

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500607

研究課題名(和文)メタボリック症候群と脳梗塞における運動療法の抗血栓作用と動脈硬化抑制効果の解析

研究課題名(英文)The clinical analysis of antithrombotic and antiatherosclerotic effects of therapeutic exercise in metabolic syndrome and cerebral infarction

研究代表者

倉林 均(KURABAYASHI, Hitoshi)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：70192036

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

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。そして脳梗塞病変では種々のサイトカインが分泌されアポトーシスが進行し病巣はさらに拡大していく。運動療法がこのような動脈硬化進展と病巣拡大を阻止できないかを研究した。運動療法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、線溶機能が亢進することを先の研究課題で報告した。本課題では、運動療法が脳梗塞発症後のサイトカインやアポトーシスを軽減することが示唆された。運動療法の継続が血栓形成傾向の抑制だけでなく病巣悪化の阻止にも寄与する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Atherosclerosis causes platelet activation, endothelial dysfunction and coagulation fibrinolytic disorder, resulting in thrombosis. Furthermore, various cytokines were produced and apoptosis is observed in the ischemic lesions, resulting in the expansion of neuronal death. The aim of this study is to determine the effect of continuing exercise on the prevention of atherosclerosis and neuronal ischemic death. Therapeutic exercise decreased endothelial dysfunction, platelet activation, increased fibrinolytic capacity, and decreased ischemia-related cytokines and apoptotic parameters in patients with cerebral infarction. It is suggested that therapeutic exercise has a role in secondary prevention for cerebral infarction and inhibition of ischemic cascade.

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：リハビリテーション 脳卒中 動脈硬化 メタボリック症候群 血小板 アポトーシス 炎症性サイトカイン

1. 研究開始当初の背景

リハビリテーション(運動療法)は単に運動機能の回復だけではなく免疫、内分泌、凝固・線溶、血管内皮機能などの回復にも有用であるという理念のもとに、私達は運動療法や物理療法が生体や疾病に及ぼす影響を研究してきた。動脈硬化の進展には内皮細胞、血小板、凝固線溶系、リンパ球、接着分子等が関与し、運動療法がこれらを介して動脈硬化を阻止し脳卒中を予防できると思われる。

私達は科研費により運動療法が免疫機能を改善すること(H12-13年度科研費)、運動療法が血小板・内皮・凝固・線溶機能に影響を及ぼすこと(H16-17)、運動療法がインスリン抵抗性を改善すること(H20-22)を報告した。運動療法の継続が動脈硬化や脳卒中の予防に有用といえる。

脳梗塞病巣には種々のサイトカインの産生やアポトーシスの出現がみられ、脳梗塞後の病巣拡大や神経症状の悪化をきたしている(ischemic cascade)。抗血小板療法や抗凝固療法の有用性が確立されて久しいが、今後は脳梗塞発症後の ischemic cascade の阻止が重要である。

本研究課題では、運動療法が ischemic cascade でみられるサイトカインやアポトーシスへの影響を解析し、梗塞病巣拡大の阻止に有用か否かを検討した。

2. 研究の目的

動脈硬化やメタボリック症候群におけるサイトカインやアポトーシスの変化を解析し、運動療法の継続がサイトカインやアポトーシスを抑制して脳梗塞の二次予防に有用か否かを検証する。動脈硬化とメタボリック症候群の要素を持ち、かつリハビリテーション(運動療法)の有用性が確立している脳梗塞を対象とした。

脳梗塞の亜急性期において運動療法(理学療法、作業療法)を施行した症例に対して、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、アポトーシスなどの指標を測定し、運動療法が ischemic cascade の各因子に及ぼす影響を解析し、運動療法による脳梗塞の二次予防の有用性を検討する。

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, ATIII)、線溶機能(PIC, plasminogen)、炎症性サイトカイン(IL-6, IL-6R, TNF, MCP-1, TNFR-1, TNFR-2)、アポトーシス指標(Fas, FasL)およびSOD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。非動脈硬化性疾患で運動障害をきたした症例を対照群とした。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、Plg, ATIII, PICと表示した。

4. 研究成果

対象は脳梗塞 20 例(69.2±6.9 歳)で、対照群は 7 例(66.1±9.3 歳)であった。全 20 症例について plasminogen, AT III, TAT を測定し、うち 11 症例については PIC を測定し、14 症例については、IL-6, IL-6R, TNF, MCP-1, TNFR-1, TNFR-2, Fas, FasL, SOD を測定した。

1 日当たりの運動療法(理学療法、作業療法、およびリハビリ=理学療法+作業療法)の平均施行時間(min/day)で示した運動療法量(理学療法量、作業療法量、およびリハビリ量)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。しかし運動療法量と TAT の変動幅(TAT)の間には相関関係は認められなかった(データ表示なし)。

