

博士論文

生活習慣病患者に対する通院型運動療法のインスリン抵抗性および
血管内皮機能の改善効果に関する研究



兵庫県立大学大学院 環境人間学研究科 環境人間学専攻

井垣 誠

2018 年

目次

第1章 緒言

1.1 背景と目的	1
1.2 本論文の構成	4
1.3 引用文献	5

第2章 <研究1> 運動療法の頻度は肥満を持つ生活習慣病患者のインスリン抵抗性改善効果に影響する

2.1 要旨	8
2.2 緒言	8
2.3 対象と方法	9
2.4 結果	11
2.5 考察	13
2.6 引用文献	23

第3章 <研究2> 2型糖尿病患者と非糖尿病患者における運動療法による血流依存性血管拡張反応の改善効果について—身体組成, 血糖コントロールの変化との関連

3.1 要旨	26
3.2 緒言	26
3.3 対象と方法	27
3.4 結果	29
3.5 考察	30
3.6 引用文献	36

第4章 <研究3> 女性肥満患者における日常の身体活動は運動療法の効果に影響する

4.1 要旨	38
--------	----

4.2 緒言	38
4.3 対象と方法	39
4.4 結果	41
4.5 考察	42
4.6 引用文献	47
第5章 総合考察		
5.1 考察	49
5.2 引用文献	52
結語	54
謝辞	55
業績目録	56

第1章 緒言

1.1 背景と目的

身体活動に関するわが国の取り組みとして、「健康づくりのための運動所要量」(平成元年)、「健康づくりのための運動指針」(平成5年)があり、その後、平成12年からの「健康日本21」が推進されるなかで、現在の取り組みの基盤となる「健康づくりのための運動基準2006～身体活動・運動・体力～報告書」¹⁾および「健康づくりのための運動指針2006～生活習慣病予防のために～エクササイズガイド2006」²⁾(平成18年)が策定された。平成23年の健康日本21の最終評価³⁾では平成9年と平成21年の比較において、15歳以上の1日の歩数は男女ともに約1,000歩減少(1日約10分の身体活動の減少に相当)していた。また、運動習慣者(1回30分以上の運動を週2回以上実施し、1年以上持続している人)の割合も男性32.2%、女性27.0%で増加はみられなかった。

このように身体活動については目標を達成できていない状況を踏まえ、平成25年からの健康日本21(第二次)の取り組みのひとつとして、「健康づくりのための身体活動基準2013」⁴⁾、「健康づくりのための身体活動指針(アクティブガイド)」⁵⁾が作成された。アクティブガイドでは運動ではなく、身体活動＝運動＋生活活動を全般的に増やすことが強調され、「+10(プラス・テン)」(今より10分多く身体を動かす)という提案がなされた。平成25年の国民健康・栄養調査結果では、1日の身体不活動(座ったり寝転がったりして過ごす)の時間が8時間以上ある者の割合は男性で約40%、女性で約35%もあった。また平成28年の国民健康・栄養調査結果においては、運動習慣者の割合は男女とも依然として増加せず、1日歩数について男性は6,984歩、女性は6,029歩であり10年間で変化がみられていない。

一方近年では、身体活動と地域環境に関する研究も進んでいる。すなわち、個人の身体活動には歩道や緑地(公園など)、都市の構造など地域の物理的環境も関係しているというものである。健康日本21(第二次)では、「住民が運動しやすいまちづくり・環境整備に取り

組む自治体数」についても目標値が設定されている。これまで住居密度、混合土地利用度（商業地域、職場、学校などと住居地域が混在した地域となっているか）、道路のネットワーク（交差点密度が高く、目的地まで最短距離で行けるかどうか）などは、日常生活における移動（買い物など）としての歩行に関連し、歩道、景観、運動場所へのアクセスなどは余暇時間に行う歩行に関連することが明らかになっている⁶⁾。本論文の対象地域である兵庫県豊岡市は農村・過疎地域であり、運動施設は少なく自家用車が主な移動手段であることから身体活動を促すうえでは不利な環境にある。このように一般住民を含めて生活習慣病患者の身体活動は不足していることが想定され、安全に運動ができる場所を提供することを目的に生活習慣病患者を対象にした病院通院型の運動療法の体制を整えることになった。

これまで身体活動と2型糖尿病に関する大規模な調査がいくつか報告されている。アメリカの **Diabetes Prevention Program (DPP)** では、肥満の耐糖能異常患者の追跡調査が行われ、メトホルミンの投与よりも食事（低エネルギー・低脂肪食）と運動（週 150 分以上の運動）による生活習慣の修正（7%の減量）のほうが糖尿病の発症抑制効果が大きかったことを報告している⁷⁾。また、フィンランドの **Finnish Diabetes Prevention Study (DPS)** では、余暇時間における身体活動の増加が2型糖尿病の発症率を低下させ、1日30分以上の運動を継続することにより、たとえ体重が変化しなくても有意に糖尿病発症リスクが低下することを示している⁸⁾。また、運動の内容はスポーツに限らず家事、ガーデニング、仕事にまつわる身体労作でも十分に効果があると結論している。最近では、イギリスの歩行2型糖尿病予防研究において、安静時間の増加は糖代謝、脂質代謝を悪化させ、身体活動時間よりも心血管障害の予測因子になりうることが報告されている⁹⁾。さらに、本邦における外来通院中の2型糖尿病患者を対象にした前向き研究 **Japan Diabetes Complication Study (JDCS)** では、余暇時間運動量を3分割し、週 15.4METs・時以上の高運動量群は、3.7METs・時未満の低運動量群と比べて

有意に脳卒中発症率が低下し、全原因死亡も低下することが報告されている¹⁰⁾。

以上のように大規模調査の結果から、身体活動量の増加は身体にとって多くの利益をもたらすことが明らかとなった。臨床における生活習慣病患者に対する運動療法は、血糖コントロールの改善、体重・体脂肪の減少、インスリン抵抗性の改善、降圧、脂質プロファイルの改善などさまざまな効果が報告されている¹¹⁾。限られた時間・空間のなかで至適な運動を負荷すれば、これらのような予測された結果は容易に求められるのかもしれない。しかし、人間を取り巻く生活環境は複雑であり、食事内容が一定でないことや薬物使用の違い、病態、合併症、身体機能、性格なども異なることから、効果を生むための運動方法はより一層の工夫が必要となる。

どの程度の身体活動量が適切であるかは、身体活動量と健康上のメリットの用量－反応曲線(図 1-1)で考えると理解しやすく、疾患によって異なることが明らかになってきている¹²⁾。A は血圧であり、少しの活動量で効果が表れ、それ以上に活動量を増やしてもあまり効果が上がらないパターンである。B は体重減少、インスリン感受性、血糖コントロールで、活動量の増加に伴ってメリットも直線的に増加する。C は肥満予防であり、その効果発現に必要な活動量に閾値があるパターンである。生活習慣病患者に対する運動療法の効果は「種類」や「強度」、「時間」、「頻度」、「時間帯(タイミング)」によって異なる。これらの要素について多様な考え方が提案されてきており、患者に応じた運動処方を立案していく作業が求められる。1 回につき 20 分以上の有酸素運動を週 3 回以上行うことや、1 日 1 万歩を歩くということは、従来から行われてきた指導方法である。しかしながら患者の様々な病態や社会背景により、それらのプログラムを適応できる患者は限られてしまい、従来からの指導方法が運動療法の継続率の低さを招いていたとも言えるかもしれない。一方で、新たに考案された運動プログラムでは急性的な血糖降下作用を示した研究は存在するものの¹³⁻¹⁵⁾、長期的な効果を検討した報告はみられない。そこで我々は、

継続しやすく効果が得られやすい運動処方のあるあり方を検討することを目的に、生活習慣病患者に対して通院型の運動療法を実施しインスリン抵抗性や血管内皮機能に関する研究を行った。本論文では 3 つの研究に基づき、生活習慣病患者に対する運動療法について述べる。

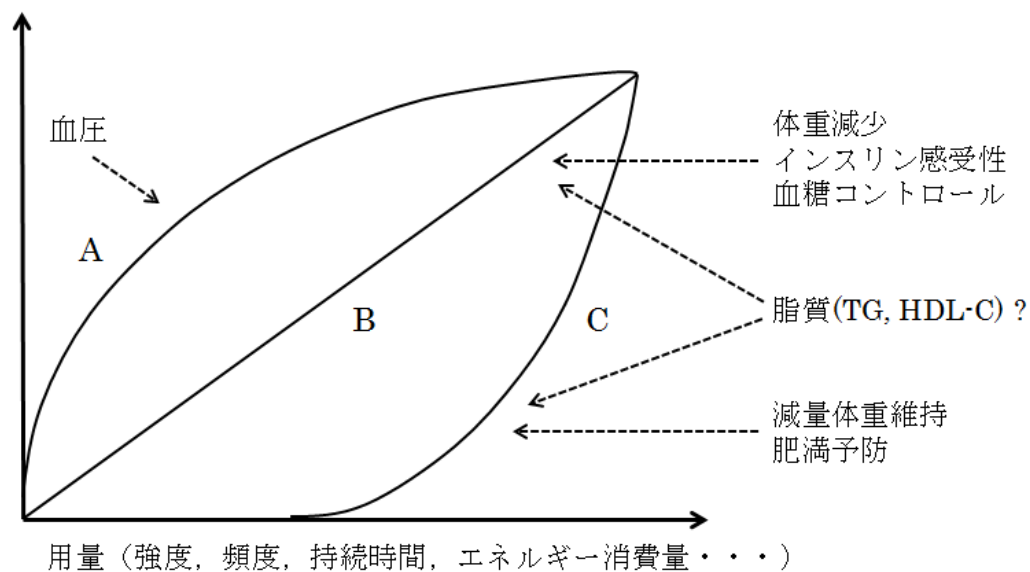


図 1-1 身体活動量と健康上のメリットの用量－反応曲線（文献 12 より改変して引用）

1.2 本論文の構成

研究 1 では「運動療法の頻度は肥満を持つ生活習慣病患者のインスリン抵抗性改善効果に影響する」という題目で、インスリン抵抗性改善の観点において効果の得られる運動療法の頻度について検討した結果を報告する。次に、研究 2 では「2 型糖尿病患者と非糖尿病患者における運動療法による血流依存性血管拡張反応の改善効果について－身体組成、血糖コントロールの変化との関連」と題し、血管内皮機能を反映する血流依存性血管拡張反応について、運動療法によるその改善効果を調べ、身体組成、血糖コントロールの

変化との関連を報告する。さらに、研究3では「女性肥満患者における日常の身体活動は運動療法の効果に影響する」という題目で、運動療法を実施した生活習慣病患者において職業での日常の身体活動量の違いによって運動療法の効果に差があるかどうか検討した結果を述べる。最後に、総合考察においては他の運動療法の研究レビューを加え、3つの研究結果から得られた知見をもとに本論文の社会的意義や今後の展開について考察する。

1.3 引用文献

- 1) 厚生労働省：「健康づくりのための運動基準 2006～身体活動・運動・体力～報告書」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/undou02/pdf/data.pdf>(閲覧日 2018年1月26日)
- 2) 厚生労働省：「健康づくりのための運動指針 2006～生活習慣病予防のために～＜エクササイズガイド2006＞」
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/undou01/pdf/data.pdf>(閲覧日 2018年1月26日)
- 3) 厚生労働省：「健康日本21」最終評価。
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001r5gc-att/2r9852000001r5np.pdf>(閲覧日 2018年1月26日)
- 4) 厚生労働省：「健康づくりのための身体活動基準2013」
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xple-att/2r9852000002xpqt.pdf>(閲覧日 2018年1月26日)
- 5) 厚生労働省：「健康づくりのための身体活動指針(アクティブガイド)」
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xple-att/2r9852000002xpr1.pdf>(閲覧日 2018年1月26日)
- 6) 井上茂：社会・環境と身体活動との関連と環境改善による身体活動増加の可能性．臨床スポーツ医学 31：60-66，2014．
- 7) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.:

Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403, 2002.

- 8) Laaksonen DE, Lindström J, Lakka TA, et al.: Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 54: 158-165, 2005.
- 9) Henson J, Yates T, Biddle SJ, et al.: Associations of objectively measured sedentary behaviour and physical activity with markers of cardiometabolic health. *Diabetologia* 56: 1012-1020, 2013.
- 10) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, et al.: Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 56: 1021-1030, 2013.
- 11) 日本糖尿病学会編:糖尿病診療ガイドライン2016. 南江堂, pp67-81, 2016.
- 12) 勝川史憲:慢性疾患と運動療法, 肥満症. 身体活動・運動と生活習慣病. 日本臨牀 増刊号67: 374-377, 2009.
- 13) Peddie MC, Bone JL, Rehrer NJ, et al.: Breaking prolonged sitting reduces postprandial glycemia in healthy, normal-weight adults: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr* 98: 358-366, 2013.
- 14) Henson J, Davies MJ, Bodicoat DH, et al.: Breaking Up Prolonged Sitting With Standing or Walking Attenuates the Postprandial Metabolic Response in Postmenopausal Women: A Randomized Acute Study. *Diabetes Care* 39: 130-138, 2016.

