

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22700700

 研究課題名(和文) メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病患者における運動療法の
体組成への影響

 研究課題名(英文) The effects of exercise intervention on body composition among people
with type 2 DM and metabolic syndrome.

研究代表者

東 宏一郎 (AZUMA KOICHIRO)

慶應義塾大学・医学部・助教

研究者番号：60317104

研究成果の概要(和文)：

「こまめに」と「まとまって」体を動かす指導の効果を、内臓脂肪・脂肪肝・筋肉内脂肪といった脂肪のつき方(体脂肪分布)に注目して検討した。前者は、減量効果に優れ、後者は、より体力向上効果が期待でき、結果として両者ともに内臓脂肪をはじめとした脂肪のつき方の改善につながる可能性が示唆された。ただし、肥満者・2型糖尿病患者への適切な運動指導方法やどちらの指導がより有効か、そのメカニズムについてはさらに検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：

We hypothesized that both a lifestyle physical activity and a traditional structured exercise program improve body fat distribution, but through different mechanisms. As expected, the former intervention was more suitable for weight reduction, whereas the latter was more favorable for aerobic fitness gain. Subsequently, both interventions seemed to induce a favorable change in ectopic fat accumulation such as visceral adipose tissue, though the mechanism and the method for long-term exercise intervention among people with type 2 DM and metabolic syndrome, need to be further explored and refined.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：健康・スポーツ科学

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 ・ 応用健康科学

キーワード：糖尿病 メタボリックシンドローム 運動 体組成

1. 研究開始当初の背景

近年の過食と運動不足を背景に、肥満・メタボリックシンドローム、そして糖尿病は増加しつづけている。糖尿病は、2006年に非感染性疾患としてははじめて、撲滅すべき疾患として国連より認定されるほど、世界的に重要な問題であり、わが国においても糖尿病患者数は増加の一途をたどっている。病態の理解が進むにつれて良好な血糖コントロール

を達成・維持することの重要性が理解され、治療薬の進歩と相まって、積極的な血糖降下治療が試みられているが、食事や運動といった「過食」や「運動不足」を是正する根本治療なくしては、低血糖や体重増加が問題となり、また血糖コントロールができたとしても必ずしも心血管疾患を予防できないことが示されつつある。中でも、運動療法については、その寿命延長効果、特に寝たきりや認知

症防止といった健康寿命延長効果についても、血糖や体重とは独立して好影響があることは多くの疫学研究より報告されている。にもかかわらず、先日の日本糖尿病学会が主体となって行ったアンケート結果からも、食事療法と比べて運動指導は殆ど行われていないのが現状である。

運動療法は、食事療法同様に、個人の嗜好や生活スタイルに深く根ざしたものであり、薬物療法に比べても向き・不向きがあり、またその継続が難しい。加えて、運動療法の効果を、血糖や体重の改善によって評価することは、それぞれ薬物や食事のインパクトに比べて小さいため難しく、一方で、介入結果を寿命の延長をはじめとした長期間を要するエンドポイントで評価するのも現実的ではない。

日本人においては、欧米人に比し軽度の肥満でも、糖尿病をはじめとした代謝疾患に罹患しやすいことが報告されている。その理由の一つとして、内臓脂肪や脂肪肝といった、代謝疾患と結びつきが強い「悪玉」の脂肪蓄積が欧米人に比べて起きやすいことが指摘されている。一方で、これら内臓脂肪や脂肪肝は、運動でもたせられるような軽度の減量によっても、減少しやすいことも知られており、体重よりも運動の効果の判定に有用である可能性がある。また、内臓脂肪、脂肪肝と同様に本来脂肪の蓄積がほとんど見られない部分の（異所性）脂肪蓄積の一つとしての筋肉内の脂肪蓄積が、インスリン抵抗性や、糖尿病と強く関係していることが知られている。そして、運動療法により筋肉内脂肪は必ずしも減少しないが（athletes' paradox）、効果の指標になる可能性がある。

