

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500462

研究課題名(和文) 運動療法がメタボリック症候群の血管内皮・単球・血小板機能と動脈硬化に及ぼす影響

研究課題名(英文) The effects of therapeutic exercise on the endothelial cell, monocyte and platelet functions and atherosclerosis in metabolic syndrome

研究代表者

倉林 均(KURABAYASHI HITOSHI)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70192036

研究成果の概要(和文): 動脈硬化は血小板活性化、血管内皮機能障害、凝固・線溶系の破綻などにより血栓症へと進展する。運動療法がこのような動脈硬化の進展を阻止できないかを研究した。運動療法を継続することにより脳梗塞患者の血管内皮障害と血小板活性化が軽減され、凝固機能はやや低下し、線溶機能が亢進することが示された。運動療法の継続が血栓形成傾向を抑えて脳梗塞の二次予防に寄与することが示唆された。

研究成果の概要(英文): Atherosclerosis causes platelet activation, endothelial dysfunction and coagulation fibrinolytic disorder, resulting in thrombosis. The aim of this study is to determine the effect of continuing exercise on the prevention of atherosclerosis. Therapeutic exercise decreased endothelial dysfunction, platelet activation and coagulation activity but increased fibrinolytic capacity in patients with cerebral infarction. It is suggested that therapeutic exercise has a role in secondary prevention for cerebral infarction.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：運動療法、脳梗塞、動脈硬化、メタボリック症候群、血小板活性化、線溶機能、血管内皮障害、炎症性サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

動脈硬化は血小板の活性化、血管内皮細胞の障害、凝固・線溶系の破綻を引き起こし、動脈硬化病巣の表面に生じた潰瘍や亀裂を起点にして微小血栓を発生させ、脳梗塞などの血栓症へと進展する。メタボリック症候群においても血管内皮細胞の障害や血小板の活性化、炎症性サイトカインの増加がみられ、動脈硬化の進展や血栓症の発生などが多くみられる。私たちは、運動療法が運動機能を

改善するだけでなく、免疫機能の改善、血管内皮細胞障害の軽減、炎症性サイトカインの低下、血小板活性化の低下などを引き起こすことを報告し、運動療法が動脈硬化の進展を阻止する可能性を示唆してきた。本課題ではリハビリテーションや運動療法が脳梗塞やメタボリック症候群などにおける動脈硬化の進展や血栓形成素因を抑制して、脳梗塞の二次予防やメタボリック症候群の抑圧に寄与できるか否かを解明していく。

2. 研究の目的

動脈硬化やメタボリック症候群の治療・予防には薬物療法や食事療法が有効であることが確立されているが、運動療法も有用であることを検証する。運動療法の継続が、脳梗塞における凝固機能、線溶機能、血小板活性化、血管内皮細胞障害、炎症性サイトカインなどの血栓性指標に及ぼす影響を分析し、運動療法の動脈硬化進展阻止と血栓症抑制における有用性を解析していく。

3. 研究の方法

脳梗塞発症 20-30 日後の亜急性期に運動療法を継続し、凝固機能 (TAT, DD, PT, APTT)、線溶機能 (PIC, Plg, 2PI, PAI-1, plasminogen)、血小板機能 (TG, PF4)、血管内皮機能 (vWF, endothelin, thrombomodulin)、炎症性サイトカイン (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α) の変動を、発症 20-30 日後と 50-60 日後の 2 時点で測定した。運動療法 (理学療法、作業療法) は病状に合わせて 1 日 40-120 分施行した。外科治療を施行しなかった非動脈硬化性疾患で運動障害をきたした症例 (脳腫瘍、脳動脈奇形、パーキンソン病、脊柱管狭窄症) を対照群とした。研究期間中に施行された運動療法の総時間を上記の 2 時点間の日数で除したものを運動療法施行時間 (min/day) とした。各測定値の変動幅 (2 時点間での測定値の差 = 後値 - 前値) を各項目に冠して表示した (Plg, ATIII, PIC)。運動療法の効果は機能的自立度評価 (FIM, Functional Independence Measure) により判定した。