脳梗塞患者においては、理学療法量(1 日当たりの平均理学療法時間)、作業療法量(1 日当たりの平均作業療法時間)、リハビリ量(1 日当たりの平均の理学療法と作業療法量の合計時間)と Plg(plasminogen の変動)との間に正相関の傾向が認められた(図 1, 2, 3)。また、理学療法量、作業療法量と ATIII(antithrombin III の変動)との間に正相関の傾向が認められた(図 4, 5)。一方、理学療法量、作業療法量、リハビリ量と PIC(2 plasmin inhibitor plasmin complex) の変動)との間に負相関の傾向が認められた(図 6, 7, 8)。

図 1

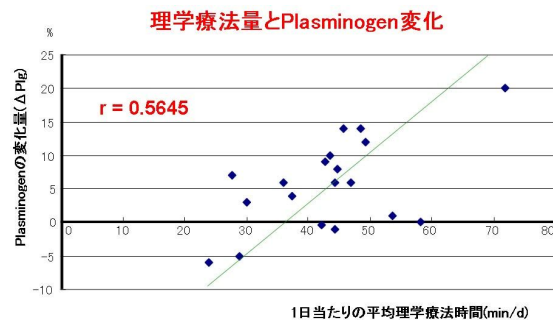


図 2

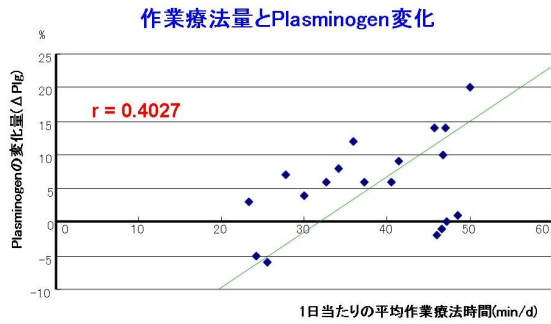


図 3

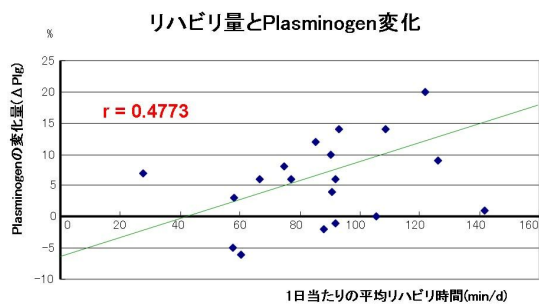


図 4

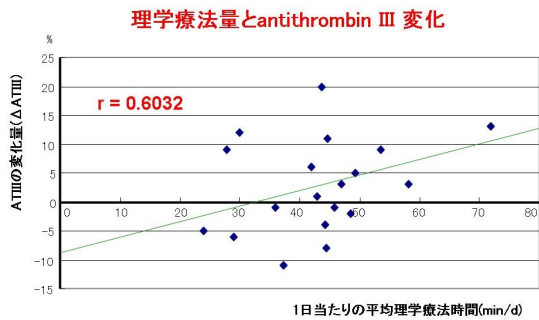


図 5

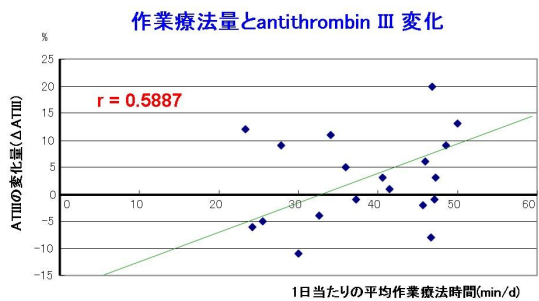


図 6

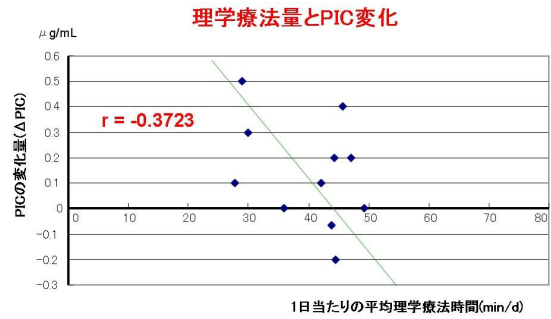


図 7

