

学内グラント 終了時報告書

平成18年度 学内グラント報告書

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

研究代表者 倉林 均(埼玉医科大学 リハビリテーション医学)

1. 緒 言

運動療法は単に運動機能の回復だけではなく免疫機能、内分泌、自律神経機能などの回復にも有用であるという理念のもとに、私達は平成12,13年度に受けた文科省科学研究費補助金により、運動療法や物理療法が各種生体機能や生活習慣病に及ぼす影響を研究、報告してきた。動脈硬化の進展には内皮細胞への慢性炎症刺激や血小板活性化の他に単球やリンパ球の活性化が深く関与しており、運動療法が免疫機能の亢進、単球・リンパ球活性化の阻止、慢性炎症の抑制などを介して動脈硬化の進展を阻止し脳卒中を予防できる可能性もあると考えられる。さらに私達は平成16,17年度に受けた文科省科学研究費補助金により、運動療法が血小板活性化、血管内皮機能、免疫機能に与える影響を解析し運動療法の有用性を発表してきた。本研究では、平成18年度学内グラントの助成により、動脈硬化発生の大きな原因となっている血小板活性化、単球活性化、内皮機能障害と運動療法との関連を、日本人に多い脳卒中を中心に解析した。

2. 対象と方法

初回発症の脳卒中(脳梗塞, 脳出血)で、リハビリテーション科に入院して理学療法および作業療法を施行した症例を対象とした。経過中に再発した症例、重度の意識障害(Japan Coma Scale 10以上)を起こした症例、重症合併症を起こした症例、心原性塞栓症例は本研究から除外した。リハビリテーション科転科時(発症から3-4週)と退院時(発症から8-10週)の2時点で、機能的自立度評価(Functional Independence Measure, FIM)を判定し、血小板活性化の指標(β -thromboglobulin, β TG, platelet factor 4, PF4)、血管内皮障害の指標(endothelin, EC, thrombomodulin, TM, von Willebrand Factor, vWF)、凝固線溶系の指標(D-dimer, DD, thrombin antithrombin complex, TAT, α 2 plasmin inhibitor plasmin complex, PIC, tissue

plasminogen activator, tPA, plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、接着分子(endothelial adhesion molecule, ELAM, vascular cell adhesion molecule, VCAM, intracellular adhesion molecule, ICAM, neural cell adhesion molecule, NCAM)、成長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF, macrophage colony stimulating factor, M-CSF, granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、サイトカイン(tumor necrosis factor- α , TNF α , interleukin-1 β , IL-1 β , interleukin-6, IL-6)を測定した。

運動療法は、理学療法士および作業療法士により、病状に応じて1日20-60分間、週5回施行された。内容は、筋力、関節可動域、基本動作、日常生活動作、ストレングスエルゴ、屋外歩行、坂道歩行の練習である。さらに、日常生活動作練習は、看護師により病状に応じて1日20-40分間、週5回施行された。

機能的自立度評価FIMとは食事、移乗、整容、清潔、歩行、階段、トイレ動作などの日常生活動作の各項目を全介助～自立に応じてスコア化して合計した評価である。上記の運動項目(motor FIM, 満点は91点)の他に、社会的交流、問題解決、記憶などの認知項目(cognitive FIM, 満点は35点)も評価した。FIMは転科時から退院時まで、毎週1回評価した。FIMの改善度、すなわち転科時のFIMと退院時のFIMとの差をFIM利得(FIM gain, Δ FIM)で示した。

対照疾患として、脳血管疾患以外(頭部外傷、正常圧水頭症、脊柱管狭窄症)により麻痺をきたしリハビリテーションを施行した症例について、同様の評価と測定を行った。

- 1) 約1月間の運動療法により上記の指標の変化を解析した。
- 2) 各指標について、平均値より高い値の群(高値群)と低い値の群(低値群)とに層別化し、機能的自立度を比較した。

2群間の有意差検定はWilcoxon rank sum test または Student-*t* test を用いて行い、 $p < 0.05$ をもって有意

差ありと判定した。

本研究は埼玉医科大学病院 IRB (Institutional Review Board) により承認され、対象者全員から informed consent を得て施行した。

3. 結果

対象症例は17例(脳梗塞12例, 脳出血5例)。年齢は 62.7 ± 13.0 歳。対照症例は5例(頭部外傷2例, 正常圧水頭症2例, 脊柱管狭窄症1例; 年齢 52.2 ± 20.0 歳)。一部の検査項目(ELAM, VEGF, VCAM, NCAM, tPA, PAI-1, TNF α , VEGF, M-CSF, GM-CSF, IL-1 β , IL-6)については10例(脳梗塞7例, 脳出血3例, 年齢 67.5 ± 12.60 歳)のみ測定した。

