

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：37126

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2023

課題番号：17K17442

研究課題名(和文)脳梗塞再発予防のための身体活動量指標の確立に向けたデータベースの構築

研究課題名(英文)Physical activity and the risk of stroke recurrence in patients with a history of minor ischemic stroke in Japan

研究代表者

潮 みゆき (USHIO, Miyuki)

福岡女学院看護大学・看護学部・講師

研究者番号：40622113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：軽度の非心原性脳梗塞既往患者の中強度以上の身体活動量を測定し、脳梗塞の再発歴および再発リスク因子の保有との関連を明らかにする。脳梗塞の既往がある45人の外来患者(67.0±10.2歳)の身体活動量を測定し、脳梗塞の再発歴を調べた。再発を経験した9人の患者は、再発歴を持たない患者と比較してMVPAが低く(p=0.011)、あわせてVFL(p=0.007)と体脂肪率(p=0.007)が高かった。ロジスティック回帰分析の結果、中強度以上の活動が多い人(10METs以上/週)で再発歴の保有率が有意に低かった(オッズ比0.01, 95%信頼区間0.001-0.999, P=0.050)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TIAおよび非心原性の軽症脳梗塞の再発を経験した患者は中強度以上の身体活動量が低く、内臓脂肪レベルが高かった。低い中強度以上の身体活動量と内臓脂肪型肥満の保有は脳梗塞再発リスクの指標となる可能性が指摘された。このことは脳梗塞再発のリスク評価においては、BMIや体脂肪よりもVFLの精度が高い可能性を示している。BI法は侵襲がない簡便な測定用具であり、臨床の様々な診療科で使用されている。今後は軽症脳梗塞患者の再発予防においても、BI法の有用性を検討していく必要がある。

研究成果の概要(英文)：A total of 45 outpatients (mean age 67.1 ± 10.2 years) who had previously experienced a transient ischemic attack or a minor non-cardioembolic ischemic stroke at a single hospital in Japan. RIS occurred in 9 patients; they had significantly higher visceral fat level (p = 0.007) and %body fat (p = 0.007) values and lower MVPA (p = 0.011) values than patients without recurrence. A multivariate analysis of these factors indicated that age, visceral fat level and MVPA were significant independent predictors of RIS.

研究分野：Stroke

キーワード：Stroke Physical Activity

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界で脳梗塞患者が生涯に再発する確率は 30%で、欧米での脳梗塞の年間再発率は 4~14% である^{1,2}。日本での再発率は欧米同様に年間 5~10%^{3,4}であるが、日本の 10 年間の累積再発率は約 50%と高く⁴、経年的にリスク因子である糖尿病と脂質異常症の有病率が上昇している^{3,5}。現在、脳卒中再発の危険因子として 10 の因子が特定されており、喫煙、飲酒、不摂生な食事、低い身体活動などの生活習慣行動がある^{6,7}。とくに非心原性脳梗塞は、高血圧、糖尿病、脂質異常症といった動脈硬化に関わる病態を背景にもち、このことは内臓脂肪型肥満の増加とも関連している^{8,9}。再発予防では、薬物療法と並行して生活習慣の改善が重要である。しかし欧米では脳卒中の重症度に関わらず、患者の 2/3 が座りきりの生活様式であることが報告されており^{10,11}、脳梗塞の再発予防では不活動は重要な課題となっている。

身体活動は、血管内皮機能の改善を機序として脳梗塞のリスクファクターを改善する。とくに運動強度が 3 metabolic equivalents (METs) 以上の中強度以上の活動(MVPA)は、最大酸素摂取量が 50%以上の有酸素運動に該当し、これは動脈硬化¹²をはじめ、高血圧¹³、インスリン抵抗性の低下¹⁴、脂質異常¹⁵などの脳梗塞のリスクファクターに効果的に働き、脳梗塞発症を予防する¹⁶⁻¹⁹。一般人を対象として脳卒中発症を観察した前向き観察研究についてのメタアナリシスにおいて、中強度以上の身体活動量をもつ一般集団は、低強度の活動を中心とした集団より脳卒中発症リスクが 20-35%も低いことが報告されている²⁰。また日本の大きなサンプルの前向き調査でも中強度以上の活動が脳梗塞発症リスクを低下させることが報告されている²¹。