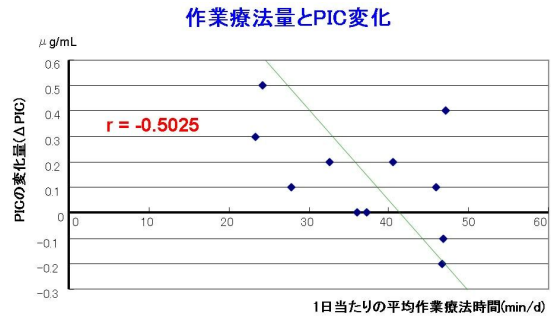


図 8

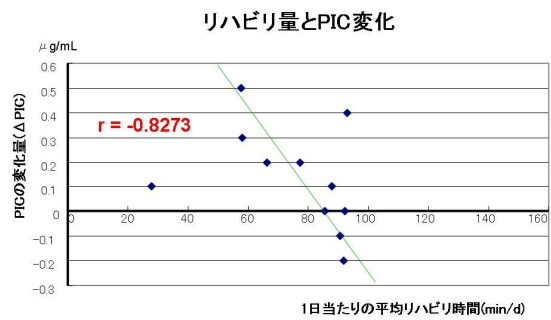


図 9 ~ 13 に、約 1 月間の運動療法（理学療法、作業療法）による IL-6, IL-6R, TNF, MCP-1, TNFR-1, TNFR-2, Fas, FasL, SOD の変動を示した。運動療法により IL-6 は有意に低下し、TNFR-1, TNFR-2 は有意に低下し、FasL は有意に増大したが、sIL-6R, TNF, MCP-1, Fas, SOD には有意な変動は認められなかった。

本研究期間中に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 9

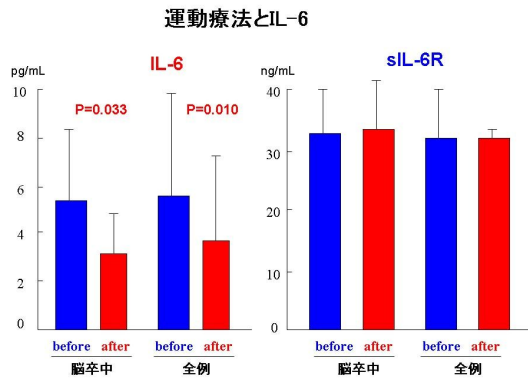


図 12

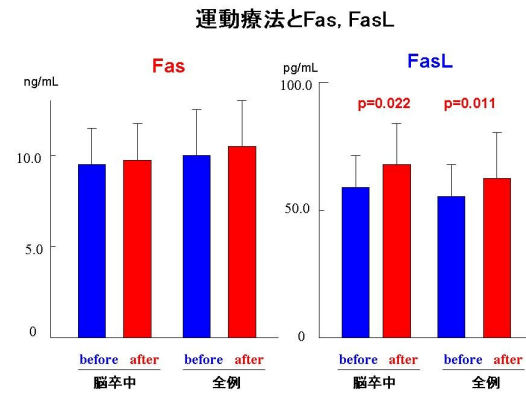


図 10

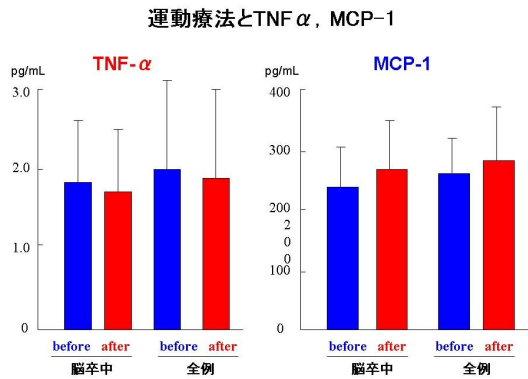


図 13

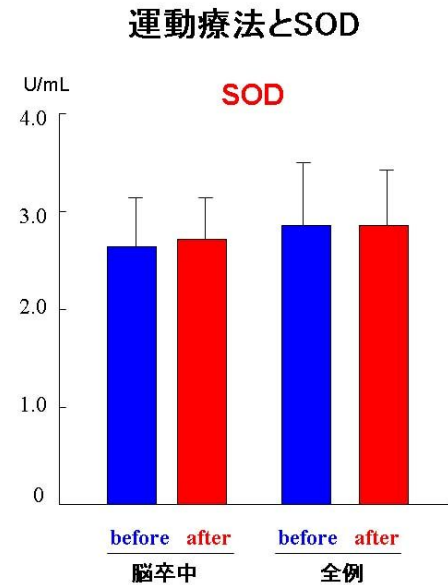
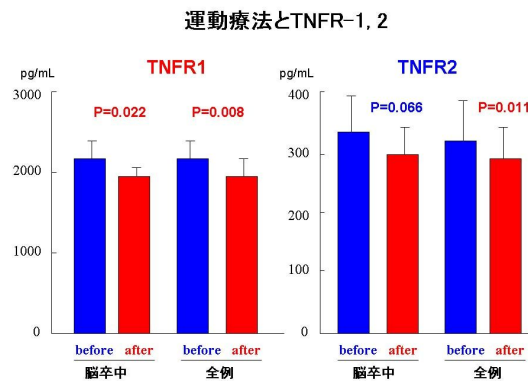


