名（英文） Relationship between visceral fat, adipocytokines and insulin resistance in stroke patients, and effect of walking on improvement of insulin resistance, visceral fat and adipocytokines  
 研究代表者  
 間嶋 満(MAJIMA MITSURU)  
 埼玉医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：70165702

## 研究成果の概要：

脳卒中患者のインスリン抵抗性の有無に関与する因子を検討し、インスリン抵抗性を有する患者では、内蔵脂肪面積が有意に増加している事が明らかにされたが、内蔵脂肪から分泌されるアディポサイトカインには有意差が認められなかった。また、日常生活で意識的に歩行を行うことを3ヶ月間続けることによって、脳卒中患者ではインスリン抵抗性と内蔵脂肪面積に有意の減少が認められた。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,300,000	0	1,300,000
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,300,000	600,000	3,900,000

研究分野：リハビリテーション医学

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：

脳卒中、インスリン抵抗性、内蔵脂肪

アディポサイトカイン、歩行

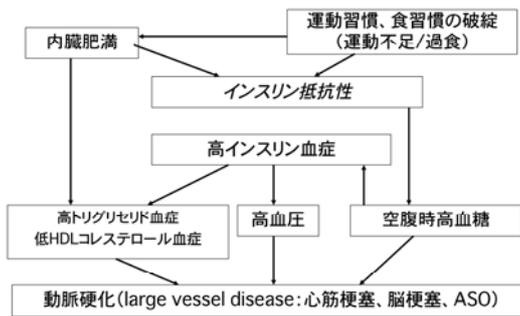
## 1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームは主幹動脈の動脈硬化を促進し、その結果として心筋梗塞、脳梗塞を引き起こす。メタボリックシンドロームと動脈硬化との関連は、これまで心筋梗塞を中心としてなされてきたが、メタボリックシンドロームが脳梗塞の重要な危険因子でもあるとの報告がなされている1)。我々は脳卒中患者の中に、従来動脈硬化との関連が高いと言われてきた高コレステロール血症

よりもむしろ高トリグリセリド(TG)血症の方が多く見られることに対する検討を加えていく過程で、脳卒中患者の高TG血症の原因としてインスリン抵抗性を挙げ、高TG血症を有する脳卒中患者では高率にインスリン抵抗性が認められることを報告した2)。

ところで、インスリン抵抗性はメタボリックシンドロームの病態の中核をなすもので(図1)、それが生じる背景には肥満と

図1メタボリック シンドローム:脳梗塞患者における再発・心筋梗塞発症のメカニズム



身体活動量の低下が存在する。肥満に関しては、腹部内臓周囲に脂肪が蓄積する内臓肥満がインスリン抵抗性発現に関連していることが明らかにされており、さらにこの内臓脂肪が分泌する生理活性物質の中でもアディポネクチンと tissue necrotizing factor- (TNF-) が、インスリン抵抗性の発現に関連して重要視されている。インスリン抵抗性と身体活動量との関係に関しては、筆者らが脳卒中患者を対象とし、インスリン抵抗性と歩行能力との関係を検討し、実用的屋内歩行能力を獲得していない群ではそれが獲得されている群に比較してインスリン抵抗性の発現が有意に高いことを報告し<sup>3)</sup> 脳卒中患者においても、身体活動量を反映する実用的歩行能力がインスリン抵抗性の発現に関連することを示した。

このことは、インスリン抵抗性を有する脳卒中患者では動脈硬化の進展が続き、その結果として脳梗塞の再発や心筋梗塞の発症が生じ、障害が更に増大することを示唆している。それ故、インスリン抵抗性の改善には食事指導とともに運動指導が重要となる。このことが、リハビリテーション医学がインスリン抵抗性の改善を介して、脳卒中患者における脳梗塞の再発予防や心筋梗塞の発症予防に関与すべき根拠となる。

しかし、脳卒中患者を対象として、インスリン抵抗性と内臓脂肪、アディポサイトカイ

ンとの関連や、インスリン抵抗性の改善に対する運動の効果を検討した報告は少ない。

## 2. 研究の目的

(1) 脳卒中患者のインスリン抵抗性の有無と内臓肥満、アディポサイトカインと関連を検討すること

(2) 脳卒中患者を対象として日常生活の中で意識的に歩行を行い、脳卒中患者のインスリン抵抗性の改善に対する歩行の効果を検討すること

## 3. 研究の方法

(1) インスリン抵抗性の有無と内臓肥満、アディポサイトカインと関連

対象は血清 TG 値 150mg/dl、HDL コレステロール < 40mg/dl、空腹時血糖 150mg/dl、body mass index(BMI) 25 のいずれか1つを有し、かつ糖尿病の既往歴を有しない脳卒中患者 44 例である。対象例の特徴は表 1、2 に示した。