一方で、脳梗塞の再発をアウトカムとした中強度以上の活動量の効果の検証についてはまだ十分な研究と証拠がない。AHA (American Heart Association) は TIA および脳卒中既往患者に対し、中強度以上の有酸素運動 40 分を週に 3-4 回以上行うことを正式に推奨している¹⁵。しかしながら、この指標は初発脳卒中についての大規模なコホート研究およびシステマティックレビューから算出されたものであった。さらに言えばこのレビューには自己申告型の身体活動量結果も含まれており¹⁷⁻¹⁹、自己申告型の身体活動量は時折誤って報告される傾向があることが知られている。脳卒中再発予防の戦略を検討するためには、脳梗塞後の日常の中強度以上の身体活動量を客観的に測定し、脳梗塞患者の再発との関連を明らかにすることが必要である。

そこで本研究では加速度計を用いて 7 日間の日常生活上の中強度以上の身体活動量を客観的に測定し、脳梗塞再発歴との関連および内臓脂肪型肥満や高血圧、脂質異常などの脳梗塞再発リスク因子の保有との関連を明らかにすることを目的とする。

2. 研究の目的

軽症の非心原性脳梗塞の既往がある患者に加速度計を用いて 7 日間の日常生活上の中強度以上の身体活動量を客観的に測定し、脳梗塞再発歴との関連および内臓脂肪型肥満や高血圧、脂質異常などの脳梗塞再発リスク因子の保有との関連を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

1) 対象：

本研究は日本の病院に通院中の 52 名の TIA もしくは非心原性脳梗塞の既往をもつ患者が参加した。すべての患者は脳血管外来部門で 2016 年の 3 月から 6 月に登録された。参加者の適格基準は、研究参加時における年齢が満 20 歳以上 85 歳未満の患者、TIA もしくは脳梗塞を発症し、急性期病棟を退院後 1 か月以上経過している患者、自立歩行が可能で、modified Rankin Scale Score 0-2 の患者である。また患者自身で加速度計の装着が可能な患者とした。関節などの他の疾患で身体的な活動に制限がある患者、見当識障害がある患者は除外した。これらは外来主治医が登録前に確認した。

2) 手順：

本研究は日本の福岡県の 1 つの病院で行った single-center study である。外来患者は、定期的な身体診察および相談を受けて、この研究について個別に説明を受けた後に登録された。それから身体計測を行い、身長、体重、体組成を計測した。計測後には、健康関連 QOL 質問紙票である SF12²² 質問紙票に回答した。その翌日より彼らは、10 日間、地域で加速度計を身に付けて身体活動の強度と量を測定し、加速度計を郵送で返却した。加速度計から取り出したデータのうち 7 日間のデータを分析に用いた。患者の再発歴、再発危険因子の保有状態は診療録より抽出され、再発歴は TIA および脳梗塞診断後に画像診断で脳の主要血管の閉塞と狭窄が起こったエピソードがあるものを抽出した。

3) 測定項目：

(1) 身体活動量

日常生活における身体活動量は小型の加速度歩数計 (Kenz Life corder; Suzuken Co, Ltd, Japan) で測定した。Life corder は患者自身で簡単に腰部に装着することができるもので、2分ごとに垂直方向の加速度を計測し、歩数と身体活動の強度を計算する。その加速度計はすでに先行研究で測定精度が保証され²³⁻²⁵、日本の軽症脳梗塞患者に対しても使用実績がある^{23,25}。加速度計の強度は、低レベル (2.9METs)、適度 (2.9-6.0METs)、激しい (6.1MET以上) の3段階のデバイスメーカーのレベルに分けられ、この3つのレベル区分は、世界保健機関の定義による世界基準とほとんど同等である²⁶。: 低 (<3METs)、中度 (3-6METs)、激しい (≥6METs)。

MET は、安静時の代謝率に対する活動の代謝の比率です。1 MET は静かに座っているエネルギーコストと定義され、1 キロカロリー/kg/時のカロリー消費量に相当する。²⁶ 歩数計は受け取った翌日より 10 日間、入浴と睡眠の間を除いて連続して装着してもらった。また歩数計装着期間中は平常通りの日常生活を送るように対象者へ依頼した。私たちは加速度計を受け取った後、データを専用のソフトウェア(Life lyzer 05 Coach)で抽出し、それから加速度計を装着することによるホーン効果²⁷を考慮して、10 日分のデータのうち、最初の 3 日を除いた後半 7 日分のデータを分析対象とした。測定期間中に患者が加速度計を装着していたかを確認するために、歩数が記録されていない間も体動(微小運動)の有無を 2 分毎の記録で確認した。10 時から 20 時までの間に、3 時間以上連続して活動記録がみられなかった場合は、対象者へ電話をし、加速度計の装着確認を行った。