約1月間の運動療法により, FIMは運動項目(mFIM), 認知項目(cFIM)とも増加したが, 脳卒中群と対照群とで差はなかった(図1)。脳卒中群と対照群においては運動療法の効果には差がみられなかった。

1) 運動療法による各指標の変動を解析した。運動療法により脳卒中群では β TG, PF4, TAT, PIC, DD, EC, ELAM, VEGFが有意に低下した(図2, 3)。TM, vWF, VCAM, NCAM, ELAM, tPA, PAI-1, TNF α , VEGF, M-CSF, GM-CSF, IL-1 β , IL-6 は有意な変化はみられなかった(データ表示なし)。脳卒中群では, TAT 3.16 ± 1.08 , vWF 181 ± 68 , β TG 104 ± 62 , PF4 42.5 ± 33.3 , TAT 9.71 ± 15.9 , PIC 1.78 ± 2.47 , DD 1.72 ± 3.68 であり, 対照群よりも高い値を示した。

2) 各指標を, 上記の平均値より高い値の群(高値群)と低い値の群(低値群)とに層別化して運動機能の予後と比較した。TAT, PIC, DD については高値群で運動項目FIMが入院時, 転科時ともに有意に高かった(図4)。機能的自立度の改善度(転科時と退院時との差, Δ FIM)は有意な変化はみられなかった(データ表示なし)。