2. 研究の目的

運動の仕方として①生活に組み込む形でこまめに体を動かす（歩数を目標にする）②中等度以上の強度でまとまった運動を行う（運動によるエネルギー消費量を目標にする）の2種類が考えられ、機序は異なるものの、最終的にどちらも体脂肪分布の改善（内臓脂肪や肝脂肪の減少）につながるのではないかとこの仮説を検証することを目的とした。すなわち、①こまめに体を動かす方が、1日の消費エネルギー量は増加しやすく減量効果に優れる一方、筋肉局所への影響は小さい②まとまった運動は、必ずしも減量効果は高くないが、筋肉局所への刺激が強く、筋肉内脂肪はもちろん、マイオカインなどを介して内臓脂肪や脂肪肝の減少にも関連するのではないかとこの仮説を検証することを目的とした。しかしながら、後述のように非監視下で、上記の指導を明確に区別して行うことは、予想以上に困難で、まとまった運動の効果については、監視下での高強度インターバル運動による効果を健常

男性にてまず検討した。

高強度インターバル運動と従来の有酸素運動との大きな違いは、中等度強度（ $<70\%V_{O2max}$ ）の運動をなるべく長時間行うことで運動によるエネルギー消費量を増大させて、運動の効果を高めるのではなく、高強度（ $>90\%V_{O2max}$ ）の運動を短時間、間欠的に行うことで、エネルギー消費量はわずかでも、筋肉への強い刺激を与えることで、筋肉の有酸素性代謝を高めることである。

3. 研究の方法

（1）2型糖尿病患者の体力レベルを測定し、適切な運動強度を明らかとするために、糖尿病教育入院患者を対象として呼気ガス分析を組み合わせた症候限界性の運動負荷試験を行った。そして、入院中の複数回の運動指導後、6か月後に再評価を希望する者に対して同様の体力検査を再度行った。

（2）糖尿病・肥満を主訴に当院に来院した20～70歳男女で、運動習慣のないものを対象とし、①1日あたり3000歩の歩数増加をめざす指導、もしくは②3メッツ以上の運動を週3回以上、合計10メッツ・時間以上増やす指導、を行い、6か月後に体力指標・体組成の改善を評価した。身体活動量の評価は、身体活動量計（ライフコーダ、Suzuken）を用いて、心肺持久力は、呼気ガス分析を組み合わせた症候限界性の運動負荷試験で求めた最高酸素摂取量で評価した。体組成の評価は、全身DXA検査とCT検査により行った。

（3）まとまった運動の効果を明らかとするために、健常男性を対象として、高強度インターバル運動の効果を検討した。

週2回、16週間、 $\geq 90\%$ 最大負荷量での高強度インターバル運動（ $\geq 90\%1$ 分間、休息1分を1セットとして8～12セット）を行い、前後での体力指標、体組成評価を（2）と同様に行った。

高強度インターバル運動（High-intensity Interval Training; HIT）群は、表のように

16週間、週2回、計32回、1回約45分のトレーニング

下肢HIT群	下肢エルゴメータ	1分間高強度運動（ $>90\%V_{O2max}$ ）と 1分間休息を1セットとして 8-12セット	計18～24分
全身HIT群	下肢エルゴメータ +上肢エルゴメータ	4-8セット（下肢HIT群の半量） 4-8セット	計16～24分
持久運動群	40分間、中等度強度持続運動（ $\sim 70\%V_{O2max}$ ）		

下肢エルゴメータのみで行う群（下肢HIT群）と上肢と下肢エルゴメータを半分ずつ行う群（全身HIT群）に分け、対照群は中等度運動を40分間施行した。

4. 研究成果

（1）糖尿病教育入院患者の体力と入院中運動指導の効果

	全症例	フォローアップ症例	
		入院時	退院後6か月
年齢	57±14	60±12	
性別(男/女)	100/50	28/13	
BMI	27.4±6.8	27.2±6.3	26.7±5.9*
安静時心拍数	82±16	82±14	81±14
AT心拍数	116±18	117±18	122±17*
最高心拍数	148±24	148±24	152±23*
AT VO2 (ml/min.kg)	16.6±4.1	17.0±3.8	18.4±3.9**
Peak VO2 (ml/min.kg)	24.6±5.8	25.0±5.9	26.3±6.4**
握力(kg)	33±10	34±10	33±11
立ち上がり10回秒数	14.3±4.1	14.7±4.8	13.2±4.4
立ち上がり30秒回数	22.4±5.4	22.5±5.9	24.4±6.9
開眼立ち上がり(秒)	38±23	38±23	45±22**

* p<0.05, ** p<0.01 by paired t-test, AT: anerobic threshold (無酸素閾値) VO2: Oxygen uptake (酸素摂取量)

