

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011 ～ 2012

課題番号：23650322

研究課題名（和文）

軽症脳梗塞へのライフスタイル介入は脳血流量を改善するのか

研究課題名（英文）

Can lifestyle intervention improve cerebral blood flow in patients with mild stroke?

研究代表者

山田 純生 (YAMADA SUMIO)

名古屋大学・医学系研究科（保健）・教授

研究者番号：80359752

研究成果の概要（和文）：本研究では、ラクナ梗塞（LS）とアテローム性脳梗塞（AS）による軽症脳梗塞患者を対象とし、脳血流量（CBF）と末梢の血管内皮機能（%FMTD）との関連（研究1）、ならびに6か月間の運動・減塩などのライフスタイル介入によるCBF改善効果を検討した（研究2）。

【研究1】CBFと%FMTDには関連が認められなかった。CBFはLSがASより高い傾向を認めたが、%FMTDはASが高く、%FMTDに影響するスタチン服薬が影響したものと思われた。副次的指標では、認知機能、高強度活動時間、血清アルブミンがCBFと関連し、今後の詳細な検討課題となった。

【研究2】%FMTDは介入群では改善したが有意ではなく、対照群でも同様であった。CBFは介入による改善は認められなかったが、CBF非介入群では低下する傾向を認め、ライフスタイル介入によるCBF低下予防効果が示唆された。【まとめ】軽症脳梗塞のCBFと%FMTDはスタチンなど薬物による影響を排除した状態で関連性を再度検討すべきと思われた。またCBFに対するライフスタイル介入の目的は改善より低下予防であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：In this pilot study, we investigated 1) the relationship between cerebral blood flow(CBF) measured by Magnetic Resonance Imaging(ASL method) and peripheral endothelial function measured by flow-mediated total dilation (%FMTD), and 2) the effect of lifestyle intervention on CBF in mild ischemic stroke patients. [Results] CBF in lacunar stroke(LS) showed a tendency toward greater than that of atherosclerotic stroke(AS). We found, however, no relationship between CBF and %FMTD in entire or each group, suggesting statin use in AS may be confounder to this relationship. Cognitive function, high intensity physical activity and serum albumin level in secondary outcomes were significantly correlated with CBF, suggesting a need to clear cause-effect relationship between those correlants and CBF. In non randomized intervention study, after 6-months lifestyle intervention, %FMTD increased but not significant only in the intervention group. We found no change of CBF in intervention, while a tendency to decrease in control, suggesting a possibility that the lifestyle intervention in terms of CBF in mild stroke may be a countermeasure to "decrease" in CBF.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：総合領域

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：理学療法学、軽症脳梗塞

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

### 1. 研究開始当初の背景

本邦の脳梗塞発症者数は増加傾向にあり、中でもアテローム性脳梗塞やラクナ梗塞など動脈硬化を背景とする非心原性脳梗塞は全体の 73%を占める。この非心原性脳梗塞患者は、急性期病院転帰時の歩行が自立している軽症脳梗塞 (MS) 患者が約 60%である一方で、再発率も発症後 2 年で 20%、5 年で 35%と高いことを特徴としている。これまで我々も日常的な身体活動や減塩などのライフスタイルが脳卒中再発の予測因子となること、ならびに MS 患者の約 40%は MMSE が 27 点未満の軽度の認知機能障害を有することを報告している。

脳血管障害に伴う認知機能低下は血管性認知症 (Vascular dementia; VaD) として提唱され、大血管の閉塞により大小の脳梗塞が多発する 1) 多発梗塞性認知症、視床や海馬など記憶に重要な部位の障害による 2) Strategic infarct dementia、小動脈の病変や低灌流により引き起こされる 3) 皮質下血管性認知症 (Subcortical ischaemic vascular dementia; SIVD)、4) 低灌流性認知症、5) その他の機序によるものの 5 つに分類される。その中でも 1) ~3) が基本型だが、特に 3) の SIVD は本邦では VaD の半数を占める。SIVD は、ラクナ梗塞が多発する多発性ラクナ梗塞型と広汎白質病変を特徴とする Binswanger 型脳梗塞に大別される。ラクナ梗塞も白質病変も認知機能低下の独立した危険因子であるが、特に小血管の脳梗塞後は白質病変量の増大が大きいとされている。また、小血管病変とは異なるが大血管のアテローム性動脈硬化もまた、白質病変量の発生に関連すると報告されている。そのため、SIVD はラクナ梗塞患者、アテローム性脳梗塞患者に混在していると考えられる。VaD はアルツハイマー型認知症と比較した際、脳の血管反応性が低下していると報告されており、VaD においては脳血管機能障害により脳血管反応性が低下し、その結果脳血流量が低下している可能性が考えられる。したがって、脳梗塞後の認知機能低下を予防・改善するには脳血流量を如何に維持・改善するかが重要と考えられるが、脳血流量低下を予防する介入方策はこれまで十分に検討されていない。