(2) 脳梗塞の再発歴とリスクファクター

診療録より病歴、病型、薬物治療、依存症、それから血液検査結果から HDL コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、eGFR を抽出した。血圧と身長と体組成は、調査開始時に計測された。体組成は簡便で非侵襲的な電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis; BIA) による体組成分析装置 (InBody730; Bio-Space Co, Ltd, Korea) を用い、BMI、体脂肪率、内臓脂肪レベル (VFL) を測定した。BIA 装置は 1KHz~1,000KHz までの異なる 6 周波の微弱な交流電流を流し、その電気抵抗を測定することで体組成を推定することができる。両手、両足裏に計 8 点の電極を配置し、複雑な回路と高い正確率をもつ²⁷⁻²⁹。BIA 法は CT 画像での内臓脂肪面積測定に代わって、内臓脂肪量を正確、簡単かつ安全に測定できる装置である。Inbody 装置を用いての VFL は、CT 画像で確認される内臓脂肪面積と相関しており、その測定エラーは 1%以下といわれている²⁸。また、日本人のメタボリックシンドロームのスクリーニングにおいて VFL と腹囲は同等の精度であることが報告されている²⁹。VFL10.0 は、CT 画像での内臓脂肪面積 100 cm²に相当し、100 cm²以上は生活習慣病の発症リスクが高い³⁰。体組成での測定結果は各電極装着部分からのインピーダンスの異常を確認し、異常データは除外された。

4) 分析方法

身体活動量は、1 日当たりの身体活動レベルごとの活動量 (METs) の 1 週間の総和を算出し、次に低強度 (LPA) と中強度以上の強度 (MVPA)、全活動強度の身体活動量 (metabolic equivalents: METs・時/週) を算出した。患者の背景因子別の身体活動量の比較や、再発の経験を持つ患者と再発を経験していない患者との 2 群で再発リスク状態の比較を行うために The Mann-Whitney U test を使用した。Spearman's rank correlation coefficient was used to clarify the relationship between the risk factors of recurrence and MVPA. その後 2 値ロジスティック回帰モデルを作成し、中強度以上の活動と脳梗塞再発歴の有無の関連を検証した。中強度以上の身体活動量以外に、薬剤の使用状況や血液学的データなどの臨床的変数と喫煙歴を含む再発のリスク因子として先行研究で明らかにされている 6 つの変数から共変量を選択した (年齢、mRS、VFL、収縮期血圧、LDL コレステロール、喫煙歴)。外れ値の確認には cook の距離を、共変量間の多重共線性の確認には Spearman の順位相関係数を算出した。モデルの予測性能は ROC 分析を行い、area under the receiver operating-characteristic curve (AUC) の面積を算出した。最後に本研究の予測モデルの過剰評価の程度を検査するために bootstrap 法をもちいて試験サンプルを作成して、予測式を適応して^{31,32} 検証を行った。全ての統計分析は統計学的有意水準を 5%未満とし、JMP Version24.0 を使用した。

5) 倫理的配慮:

この研究は研究代表者の所属施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: A 27-284) 研究者は対象に口頭と文書で研究概要の説明、参加の自由意志、個人情報管理などについて説明を行った。

4. 研究成果

1) 対象者の背景:

52 名のうち歩数計での測定が十分でなかった 4 名と体組成計でインピーダンスの測定エラー

を認めた3名を除外し、45名（男性31名、女性14名）を分析対象とした。対象者の平均年齢は67.0±10.2歳で、BMI≥25 kg/m²は21名（47%）であった。発症後の経過月数は6.4±4.2年で、脳梗塞が36名（80%）、TIAが9名（20%）であった。患者は抗血小板薬に加えて血圧降下薬、高脂血症治療薬のいずれかを内服しており、全員がこれらの内服治療のうち、少なくとも1つ以上の内服治療を行っていた。

2) 身体活動量

対象者全体の身体活動量は、1日平均歩数6993±3692歩で、1週間の総身体活動量は23.8±13.6METs・時であった。そのうち低強度の身体活動量は平均10.1±5.0METs・時で、中強度以上の活動量は13.7±11.1METs・時であった。年齢別では75歳以上の患者で歩数(p=0.033)、総身体活動量(p=0.030)と中強度以上の活動量(p=0.010)が有意に低下した。年齢は歩数(r=-0.310, p=0.038)、総身体活動量(r=-0.327, p=0.029)、中強度以上の活動量(r=-0.323, p=0.030)と有意な負の相関があったが、発症後の経過年数と中強度以上の活動量の間には有意な相関はなかった(r=-0.070, p=0.649)。