表に示すように、心肺持久力評価を行えた症例での最高酸素摂取量 (PeakVO2) 及び有酸素運動上限での酸素摂取量 (AT_VO2) はそれぞれ、7 メッツ、4.7 メッツで、平均で見ると速歩レベルの有酸素運動は十分に行う体力があり、速歩の指導は適切であると考えた。ただし、同年代の健常人に比べると約20%程度低値であり、肥満およびそれに伴う身体活動量の低下の影響が考えられた。筋力については、バランス能力の低下を認めるほかは明らかな低下を認めなかった。ここで、本検討には、整形外科的理由などで体力評価を行えなかった症例が4人に1人程度いた点に注意が必要であり、あくまで日常生活に支障のない糖尿病患者を対象とした結果である点に注意が必要である。なお、体力評価が行えなかったものは、肥満度に差はなかったが、より高齢であった。

入院中、全症例に対して、歩行指導、ストレッチ、ウォーミングアップ及び自重でのレジスタンストレーニングについて複数回の指導を行っており、一部の症例で6か月後のフォローを行った。フォローアップ症例は、全症例と年齢・性別・BMI に有意差はなかった。6か月後、2%とわずかながらも有意な減量と、有酸素運動上限 (無酸素閾値) での心拍数の増加、心肺持久力の有意な改善、バランス能力の改善が認められた。ただし、フォローアップをうけた症例は全体の1/3であり、残りの2/3の症例に比べて運動意欲も高いことが想像され、入院中運動指導の効果を過大評価している可能性が高いが、少なくとも一部の症例には、入院期間中に運動のきっかけを与えることが有効であるものと考えられた。

本結果より得られる示唆として、

- ①年齢から予測される最大心拍数 (220-年齢) は糖尿病患者では、10拍程度過大評価される可能性があること、個人差も大きいため可能な限り運動負荷試験を行うのが望ましい
- ②有酸素運動上限 (AT) での運動中の心拍数は、平均120拍未満で、特に罹病期間の長い者 (>10年) では理由は不明だが、平均110程度であり、一般的にすすめられる心拍数110-130の下限あたりを運動強度の当初の目

安とするのがよいこと、トレーニング効果によりAT心拍数の軽度増加がみられることから、徐々に目標心拍数をあげるのがよい

③体力の中で、バランス能力が、心肺持久力とともに低下している可能性があり、さらに介入により改善することから、片足立ちの指導は有効であるかもしれないことである。

(2) 糖尿病・肥満者に対する外来運動指導の体組成への効果

	こまめに活動群	まとまった運動群
年齢	54±9	54±10
性別(男/女)	3/6	4/6
BMI	26.5±5.8	27.6±4.0
体脂肪率(%)	34.4±6.5	35.8±5.2
AT心拍数	121±11	125±12
最高心拍数	153±13	163±13
AT VO2 (ml/min.kg)	15.3±1.8	18.7±1.9**
Peak VO2 (ml/min.kg)	23.1±2.4	28.6±3.7**

** p<0.01 by t-test, AT: anerobic threshold (無酸素閾値) VO2: Oxygen uptake (酸素摂取量)

表に示すように、両群で、心肺持久力には有意な差が認められたが、その他の基礎評価項目に大きな違いはなかった。非監視下に行う場合、個々人の準備状態の違いや、好み、時間・場所的制約などにより必ずしもこちらが指示したような運動を指導することは難しく、結果的に本人の希望を聞く形で指導を行ったことが上記体力差の一因と考えられた。例数が少なく、両群で順守率や、介入結果に有意な差はみられなかったことから以降の介入結果はまとめて示した。

	全症例	介入症例	
		介入前	6か月後
年齢	52±12	54±9	
性別(男/女)	21/29	7/12	
BMI	28.3±5.0	27.1±4.8	26.1±4.2**
安静時心拍数	83±13	82±12	82±8
AT心拍数	123±13	123±12	124±11
最高心拍数	158±15	159±14	160±11
AT VO2 (ml/min.kg)	16.9±3.4	17.1±2.5	18.4±3.5
Peak VO2 (ml/min.kg)	25.9±4.7	26±4.2	27±4.5
握力(kg)	30±9	28±9	
立ち上がり10回秒数	12.9±2.8	14.5±3.1	12.7±3.1*
立ち上がり30秒回数	23.6±6.9	20.5±7.3	23.3±8.1*
開眼立ち上がり(秒)	48±20	50±20	53±16