表1 対象例の内容(1)

例数:44例(男性36例、女性8例)  
年齢(平均):58.9歳  
診断名:脳梗塞23例、脳出血20例  
TIA1例

表2 対象例の内容(2)

血清TG(mg/dl)*	152
血清コレステロール*(mg/dl)	186
HDLコレステロール*(mg/dl)	38
空腹時血糖(mg/dl)*	92
body mass index(BMI)	25.2

初回インスリン抵抗性評価時に測定  
\*早朝空腹時での値

インスリン抵抗性の評価には、HOMA-R と 75 グラム経口糖負荷試験での糖負荷後2時間の血中インスリン濃度(IRI-120)を採用し、HOMA-R が 1.73 以上または IRI-120 が 64 μU/ml 以上であった場合をインスリン抵抗性有りと判定した。

内臓脂肪の測定については、腹部CTで臍レ

ベルでの内臓脂肪面積を測定し、100cm<sup>2</sup>以上を内臓肥満有りと判定した。先に述べたように、この内臓脂肪が分泌する生理物質の中で、インスリン抵抗性に影響を及ぼす因子として重要視されているものに、アディポネクチンとTNF- $\alpha$  がある。これらとインスリン抵抗性の有無との関連を明らかにするために、インスリン抵抗性の評価と同時にこれらの測定も行った。

#### (2) インスリン抵抗性改善に対する歩行の効果

対象はインスリン抵抗性を有する脳卒中患者 17 例である。その内容は男性 13 例、女性 4 例であり、発症時の年齢の平均は 58.5 歳であった。診断名は脳梗塞 8 例、脳出血 8 例、一過性脳虚血発作 1 例であった。発症後平均 0.9 ヶ月で第 1 回目のインスリン抵抗性の測定を行ったが、その時点での対象例の歩行能力としては、屋外歩行が実用的に可能であったものが 4 例、屋内歩行が自立していたものが 6 例、監視下で屋内歩行が可能となっていたものが 7 例であった。

本研究のプロトコールであるが、発症後平均 0.9 ヶ月で第 1 回目のインスリン抵抗性を評価し、その 3 ヶ月後 (2 回目、発症後平均 4.3 ヶ月) にインスリン抵抗性を再評価した。また、インスリン抵抗性の再評価時の歩行量をスズケン製ライフコーダで測定した。インスリン抵抗性の指標としては IRI-120 を採用した。また、3 ヶ月間の意識的な歩行が内臓脂肪とアディポネクチン、TNF- $\alpha$  に対する影響を検討する目的で、これらをインスリン抵抗性の評価時にあわせて測定し、その間の変化の統計学的解析には paired t test を用い、有意水準は危険率 5% 以下とした。

#### 4. 研究成果

##### (1) インスリン抵抗性の有無と内臓脂肪、

##### アディポサイトカインとの関連

対象例中 30 例 (68.2%) にインスリン抵抗性が認められた。インスリン抵抗性の有無と内臓脂肪、アディポサイトカインとの関係を見ると、インスリン抵抗性有無によって有意差が認められたのは内臓脂肪のみであり、インスリン抵抗性の有無によるアディポサイトカインの差は認められなかった (表 3)。

表3インスリン抵抗性有無と内臓脂肪、アディポサイトカイン

	インスリン抵抗性有 り	インスリン抵抗性無 し
内臓脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	97.4	66.3 <sup>1)</sup>
アディポネクチン ( $\mu$ g/ml)	5.5	5.1 <sup>2)</sup>
TNF $\alpha$ ( $\mu$ g/ml)	1.7	1.7 <sup>3)</sup>

1)p=.0220 2)p=.6678 3)p=.9554

##### (2) インスリン抵抗性の改善に対する歩行の効果

##### 3 ヶ月間の歩行による IRI-120、内臓脂肪面積、アディポサイトカインの変化

3 ヶ月間行った日常生活での意識的な歩行による IRI-120、内臓脂肪面積、アディポサイトカインの変化を表 4 に示した。

IRI-120、内臓脂肪面積、TNF- $\alpha$  には 3 ヶ月間での意識的な歩行によって有意な改善がみられ、アディポネクチンにも改善傾向が認められた。