脳の血流量は Poiseuille の法則により  $\text{flow} = (\pi r^4 / 8 \eta L) \cdot \Delta P$  により表せられる ( $r$  = 血管半径、 $\eta$  = 血液粘性、 $L$  = 血管長軸、 $P$  = 血管内圧)。このことから血管径の減少や拡張能の低下は脳血流量に大きな影響を与えることがわかる。脳の血管機能は、末梢血管と同様に、血管拡張反応が指標となる。この指

標は血管内皮機能を測定することにより評価され、脳血管では一酸化窒素を生成する L-アルギニン (L-A) 静脈注射時の拡張反応で測定した報告があり、この反応は脳卒中患者では健常者に比べ低下することが示されている。また、ラクナ梗塞患者では、末梢血管である上腕動脈の血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation; FMD) も低下する。

この上腕動脈の FMD 値は、心血管疾患を有する患者においては、脳の低灌流による白質病変を定量化した値と相関することも報告されており、脳血管に関する指標と上腕動脈の血管内皮機能との関連を検討した報告は散見される。しかしながら、我々の知る限り、脳血流量それ自身と FMD との関連を検討した報告は見当たらない。もし、MS 患者において FMD 改善と脳血流量の関連性が示唆されれば、FMD を改善させる介入効果に、脳血流量の改善、さらには認知機能低下の予防方策という新しい可能性が期待される。

### 2. 研究の目的

本研究では、まず MS 患者における MRI による脳血流量測定の再現性を検討し (研究 1)、次に、MS 患者における脳血流量と上腕動脈の FMD との関連性を横断的に検討すること (研究 2) を目的とした。研究 2 では加えて、脳血流量と身体活動量、認知機能、血液生化学データとの関連を副次的に検討した。その後は対象者を 6 ヶ月間のライフスタイル介入を行う介入群と非介入群にわけ、6 ヶ月間のライフスタイル介入が脳血流量を改善するかどうかを検討した (研究 3)。

### 3. 研究の方法

(1) 研究 1 では、まず MS 患者 19 名を対象に、MRI による脳血流評価法である arterial spin labeling (ASL) 法の再現性を検討した。脳血流量の関心領域 (region of interest; ROI) は深部灰白質 (尾状核、被殻、視床)、白質 (前頭葉、放線冠) の合計 5 つの領域に設定した。ROI の面積は  $0.171\text{cm}^2$  の円とし、尾状核に 2 個、その他の領域には 3 個ずつ、計 28 個の ROI を設置した。解析手順は、T2 強調画像の各領域に ROI を設定後、ASL 画像上に複製した (図 1)。脳血流量の指標には設定した ROI から自動算出される値の平均値を用いた。脳血流量測定の統制条件として、被験者には測定前の激しい運動、当日のアルコール、カフェインの摂取、喫煙を禁止した。倫理的配慮により服薬は平常通りとした。ま

た測定中は閉眼かつ無思考で入眠しないよう指示をした。脳血流量測定の実験の再現性の検討は、①平均測定値での級内相関係数 (ICC<sub>(1,2)</sub>) ならびに②Bland Altman-plot を用いた。級内相関係数の判定には Landis らの基準(表 1) を用いた。

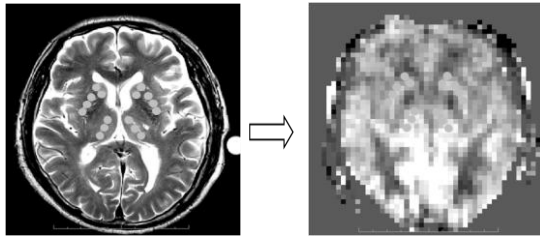


図 1 T2 強調画像と ASL 画像における関心領域の設定

表 1 信頼性係数の大まかな基準

0.00-0.20	Slight
0.21-0.40	Fair
0.41-0.60	Moderate
0.61-0.80	Substantial
0.81-1.00	Almost Perfect