3) 再発歴と身体活動量

45名の患者のうち、再発歴をもつ患者は9名（男性5名、女性4名）であった。再発を経験した9名と再発歴のない36名との身体活動量を比較したところ、再発歴をもつ9名は1週間の中強度以上の身体活動量が再発歴のない患者と比較して有意に低かった(p=0.011)（表1）。そして、再発歴のある患者は、年齢が高く(p=0.007)、高い体脂肪率(p=0.007)と高い内臓脂肪レベル(p=0.007)、高いLDLコレステロールを持っていた(p=0.011)。再発歴を持つ患者は高いVFLと少ないMVPAの両方を持っていた（図1）。

4) 再発リスク因子と身体活動量

中強度以上の活動量は年齢(r=-0.403, p=0.006)、体脂肪率(r=-0.446 p=0.002)と有意な負の相関があった。しかしながら、経過年数(r=-0.070, p=0.649)や内臓脂肪(r=-0.187, p=0.218)、BMI(r=-0.280, p=0.063)とは有意な相関がなかった。

脳梗塞の再発歴の保有についての2値ロジスティック回帰モデルでは、中強度以上の活動が10METs以下の患者で再発歴の保有率が有意に高いことが予測された。（オッズ比0.0, 1, 95%信頼区間0.001-0.999, P=0.050）。その他、VFL（オッズ比2.44, 95%信頼区間1.083-5.494, P=0.031）、年齢（オッズ比1.28, 95%信頼区間1.001-1.643, P=0.049）が脳梗塞の再発歴と有意に関連する変数として抽出された（表2）。

表1 Comparison of physical activity and risk factors for stroke recurrence according to recurrence history (n = 45).

	Recurrence	Non-recurrence	p-value
	(men, 5; women, 4)	(men, 26; women, 10)	
	Median	Median	
Physical activity			
Step counts (steps/day)	3786	7416	0.297
Amounts of PA (MET hours/wk)			
(MET hours/week)			
Total PA	12.2	23.2	0.297
LPA	8.2	10.1	0.766
MVPA	4.8	11.5	0.011
Age (years)	73.0	66.1	0.007
Elapsed time since stroke (years)	7.1	4.7	0.233
mRS	0.3	0.2	0.697
BMI (kg/m ²)	25.9	24.3	0.179
%BF	35.8	26.4	0.007
VFL	14.5	10.6	0.007
SBP (mmHg)	131.3	121.8	0.233
DBP (mmHg)	61.1	70.7	0.087
TG (mg/dL)	121.0	107.0	0.262
HDLc (mg/dL)	44.0	49.0	0.707
LDLc (mg/dL)	85.0	104.0	0.011
eGFR (mL/min)	67.0	73.4	0.297
SF12 score			
PCS	51.3	50.6	0.939
MCS	52.8	50.9	0.387
RCS	51.7	51.8	0.939

Abbreviations: PA, physical activity; MET, metabolic equivalent; LPA, light-intensity physical activity (< 3.0 METs); MVPA, moderate-to-vigorous physical activity (≥ 3.0 METs); mRS, modified Rankin scale; BMI, body mass index; %BF, percentage body fat; VFL, visceral fat level; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TG, triglycerides; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; LDLc, low-density lipoprotein cholesterol; eGFR, estimated glomerular filtration rate; PCS, physical component summary; MCS, mental component summary; RCS, role-social component summary.