- 15) Honda H, Igaki M, Hatanaka Y, et al.: Stair climbing/descending exercise for a short time decreases blood glucose levels after a meal in participants with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 25: e000232, 2016.

第2章 研究1

運動療法の頻度は肥満を持つ生活習慣病患者のインスリン抵抗性改善効果に影響する

2.1 要旨

肥満を持つ生活習慣病患者の運動療法の頻度とインスリン抵抗性改善効果の関連を明らかにすることを目的とした。対象は、BMIが25.0 kg/m²以上で外来の生活習慣病患者44名である。6か月間の運動回数により51回以上の群（高頻度群）と50回以下の群（低頻度群）に分け、前期、後期それぞれ6か月間、運動の頻度と身体組成、生化学検査、血圧との関連を調査した。その結果、6か月後では体脂肪率、空腹時インスリン値、HOMA-Rは高頻度群のみ有意に低下した。6～12か月後では運動の頻度に関わらず身体組成、インスリン抵抗性の増悪はなかった。運動療法によるインスリン抵抗性改善について、週2回以上の運動で効果が高い可能性がある。また、改善効果の維持には週1回程度の運動療法でも十分であることを示した。

2.2 緒言

厚生労働省の平成28年国民健康・栄養調査¹⁾によると、運動習慣がある者の割合は男性35.1%、女性27.4%である。この10年間において男性では増減がなく、女性では減少傾向にあり、「健康日本21」の目標値（男性39%、女性35%）には達していない。このような現状において各機関ではメタボリックシンドロームに着目した特定健康診査と特定保健指導が実施され、生活習慣の改善に向けた取り組みが展開されている。

運動療法は食事療法とともに、生活習慣病の予防と合併症の進展を防止するうえで中心的役割を担う治療法である。その効果発現の機序は分子のレベルまで解明されてきており、生活習慣の改善の基本的治療法として周知されるようになってきている。肥満型の生活習慣

病患者にとって運動療法による減量は重要な治療目標である。運動療法を実施すると、内臓脂肪型肥満や血管内皮機能の改善、骨格筋への糖取り込みの促進、インスリン抵抗性の減少などが期待され、臨床的な意義は大きい。また、運動の指導なしに摂取エネルギー量を制限すると骨格筋量が減少してしまい、インスリン抵抗性が改善されないことを経験する^{2, 3)}。

生活習慣病患者に必要な運動療法の頻度は各学会のガイドラインに記載されている。高血圧治療ガイドライン 2014⁴⁾では毎日、糖尿病診療ガイドライン 2016⁵⁾では週に 3~5 回(できれば毎日)、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017⁶⁾では毎日とされている。運動療法の量は運動の強度、時間、頻度の積算と考えられる。運動の頻度に関する Vancea らの研究⁷⁾では週 3 日実施した群と週 5 日実施した群が比較され、HbA1c 値には両群間に差が認められなかったものの、週 5 日実施した群にのみウエスト周囲長と空腹時血糖値が有意に減少した。したがって、多くの効果を得るためには、運動療法の頻度を高く保つことが重要である。しかし、実際の指導場面では、仕事や様々な所用によって運動の時間を作ることが難しいことや、屋外での運動の場合には天候の影響を受けることにより、運動の頻度を高くするよう指導することが困難である場合も多い。このような現状で、運動の頻度が少なくても継続することで効果が見出せる印象を受けている。そこで本研究ではインスリン抵抗性の改善に必要な運動療法の頻度を明らかにするため、外来通院による運動療法を受けている生活習慣病患者の運動療法の頻度と減量効果およびインスリン抵抗性改善との関係を解析した。

2.3 対象と方法

対象

公立豊岡病院日高医療センター内科外来を受診し、外来通院による運動療法を受けた生活習慣病患者(113名)のうち、Body mass index(以下 BMI と略す)が 25.0 kg/m² 以上であった 44 名

(男性 7 名, 女性 37 名)を対象とした. 対象者に対して, 外来通院による運動療法の観察的研究を行った. 本研究は公立豊岡病院日高医療センター倫理審査委員会の承認を得て実施し(承認番号: 第 12 号), 対象者からは文書による同意を得た. インスリン抵抗性と運動療法の頻度を評価するため, 空腹時血糖値が 150 mg/dL 以上の者, インスリンやインスリン分泌促進薬の使用者, 身体活動レベル(Physical Activity Level: PAL)がⅢレベルで十分な運動習慣がある者を除外した.

方法

対象者は初診時に医師の通常のメディカルチェックを受けた. その後, 心肺運動負荷試験により運動療法処方箋を作成し, 患者教育と実技指導をした. 心肺運動負荷試験は自転車エルゴメーターを使用して, 20 watts で 2 分間のウォーミングアップ後, 15~20 watts/min の ramp 負荷を行った. そして, 予測最大心拍数の 85%, 収縮期血圧 230 mmHg, Borg 指数 17 点の到達を中止基準として症候限界性に実施した. 換気性作業閾値(Ventilation threshold ; 以下 VT と略す)は V-slope 法を中心として 3 名の検者によって決定した.

運動療法は当院リハビリテーション室で行ない, 対象者の生活に合わせてリハビリテーション室を自由に利用させた. 運動療法はトレッドミルあるいは自転車エルゴメーターを用いた有酸素運動である. 運動強度については, VT における負荷値の 90%に相当する心拍数を指標として行った. 通院 1 回毎の運動時間は 40 分間とし, 運動中は心拍数や自覚的運動強度(Borg 指数)を評価し, 監視型の運動療法を実施した. 対象者には運動療法の頻度が高いほど効果的であると説明し, 運動の実施を促した. 運動療法の期間中は月 1 度, 管理栄養士による食事療法の教育が行われ, エネルギー摂取量は 1,200~1,800 kcal に設定した. また各疾患の病態に応じて食塩制限, コレステロール制限の指導を行い, 食品交換表を用いて栄養素

のバランスを保つことの重要性について説明した。食事調査には3日間程度の食事記録を行って対象者の食事内容の把握を図った。さらに、外来診察と看護師による面談も実施した。

国民健康・栄養調査における運動をしている者の定義，すなわち「週2回以上，1回30分以上，1年以上」にしたがって対象者の群分けを行った。週2回の運動は6か月間で約50回に相当するので，対象者を運動療法開始後6か月間の運動回数によって51回以上の群（以下高頻度群と略す）と50回以下の群（以下低頻度群と略す）の2群に分けて解析した。さらに，それぞれの群を6～12か月後の運動の頻度によって高頻度－高頻度群，高頻度－低頻度群，低頻度－低頻度群，低頻度－高頻度群に分けた。評価項目は開始時と6か月後，12か月後の体重，BMI，ウエスト周囲長，体脂肪率（タニタ社製 TF-203），空腹時血糖値，空腹時インスリン値（以下 F-IRI と略す），homeostasis model assessment for insulin resistance（以下 HOMA-R と略す），血清脂質，血圧である。採血は前日午後9時から絶食し，早朝空腹時に行った。また，運動の急性効果が影響しないよう検査日前日の運動は禁止した。

統計解析は SPSS for Windows (ver. 13.0) を使用した。Shapiro-Wilk test にて正規性の検定を行い，その結果に応じて高頻度群，低頻度群のベースラインの比較には Chi-square test および Student's t-test, Mann-Whitney U test を，運動療法開始時－6か月後，6か月後－12か月後の比較には Paired t-test, Wilcoxon signed-rank test を用いた。数値は平均値 ± 標準偏差で示し，危険率は5%とした。

2.4 結果

対象者の診療上の主たる疾患の内訳は，高血圧 23 名，糖尿病 8 名，脂質異常症 13 名であった。それぞれの群の人数，性別，運動療法の回数を図 2-1，また高頻度群と低頻度群における運動回数の分布を図 2-2 に示す。高頻度群（24 名）は高頻度－高頻度群（16

名)と高頻度—低頻度群(8名)に、低頻度群(20名)は低頻度—高頻度群(6名)と低頻度—低頻度群(14名)に群分けされた。高頻度群、低頻度群の男女比、年齢、疾患の内訳、心肺運動負荷試験から得られたデータに有意差はなかった(表 2-1)。なお、本研究の介入期間中の投薬内容には変更は行われなかった。

評価項目のなかでトリグリセリド値および LDL コレステロール値は正規分布を示さなかったのでノンパラメトリック検定を用いた。運動療法開始時では、高頻度群と低頻度群において有意差が認められた評価項目はなかった。しかし低頻度群の F-IRI, HOMA-R については、開始時の値は高頻度群に比べて低い傾向にあった。運動療法開始時から 6 か月後の変化を表 2-2 に示す。高頻度群では体重, BMI, ウエスト周囲長, 体脂肪率, 収縮期血圧, 拡張期血圧は有意に低下した。インスリン抵抗性の指標である F-IRI は 8.9 ± 3.5 から $6.7 \pm 3.0 \mu\text{U}/\text{mL}$ に, HOMA-R は 2.31 ± 0.92 から 1.75 ± 0.83 にそれぞれ有意に低下した。低頻度群では体重, BMI, ウエスト周囲長, 収縮期血圧, 拡張期血圧は有意に低下した。体脂肪率, F-IRI, HOMA-R には有意な変化が認められなかったが低下傾向を示していた。

次に運動療法開始 6~12 か月後の変化を示す(表 2-3)。6~12 か月の期間に運動療法の頻度が高かった高頻度—高頻度群と低頻度—高頻度群では、評価したすべての項目で有意差は認められず、食事療法, 運動療法を含む生活習慣の改善によって改善された体型や臨床プロフィールが維持された。一方、高頻度—低頻度群では運動療法の頻度が低下したにも関わらず、ウエスト周囲長が 85.9 ± 3.2 から $82.2 \pm 4.8 \text{ cm}$ ($p=0.016$)へと有意に低下し、体重や HOMA-R などすべての評価項目に変化は認めなかった。低頻度—低頻度群では拡張期血圧が 66.6 ± 6.6 から $70.2 \pm 7.4 \text{ mmHg}$ ($p=0.043$)に有意な上昇を示した。しかし、体重増加やインスリン抵抗性の変化はなかった。

2.5 考察

今回、病院のリハビリテーション室に運動器具を配備し、外来通院式の運動療法を実施した。本研究では、運動療法のために来院した回数と減量およびインスリン抵抗性改善との関係を解析した。

運動療法開始後 6 か月での検討では、身体組成について体重、BMI、ウエスト周囲長は高頻度群、低頻度群ともに有意な低下を示した。そして、体脂肪率は高頻度群のみ有意に低下していた。生活習慣病患者にとって肥満の改善は重要であり、食事療法に運動療法を加えることで減量およびインスリン抵抗性改善の効果が期待できる⁸⁻¹⁰⁾。Chaston と Dixon¹¹⁾は、食事療法と運動療法の継続により、内臓脂肪と体重は減少するが除脂肪体重は変化しなかったことを報告している。運動療法開始後 6 か月での肥満改善効果の理由は、高頻度群では通院での運動および日常生活での行動変容に伴う身体活動量の増加、食事によるエネルギー摂取の減少が減量に関与しているものと考えられる。低頻度群では運動自体が大きく減量に関与しているとは考えにくく、食事療法による効果が主であると思われる。

F-IRI, HOMA-R は高頻度群のみ有意な減少を示した。これは、高頻度群の開始時のデータが低頻度群と比べて高い傾向にあり、生活習慣改善の効果が得られやすい状況にあったと考えられる。低頻度群においても低下傾向を示したことから、運動開始時のデータが高頻度群と同レベルであれば有意な改善が得られたかもしれない。したがって食事療法と併用した運動療法によるインスリン抵抗性改善は、高頻度群で効果が高い可能性はあり、低頻度群でも期待できることが推測される。インスリン抵抗性が改善するメカニズムについては、運動療法はエネルギー消費量を増やし、エネルギー摂取量との出納バランスを調整することで脂肪量を減少させインスリン抵抗性が改善するという間接的効果と、骨格筋への直接的効果によるインスリン抵抗性改善の機序が報告されている¹²⁻¹⁵⁾。臨床的なインスリン抵抗性の指標としては F-IRI, HOMA-R がよく用いられ、運動療法の効果判