(2) 研究 2 では、研究 1 と同様の対象者に対して、末梢血管内皮機能の指標である %FMD、%FMTD (flow-mediated total dilation; FMTD) を測定し、研究 1 で測定した脳血流量との関連性を検討した。FMD 検査には超音波診断装置 (株式会社ユネクス ユネクスイーエフ) を用い、同時に測定した心電図 R 波と同期した拡張末期における上腕動脈の内径を、A モード波形と B モード画像をもとに測定した。FMD 検査はまず、安静臥位 10 分後に測定肢と反対側の上腕で血圧を測定し、その 5 分後に 10 心拍分の上腕動脈径を測定する。次に、収縮期血圧 + 50mmHg の圧力で 5 分間、測定肢の前腕を圧迫した後、カフ圧を開放し、その直後から 2 分間の血管径を経時的に計測する。図 2 に示されるように、多くの場合、圧迫開放直後に血流速度は最大値を記録し、開放後、数秒から十数秒後より血管は拡張し始め、60 秒前後で最大となり、その後緩やかに収縮する。前腕圧迫前に測定した上腕動脈径の平均値を安静時血管径とし、カフ開放直後の血管径を圧迫後血管径、最も拡張した時点の血管径を最大拡張時血管径とする。%FMD は、圧迫前の血管径を基準とし、圧迫開放後最も拡張した時点までの血管拡張として求められる。一方、我々が定義した %FMTD は、圧迫後血管径を基準とし圧迫開放後からの変化のみに着目していることを特徴とする。%FMD、%FMTD の算出式は以下のとおりである。

$\%FMD = (\text{最大拡張時血管径} - \text{安静時血管径}) / \text{安静時血管径} \times 100$   
 $\%FMTD = (\text{最大拡張時血管径} - \text{圧迫後血管径}) / \text{圧迫後血管径} \times 100$

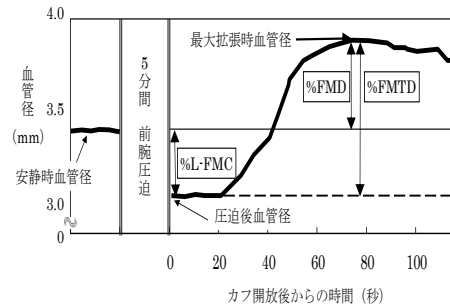


図 2 %FMD、%FMTD の定義

測定に際しては、6 時間前より食事、カフェインを含む飲料の摂取、喫煙、前日の過度な運動を禁止した。

また、研究 2 では他の動脈硬化指標として CAVI、ABI、血圧、血液生化学指標 (HDL、LDL、HbA1c、グルコース、トリグリセリド、血清アルブミン、高感度 CRP)、身体活動量 (歩数、低強度、中等強度、高強度活動時間)、認知機能として (Mini-Mental State Examination: MMSE、Trail Making Test-A, B: TMT-A, B) を同時に測定し、脳血流量と各指標との関連性を副次的に検討した。

(3) 研究 3 では研究 2 で対象とした MS 患者の中から介入研究の同意が得られた 14 名を対象とした。対象者を 6 か月間のライフスタイル介入を実施する介入群 8 名と非介入群 6 名に分け、6 ヶ月後の脳血流量の変化量を比較した。介入群に対しては運動ならびに減塩介入を実施した。運動介入は、有酸素運動 (エルゴメータ 30 分) とレジスタンストレーニングを、週に 2 回外来で 1 時間行うこととした。これに在宅での 30 分間の歩行運動を週に 2-3 回加えた。在宅での運動はライフコダを用いて 1 週間の活動量を調査した。ライフコダを装着する時間帯は、起床直後～就寝前とし、入浴以外は装着しておくよう対象者に指示した。さらに、どのような運動を行ったかを問診することにより、介入群、非介入群の非監視下での活動量評価とした。本項目は 2 群間における非監視下での活動量の差を検討するために用いた。減塩介入は山田研究室で開発したコンピュータータッチパネルを用いた自己学習型減塩プログラムを行う。本プログラムは、塩分摂取が高い (11g 以上) ものに対して既に減塩効果がみられており、自己学習で減塩に関する知識を与えた後、1.5 ヶ月毎に夜間尿より塩分摂取量を測定・評価するものを用いた。