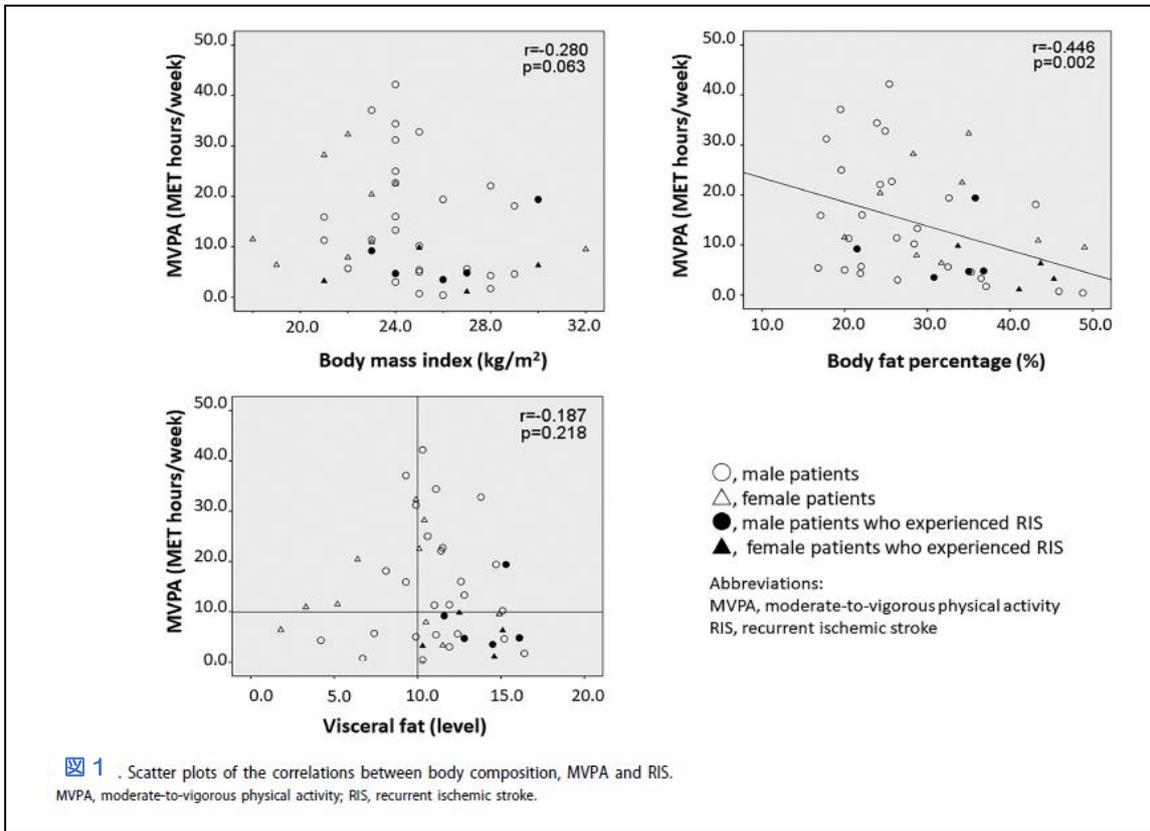


図1 . Scatter plots of the correlations between body composition, MVPA and RIS.
MVPA, moderate-to-vigorous physical activity; RIS, recurrent ischemic stroke.

表2 Odds ratios for recurrent ischemic stroke according to moderate-to-vigorous physical activity in adjusted logistic regression model.

Variables	Adjusted odds ratio	95% CI	n = 45 p-value
VFL	2.44	1.083–5.494	0.031
Age	1.28	1.001–1.643	0.049
MVPA ≥ 10 MET hours/week	0.01	0.001–0.999	0.050

Adjusted for logistic regression model using seven values: age, modified Rankin Scale score, VFL, systolic blood pressure > 140 mmHg, low-density lipoprotein cholesterol > 120 mg/dL, current smoking and MVPA ≥ 10 MET hours/week.

Abbreviations: CI, confidence interval; VFL, visceral fat level; MVPA, moderate-to-vigorous physical activity (≥ 3.0 METs).

5) 考察

私たちの研究結果は、身体・精神機能に差がないにもかかわらず、再発歴を持つ軽症の非心源性脳梗塞患者は、再発歴がない患者と比較して中強度以上の身体活動量が有意に少ないことを明らかにした。加えて、再発歴をもつ患者が低いMVPAとあわせて内臓脂肪型肥満、つまり高いVFLと高い体脂肪率を有していたことを発見した。このことは低活動と内臓肥満の両方を併せ持つことが高い再発リスク指標になる可能性を示す。これまでに再発をアウトカムとして中強度以上の身体活動量と再発との関連を明らかにした研究はなく、本研究は非心原性の軽症脳梗塞者の再発予防において中強度以上の活動の重要性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyuki Ushio, Maki Kanaoka, Yumiko Kinoshita, Satoko Maeno, Kimie Fujita	4. 巻 12
2. 論文標題 Moderate-to-vigorous physical activity and the risk of stroke recurrence in patients with a history of minor ischemic stroke in Japan: a retrospective analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Topics in Stroke Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 591-598
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10749357.2018.1507309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Miyuki Ushio, Kimie Fujita, Satoko Maeno, Maki Kanaoka
2. 発表標題 Physical activity and stroke recurrence risk in patients with TIA and minor non-cardioembolic ischemic stroke in Japan.
3. 学会等名 The 20th East Asian Forum of Nursing Scholars (EAFONS)（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------