定にも使用されている。今回、運動習慣のない患者を対象にしていることから、通院での運動療法がインスリン抵抗性に影響を与えているものと推測する。今回は通院での運動療法以外の身体活動量を測定していないので、身体活動量との関係は評価できていない。そのため、運動習慣が少なくても日常生活での身体活動量が高い患者に本研究の結果を適応することは適切ではない。今後は日常生活での身体活動量を評価して検討したい。運動療法の教育にあたり個人の生活上、週 3 回以上の運動が困難な患者も多い。週 2 回であれば平日に 1 回、休日に 1 回という時間的な制約が極力少ない指導が可能であると考えられる。

血清脂質については、有酸素運動によって総コレステロール値、LDL コレステロール値は変化が認められないという報告が多い^{16, 17)}。一方、トリグリセリド値は低下、HDL コレステロール値は上昇することが知られている¹⁶⁾。本研究では、すべての血清脂質データに変化が認められなかった。これは、ベースラインにおけるデータが年齢の影響（女性が多く閉経後）とほぼ適正範囲内であったことが関与しているものと考えられる。

血圧について、本研究では高頻度群、低頻度群ともに収縮期・拡張期血圧の低下を認めた。運動療法の降圧効果は、Wheltonら¹⁸⁾のメタ分析によれば、有酸素運動によって収縮期血圧は平均 3.84 mmHg、拡張期血圧は 2.58 mmHg 低下し、減量程度とは独立していたことを報告している。今回の結果では両群ともに同程度の減量が得られていること、また、収縮期・拡張期血圧の変化も同程度であったことから、運動療法の頻度と血圧低下の関連は見出せなかった。

運動療法開始後 6～12 か月での検討では、すべての群において身体組成、インスリン抵抗性の指標に増悪は認められず、6 か月で得られた改善の効果はその後の運動療法の頻度が週 1 回程度になっても 12 か月後まで維持できていた。6～12 か月後の期間に高頻度であった高頻度－高頻度群、低頻度－高頻度群においてそれ以上の効果が認められなかった理由としては、各評価項目のデータが基

準値に近い値となったために変化が表れなかったものと考えられる。BMIについては6か月の時点でまだ肥満であったが、減量のためにはさらなる運動量の増加が必要であったのかもしれない。また、この期間に低頻度であった高頻度－低頻度群，低頻度－低頻度群はデータの増悪も予測されたが、今回の評価指標については維持できていた。したがって効果の維持が目的とすれば、低頻度の運動でも量的に十分であった可能性が考えられる。高頻度－低頻度群ではウエスト周囲長のみが有意に減少したことについては、症例数が少なく要因を特定できず今後の課題としたい。低頻度－低頻度群の拡張期血圧の上昇については、正常の範囲内での変動であると思われる。

運動療法の継続は容易なことではなく、その中断によって血糖コントロール、血圧等のデータの増悪を招くことはよく経験する。Dunstanら¹⁹⁾は、施設内での6か月間の運動療法によって得られた効果は、その後の6か月間に自宅で行った運動療法では運動の頻度の減少に加えて運動強度、運動量の減少のため、HOMA-R，HbA1cは維持できなかったことを報告している。本研究では、運動の頻度が減少してもHOMA-Rは維持されていたが、これは介入期間を通して運動1回毎の運動強度、運動量が介入開始時と同一に保たれていたためであると考えられる。これまで運動の効果の維持という観点で有効な運動療法の頻度を明らかにした報告はない。今回の結果から、食事療法を遵守したうえで週1回程度の低頻度の運動療法が継続されていれば、介入後6か月間で改善された良好な状態の維持が可能であると考えられた。多くの人にとって高頻度の運動療法を長期間にわたって継続することは、生活に関わる様々な要因から困難であることが多い。今後、運動療法の指導において、良好な身体状態の維持を目標とした患者教育も選択枝の一つとして考えることも重要となるとと思われる。

今回、糖尿病以外の患者ではHbA1c値の測定ができなかったが、血糖コントロールに対しても運動の頻度が関連している可能性がある。今後の研究では全対象者にHbA1c値の測定を行いたい。本研究

は、運動習慣がなく日常生活上での身体活動も少ない患者を対象としており、運動療法に多く参加できる意思や生活習慣を持った群とそうでない群との観察研究である。このため日常生活全体での身体活動量は調査できていない。また、食事摂取量の算出を行っておらず、介入期間中に食事摂取量に変化した可能性は否定できない。しかし、全ての対象者に同じ指導を行ったので食事療法が効果的であったと考えられるが、高頻度群と低頻度群の改善効果の違いに運動の頻度が影響した可能性はあると推測する。このように交絡要因の解析が不足しているため、今後は各群の症例数を同等にしたうえで、身体活動量のレベル、食事摂取量を評価して運動療法の頻度の影響について検討する必要がある。

生活習慣病患者においてインスリン抵抗性の改善に着目した運動療法の頻度は、週 1 回程度の低頻度群よりも週 2 回以上の高頻度群で効果が高い可能性がある。また、介入後 6 か月で得られた改善の効果は、週 1 回程度の運動療法で維持できることが示唆された。

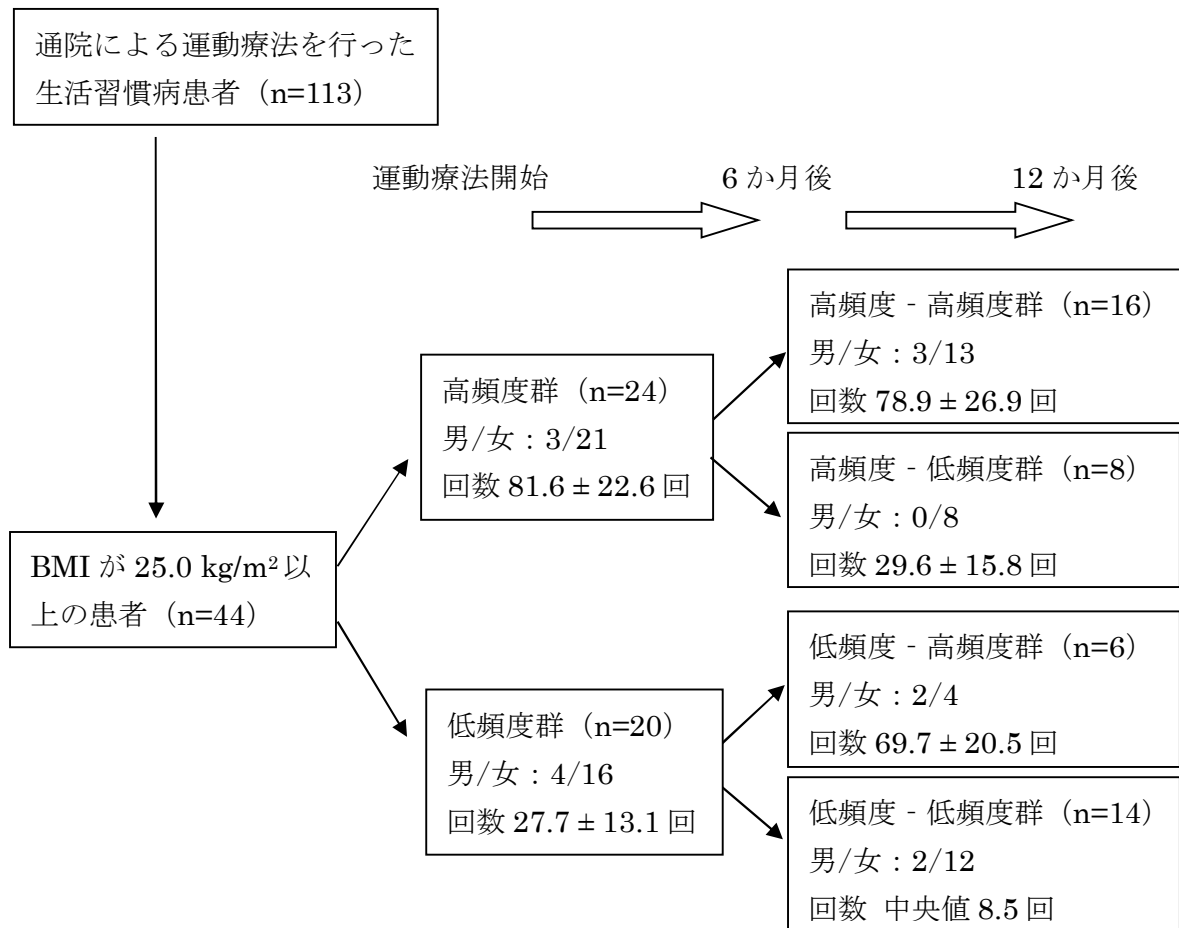


図 2-1 対象者の群分けの結果

回数は各期間での 6 か月間の運動回数を示す (平均値±標準偏差)

BMI: body mass index

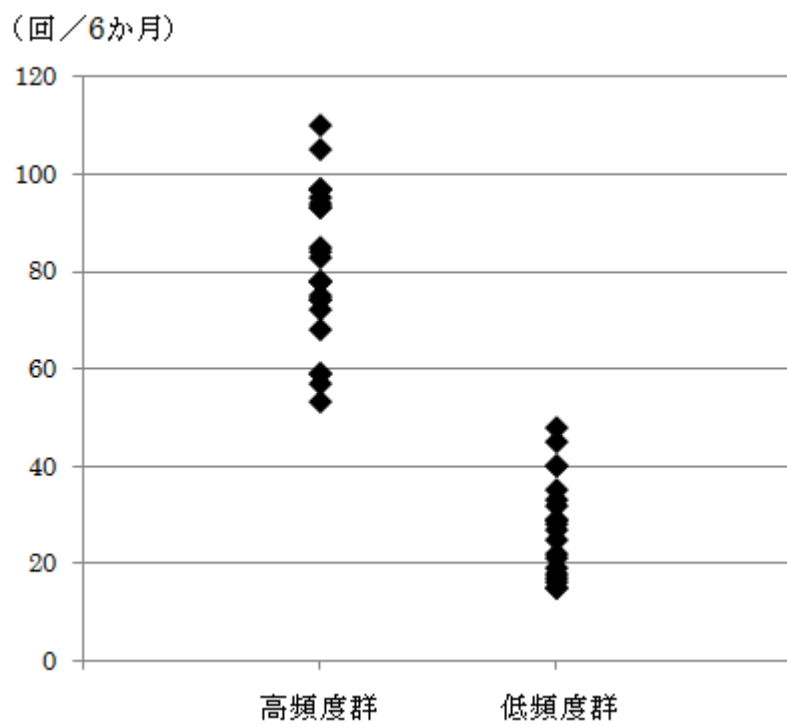


図 2-2 高頻度群と低頻度群における運動回数の分布

表 2-1 高頻度群, 低頻度群のプロフィールと投薬内容

	高頻度群(n=24)	低頻度群 (n=20)	p 値
性別 (男性/女性)	3 / 21	4 / 16	
年齢 (歳)	58.2 ± 9.0	57.6 ± 9.3	0.86
疾患 (人数)			
高血圧	16	7	
糖尿病	3	5	
脂質異常症	5	8	
VT (ml/min/kg)	11.3 ± 1.8	12.0 ± 1.7	0.24
VT-HR (beats/min)	104.5 ± 12.2	103.7 ± 17.8	0.86
VT-load (watts)	57.5 ± 11.4	61.9 ± 12.0	0.25
投薬内容 (人数)			
Ca 拮抗薬	8	2	
A-II 拮抗薬	6	4	
ACE 阻害薬		1	
利尿薬		2	
α 遮断薬	1		
β 遮断薬		1	
中枢性交感神経抑制薬		1	
スタチン	7	3	
インスリン抵抗性改善剤		2	
服薬なし	9	10	

平均値 ± 標準偏差. p 値 ; Student's t-test.

VT : Ventilation threshold (換気性作業閾値), VT-HR : VT 点での心拍数, VT-load : VT 点での自転車エルゴメーターの負荷値

投薬内容については, 重複して服用する対象者がある.