4. 研究成果

対象は脳梗塞 43 例 (2008-2009 年、65.1 \pm 2.2 歳) で、対照群は 8 例 (52.2 \pm 20.2 歳) であった。なお図 5 ~ 7 については、脳梗塞 12 例 (2009-2010 年、69.2 \pm 5.7 歳) を対象とした。脳梗塞患者においては、運動療法の継続により EC, DD, β TG は有意に低下し、vWF, PF4, TAT は低下する傾向がみられたが、TM, PIC には有意な変動はみられなかった (図 1 ~ 4)。対照群 (非動脈硬化性疾患) では vWF, PF4, TAT, TM, PIC に有意な変動はみられなかった。

図 1

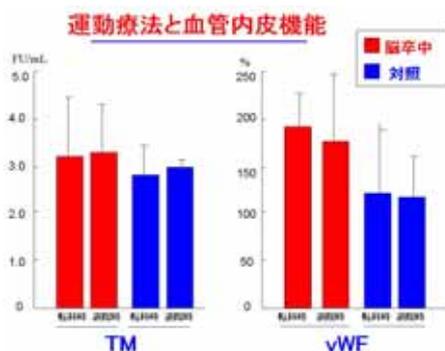


図 2

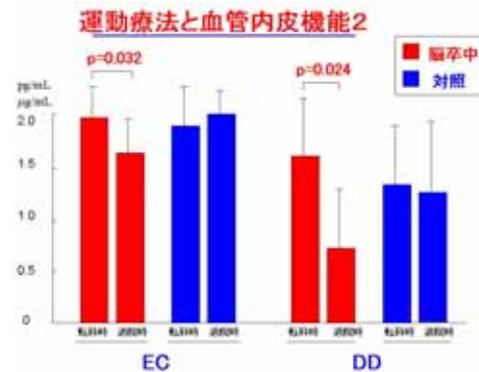


図 3

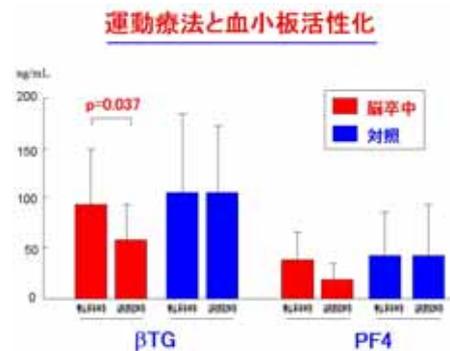
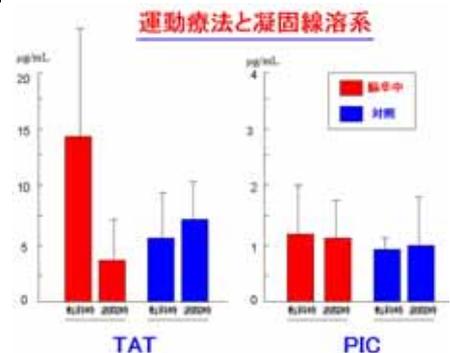


図 4



運動療法の 1 日当たりの平均施行時間 (min/day) と plasminogen, ATIII, PIC の変動幅 (2 時点間での測定値の差 = 後値 - 前値: それぞれ Plg, ATIII, PIC で表示) との間には有意な相関関係が認められた (図 5 ~ 7) したが運動療法施行時間と TAT, PT, APTT の変動幅 (それぞれ TAT, PT, APTT) との間には有意な相関関係は認められなかった (データ表示なし)。対象となった脳梗塞患者の運動項目 FIM および認知項目 FIM は図 8 ~ 9 に示した通りの回復を示した。急性期は評価困難例が多いので、横軸の週は本研究開始時すなわちリハビリテーション科病棟へ転科した時点から第 1 週