表43ヵ月間の歩行前後のインスリン抵抗性、内臓脂肪、アディポサイトカインの変化

	歩行開始前	3ヵ月後
IRI120( $\mu$ U/ml )	122.1	85.4 <sup>1)</sup>
内臓脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	113.2	89.6 <sup>2)</sup>
アディポネクチン ( $\mu$ g/ml)	6.8	8.6 <sup>3)</sup>
TNF $\alpha$ ( $\mu$ g/ml)	1.6	1.2 <sup>4)</sup>

1)p=.0018 2)p=.0016 3)p=.0680 4)p=.0493

##### 歩行開始後 3 ヶ月目での 1 日あたりの歩数とインスリン抵抗性との関連

歩行開始後 3 ヶ月目での IRI-120 測定時に 1 日あたりの歩数の計測が可能であった 11 例において、IRI-120 と歩数との関連を検討した結果では、相関係数は 0.713 であった (図 2)。また、IRI-120 の正常値の上限である 64  $\mu$  U/ml に相当する 1 日あたりの歩数は約 9000 歩であった。

##### (3) 研究成果のまとめ

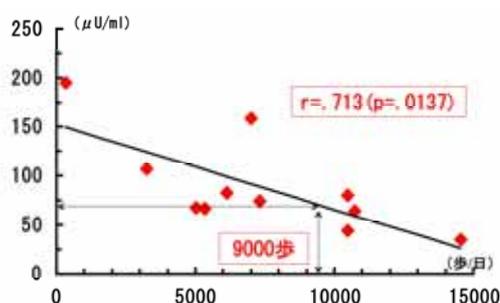
血清 TG 値 150mg/dl、HDL コレステロール < 40mg/dl、空腹時血糖 150mg/dl、body mass index(BMI) 25 のいずれか 1 つを有し、かつ糖尿病の既往歴を有しない脳卒中患者では、高率にインスリン抵抗性が認められた。

脳卒中患者のインスリン抵抗性の発現には、内臓脂肪の蓄積が関与していることが示唆された。

インスリン抵抗性を有する患者では、日常生活での意識的な歩行によって、インスリン抵抗性が改善すること、そしてその改善には内臓脂肪の減少とアディポサイトカインの変化が関与していることが示された。

脳卒中患者のインスリン抵抗性を改善するための歩行としては、約 9000 歩/日为目标とすることが妥当と思われた。

図2インスリン抵抗性と3ヵ月目の歩行量との関係



#### 引用文献

- 1) Borden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, Grahame-Clarke C et al: Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke Risk Northern Manhattan Study. Stroke 2008;39:30-35
- 2) Hishinuma A, Majima M, Kurabayashi H: Insulin Resistance in Patients with Stroke is Related to Visceral Fat Obesity and Adipocytokines. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2008;17:175-180
- 3) 間嶋満: 運動障害患者におけるインスリン抵抗性 高トリグリセリド血症を有する症例における合併頻度とリハビリテーション医学における位置づけー. 総合リハ 26:1189-1192, 1998

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

間嶋満: 軽症脳卒中患者におけるインスリン抵抗性の改善に対する歩行の効果. リハ医学 46 2009;4:246-250 (査読なし)

Hishinuma A, Majima M, Kurabayashi H: Insulin Resistance in Patients with Stroke is Related to Visceral Fat Obesity and Adipocytokines. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2008;17:175-180 (査読有り)

間嶋満: 脳卒中患者とインスリン抵抗性.

臨床スポーツ医学 2006;10:1191-1195 (査読なし)

[学会発表](計6件)

Majima M: INSULIN RESISTANCE IN JAPANESE PATIENTS WITH STROKE, 2nd International Conference on Hypertension, Lipids, Diabetes and Stroke Prevention, March, 2008, Prague

間嶋満: 軽症脳卒中患者におけるインスリン抵抗性の改善に対する歩行の効果, 第45回日本リハビリテーション医学会, 2008年6月6日, 横浜

間嶋満: 脳卒中患者のインスリン抵抗性に対する歩行の効果, 第45回日本リハビリテーション医学会, 2008年6月6日, 横浜

間嶋満: メタボリックシンドロームとリハビリテーション, 第33回日本脳卒中学会総会, 2008年3月20日, 京都

間嶋満, 菱沼亜紀子: 脳卒中患者のインスリン抵抗性, 第33回日本脳卒中学会総会, 2008年3月20日, 京都

菱沼亜紀子, 間嶋満, 倉林均, 牧田茂: 脳卒中患者におけるインスリン抵抗性とアイボサイトカインとの関連について, 第43回日本リハビリテーション医学会, 2006年6月3日, 東京

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

間嶋満

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号: 70165702

(2) 研究分担者

内田龍制 (2006-2007)

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号: 30286014

(3) 連携研究者

なし