表 2-2 運動療法開始時から 6 か月後の各測定項目の変化

		開始時	6 か月後	p 値
体重 (kg)	高頻度	66.5 ± 5.6	63.3 ± 6.4	<0.001
	低頻度	71.0 ± 11.6	68.2 ± 9.4	0.001
BMI (kg/m ²)	高頻度	27.5 ± 1.8	26.2 ± 1.9	<0.001
	低頻度	28.8 ± 4.3	27.7 ± 3.5	<0.001
ウエスト周囲長 (cm)	高頻度	86.5 ± 6.9	82.6 ± 6.1	0.007
	低頻度	90.8 ± 8.7	86.4 ± 6.9	<0.001
体脂肪率 (%)	高頻度	34.7 ± 4.8	33.5 ± 5.8	0.04
	低頻度	36.4 ± 7.3	34.2 ± 4.8	0.07
空腹時血糖値 (mg/dL)	高頻度	104.9 ± 11.1	103.2 ± 9.0	0.44
	低頻度	101.3 ± 9.5	100.5 ± 12.5	0.59
空腹時インスリン値 (μU/mL)	高頻度	8.9 ± 3.5	6.7 ± 3.0	0.002
	低頻度	7.7 ± 3.9	5.9 ± 2.3	0.06
HOMA-R	高頻度	2.31 ± 0.92	1.75 ± 0.83	0.006
	低頻度	1.93 ± 1.01	1.51 ± 0.77	0.11
TC 値 (mg/dL)	高頻度	229.5 ± 44.4	220.8 ± 38.2	0.31
	低頻度	222.3 ± 28.9	215.8 ± 28.0	0.26
TG 値 (mg/dL)	高頻度	127.5 ± 70.0	123.5 ± 57.8	0.83
	低頻度	135.2 ± 86.1	124.0 ± 58.3	0.87
HDL-C 値 (mg/dL)	高頻度	59.2 ± 12.2	59.5 ± 15.1	0.88
	低頻度	53.2 ± 7.7	53.1 ± 7.8	0.91
LDL-C 値 (mg/dL)	高頻度	136.6 ± 37.5	129.3 ± 32.9	0.32
	低頻度	137.9 ± 35.5	133.7 ± 25.6	0.49
収縮期血圧 (mmHg)	高頻度	130.2 ± 16.6	123.3 ± 9.6	0.04
	低頻度	128.1 ± 15.1	120.2 ± 9.2	0.01
拡張期血圧 (mmHg)	高頻度	76.4 ± 11.3	72.6 ± 8.4	0.05
	低頻度	73.4 ± 12.2	69.4 ± 7.7	0.05

平均値 ± 標準偏差. p 値; Paired t-test, TG 値および LDL-C 値は Wilcoxon signed-rank test を使用.

BMI: body mass index; HOMA-R: homeostasis model assessment for insulin resistance;
TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol;
LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

表 2-3 運動療法開始 6 か月後から 12 か月後の各測定項目の変化

		6 か月後	12 か月後	p 値
体重 (kg)	高頻度-高頻度	61.0 ± 6.0	61.5 ± 7.5	0.40
	高頻度-低頻度	67.9 ± 4.3	66.6 ± 3.9	0.06
	低頻度-高頻度	68.1 ± 10.3	67.8 ± 12.3	0.80
	低頻度-低頻度	68.3 ± 9.4	68.2 ± 7.6	0.98
BMI (kg/m ²)	高頻度-高頻度	25.6 ± 1.6	25.7 ± 2.0	0.41
	高頻度-低頻度	27.5 ± 1.9	27.0 ± 1.8	0.07
	低頻度-高頻度	27.2 ± 2.9	27.0 ± 3.4	0.71
	低頻度-低頻度	27.9 ± 3.8	27.9 ± 3.0	0.20
ウエスト周囲長 (cm)	高頻度-高頻度	80.9 ± 6.6	81.1 ± 7.6	0.91
	高頻度-低頻度	85.9 ± 3.2	82.2 ± 4.8	0.02
	低頻度-高頻度	88.0 ± 7.7	87.7 ± 9.5	0.80
	低頻度-低頻度	85.8 ± 6.7	87.0 ± 7.6	0.19
体脂肪率 (%)	高頻度-高頻度	32.3 ± 6.3	32.2 ± 5.3	0.98
	高頻度-低頻度	37.1 ± 2.0	35.0 ± 3.5	0.06
	低頻度-高頻度	32.3 ± 4.1	32.4 ± 5.3	0.93
	低頻度-低頻度	35.3 ± 5.1	35.5 ± 4.9	0.58
空腹時血糖値 (mg/dL)	高頻度-高頻度	102.4 ± 9.2	100.1 ± 7.5	0.32
	高頻度-低頻度	104.9 ± 8.7	105.0 ± 6.0	0.97
	低頻度-高頻度	94.8 ± 5.6	96.0 ± 6.9	0.65
	低頻度-低頻度	102.9 ± 14.0	102.8 ± 13.2	0.97
空腹時インスリン値 (μU/mL)	高頻度-高頻度	6.3 ± 2.1	6.4 ± 3.2	0.88
	高頻度-低頻度	7.6 ± 4.5	8.1 ± 2.6	0.71
	低頻度-高頻度	6.0 ± 2.1	6.2 ± 3.0	0.81
	低頻度-低頻度	5.9 ± 2.5	6.1 ± 2.4	0.71
HOMA-R	高頻度-高頻度	1.64 ± 0.60	1.62 ± 0.90	0.94
	高頻度-低頻度	1.97 ± 1.18	2.10 ± 0.66	0.74
	低頻度-高頻度	1.41 ± 0.50	1.48 ± 0.71	0.66
	低頻度-低頻度	1.56 ± 0.87	1.60 ± 0.79	0.82
TC 値 (mg/dL)	高頻度-高頻度	209.9 ± 34.5	206.7 ± 29.0	0.62
	高頻度-低頻度	242.4 ± 38.0	225.8 ± 25.8	0.13
	低頻度-高頻度	215.2 ± 37.0	226.2 ± 27.8	0.30
	低頻度-低頻度	216.1 ± 24.9	217.9 ± 21.9	0.64

TG 値 (mg/dL)	高頻度-高頻度	125.1 ± 59.8	114.5 ± 69.2	0.23
	高頻度-低頻度	120.4 ± 57.4	97.4 ± 36.0	0.16
	低頻度-高頻度	154.2 ± 78.0	158.3 ± 69.8	0.60
	低頻度-低頻度	111.0 ± 45.0	99.6 ± 18.7	0.42
HDL-C 値 (mg/dL)	高頻度-高頻度	57.4 ± 14.1	60.6 ± 13.6	0.18
	高頻度-低頻度	63.9 ± 17.0	63.1 ± 20.1	0.76
	低頻度-高頻度	51.9 ± 10.9	52.9 ± 11.6	0.73
	低頻度-低頻度	53.6 ± 6.5	55.9 ± 7.6	0.27
LDL-C 値 (mg/dL)	高頻度-高頻度	121.3 ± 30.4	121.3 ± 30.9	0.53
	高頻度-低頻度	145.5 ± 33.6	135.5 ± 11.6	0.36
	低頻度-高頻度	131.3 ± 25.4	139.5 ± 22.7	0.35
	低頻度-低頻度	134.6 ± 26.6	135.4 ± 21.9	0.88
収縮期血圧 (mmHg)	高頻度-高頻度	123.4 ± 10.3	123.5 ± 12.2	0.98
	高頻度-低頻度	123.1 ± 8.7	124.4 ± 16.8	0.80
	低頻度-高頻度	125.2 ± 5.9	124.2 ± 7.8	0.76
	低頻度-低頻度	117.7 ± 9.7	125.5 ± 12.0	0.09
拡張期血圧 (mmHg)	高頻度-高頻度	71.0 ± 9.3	71.2 ± 11.3	0.89
	高頻度-低頻度	75.5 ± 6.0	71.9 ± 10.9	0.35
	低頻度-高頻度	75.0 ± 7.0	75.7 ± 4.3	0.72
	低頻度-低頻度	66.6 ± 6.6	70.2 ± 7.4	0.04

平均値 ± 標準偏差. p 値; Paired t-test, TG 値および LDL-C 値は Wilcoxon signed-rank test を使用.

BMI: body mass index; HOMA-R: homeostasis model assessment for insulin resistance;
TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol;
LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

2.6 引用文献

- 1) 厚生労働省：平成 28 年 国民健康・栄養調査結果の概要．
http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/kekkaaiyou_7.pdf
- 2) 佐藤祐造：肥満症の治療法 運動療法．日本臨牀 61(増刊号 4)：618-623, 2003.
- 3) Sato Y, Nagasaki M, Kubota M, et al.: Clinical aspects of physical exercise for diabetes/metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 77: S87-91, 2007.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン 2014．ライフサイエンス出版，pp39-44, 2014.
- 5) 日本糖尿病学会編：糖尿病診療ガイドライン 2016．南江堂，pp67-81, 2016.
- 6) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版．ナナオ企画，pp77-79, 2017.
- 7) Vancea DM, Vancea JN, Pires MI, et al.: Effect of frequency of physical exercise on glycemic control and body composition in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol* 92: 23-30, 2009.
- 8) Yokoyama H, Emoto M, Araki T, et al.: Effect of aerobic exercise on plasma adiponectin levels and insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1756-1758, 2004.
- 9) Okura T, Nakata Y, Ohkawara K, et al.: Effects of aerobic exercise on metabolic syndrome improvement in response to weight reduction. *Obesity (Silver Spring)* 15: 2478-2484, 2007.
- 10) Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, et al.: Effects

of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism* 54: 866-875, 2005.

- 11) Chaston TB, Dixon JB: Factors associated with percent change in visceral versus subcutaneous abdominal fat during weight loss: findings from a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 32: 619-628, 2008.
- 12) Nagasaki M, Nakai N, Oshida Y, et al.: Exercise training prevents maturation-induced decreases in insulin receptor substrate-1 and phosphatidylinositol 3-kinase in rat skeletal muscle. *Metabolism* 49: 954-959. 2000.
- 13) Li P, Koike T, Qin B, et al.: A high-fructose diet impairs Akt and PKC ζ phosphorylation, and GLUT4 translocation in rat skeletal muscle. *Horm Metab Res* 40: 528-532, 2008.
- 14) O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, et al.: Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49: 2983-2992, 2006.
- 15) Toledo FG, Menshikova EV, Azuma K, et al.: Mitochondrial capacity in skeletal muscle is not stimulated by weight loss despite increases in insulin action and decreases in intramyocellular lipid content. *Diabetes* 57: 987-994, 2008.
- 16) Koba S, Tanaka H, Maruyama C, et al.: Physical activity in the Japan population: association with blood lipid levels and effects in reducing

cardiovascular and all-cause mortality. *J Atheroscler Thromb* 18: 833-845, 2011.

- 17) Kodama S, Tanaka S, Saito K, et al.: Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 167: 999-1008, 2007.
- 18) Whelton SP, Chin A, Xin X, et al.: Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 136: 493-503, 2002.
- 19) Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al.: Home-based resistance training is not sufficient to maintain improved glycemic control following supervised training in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 3-9, 2005.

第3章 研究2

2型糖尿病患者と非糖尿病患者における運動療法による血流依存性血管拡張反応の改善効果について—身体組成，血糖コントロールの変化との関連

3.1 要旨

本研究は、2型糖尿病患者および糖尿病以外の生活習慣病患者に対する運動療法が血流依存性血管拡張反応を改善させるかどうか検討することを目的とした。2型糖尿病患者8名（糖尿病群）と非糖尿病患者8名（非糖尿病群）に対して運動療法指導を行い、6か月後の効果を分析した。血流依存性血管拡張反応における変化率は、糖尿病群では $3.1 \pm 1.2\%$ から $4.9 \pm 1.7\%$ へと有意な改善を認め、非糖尿病群では改善傾向にあったが有意な変化を認めなかった。この期間中、糖尿病群のBMI、ウエスト周囲長、血圧、HbA1cの変化はなかった。非糖尿病群ではBMI、ウエスト周囲長ともに有意な減少を認めた。運動療法は体型が変化しなくても2型糖尿病患者の血管内皮機能を改善させることが判明した。

3.2 緒言

近年、運動療法は糖尿病患者の大血管症の発症を予防するという研究¹⁾が報告されている。糖尿病の疾患管理において、短期的な血糖コントロールだけでなく、糖尿病細小血管症および大血管症を予防していくことが長期目標となる²⁾。したがって、動脈硬化の状態を評価する臨床指標を糖尿病の管理項目に加えることが重要となっている。2型糖尿病患者に対する運動療法は、血糖コントロールをはじめ、インスリン抵抗性改善や血圧低下、脂質代謝異常の改善など様々な効果が認められている³⁾。糖尿病患者の運動と動脈硬化については、横断的研究において嫌気性代謝閾値の測定による運動能力の評価が良好であった群は総頸動脈内膜中膜複合体厚が低値であったという報告⁴⁾がある。一方、運動療法では脈波伝播速度が