#### 4. 研究成果

(1) 研究 1 で ASL 法による脳血流量測定の再現性を検討した結果、1 回目と 2 回目の測定による平均値には有意差は認められなかった ( $41.9 \pm 13.2$  vs  $42.4 \pm 14.4$ ,  $P=0.86$ )。級内相関係数は平均測定値で良好な信頼性が得られ ( $ICC_{(1, 2)}=0.83$ )、Landis らの基準では almost perfect に相当した。また、Bland-Altman plot においても 2SD を外れた者はいなかった (図 3)。Bland-Altman plot 解析では fixed bias、proportion bias が無いことが確認された (fixed bias:  $-1.13 \sim 2.02$ 、proportion bias:  $r=-0.21$ ,  $P=0.36$ )。本検討より、ASL による脳血流量の測定は 2 回測定の平均値を用いると信頼性が担保されることが示された。

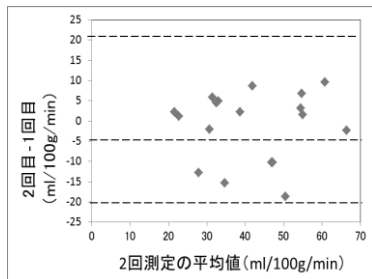


図 3 脳血流量の Bland Altman-plot

(2) 研究 2 で、研究 1 で得られた脳血流量の平均測定値を用いて、末梢血管内皮機能の指標である %FMD、%FMTD との関連を検討したところ、両者の間に有意な相関は認められなかった (%FMD :  $r=-0.34$ ,  $P=0.16$ 、%FMTD :  $r=-0.26$ ,  $P=0.28$ 、図 4)。アテローム性脳梗塞、ラクナ梗塞の病型別で脳血流量と %FMTD を比較したところ、小血管の病変であるラクナ梗塞患者脳血流量が高い傾向を認め、アテローム性脳梗塞患者で %FMTD が高い傾向を認めた (図 5)。また病型別で服薬状況を比較したところ、スタチンの服薬率のみアテローム性脳梗塞でラクナ梗塞に比べ服用者が多かった ( $88\%$  vs  $40\%$ ,  $P=0.03$ )。これらのことから、両者の関連を検討する際には病型や、服薬状況を考慮する必要性が示唆された。また、副次的に検討した TMT-A、高強度活動時間、血清アルブミンは脳血流量と関連した (それぞれ  $r=-0.61$ ,  $P<0.01$ ,  $r=0.63$ ,  $P<0.01$ ,  $r=0.48$ ,  $P=0.04$ 、表 2)。この結果から、それぞれの因子と脳血流量増加との関連が検討される必要性が示されたと考えられる。

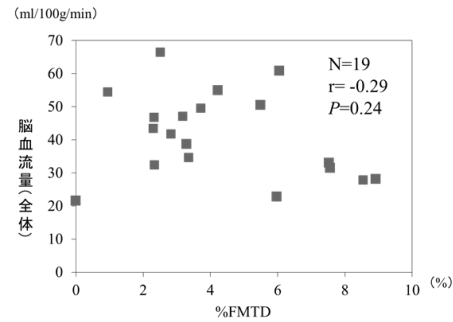


図 4 血管内皮機能と脳血流量との相関

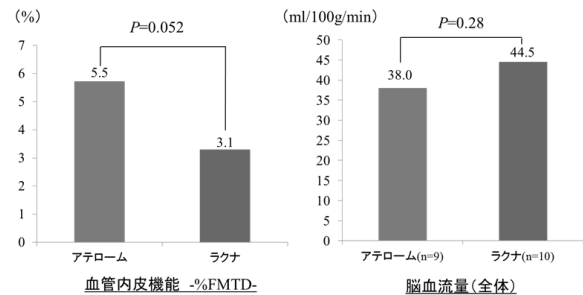


図 5 血管内皮機能ならびに脳血流量の病型別の比較 - 病型別 -

表 2 副次的評価指標と脳血流量 (全体) との相関

	脳血流量		脳血流量	
	r	P	r	P
収縮期血圧	-0.22	0.37	血液生化学データ	
拡張期血圧	-0.12	0.61	HDL-C	0.13 0.59
CAVI	-0.30	0.23	LDL-C	-0.11 0.65
身体活動量			HbA1c	0.12 0.64
歩数	0.18	0.48	血清アルブミン	0.48 0.04
低強度活動時間	0.30	0.23	グルコース	0.23 0.35
中等強度活動時間	0.06	0.82	トリグリセリド	-0.34 0.16
高強度活動時間	0.63	<0.01	高感度CRP	-0.23 0.33
認知機能				
TMT-A	-0.61	<0.01		
TMT-B	-0.46	0.051		