図 11



先の研究課題の報告で、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、脳梗塞においては、1日当たりの運動療法施行時間が多いほど線溶機能(plasminogen)および抗凝固機能(ATIII)は亢進し、線溶系反応物質(PIC)は低下することを示し、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を示唆した。

本研究課題では、運動療法の継続により、炎症性サイトカインであるIL-6は減少し、TNFR-1及びTNFR-2は減少した。アポトーシス関連の抗原やリガンドに変動がみられたものの、一定の結論を得ることはできなかった。運動療法がアポトーシスにも何らかの影

響を与えていることが示唆された。

<略語>

TAT: thrombin antithrombin III complex

ATIII: antithrombin III

PIC: 2 plasmin inhibitor plasmin complex

IL: interleukin

TNF : tumor necrosis factor

MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1

TNFR-1: tumor necrosis factor receptor-1

Fas: CD95, Apo-1

FasL: Fas ligand

SOD: superoxide dismutase

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)

倉林均: 抗凝固・抗血小板とアンチエイジング・動脈硬化薬における血小板の活性化 - エイジングとの関連について - . Anti-aging Science, 査読無, in press.

Komuro A, Kurabayashi H, Sasaki Y, Sugiura T, Hishinuma A, Majima M: Clinical improvements in higher brain function and rapid functional recovery in a case of cerebellar hemorrhage treated by neurocognitive rehabilitation. Neurocase, 査読有, 20: 260-262, 2014.

間嶋満、前田恭子、倉林均、知念亜紀子: Body mass index (BMI) からみた、脳卒中患者のインスリン抵抗性 - 普通体重の症例 - リハビリテーション医学, 査読無, 50: 63, 2013.

間嶋満、前田恭子、倉林均、知念亜紀子: 持続する発熱の原因が尿路感染症であった透析療法を要する慢性腎不全の1症。リハビリテーション医学, 査読無, 50: 854, 2012.

倉林均: 温泉とリハビリテーションに香りを。Aroma Research, 査読無, 48: 7-11, 2011.

倉林均: 温泉・温熱の多面的効果。日本温泉気候物理医学会雑誌, 査読無, 75: 19, 2011.

[学会発表](計10件)

Kurabayashi H: Special Lectures: A

summary of the hemostatic reactions after the bathing in very hot hot-spring. The 39th World Congress of International Society of Medical Hydrology and Climatology, 2014. 5. 13, Kyoto.

間嶋満、前田恭子、倉林均、菱沼亜紀子: 骨密度は正常域にあったが、骨質の著しい低下が示唆されたインスリン抵抗性を有する脳出血の1症例。第56回日本リハビリテーション医学会関東地方会 2013年12月14日、東京。

前田恭子、菱沼亜紀子、倉林均、間嶋満: 当科に入院した廃用症候群のADL回復過程と転帰に関する検討。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会 2013年6月15日、東京。

間嶋満、倉林均、前田恭子、菱沼亜紀子: Body mass index (BMI) からみた、脳卒中患者のインスリン抵抗性。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会 2013年6月15日、東京。

間嶋満、倉林均、前田恭子、菱沼亜紀子: 脳梗塞発症後に新たに検出された耐糖能異常の臨床的意義に関する検討。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会 2013年6月15日、東京。

菱沼亜紀子、前田恭子、倉林均、間嶋満: 大学病院における筋萎縮性側索硬化症に対する診断当初からのリハビリテーションを含めた包括的支援の試み。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会 2013年6月13日、東京。

前田恭子、菱沼亜紀子、倉林均、間嶋満: 肺癌の脳転移による小脳出血、脳幹梗塞による重度の片麻痺を有するも、抗癌剤を再開し在宅帰宅した1例。第50回日本リハビリテーション医学会学術集会 2013年6月13日、東京。

前田恭子、間嶋満、倉林均、菱沼亜紀子: ANCA 関連血管炎により多発性神経炎をきたした2症例に対するリハビリテーション。第49回日本リハビリテーション医学会学術集会 2012年6月1日、福岡。

間嶋満、倉林均、菱沼亜紀子、前田恭子: 回復期リハビリ病棟の対象外患者のリハビリにはあるべきか(第1報) - 透析療法を要する慢性腎不全の合併例 - 。第48回日本リハビリテーション医学会学術集会 2011年11月3日、千葉

前田恭子、間嶋満、倉林均、菱沼亜紀子: 脊柱靭帯骨化を合併した軟骨無形成の2症

例に対するリハビリテーションの経験・第
48 回日本リハビリテーション医学会学術
集会 2011 年 11 月 2 日、千葉。

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔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・教授
研究者番号：70192036