改善しなかった⁵⁾という縦断的報告があり、運動療法によって動脈の硬さなどの質的な変化を回復させる効果には一定の見解が得られていない。

動脈の血管内皮機能を評価する血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation; 以下FMDと略す)が動脈硬化の早期の病態を評価できる検査として注目されている。FMDは加齢とともに低下し⁶⁾、2型糖尿病などの生活習慣病患者では発症初期より低下することが示されている⁷⁾。また、2型糖尿病患者に対する運動療法は血管内皮機能の改善に有効であるといわれており、降圧や減量の効果、血糖コントロールの改善との関係が示されている^{8, 9)}。しかし、我々は臨床上、運動療法の効果判定に用いられるBMIやHbA1c、血清脂質などのデータとFMDとは必ずしも連動しない印象を受けている。本研究の目的は、2型糖尿病患者および糖尿病以外の生活習慣病患者に対する運動療法がFMDを改善させるかを明らかにし、その他の運動療法の効果指標との関連を検討することである。

3.3 対象と方法

対象

対象は、公立豊岡病院日高医療センター内科外来を受診し、運動療法の実施に同意した2型糖尿病患者8名(男性2名、女性6名、年齢 62.5 ± 7.1 歳;以下糖尿病群)と高血圧、脂質異常症の非糖尿病患者8名(男性3名、女性5名、年齢 58.0 ± 6.8 歳;以下非糖尿病群)である。心血管疾患、呼吸器疾患、運動が困難な運動器疾患を有する者、また身体活動レベル(physical activity level: PAL)がⅢレベルで十分な運動習慣がある者を除外した。本研究は公立豊岡病院日高医療センター倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号:第12号)。

方法

介入の手順

対象者は初診時に胸部X線、尿検査、心電図等の医師による通

常のメディカルチェックを受けた。その後、心肺運動負荷試験を行って運動療法処方箋を作成し、個別的に生活習慣病に関する教育と運動の実技指導を実施した。心肺運動負荷試験は自転車エルゴメーターを使用して20 wattsで2分間のウォーミングアップ後、15～20 watts/minのramp負荷を行った。そして、予測最大心拍数の85%、収縮期血圧230 mmHg、Borg指数17点の到達を中止基準として症候限界性に実施した。換気性作業閾値（Ventilation Threshold；以下VTと略す）はV-slope法を中心として3名の検者によって決定した。

運動療法

運動療法は当センターリハビリテーション室で行い、運動の種目はトレッドミルあるいは自転車エルゴメーターを用いた有酸素運動である。運動強度については、VTにおける負荷値の90%に相当する心拍数を指標として行った。運動療法1回毎の時間は40分間とし、運動中は心拍数や自覚的運動強度（Borg指数）をモニタリングし、週2～3回の監視型の運動療法を6か月間実施した。運動療法の教育においては、介入期間中は自宅での身体活動を促すような指導は実施しなかった。研究終了後は、監視型の運動療法の継続に加え、日常生活全体での身体活動量を向上させるための指導を行った。

評価項目

投薬状況については、診療録より調査した。介入期間中は活動量計（ニプロ社製ウェルサポート®）を装着し、リハビリテーション室での運動を実施しなかった日の1日平均歩数を算出した。運動療法開始時および6か月後に上腕動脈のFMD（ユネクス社製汎用超音波画像診断装置UNEX EF18G）、Cardio-ankle vascular index（以下CAVIと略す、フクダ電子社製血圧脈波検査装置VaSera VS-1000）、Body mass index（以下BMIと略す）、ウエスト周囲長、HbA1c、血清脂質を測定し、運動療法の効果について検討した。各検査では、前日午後9時から絶食し、早朝空腹時に行った。FMD測定のプロトコールは、まず上腕動脈の安静時の血管径を測定し、マン

シエットで収縮期血圧に70mmHgを加えた値で前腕を5分間駆血した。その後マンシエットを開放して駆血再灌流による上腕動脈の血管径の変化を自動的に測定した。そして、駆血再灌流後の最大拡張血管径と安静時血管径との差を安静時血管径で除した値の百分率を示す変化率(以下%FMDと略す)を算出した¹⁰⁾。

統計処理

統計解析はSPSS for Windows ver. 13.0 を使用した。各データはShapiro-Wilk検定にて正規性を確認し、その結果に応じて糖尿病群、非糖尿病群の2群間の比較にはStudent's t-test, Mann-Whitney U testを、運動療法開始時-6か月後の比較にはPaired t-test, Wilcoxon signed-rank testを用いた。数値は平均値 ± 標準偏差で示し、危険率は5%未満とした。

3.4 結果

対象者のプロフィールと投薬状況を表 3-1 に示す。糖尿病群と非糖尿病群において、年齢、心肺運動負荷試験の結果、1 か月毎に集計した1日の平均歩数に有意差はなく、介入期間中における1日平均歩数の増減もなかった。

運動療法開始時から6か月後の各測定項目の変化を表 3-2 に示す。開始時および6か月後における両群の比較では、開始時の糖尿病群のHDLコレステロール値は非糖尿病群と比べて有意な低値を示していた。その他の項目においては、両群間の有意差はなかった。開始時から6か月後への比較について、%FMDは糖尿病群では開始時 $3.1 \pm 1.2\%$ から6か月後 $4.9 \pm 1.7\%$ へと有意な改善を認めた($p=0.01$)。非糖尿病群の%FMDも開始時 $3.2 \pm 1.5\%$ から6か月後 $4.4 \pm 1.2\%$ に改善したが有意差は認めなかった($p=0.09$)。CAVIについては、糖尿病群は開始時 8.2 ± 0.7 、6か月後 8.6 ± 1.0 、非糖尿病群はそれぞれ 8.3 ± 1.6 、 8.4 ± 1.3 で、両群ともに有意な変化を認めなかった。収縮期血圧は、糖尿病群では開始時 130.4 ± 14.1 、6か月後 131.0 ± 7.9 、非糖尿病群では開始時

122.9 ± 11.1, 6 か月後 124.6 ± 17.7 で両群に有意な変化はなかった. 拡張期血圧についても両群において有意な変化を認めなかった.

この期間中, 糖尿病群では BMI およびウエスト周囲長の変化を認めなかった. HbA1c は 6.8 ± 1.1 % から 6.5 ± 0.7 % へと減少したが, 有意差はなかった (p=0.31). 非糖尿病群では BMI が開始時 24.9 ± 2.6 kg/m² から 6 か月後に 23.6 ± 2.1 kg/m² に減少し, 同時にウエスト周囲長も 86.8 ± 8.0 cm から 83.4 ± 6.0 cm となった. これらの変化には有意差を認めた. 血清脂質については, 糖尿病群の HDL コレステロール値が開始時 47.9 ± 8.5 mg/dL が 6 か月後には 56.5 ± 12.3 mg/dL へと有意な上昇を認めた. その他の脂質データに有意な変化は認めなかった.

3.5 考察

本研究では, %FMD は糖尿病群で有意な改善を認め, 非糖尿病群では改善傾向にあったが有意差を認めなかった. %FMD は測定時の収縮期血圧や HbA1c, 脂質 (トリグリセリド, LDL コレステロール) の影響を受けることが報告されている¹¹⁾. 特に運動療法では, 減量やインスリン抵抗性改善によって降圧効果が期待できる. メタボリックシンドロームの男性患者を対象とした Lavrencic ら¹²⁾や, 肥満者を対象とした Sciacqua ら¹³⁾の報告では, 運動療法によって減量やインスリン抵抗性の改善とともに血圧が低下し, FMD も改善させたことを示している. そして健常人においても, FMD は体重や内臓脂肪量, 血圧に依存するという報告がある¹⁴⁾. 従って, 糖代謝や脂肪代謝の改善に関連した降圧効果は血管内皮機能の改善に繋がること が推察される. しかし本研究では, 両群において運動療法の介入前後で血圧の変化は認めず, これらの研究とは異なる結果となった. これは対象者の運動療法開始時の血圧が適正範囲内にコントロールされていたためであると考えられる. 一方で, 有意差は認められなかったものの糖尿病群の HbA1c, トリグリセリド値は低下傾向を示しており,

これらの要因が FMD に影響を与えていた可能性は否定できない。

運動が血管内皮機能を改善する機序には以下のことが報告されている。直接的な機序としては、運動による血流の増加に伴う shear stress の増加によって NO の産生を介して血管拡張が起こり、間接的な機序は、インスリン抵抗性の改善によって糖・脂肪毒性が改善されると NO 産生が増加すると考えられている¹⁵⁾。本研究の糖尿病群は、この直接のおよび間接的な機序が相加的に作用し、%FMD が改善したものと推察する。今回の結果から、週 2~3 回の有酸素運動の実施は、2 型糖尿病患者の血管内皮機能を改善できることが示唆された。

糖尿病群はインスリン注射の使用が 2 例、スルホニル尿素薬の服用が 3 例含まれており、これらの症例では BMI やウエスト周囲長の変化がほとんどなかった。糖尿病群で減量効果が少なかったのは、これらの薬物療法が影響している可能性は否定できない。従って、運動療法は体型が変化しなくても糖尿病患者の血管内皮機能を改善させることが考えられ、運動療法を実施する重要性が示された。非糖尿病群の %FMD の改善に統計学的な有意差がなかったのは、症例数の少なさが関係すると考えられ、症例数を増やせば %FMD の改善に有意差がみられる可能性がある。また、非糖尿病患者では開始時の LDL コレステロール値が高かった傾向にあり、脂質異常の病態が %FMD の改善に悪影響を与えていたことも推察される。

先行研究において、高強度(最大酸素摂取量の 60~80%)の運動療法では %FMD が変化しなかったことが報告されている¹⁶⁾。強度が高すぎれば交感神経活性の亢進が大きく、また酸化ストレスが増加し、%FMD は改善しない可能性がある。本研究の強度は VT の 90%(最大酸素摂取量の 50%程度)で中等度に相当し、日常生活においても強度の高い運動を行っている被験者はいなかった。そのため、運動の強度が高すぎず適切であったことも 2 型糖尿病患者の %FMD を改善させた要因の一つであると思われる。また、監視型の運動を行ったことが運動時間と運動頻度を厳守できたことに繋がり、

効果を上げることができたと考えられる。研究期間内の1日の平均歩数から判断して日常生活における身体活動量には変化はなかったと推測できる。従って運動療法の介入が%FMDの改善に影響を与えた可能性が高い。

一方、6か月後の%FMDは両群ともに上昇していたとはいえ、正常域には達していない。そして、糖尿病群のHDLコレステロールの有意な上昇も正常域での変動である。これらのことから、今回の介入が運動療法の効果を十分に生み出し、糖尿病患者の血管内皮機能を正常化させたとは言えない。血管内皮機能のさらなる改善を見出すためには、レジスタンス運動などの運動の種類の見直しや日常生活を含めた運動量の設定の見直し、介入期間を延長させることも必要であるかもしれない。一般的に糖尿病患者に対する運動療法では薬物療法の有無に関わらず、減量や血糖コントロールの改善は目標となるが、それらの指標に変化がみられない時期、あるいは症例を経験することがある。本研究の結果はそのような状況にあっても、運動療法の継続は血管内皮機能の改善に寄与し、糖尿病患者の療養指導に対するモチベーションを引き上げる効果指標になるのではないかと考える。

動脈硬化の進行度の評価において、頸動脈超音波検査による総頸動脈内膜中膜複合体厚の計測は動脈の形状的变化を捉え、脈波伝播速度は動脈壁の硬さを表わしている。すなわち、これらの評価はある程度の動脈硬化が進行し、動脈の器質的な変化が生じている状況を判定している。一方、FMDは動脈硬化の初期段階で表れる血管内皮機能障害を反映し、動脈の器質的な変化が生じる前の機能的変化を評価できる指標である。今回、CAVIは両群ともに変化を認めなかったことから、動脈硬化が進んでいない糖尿病患者では、FMDはCAVIと比べてより鋭敏に血管機能の変化を捉える指標であることが示された。CAVIは大動脈起始部から足首までの動脈全体の弾性を反映し、FMDは上腕動脈で検査することから評価している血管が異なる。このことにも配慮し、これからは生活習慣病患者に対する運