(3) 対象者を 6 ヶ月のライフスタイル介入を実施する介入群と非介入群にわけて両群の脳血流量の変化を比較したところ、両群で脳血流量に統計学的有意な変化は認められなかった。しかし、脳血流量は非介入群で低下する傾向を認め ( $45.7 \pm 14.2$  ml/100g/min  $\rightarrow$   $41.0 \pm 12.6$  ml/100g/min,  $P=0.08$ 、図 6 下)、介入群では同様の傾向は認められなかった ( $38.3 \pm 11.4$  ml/100g/min  $\rightarrow$   $36.3 \pm 11.9$  ml/100g/min,  $P=0.61$ 、図 6 上)。これらの結果からライフスタイル介入が脳血流量の低下を予防する可能性が示唆された。

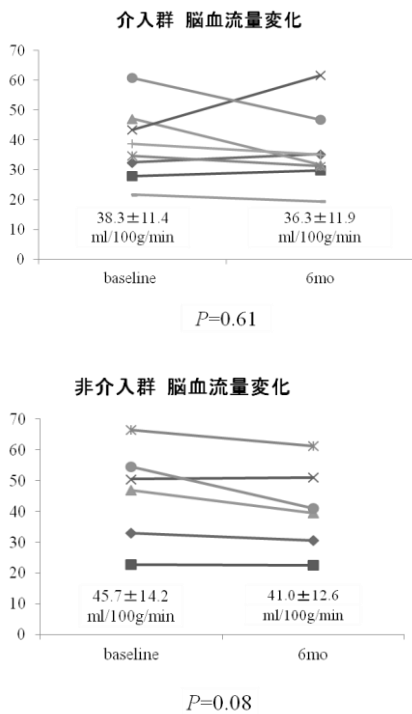


図6 介入群、非介入群の6か月後の脳血流量変化

## 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0件)

〔学会発表〕(計2件)

- ① 発表者：入谷直樹，河野裕治，石田慎平，赤尾圭吾，浅井千香子，磯田治夫，福山篤司，榊原久孝，長谷川康博，山田純生  
 発表標題：軽症脳梗塞患者における脳血流量と末梢血管内皮機能との関連 - MRI (ASL法)を用いた検討 -  
 学会名：第38回日本脳卒中学会総会  
 発表年月日：平成25年3月22日  
 発表場所：グランドプリンスホテル新高輪
- ② 発表者：入谷直樹，河野裕治，石田慎平，赤尾圭吾，浅井千香子，磯田治夫，福山篤司，榊原久孝，長谷川康博，山田純生  
 発表標題：軽症脳梗塞患者における脳血流量と末梢血管内皮機能との関連 - MRI (ASL法)を用いた検討 -  
 学会等名：平成24年度 名古屋大学脳とこころの研究センターシンポジウム  
 発表年月日：平成24年9月22日  
 発表場所：名古屋大学医学系研究棟1号館(地下1階会議室)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/yamadalb/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山田 純生 (YAMADA SUMIO)  
 名古屋大学・医学部・教授  
 研究者番号：80359752

### (2) 研究分担者なし

### (3) 連携研究者

榊原 久孝 (SAKAKIBARA HISATAKA)  
 名古屋大学・医学部・教授  
 研究者番号：80153873  
 磯田 治夫 (ISODA HARUO)  
 名古屋大学・医学部・教授  
 研究者番号：40223060  
 近藤 高明 (KONDO TAKAAKI)  
 名古屋大学・医学部・教授  
 研究者番号：00195900  
 福山 篤司 (FUKUYAMA ATSUSHI)  
 名古屋大学・医学部・助教  
 研究者番号：40452198  
 上山 純 (UEYAMA JUN)  
 名古屋大学・医学部・准教授  
 研究者番号：00397465

### (4) 研究協力者

長谷川 康博 (HASEGAWA YASUHIRO)  
 名古屋第二赤十字病院・神経内科・部長  
 河野 裕治 (KONO YUJI)  
 名古屋大学大学院・医学系研究科リハビリテーション療法学専攻  
 入谷 直樹 (IRITANI NAOKI)  
 名古屋大学大学院・医学系研究科リハビリテーション療法学専攻  
 石田 慎平 (ISHIDA SHIMPEI)  
 名古屋大学大学院・医学系研究科リハビリテーション療法学専攻  
 赤尾 圭吾 (AKAO KEIGO)  
 名古屋大学大学院・医学系研究科リハビリテーション療法学専攻  
 浅井 千香子 (ASAI CHIKAKO)  
 名古屋大学大学院・医学系研究科リハビリテーション療法学専攻