* p<0.05, ** p<0.01 by paired t-test, AT: anerobic threshold (無酸素閾値) VO2: Oxygen uptake (酸素摂取量)

表に示すように基礎体力評価のみを行いた得た糖尿病・肥満者の全体症例と介入症例の年齢性別に大きな相違はみられなかった。症例数がすくないこともあり、心肺持久力の改善傾向はみられるものの有意ではなかった。筋力の中で、大腿四頭筋の筋パワーを反映する椅子立ち上がり回数については有意な改善がみられた。

体組成については、わずかながらも有意な減量にともない、下表にしめすように、体脂肪率・体脂肪量の有意な減少がみられた。一方で除脂肪量には明らかな変化がみられなかった。脂肪分布について、脂肪肝の指標である肝臓CT値は有意な上昇(脂肪肝の減少)、内臓脂肪面積の有意な減少が観察されたが、大腿筋肉CT値については、変化がみられな

	介入前	6か月後
体脂肪率(%)	35.1±7.2	33.7±7.4*
脂肪量(kg)	24.8±8.2	22.9±7.0**
除脂肪量(kg)	45.2±10.6	44.9±10.5
下肢除脂肪量(kg)	14.2±3.9	14.0±3.8
内臓脂肪面積(cm ²)	143±49	125±49**
皮下脂肪面積(cm ²)	247±104	218±104
肝臓CT値(HU)	55±12	58±8*
肝臓/脾臓CT値(L/S比)	1.14±0.26	1.19±0.13
左大腿筋肉面積(cm ²)	111±31	111±27
左大腿筋肉CT値(HU)	46.3±4.0	45.8±3.5
右大腿筋肉面積(cm ²)	111±31	108±32
右大腿筋肉CT値(HU)	45.9±4.8	45.1±6.9

* p<0.05, ** p<0.01 by paired t-test

かった。運動介入による、心肺持久力 (PeakVO₂) の変化と関連がみられたのは、両大腿筋肉面積の変化のみで、脂肪分布とは明らかな相関がなかった。一方で、内臓脂肪の減少と最も相関が強かったのは、体重や体脂肪量の減少であり、体脂肪分布の改善には、運動よりも食事を中心とした減量の効果が大きいことがあらためて示唆された。

マイオカインの一つで、運動での増加が報告されている血中BDNF濃度の測定も行った。運動介入により 738±295→826±177 pg/ml と軽度増加傾向はみられたが、有意ではなく、また心肺持久力や体組成の変化との相関もみられなかった。

以上より、(1) 運動介入は、①こまめに体を動かす群、②まとまって体を動かす群にそれぞれ、歩数、運動によるエネルギー消費量を目標として設定することでわけようと試みたが、実際の非監視下での運動指導において、両者を明確に区別することは困難であった。ただし、基礎心肺持久力レベルが高い者が、肥満度にかかわらず、まとまった運動を好むことは示唆された。(2) 体組成の変化、特に体脂肪分布について、運動の効果は明らかでなかった。

上記の結果をうけて、非監視下での日常生活動作や運動とは強度の点で明らかに異なる監視下での高強度運動の体組成に及ぼす効果を検討することとした。

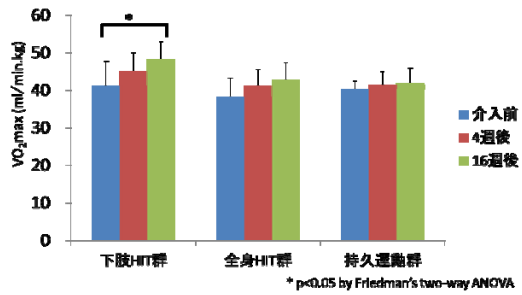
(3) (健常男性を対象とした) 高強度インターバル運動の体力・体組成への効果

対象は表の通りで、年齢、体組成、身体活動量および心肺持久力に関して3群に明らかな差はなかった。

	下肢HIT群 (n=7)	全身HIT群 (n=5)	持久運動群 (n=4)
年齢	33.6 ± 4.4	37.0 ± 8.5	39.8 ± 6.2
体重	72.1 ± 6.8	77.3 ± 6.1	76.6 ± 3.0
BMI	24.1 ± 2.3	25.4 ± 2.8	26.4 ± 2.4
活動量(歩・時間/週)	20.5 ± 11.2	18.2 ± 5.6	19.3 ± 2.5
活動時間(分/日)	112 ± 18	102 ± 10	96 ± 14
peakVO ₂ (ml・min ⁻¹ ・kg ⁻¹)	41.1 ± 6.7	38.4 ± 4.9	40.3 ± 2.2
体脂肪率(%)	22.2 ± 5.5	25.5 ± 5.6	25.3 ± 1.9