動療法の効果評価に FMD を組み入れることが重要となると思われる。

本研究の限界点として、糖尿病の罹患期間および糖尿病以外の大血管症の危険因子が統一されていなく、症例数も少なかった。また、FMD は季節によって変動する可能性があるが、測定時期も一定ではなかった。このほか、食事、薬物なども FMD に影響を及ぼすことが考えられている¹⁷⁾。今後はこれらの因子を調整し、症例数を増やして検討する必要がある。さらに、運動療法によって FMD が改善されたことを証明するためには、運動療法の効果であるインスリン抵抗性の改善が得られているかを確認する必要があると思われる。しかし今回、BMI、ウエスト周囲長、血清脂質のデータは測定しているものの、これらのデータでインスリン抵抗性の状態を判断するには不十分であるため、運動療法の効果が得られていることは確証できない。今後、被験者からインスリン使用者は除外し、HOMA 指数を用いてインスリン抵抗性を評価したうえで運動療法の血管内皮機能に対する効果について検証していきたい。

表 3-1 対象者のプロフィールと投薬内容

	糖尿病群 (n=8)	非糖尿病群 (n=8)	p 値
性別 (男性/女性)	2/6	3/5	
年齢 (歳)	62.5 ± 7.1	58.0 ± 6.8	0.22
疾患 (人数)			
2 型糖尿病	8	0	
高血圧	8	3	
脂質異常症	6	8	
肥満 (BMI ≥ 25.0kg/m ²)	6	3	
VT (ml/min/kg)	11.5 ± 1.9	12.1 ± 1.0	0.49
VT·HR (beats/min)	98.8 ± 12.3	105.8 ± 6.5	0.18
VT·load (watts)	54.8 ± 6.9	55.3 ± 8.7	0.90
1 日平均歩数 (歩)			
1 か月目	6347 ± 1119	7137 ± 945	0.15
2 か月目	6335 ± 837	7292 ± 1047	0.06
3 か月目	6226 ± 846	6950 ± 1034	0.15
4 か月目	6213 ± 1085	7124 ± 696	0.07
5 か月目	6215 ± 1303	7195 ± 1112	0.13
6 か月目	6120 ± 1126	6956 ± 984	0.14
投薬内容 (人数)			
インスリン注射	2		
スルホニル尿素薬	3		
α グルコシダーゼ阻害薬	1		
チアゾリジン薬	2		
ビグアナイド薬	1		
Ca 拮抗薬	3	2	
A-II 拮抗薬	4	2	
利尿薬	1		
β 遮断薬	1	1	
スタチン	1	5	
なし	2	2	

平均値 ± 標準偏差. p 値 ; Student's t-test.

VT : ventilation threshold (換気性作業閾値), VT·HR : VT 点での心拍数, VT·load : VT 点での自転車エルゴメーターの負荷値

投薬内容については, 重複して服用する対象者がある.

表 3-2 糖尿病群, 非糖尿病群における各測定項目の開始時から 6 か月後の変化

	糖尿病群			非糖尿病群		
	開始時	6 か月後	p 値	開始時	6 か月後	p 値
%FMD (%)	3.1 ± 1.2	4.9 ± 1.7	0.01	3.2 ± 1.5	4.4 ± 1.2	0.09
CAVI	8.2 ± 0.7	8.6 ± 1.0	0.22	8.3 ± 1.6	8.4 ± 1.3	0.70
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 3.5	26.9 ± 4.2	0.63	24.9 ± 2.6	23.6 ± 2.1	0.03
ウエスト周囲長 (cm)	92.7 ± 7.4	90.3 ± 9.4	0.20	86.8 ± 8.0	83.4 ± 6.0	0.04
収縮期血圧 (mmHg)	130.4 ± 14.1	131.0 ± 7.9	0.89	122.9 ± 11.1	124.6 ± 17.7	0.67
拡張期血圧 (mmHg)	72.5 ± 8.0	75.4 ± 8.4	0.35	78.0 ± 9.5	78.0 ± 9.4	1.00
HbA1c (%)	6.8 ± 1.1	6.5 ± 0.7	0.31	—	—	
TG 値 (mg/dL)	148.8 ± 40.5	127.6 ± 59.1	0.28	140.6 ± 60.2	135.1 ± 45.9	0.72
HDL-C 値 (mg/dL)	47.9 ± 8.5 #	56.5 ± 12.3	0.03	65.4 ± 13.9	64.7 ± 14.2	0.86
LDL-C 値 (mg/dL)	136.4 ± 34.8	137.5 ± 21.6	0.94	144.1 ± 62.6	130.4 ± 31.3	0.49

平均値 ± 標準偏差. p 値 ; 開始時 vs. 6 か月後, Paired t-test. TG 値および LDL-C 値は Wilcoxon signed-rank test を使用.

糖尿病群 vs. 非糖尿病群; #: p<0.05. Student's t-test. TG 値および LDL-C 値は Mann-Whitney U test を使用.

FMD: flow-mediated dilation; CAVI: Cardio-ankle vascular index; BMI: body mass index; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

3.6 引用文献

- 1) Okada S, Hiuge A, Makino H, et al.: Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 17: 828-833, 2010.
- 2) 日本糖尿病学会編:糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂, pp26-28, 2016.
- 3) 日本糖尿病学会編:糖尿病診療ガイドライン 2016. 南江堂, pp67-81, 2016.
- 4) 田尻祐司, 三村和郎, 梅田文夫:糖尿病患者におけるエルゴメーターを用いた運動能力の測定ー特に頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)との関連ー. *糖尿病* 45:219-224, 2002.
- 5) Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, et al.: Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 103: 972-977, 2009.
- 6) Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al.: Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 109: 613-619, 2004.
- 7) Tsuchiya K, Nakayama C, Iwashima F, et al.: Advanced endothelial dysfunction in diabetic patients with multiple risk factors; importance of insulin resistance. *J Atheroscler Thromb* 14: 303-309, 2007.
- 8) De Filippis E, Cusi K, Ocampo G, et al.: Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4903-4910, 2006.

- 9) Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, et al.: The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 8: 860-866, 2001.
- 10) 水上尚子 : 内皮機能測定の実際と注意点 . *Medical Technology* 34: 41-48, 2006.
- 11) 鈴木國弘, 青木千枝, 飯嶋寿江, 他 : 2 型糖尿病患者の血管内皮機能評価およびその関連因子の検討 . *Dokkyo Journal of Medical Sciences* 40: 169-174, 2013.
- 12) Lavrencic A, Salobir BG, Keber I, et al.: Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 551-555, 2000.
- 13) Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, et al.: Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 26: 1673-1678, 2003.
- 14) Romero-Corral A, Sert-Kuniyoshi FH, Sierra-Johnson J, et al.: Modest visceral fat gain causes endothelial dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 56: 662-666, 2010.
- 15) 東幸仁 : 血管内皮機能の役割 . *臨床スポーツ医学* 28: 1317-1323, 2011.
- 16) Miche E, Herrmann G, Nowak M, et al.: Effect of an exercise training program on endothelial dysfunction in diabetic and non-diabetic patients with severe chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 95: 117-124, 2006.
- 17) 高谷具史, 川嶋成乃亮 : 血管内皮機能検査 . *Angiology Frontier* 6: 11-16, 2007.

第4章 研究3

女性肥満患者における日常の身体活動は運動療法の効果に影響する

4.1 要旨

日常の身体活動量と運動療法の効果との関連を明らかにするため、職業による分類を行って運動療法の効果を検証した。対象は職業が座業あるいは専業主婦で、BMIが 25.0kg/m^2 以上の女性肥満患者34名(年齢 58.7 ± 8.1 歳)である。職業が座業である者(座業群)と専業主婦である者(主婦群)に分けて6か月間の運動療法の効果を解析した。座業群(16名)はBMI, ウエスト周囲長, 血圧が有意に低下した。主婦群(18名)ではBMI, ウエスト周囲長, 空腹時インスリン値, HOMA-R, 血圧が有意に低下した。主婦群では座業群と比べて1日全体の身体活動が多く, このことがインスリン抵抗性改善に繋がったもの推察する。肥満患者に対する運動療法では施設管理下でのプログラムだけでなく, それ以外の日常生活の身体活動量が運動療法の効果に関与することが示唆された。

4.2 緒言

近年, 身体活動を促すことは生活習慣病の予防, 管理において重要な治療法の1つとなった。一方で座位行動を含む身体不活動の概念^{1, 2)}が注目され, 身体不活動は肥満や死亡率と関連していることが報告されている。Levineら³⁾は, non-exercise activity thermogenesis (以下NEATと略す)と座位時間が肥満に与える影響を調べ, やせた人では肥満者より座位時間が1日164分短く, 立位もしくは動いている時間が1日152分多かったことを明らかにした。また, van der Ploegら⁴⁾は心疾患既往者・糖尿病患者を対象にして1週間の歩行時間と1日の座位時間によってグループ化し, 年間1,000人あたりの死亡数について検討している。その結果, 座位時間の増加は歩行時間に関連なく死亡数を増加させることを報告した。

座位時間が短いグループでは歩行時間が長くなるにつれて死亡数は減少していたことから、言い換えれば座位時間の多さによって運動療法の効果が打ち消されてしまう可能性が考えられる。

我々は、外来の生活習慣病患者に対して病院リハビリテーション室を利用した通院での運動療法が実践できるよう指導している。そのなかで上記の先行研究と同様に運動療法のコンプライアンスが良好な患者においても院外での身体活動の多寡が減量やインスリン抵抗性の改善効果に関連している印象を受けている。これまで生活習慣病患者に対する運動療法において、日常生活での身体活動の違いが運動療法の効果に影響を与えるかどうかを検討した報告はない。本研究では、職業の身体活動の差による運動療法の効果への影響を明らかにすることを目的として、座位時間が最も多いと思われる座業の患者とこまめに動くことが多いと思われる主婦の患者の2群において、運動療法の効果に違いがあるかどうかを検討した。

4.3 対象と方法

対象

対象は公立豊岡病院日高医療センター内科外来を受診し、職業が座業あるいは専業主婦で Body mass index (以下 BMI と略す) が 25.0kg/m^2 以上の女性肥満患者 34 名 (年齢 58.7 ± 8.1 歳, BMI $28.5 \pm 3.3\text{ kg/m}^2$) である。座位時間が 1 日 6 時間以上の成人では、3 時間未満の人と比べて総死亡リスクが高くなるという先行研究⁵⁾を参考に、座業の定義は事務、製造、販売等の職種で、1 日おおよそ 8 時間勤務のうち、その 8 割以上が座位姿勢であることとした。疾患の内訳は高血圧 20 名、糖尿病 5 名、脂質異常症 9 名であった。糖尿病患者のうち空腹時血糖値が 150mg/dL 以上の者、インスリンやインスリン分泌促進薬の使用者は除外した。また、心血管疾患、呼吸器疾患、運動が困難な運動器疾患を有する者、身体活動レベル (physical activity level: PAL) が III レベルで十分な運動習慣がある者、さらに座業および専業主婦以外の者も除外した。本

研究は公立豊岡病院日高医療センター倫理審査委員会の承認を得ており(承認番号:第 12 号),全対象者が運動療法の実施に同意した.研究デザインは後ろ向き観察研究である.

方法

介入の手順

対象者は初診時に医師による通常のメディカルチェックを受けた.その後,心肺運動負荷試験の結果により運動療法処方箋を作成し,紙面を用いた運動療法の説明と実技指導を行った.心肺運動負荷試験は自転車エルゴメーターを使用して,20 watts で 2 分間のウォーミングアップ後,15~20 watts/ min の ramp 負荷を行った.そして,予測最大心拍数の 85%,収縮期血圧 230 mmHg, Borg 指数 17 点の到達を中止基準として症候限界性を実施した.換気性作業閾値 (Ventilation threshold ; 以下 VT と略す)は V-slope 法を中心として 3 名の検者によって決定した.

運動療法

運動療法は当院リハビリテーション室で行ない,対象者は週 2~3 回の通院・監視型の運動療法を 6 か月間実施した.運動種目はトレッドミル,自転車エルゴメーターを用いた 40 分間の有酸素運動であり,運動強度は VT における負荷値の 90%に相当する心拍数を指標として行った.運動中は心拍数や自覚的運動強度 (Borg 指数)を評価し,監視下にて運動療法を実施した.運動療法の期間中は月 1 度,管理栄養士による食事療法の教育が行われ,エネルギー摂取量は 1,400~1,800 kcal に設定した.また,各疾患の病態に応じて,塩分制限,コレステロール制限の指導を追加した.