として退院時までを表示した。
 本研究において運動療法施行により原疾患の悪化をきたした症例はみられなかった。また重篤な合併症の発生も認められなかった。

図5

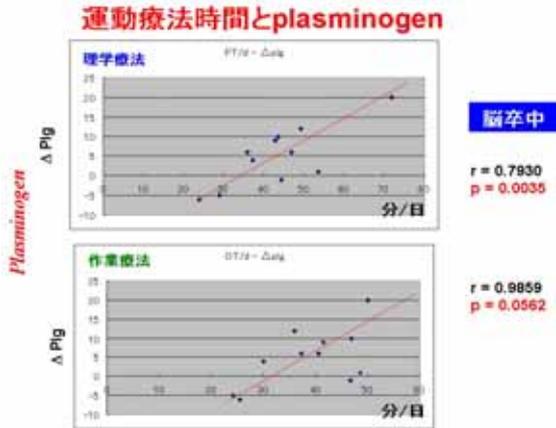


図6

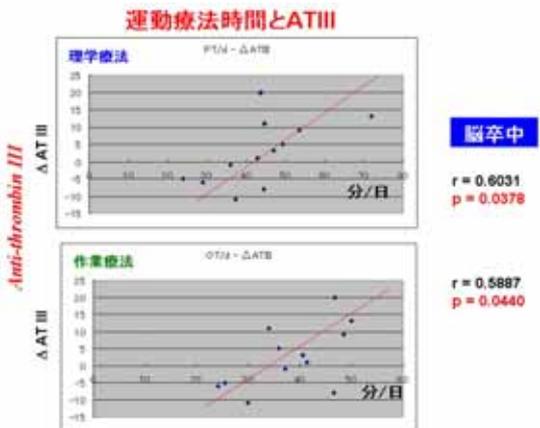


図7

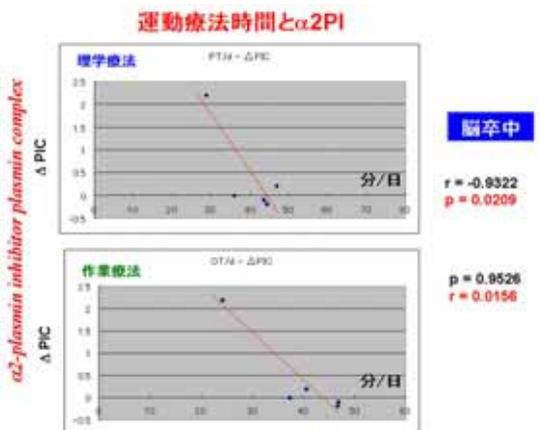


図8

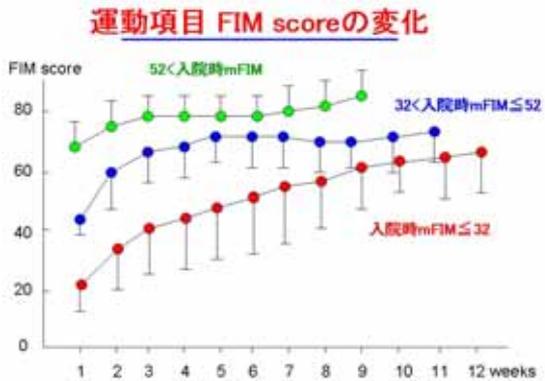
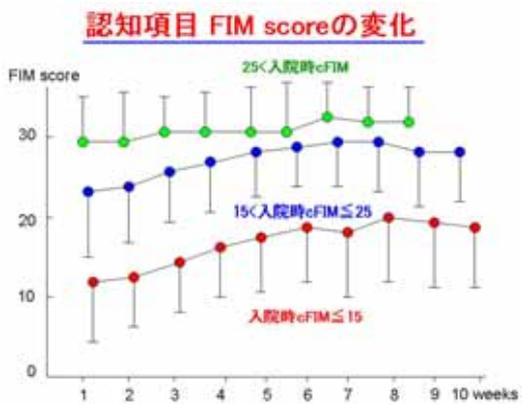


図9



<考案>

運動療法の継続により、脳梗塞においては、血小板活性化(βTG, PF4)の減少、凝固機能(TAT, DD)の低下、血管内皮障害(vWF, EC)の軽減が認められた。

脳梗塞においては、1日当たりの運動療法施行時間が長いほど線溶機能(plasminogen)および抗凝固機能(ATIII)は亢進し、線溶系反応物質(PIC)は低下した。

運動療法を継続することにより、血小板活性化の減少、凝固機能の低下、線溶機能の亢進、血管内皮障害の軽減がみられ、運動療法による血栓抑制と脳梗塞の二次予防の可能性が示唆された。

<略語>

- 2PI, 2 plasmin inhibitor
- APTT, activated partial thromboplastin time
- ATIII, antithrombin III
- TG, thromboglobulin
- DD, D-dimer
- EC, endothelin,
- IL-1, interleukin-1
- IL-2, interleukin-2

IL-6, interleukin-6
PIC, plasmin 2 plasmin inhibitor
complex
PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1
PF4, platelet factor-4
Plg, plasminogen
PT, prothrombin time
TAT, thrombin antithrombin III complex
TM, thrombomodulin
TNF, tumor necrosis factor
vWF, von Willebrand factor

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6件)

Kurabayashi H, Kubota K, Hishinuma A, Majima M: Platelet activation is caused not by aging but by atherosclerosis. Arch Gerontol Geriatr, 査読有, 51: 205-208, 2010.