4 週後及び、16 週後に評価した心肺持久力

(PeakVO₂) は、いずれの群でも経時的な増加がみられたが、下肢 HIT 群でのみ約 20% の有意な増加が観察された。



16 週後に評価した体組成の変化についても、体重や脂肪量は、いずれの群でも有意な変化はなかったが、除脂肪量特に下肢除脂肪量(筋肉量)は、下肢 HIT 群でのみ約 3% わずかながら有意な増加が認められ、下肢と全身 HIT 群を合わせた HIT 群と持久運動群では有意な群間差がみられた。MR で評価した筋肉断面積については、大腿四頭筋断面積は、3 群すべてで有意な増加 (12%、8%、6%) が観察された。全身 HIT 群では加えて大腰筋断面積の増加 (11%) も認められ、これは心肺持久力の改善と相関がみられた。

体脂肪分布の変化については、内臓脂肪面積の有意な減少 (12%) が下肢 HIT 群で認められた。

マイオカインの一つである血中BDNF濃度は、いずれの群においても介入前後で有意な変化はみられなかった。

以上より高強度インターバル運動は、短時間かつ、週 2 回の頻度にもかかわらず、中等度強度での比較的長時間のまとまった運動と同等以上の心肺持久力の改善が望めること、下肢筋肉量の増加が期待できること、が示唆された。体組成への影響については、症例数も少なく、不明瞭であるが、体脂肪量が必ずしも減らなくとも、内臓脂肪の減少をもたらす可能性が示唆された。現在、糖尿病患者へも同様の指導を開始しており、運動指導・運動療法の一つとして有力なオプションになると考えている。

以上 (1) ~ (3) の結果をまとめると、

- ① 運動習慣のない ADL の自立した糖尿病患者において、心拍数 110 程度を目安とした速歩は従来の報告通りにすすめられること
- ② 速歩を中心とした運動指導では、心肺持久力の改善は必ずしも大きくないものの、わずかながら有意な体重減少効果が期待できること
- ③ 高強度インターバル運動は、健常者での検討ではあるが、短時間、低頻度で心肺持久力の改善、筋量の増加に有効であり、運動指導の一つのオプションになりえること

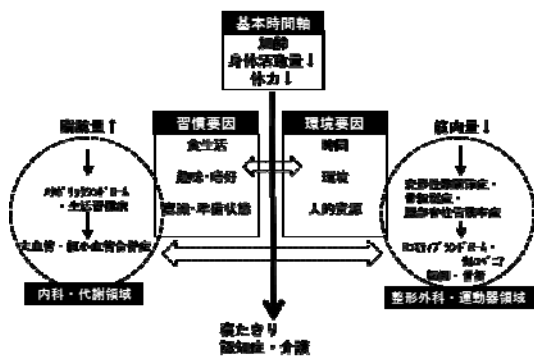
である。一方で、運動の体組成に及ぼす影響

については、従来の報告通り、運動介入による体力改善やマイオカインとの相関は明らかでなく、減量との相関が強かった。また、指導方法として、「こまめに」と「まとまって」体を動かす指導とを非監視下で明確に区別することは困難であった。むしろ、心肺持久力が高い者は、「まとまって」体を動かすことを希望する傾向がみられ、既報でも基礎体力の低い中高年者ではまとまった運動を指導しても一日トータルとしての活動量が必ずしも増えないと報告されており、これら2つの体の動かし方は、並列ではなく、段階的に指導すべきものではないかと考えられた。すなわち運動指導方法としては、下図のようなそれぞれの段階に応じた指導が適切かもしれない。

- 座位時間を減らす (sedentary time)
- じっとしていない、こまめに動く (breaks, NEAT)
- 生活活動を増やす (life-style related PA)
- まとまってからだを動かす (aerobic exercise)
- 強い運動を行う (vigorous exercise)