評価項目および統計処理

運動療法の効果について,職業が座業である者(以下座業群と略す)と専業主婦である者(以下主婦群と略す)に分けて解析を行った.評価項目は1日歩数, BMI, ウエスト周囲長,空腹時血糖値,空腹時インスリン値, HOMA-R, 血清脂質, 血圧で,開始時, 6 か月後に測定した.採血は前日午後 9 時から絶食し,早朝空腹時に行

った。また、運動の急性効果が影響しないよう検査日前日の運動は禁止した。統計解析は SPSS for Windows (ver. 13.0) を使用した。各データは Shapiro-Wilk 検定にて正規性を確認し、その結果に応じて座業群、主婦群の両群間の比較には Student's t-test, Mann-Whitney U test を、運動療法開始時から 6 か月後の比較には Paired t-test, Wilcoxon signed-rank test を用いた。数値は平均値 ± 標準偏差で示し、危険率は 5% とした。

4.4 結果

対象者は、座業群 16 名、主婦群 18 名に群分けされた。両群のプロフィールを表 4-1 に示す。本研究の介入期間中に投薬内容の変更は行われなかった。両群の比較において、年齢、6 か月間の通院運動療法の回数に有意な差はなかった。日常生活における 1 日の歩数は、座業群 5216 ± 1249 歩、主婦群 6362 ± 1668 歩で主婦群の歩数が有意に多かった ($p=0.03$)。その他のベースラインにおける各項目の両群間の比較では、有意差は認めなかった。また、研究期間中、病院以外で特別な身体活動を行っていた対象者はなかった。

開始時から 6 か月後の変化を表 4-2 に示す。座業群について、体重は 68.8 ± 9.4 から 65.0 ± 9.2 kg ($p=0.001$) へ、BMI は 28.7 ± 3.9 から 27.1 ± 3.5 kg/m² ($p=0.001$) へ、ウエスト周囲長は 87.7 ± 8.3 から 82.9 ± 6.6 cm ($p=0.007$) へと有意に減少し、減量効果を認めた。血圧は、収縮期血圧 ($p=0.009$)、拡張期血圧 ($p=0.04$) ともに有意に低下した。他の項目では変化を認めなかった。

一方、主婦群でも体重は 66.6 ± 8.1 から 64.7 ± 7.0 kg ($p=0.003$) へ、BMI は 28.2 ± 2.8 から 27.4 ± 2.3 kg/m² ($p=0.003$) へ、ウエスト周囲長は 88.7 ± 7.9 から 85.3 ± 6.8 cm ($p=0.02$) へと減少し、有意な減量効果を認めた。そして、空腹時インスリン値は 8.0 ± 3.0 から 5.6 ± 2.3 μ U/mL へ ($p=0.001$)、HOMA-R は 2.00 ± 0.75 から 1.38 ± 0.62 ($p=0.001$) へ有意に低下した。血清脂質は全てのデータに有意差を認めなかった。血圧については、拡張期血

圧が有意に低下していた($p = 0.04$).

4.5 考察

両群ともに6か月間の運動療法により減量, 降圧効果を認めた. しかしインスリン抵抗性改善の効果を示したのは主婦群のみであった. このことは日常生活全体における身体活動量が運動療法によるインスリン抵抗性改善の効果に影響を与えている可能性が示唆された.

座業群は事務を主体とする机上の業務であり, 対象者は仕事に1日7時間以上の座位をとっていた. 全例が自家用車で通勤しており, 1日の身体活動の大半は出勤前と帰宅後に行う家事動作が占める. 主婦群では, 掃除, 洗濯, 買い物などでこまめに動くことが多く, 昼間の座位時間は3時間程度であった. 座位時間を減らす, つまりNEATを増やすことに関しては5時間の連続した座位行動において, 20分毎に3.2km/hでの2分間の歩行, 20分毎に5.8~6.4km/hでの2分間の歩行のいずれもパターンでも血糖値とインスリン値に有意な低下を認めたという報告がある⁶⁾. また, Hamasakiら⁷⁾は薬物療法をしていない糖尿病患者45名を対象に, NEATスコア(NEATに関連する活動指標)と代謝指標との関連を検討したところ, NEATスコアとインスリン値とは負の相関を認め, 女性のみでウエスト周囲長も負の相関を認めたと報告している. 今回の結果では, 座業群と主婦群の1日歩数の差は約1,100歩で両群の歩数に有意差があったとはいえ, この歩数の差だけがインスリン抵抗性改善に影響を与えていることは考えにくい. 主婦群では座業群と比べてこまめに動くことが多く, NEATが多いものと推察する. 対象者への聞き取りにより, 主婦群は炊事動作で立位をとる時間が長いことがわかり, 歩数計では正確にカウントされない身体活動が多い可能性がある. Hensonら⁸⁾は7.5時間の連続座位中, 30分毎に5分ずつ立位をとるだけでも血糖値やインスリン値が低下することを示しており, 本研究における主婦群の立位時間の多さもインスリン抵抗性改善に関与しているものと考えられる. したがって, 両群の通院運動療法の

回数は同程度であったことから、主婦群の日常生活における身体活動量の多さが今回のインスリン抵抗性改善に関連していることが推察された。

本研究の監視型運動療法での強度，時間，頻度の要素において，それぞれ両群とも同程度に実施できており，同様の減量効果が得られていた。しかしながら，座業群の空腹時インスリン値，HOMA-Rは，低下傾向にはあったが有意な変化ではなかった。今回の結果からは，決して座業群では運動療法によるインスリン抵抗性改善の効果が期待できないということを示唆するものではないと考えている。糖尿病患者を対象にしたHbA1c値の検討ではあるが，Umpierreら⁹⁾のメタアナリシスによれば，HbA1c値の低下は，運動の強度ではなく身体活動量（運動の頻度）の増加と相関があったことを示している。インスリン抵抗性に関しても同様と思われ，空腹時インスリン値やHOMA-Rの改善は身体活動量に依存し，座業群でも日常生活における工夫によって身体活動量を増やせばインスリン抵抗性改善の効果を見出せるものと考えられる。

本研究の限界点として，症例数が少なかったために女性のみを対象として座業群と主婦群の2つの職業による検討しかできなかった。男性でも今回と同様の結果になるものと推察している。今後は男性，他の職業を含め，多様な生活環境の違いが運動療法の効果に影響を与えるか分析していきたい。また，同じ職業でも生活の仕方によって身体活動量には大きな違いがある可能性がある。歩数計ではなく加速度計内蔵の活動量計によって身体活動量を評価することが望ましいと考えられる。さらに本研究は後ろ向き解析であるので，監視型運動療法に加え日常生活への介入を行う前向きの研究に発展させていきたい。

本結果より，肥満患者に対する運動療法の効果について，施設管理下でのプログラムだけでなく，それ以外の職業等の日常生活における身体活動量が運動療法の効果に影響を与えていることが推察される。すなわち，日常生活での身体活動が多いほど，運動療法の

効果としてインスリン抵抗性改善の効果が得られやすいことが示唆された。

表 4-1 座業群と主婦群のプロフィールと投薬内容

	座業群 (n=16)	主婦群 (n=18)	p 値
年齢 (歳)	56.1 ± 4.1	60.9 ± 10.0	0.08
疾患 (人数)			
2 型糖尿病	3	2	
高血圧	10	10	
脂質異常症	3	6	
VT (ml/min/kg)	12.5 ± 1.9	11.7 ± 1.6	0.72
VT-HR (beats/min)	105.2 ± 11.3	103.4 ± 12.7	0.66
VT-load (watts)	55.7 ± 9.8	53.1 ± 12.1	0.69
通院運動の回数 (回)	66.6 ± 23.0	68.4 ± 21.2	0.81
1 日平均歩数 (歩)	5215 ± 1249	6362 ± 1668	0.03
投薬内容 (人数)			
α グルコシダーゼ阻害薬	2	1	
チアゾリジン薬	1		
ビグアナイド薬	1	1	
Ca 拮抗薬	6	7	
A-II 拮抗薬	6	5	
利尿薬	1	1	
β 遮断薬	1		
スタチン	5	7	
服薬なし	5	7	

平均値 ± 標準偏差. p 値 ; Student's t-test.

VT : ventilation threshold (換気性作業閾値), VT-HR : VT 点での心拍数, VT-load : VT 点での自転車エルゴメーターの負荷値

投薬内容については, 重複して服用する対象者がある.

表 4-2 開始時から 6 か月後の各測定項目の変化

	座業群			主婦群		
	開始時	6 か月後	p 値	開始時	6 か月後	p 値
体重 (kg)	68.8 ± 9.4	65.0 ± 9.2	0.001	66.6 ± 8.1	64.7 ± 7.0	0.003
BMI (kg/m ²)	28.7 ± 3.9	27.1 ± 3.5	0.001	28.2 ± 2.8	27.4 ± 2.3	0.003
ウエスト周囲長 (cm)	87.7 ± 8.3	82.9 ± 6.6	0.007	88.7 ± 7.9	85.3 ± 6.8	0.02
空腹時血糖値 (mg/dL)	101.8 ± 10.3	103.5 ± 12.0	0.56	101.0 ± 8.9	98.1 ± 8.7	0.06
空腹時インスリン値 (μU/mL)	8.0 ± 4.0	7.0 ± 3.5	0.20	8.0 ± 3.0	5.6 ± 2.3	0.001
HOMA-R	2.02 ± 1.02	1.87 ± 1.00	0.46	2.00 ± 0.75	1.38 ± 0.62	0.001
TG 値 (mg/dL)	122.2 ± 59.5	119.3 ± 64.3	0.84	140.3 ± 88.0	129.8 ± 56.4	0.83
HDL-C 値 (mg/dL)	60.0 ± 11.1	62.0 ± 15.1	0.50	55.5 ± 11.0	53.4 ± 9.0	0.33
LDL-C 値 (mg/dL)	143.5 ± 42.3	132.6 ± 21.0	0.84	138.9 ± 33.8	135.9 ± 31.4	0.26
収縮期血圧 (mmHg)	133.4 ± 18.9	121.5 ± 12.3	0.009	128.2 ± 15.2	121.6 ± 8.9	0.07
拡張期血圧 (mmHg)	77.9 ± 14.7	71.5 ± 9.2	0.04	71.5 ± 9.7	68.3 ± 7.0	0.04

平均値 ± 標準偏差. p 値; 開始時 vs. 6 か月後, Paired t-test. 体重, BMI, TG 値, LDL-C 値は Wilcoxon signed-rank test を使用.

BMI: body mass index; HOMA-R: homeostasis model assessment for insulin resistance; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

4. 6 引用文献

- 1) Sedentary Behaviour Research Network: Letter to the editor: Standardized use of the terms “sedentary” and “sedentary behaviours”. *Appl Physiol Nutr Metab* 37: 540-542, 2012.
- 2) Handschin C, Spiegelman BM: The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* 454: 463-469, 2008.
- 3) Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, et al: Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science* 307: 584-586, 2005.
- 4) van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, et al: Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med* 172: 494-500, 2012.
- 5) Patel AV, Bernstein L, Deka A, et al: Leisure time spent sitting in relation to total mortality in a prospective cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 172: 419-429, 2010.
- 6) Dunstan DW, Kingwell BA, Larsen R, et al: Breaking up prolonged sitting reduces postprandial glucose and insulin responses. *Diabetes Care* 35: 976-983, 2012.
- 7) Hamasaki H, Yanai H, Mishima S, et al: Correlations of non-exercise activity thermogenesis to metabolic parameters in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 5: 26, 2013.
- 8) Henson J, Davies MJ, Bodicoat DH, et al: Breaking Up Prolonged Sitting With Standing or Walking Attenuates the Postprandial Metabolic Response in Postmenopausal Women: A Randomized Acute Study. *Diabetes Care* 39: 130-138, 2016.

- 9) Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, et al: Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia* 56: 242-251, 2013.