Kanai N, Kurabayashi H, Nakamata N, Yamamoto E, Hishinuma A, Suzuki E, Majima M: Successful treatment of pulmonary aspiration due to brain stem infarction by using cough exercise based on swallowing scintigraphy: preliminary observations. Dysphagia, 査読有, 24: 434-437, 2009.

Hishinuma A, Majima M, Kurabayashi H: Is insulin resistance related to recurrence of stroke or incident of ischemic heart disease in patients with stroke? Preliminary report. J Stroke Cerebrovasc Dis, 査読有, 18: 294-297, 2009.

倉林均、菱沼亜紀子、内田龍制、牧田茂、間嶋満: リハビリテーションによる高齢脳卒中患者の機能的自立度 FIM の解析. 埼玉医誌, 査読無, 44: 311-316, 2009.

Hishinuma A, Majima M, Kurabayashi H: Insulin resistance in patients with stroke is related to visceral fat obesity and adipocytokines. J Stroke Cerebrovasc Dis, 査読有, 17: 175-180, 2008.

倉林均: 生活習慣病における血管内皮・単球・血小板の機能と動脈硬化進展の機序の解明. 埼玉大雑誌, 査読無, 35: 39-41, 2008.

[学会発表](計11件)

Kurabayashi H: Special lecture. Magic and charm of hot-spring therapy. -From traditional medicine to modern medical science- The 21st Japan China Korea Joint Conference on Occupational Health. June 12, 2010. Utsunomiya.

倉林均: 脳卒中高齢者のリハビリテーションによる機能的自立度 FIM の改善(続報). 第 52 回日本老年医学会学術集会、2010 年 6 月 25 日、神戸.

倉林均: 脳梗塞の運動療法による抗血栓効果の解析. 第 47 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2010 年 5 月 20 日、鹿児島.

間嶋満: 高グリセリド血症を有する脳卒中患者で、糖尿病の既往歴のない患者における耐糖能障害の検討. 第 43 回日本リハビリテーション医学会関東地方会学術集会、2009 年 9 月 12 日、東京.

倉林均: 高齢脳梗塞のリハビリテーション中の血管内皮、凝固・線溶、血小板マーカーの変動. 第 51 回日本老年医学会学術集会、2009 年 6 月 19 日、横浜.

倉林均: 嚥下シンチグラフィ評価と咳嗽練習により誤嚥が改善したワレンベルグ症候群の 1 例. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2009 年 6 月 4 日、静岡.

菱沼亜紀子: 脳卒中患者の内臓脂肪とアディポサイトカインの改善に対する歩行の効果. 第 46 回日本リハビリテーション医学会学術集会、2009 年 6 月 5 日、静岡.

倉林均: 血管内皮、血小板、凝固線溶系の指標による脳卒中の機能的予後の予測. 第 46 回埼玉県医学会総会、2009 年 2 月 22 日、さいたま.

間嶋満: Chronic kidney disease (CKD) を合併した脳卒中患者におけるインスリン抵抗性改善のための運動は、CKD のどの stage まで許容されるか. 第 41 回日本リハビリテーション医学会関東地方会学術集会、2008 年 12 月 13 日、東京.

倉林均: 単球、CRP、DD、ELAM と脳卒中の機能予後との関連. 第 50 回日本老年医学会学術集会、2008 年 6 月 19 日、幕張.

倉林均：リハビリテーションによる高齢
脳卒中患者の機能的自立度 FIM の解析．第
105 回日本内科学会講演会、2008 年 4 月 13
日、東京．

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.saitama-med.ac.jp/uinfo/rehabilitation/>

<http://www013.upp.so-net.ne.jp/balneology-res/>

6．研究組織

(1)研究代表者

倉林 均 (KURABAYASHI HITOSHI)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70192036