すなわち、ベースラインでの身体活動量や心肺持久力が低い場合には、座位時間を減らす、じっとしていないといった指導が重要であり、徐々に体力向上を目指した「まとまった」運動や高強度の運動を考慮していくのがよいと考えられる。

本研究を通して、現代の疾病構造は下図のような模式図で説明できるのではないかと



考えている。

すなわち、身体活動量や体力の低下は、加齢現象そのものであり、運動不足にともなう脂肪量増加や筋肉量低下がさらに悪循環を生むと考えられる。さらに食事・運動については、習慣要因や環境要因が深く関係しており、これらすべてを考慮して個々に適した運動指導を行っていく必要があると考えられる。特に運動・身体活動量の増加は、長期継続が難しい一方、積み重ねの効果がきわめて高いことが特長であり、続けやすい、個人の嗜好にあったものが求められるといえる。

本研究では、「こまめに」と「まとまって」体を動かす指導を行った場合の体組成への

影響について検討することが当初の目的であったが、両指導を明確に区別することが困難であったため、この仮説を十分に検証することはできなかった。しかし、健常男性において検討した高強度インターバル運動は、肥満・糖尿病患者で行いえた、主に「こまめに体を動かす」運動介入に比べて、減量効果は認められなかった一方で、顕著な体力改善、筋肉量増加及び体脂肪分布改善の可能性が認められた。加えて同運動は、高いモチベーションが必要である一方、短時間でかつ起伏のある内容のため、楽しいと感じられることも多いと報告されており、その体力・体組成改善効果と合わせて、運動指導・介入のひとつの有力なオプションとなる可能性があり、今後そのメカニズムの検討を含めてさらに検討する価値があると考えた。

一方で、糖尿病患者・肥満者での運動指導の際に、その大きなモチベーションには減量があり、実際に減量が、体組成や代謝指標の改善と密接に結びつくことから食事療法との併用の重要性が改めて示された。

また、今後運動の効果の判定には、より筋肉の変化をとらえられるようなものを検討する必要があり、運動効果の検討とともに、運動指導方法にもより着目したとりくみが必要ではないかと考えられた。

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)

[学会発表] (計4件)

- ① 大澤祐介、東宏一郎 「高強度インターバルトレーニングによる体組成及び全身持久力への効果」 2012年11月3日 第23回日本臨床スポーツ医学会 新横浜プリンスホテル (神奈川)
- ② 東宏一郎 「2型糖尿病患者に対する運動指導の効果と糖尿病罹病期間の関係」 2012年5月19日 第55回日本糖尿病学会年次集会 パシフィコ横浜 (神奈川)
- ③ 東宏一郎 「2型糖尿病患者の罹病期間が運動耐容能に及ぼす影響の検討」 2011年5月21日 第54回日本糖尿病学会年次集会 札幌市教育文化会館 (北海道)
- ④ 東宏一郎 「呼気ガス分析より求めた無酸素閾値と50%予備心拍数で求めた目標心拍数の関係」 2010年11月7日 第21回日本臨床スポーツ医学会 つくば国際会議場 (茨城)

〔図書〕（計 6 件）

- ① 東宏一郎 プラクティス 「じっとしていないことの重要性」2012 年 29 (6) 619-621 医歯薬出版（株）
- ② 東宏一郎 プラクティス 「有酸素運動とレジスタンス運動」2012 年 29 (5) 503-505 医歯薬出版（株）
- ③ 東宏一郎 プラクティス 「運動の意義・目的」2012 年 29 (4) 372-374 医歯薬出版（株）
- ④ 東宏一郎 臨床スポーツ医学 「肥満と身体活動 up to date」骨格筋の Metabolic Flexibility と運動トレーニング 2011 年 28 (3) 287-292 文光堂
- ⑤ 東宏一郎 臨床スポーツ医学 「エビデンスに基づいた運動療法・運動処方 健康支援・疾病予防に対するアプローチ」運動療法・身体活動の長期維持についての疫学的エビデンス・現状での注意ポイント 2010 年 27 (11) 1193-1198 文光堂
- ⑥ 東宏一郎 臨床スポーツ医学 「糖尿病診療の今後の展望 運動療法を効果的に取り込むには」その他のトピックス 薬物療法 2010 年 27 (5) 537-545 文光堂

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東 宏一郎 (AZUMA KOICHIRO)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号：60317104