第5章 総合考察

5.1 考察

本論文の3つの研究では、運動療法の介入開始から6か月後に評価を行った。いずれの研究においても、体重、ウエスト周囲長の減少を認め、減量効果を示していた。体重や脂肪減少を目的とする運動療法は、運動による消費エネルギー量を増やすという理論に基づく。生活習慣病患者にとって脂肪の減量は重要な要素であり、特に内臓脂肪の減少は、脂肪細胞からの腫瘍壊死性因子(TNF- α)や遊離脂肪酸などの分泌が減少し、また、アディポネクチンの分泌が増加することによってインスリン抵抗性が改善すると言われている¹⁾。肥満者に対する運動療法の体重・体脂肪減少への効果は多くの研究で検証されており、内臓脂肪は減少するものの体重は有意な減少が得られないという報告が多い^{2,3)}。これは運動だけでエネルギーの出納バランスを調節することは難しいこと、運動によって除脂肪体重の増加がおこることを示唆しているのかもしれない。標準体重を示して患者教育を行うことが多いが、2%程度の僅かな体重減少でも代謝状態は改善されることが報告されている⁴⁾。今回の研究での減量効果は、食事療法の教育効果も大きく関与しているものと思われる。

生活習慣病患者に対する運動療法において、運動の種類は有酸素運動が基本とされてきた。その代表としてのウォーキングや自転車運動は、血糖降下作用、体脂肪量の減少、運動耐容能の改善などさまざまな効果が確認され、臨床や研究で多用されている。本論文においても、トレッドミルか自転車エルゴメーターを使用した有酸素運動を実施した。近年は、レジスタンス運動の血糖コントロールに対する効果が検証され、Sigalら⁵⁾の研究では、有酸素運動あるいはレジスタンス運動のそれぞれの単独群と両者の併用群において、いずれの群もHbA1cは低下したことを報告している。そして、併用群が最も血糖コントロールが改善することを明らかにしている。今後、レジスタンス運動を取り入れていくことも検討すべきであるが、時間的な制約や簡便性を考慮した場合、どちらか一方の実施にしたほうが患者の負担は

少ないものと思われる。患者の身体状況，ライフスタイルに合わせて運動療法の種類を選択することが最善であると考えられる。

本研究では，全対象者に対して心肺運動負荷試験を行い，VT点の90%の負荷値で運動療法を実施した。すなわち，運動強度は中等度の強度で管理した。日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイドライン2016によれば， $VO_2\max$ の40～60%，あるいは個人の安静時の心拍数から最大心拍数に至るまでの50～70%，すなわち中等度の強度の運動が推奨されている⁶⁾。運動の強度は低すぎれば効果が少なく，高すぎればリスクを伴うと判断されている。高強度運動については，カテコールアミン分泌増加による血糖値のリバウンドの上昇を伴うこと，糖尿病網膜症や糖尿病腎症の合併症を進展させてしまう可能性があること，血圧が過度に上昇すること，運動器の有害事象の発生リスクがあることなどを理由に運動処方として選択されないことが多い。また，運動強度が高まるにしたがって，運動中の糖利用率が上昇し脂肪利用率が低下するという理論に基づき，脂肪消費のためには中等度強度以下の運動が有用であると考えられている。メタボリックシンドロームへの対策として厚生労働省によるエクササイズガイド2006⁷⁾が公表されて以来，メッツ・時の考え方が取り入れられるようになっている。これは運動量を重視したものであり，高強度運動も推奨される内容となっている。しかし，患者に高強度運動を適応させる場合，患者の限界，リスクを知り得たうえでの実施で価値ある方法となり，本研究では中等度の強度で実践することとした。一方で低強度運動（最大負荷値の35%強度）についても有用であるとの報告があり⁸⁾，中等度強度以上の運動療法を適応することが難しい患者に対し臨床的有用性が高い知見のひとつであると考えられる。

近年，運動療法は計画的に行われる狭義の運動，生活活動，両者を合わせた身体活動というように用語が定義され⁷⁾（図5-1），患者に求める行動変容が明確になったと思われる。本論文における通院での運動療法は，計画的に行われる狭義の運動にあたる。身体活動全体で考えた場合，生活活動の占める割合は大きいと考えら

れる。研究3で示されたように、生活活動による身体活動量が運動療法の効果を左右することが示唆され、今後の研究を進めるにあたり生活活動は交絡因子として調整する必要がある。身体活動量もしくは運動の頻度は、多いほど効果が得られやすいと思われる。Wenら⁹⁾の前向き研究では、運動量で5段階に分類し、最低群(週60分未満)に比べて2番目(平均週92分、つまり1日15分)の群でも全死亡が14%減少し、余命が3年延びていた。運動時間が1日当たり15分増すごとに全死亡が4%、がん死亡が1%減少していた。このことから、患者教育において、ある一定の運動量以上でないと運動の効果が認められないというわけではなく、今よりも少し運動を増やすだけでも効果が期待できることを示唆しているものと考えられる。

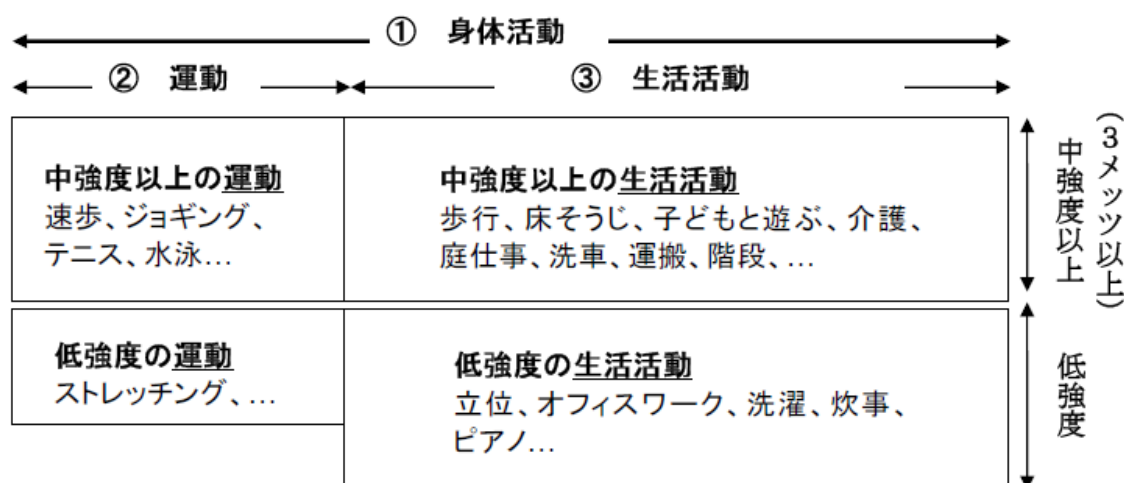


図 5-1 身体活動・運動・生活活動(文献7より引用)

研究1では、インスリン抵抗性改善を目的とした運動療法の頻度は週2回以上で効果が高い可能性を示した。また、改善されたデータは週1回の運動療法で維持できることも示した。研究2では、運動療法は減量の効果に関連せず、血管内皮機能を改善できる可能性があることを報告した。研究3では、日常での身体活動量は多い方が運動療法によるインスリン抵抗性改善の効果が得られやすいことを示した。これらの研究結果より、インスリン抵抗性改善のためにはさほど運動の頻度を高くする必要はないが、運動以外の日常生活

において NEAT を増やすことが重要であると考えられる。また、患者が気にかけやすい体重やウエスト周囲長に変化がなくても、運動療法の実践は血管内皮機能の改善に繋がっていることが示唆された。これらのことから、本論文の社会的意義としては、効果のある運動療法の基準は下げることができ、取り組みやすさという点で貢献できたと思われる。また、運動療法を継続していれば、体重などの目先の指標に変化がなくても動脈硬化の予防に繋がることを示していると考えられる。一方で我々が行った通院型の運動療法は、インスリン抵抗性および血管内皮機能の改善に有用であることが判明した。

生活習慣病患者に対する運動療法のエビデンスは集積されてきており、運動療法は高血糖や高血圧などを改善できることはコンセンサスが得られている。しかし、その効果は監督下での十分な指導を行った人、あるいは自ら運動療法を実践できた人だけに認められる¹⁰⁾。言い換えれば、頻回の介入や指導に対するコンプライアンスがよくなければ運動療法の効果は望めない。糖尿病の運動療法の実施率、継続率は40～60%といわれており、食事療法や血糖自己測定などの他のセルフケア行動と比べて実行度が低いことが知られている。近年、さまざまな行動科学的手法を用いた患者教育が試されているが、運動療法の継続率は改善しない現状にある。指導者側は心理や環境要因を配慮し、幅広い視点で運動療法・身体活動を捉えて運動療法の開発を行っていく必要がある。

5.2 引用文献

- 1) 佐藤祐造：リハビリテーションと運動療法．矢崎義雄（編）：内科学．朝倉書店，pp141-144，2013．
- 2) Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, et al: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA 286: 1218-1227, 2001.
- 3) Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, et al: Loss of

abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 38: 1313-1319, 1995.

- 4) Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, et al: Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3191-3196, 2005.
- 5) Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al: Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147: 357-369, 2007.
- 6) 日本糖尿病学会(編):日本糖尿病学会編:糖尿病診療ガイドライン2016. 南江堂, pp67-81, 2016.
- 7) 厚生労働省:健康づくりのための運動指針2006, ~生活習慣病予防のために~エクササイズガイド2006. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/undou01/pdf/data.pdf>
- 8) Manders RJ, Van Dijk JW, van Loon LJ: Low-intensity exercise reduces the prevalence of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 42: 219-225, 2010.
- 9) Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al: Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 378: 1244-1253, 2011.
- 10) Negri C, Bacchi E, Morgante S, et al: Supervised walking groups to increase physical activity in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 33: 2333-2335, 2010.

結語

本研究は生活習慣病患者に対して通院型の運動療法を実施し、インスリン抵抗性および血管内皮機能の改善効果について検討した。

その結果、週2回以上の頻度で行う運動療法はインスリン抵抗性を改善させ、改善されたデータは週1回の運動療法で維持できることを明らかにした。また、日常生活での身体活動量が多い方が運動療法によるインスリン抵抗性改善の効果が得られやすいことを示した。さらに、運動療法は減量効果に依存せず血管内皮機能を改善させることが示唆された。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究全般にわたってご指導を賜りました兵庫県立大学大学院環境人間学研究科の坂上元祥教授に厚くお礼申し上げます。また、博士論文の構成についてご助言をいただきました神戸学院大学の藤岡由夫教授、兵庫県立大学大学院環境人間学研究科の伊藤美紀子教授ならびに内田勇人教授に深く感謝致します。

研究の対象施設となった公立豊岡病院日高医療センターにおいて、生活習慣病患者に対する運動療法の導入と専門外来の診療に関わっていただいた謝クリニック院長の謝紹東先生、公立豊岡病院日高医療センター内科部長の小松素明先生に深く感謝申し上げます。

心肺運動負荷試験、超音波画像診断のデータ解析の方法をご指導いただいたさいたま市民医療センター副院長の石田岳史先生、神戸大学特命教授の見坂恒明先生に厚くお礼申し上げます。

そして、運動生理学を基礎から教えていただいた公立豊岡病院日高医療センター前病院長の三木哲雄先生、病院長の田中慎一郎先生、河原医院院長の河原淳先生には深く感謝致します。

最後になりましたが、運動療法の指導、データ収集にご協力いただいた公立豊岡病院日高医療センター内科外来のスタッフおよびリハビリテーション技術科の大石直子さん、百合岡美和さんに深く感謝申し上げます。

業績目録

原著論文

研究1

井垣誠, 谷口勝茂, 本田寛人, 小松素明, 坂上元祥: 運動療法の頻度は肥満を持つ生活習慣病患者のインスリン抵抗性改善効果に影響する. 理学療法科学, 29(2):301-307, 2014.

研究2

井垣誠, 本田寛人, 小松素明, 坂上元祥: 2型糖尿病患者と非糖尿病患者における運動療法による血流依存性血管拡張反応の改善効果について—身体組成, 血糖コントロールの変化との関連—. 保健医療学雑誌, 8(1):23-29, 2017.

研究3

井垣誠, 本田寛人, 小松素明, 坂上元祥: 女性肥満患者における日常の身体活動は運動療法の効果に影響する. 保健医療学雑誌, 9(1):19-24, 2018.

学会発表

1. 井垣誠, 坂上元祥, 谷口勝茂, 本田寛人, 加藤知恵子. 運動療法の頻度は肥満生活習慣病患者のインスリン抵抗性改善効果に影響する. 第54回日本糖尿病学会年次学術集会, 札幌, 2011.
2. Makoto Igaki, Motoyoshi Sakaue. Effect of frequency of exercise therapy on improvement in insulin resistance in overweight patients with lifestyle-related diseases. American Diabetes Association's 71st Scientific Sessions, San Diego, California, June, 2011.

3. 井垣誠, 坂上元祥, 谷口勝茂, 本田寛人, 小松素明. 2型糖尿病患者に対する運動療法は血流依存性血管拡張反応を改善させる. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 横浜, 2012.
4. Makoto Igaki, Motoyoshi Sakaue, Katsushige Taniguchi, Hiroto Honda, Motoaki Komatsu. Exercise therapy improves flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with type 2 diabetes. 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes, Kyoto, November, 2012.
5. 井垣誠, 坂上元祥, 谷口勝茂, 本田寛人, 小松素明. 女性肥満患者における日常の身体活動は運動療法の効果に影響する. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 2013.
6. Makoto Igaki, Hiroto Honda, Motoaki Komatsu, Shin-ichiro Tanaka, Tetsuo Miki, Motoyoshi Sakaue. Difference in Physical Activity Level by Occupation Affects the Effect of Exercise Therapy on Metabolic Measures in Overweight Females. American Diabetes Association's 77th Scientific Sessions, San Diego, California, June, 2017.