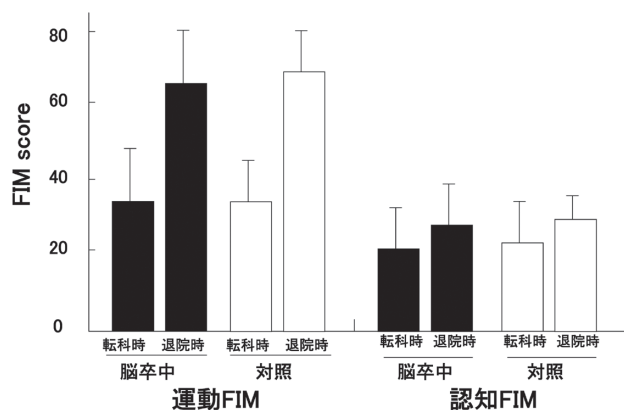


図1. 運動療法による脳卒中中の機能的自立度FIMの改善。

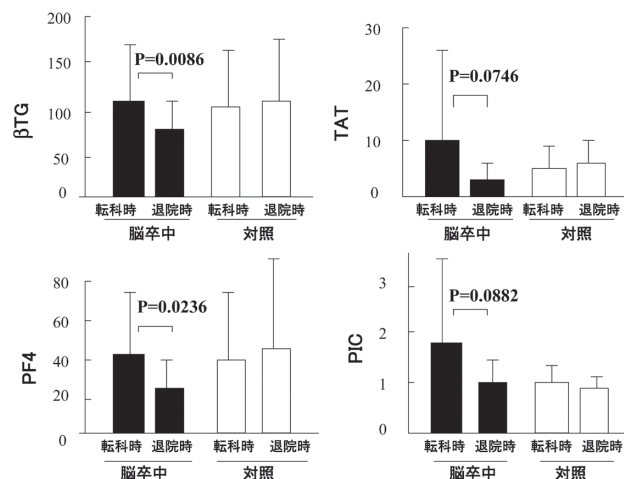


図2. 運動療法と血小板, 凝固線溶系の指標。

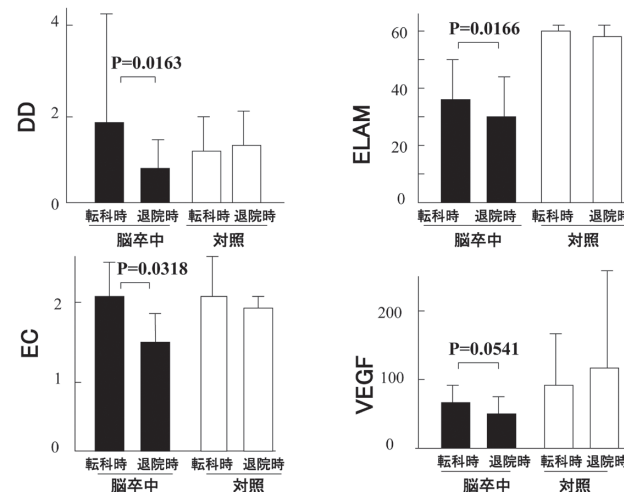


図3. 運動療法と線溶, 内皮, 接着分子の指標。

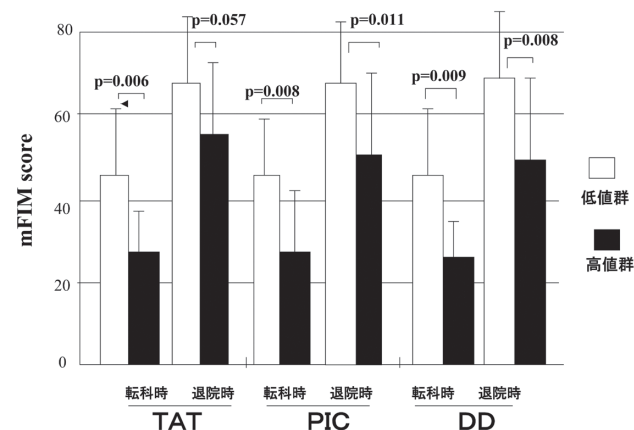


図4. 凝固線溶系の指標と機能予後。

4. 考 察

脳卒中は動脈硬化に起因する。動脈硬化は単球が泡沫細胞となり形成される。動脈硬化巣に血小板が粘着・凝集し、さらに凝固・線溶反応が加わり血栓症が発生する。単球、血小板の集積には接着分子が関与し、線溶物質産生には血管内皮細胞が関与する。従って脳卒中の機能的予後は、これらの単球、血小板、血管内皮、接着分子、凝固・線溶系の指標と関連している可能性がある。本研究では、運動療法によるこれら指標の変動を解析し、運動療法の有用性を評価した。さらに二次予防に有用な運動療法プログラムを開発したい。また、各指標により脳卒中の機能的予後の予測も試みた。

本研究は、運動療法により β TG, PF4, DD, ELAM が有意に低下し、TAT, PIC, VEGFが低下する傾向があることを示した。また、TAT, PIC, DDの低い症例では運動機能の予後が良いことが判明した。脳卒中において増加している血小板、血管内皮、接着分子、凝固・線溶系の指標は、運動療法により低下していく。運動療法の継続が脳卒中の二次予防に寄与する可能性が示唆された。動脈硬化の端緒である単球に関する指標は運動療法や機能的予後と関連がなかった。泡沫細胞発生から血小板凝集までの過程に関与する接着分子や血管内皮機能は運動療法や機能的予後と一定の関連がみられた。血栓症の最終的な引き金である血小板の指標は運動療法や機能的予後と深い関連をもっていた。単球遊走～動脈硬化～血栓症の過程で上流よりも下流に位置する指標が機能的予後と関連深い、つまり血管イベントの最終的原因が予後予測に有用であることが示唆された。

脳卒中におけるリハビリテーションの有用性が確立された現在、脳卒中で運動療法を施行しない対照群を設定することは倫理上不可能であるので、非動脈硬化性の中枢神経疾患を対照とした。このため脳卒中の急性期炎症反応が、単球、血小板、接着分子、血管内皮、凝固線溶の指標に及ぼす影響を排除して分析すること

は困難であった。

本研究をさらに発展させ、運動療法の時間、強度、モダリティーを変えていき、どのような運動療法のプログラムが脳卒中の二次予防に有用であるかを解析していきたい。本研究では、日本人に多い脳卒中を対照としたが、虚血性心疾患、糖尿病、高脂血症などの疾患についても研究していきたい。

謝 辞

本研究は平成18年度学内グラントにより行われた。

研究成果

学会報告

- 1) 倉林均, 間嶋満, 田村遵一, 久保田一雄: 脳梗塞発症前における血小板活性化の検討。
第48回日本老年医学会学術集会, 2006年6月, 金沢。
- 2) 倉林均, 菱沼亜紀子, 牧田茂, 間嶋満: 脳卒中のリハビリテーションにおける血管内皮機能と血小板活性化の解析。
第44回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2007年6月, 神戸。
- 3) 倉林均, 間嶋満: 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。
第49回日本老年医学会学術集会, 2007年6月, 札幌。
- 4) 倉林均, 間嶋満: 加齢と血小板の超微細形態。
第49回日本老年医学会学術集会, 2007年6月, 札幌。
- 5) 倉林均: 運動療法が脳梗塞の血管内皮機能、接着分子、血小板活性化に及ぼす影響。
第30回日本血栓止血学会学術集会, 2007年11月, 志摩。
- 6) 倉林均, 菱沼亜紀子, 内田龍制, 牧田茂, 間嶋満: 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105回日本内科学会講演会, 2008年4月, 東京。
- 7) 倉林均, 間嶋満: 単球, CRP, DD, ELAMと脳卒中の機能的予後との関連。
第50回日本老年医学会学術集会, 2008年6月, 千葉。