

2 型糖尿病に対する運動療法の効果

田村 好史, 河盛 隆造

Tamura Y, Kawamori R: **The role of exercise therapy on glycemic control in type 2 diabetes.** J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 61-63

I. インスリン抵抗性と臓器内脂肪蓄積

近年、日本においても動脈硬化性疾患発症数が増加しており、早急にその予防を考える必要がある。動脈硬化を進展させる因子としてメタボリックシンドロームが注目されており、その根幹にはインスリン抵抗性、内臓型肥満が存在することが示唆されているが、その詳細な発症メカニズムについては未だ不明な部分が多い。最近、International Diabetes Federation (IDF) や American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)¹⁾ からメタボリックシンドロームについての指針が発表された。注目すべき点は、今後より研究する必要がある項目として ¹H-magnetic resonance spectroscopy (MRS) 法による骨格筋細胞内脂質、肝細胞内脂質の測定が挙げられたことである。¹H-MRS 法は MRI (magnetic resonance imaging) の装置に体外コイルを組み合わせ、非侵襲的に骨格筋、肝臓における細胞内脂質を定量する画期的な方法である (図 1)。¹H-MRS により観察される筋肉細胞内脂質 (intramyocellular lipid: IMCL) のスペクトルのピークには 2 つあるが、細胞外に脂質蓄積をほとんど認めない脂肪異常栄養症 (lipodystrophy) 患者の検討により、それぞれのピークが IMCL と筋肉細胞外脂質 (extramyocellular lipid: EMCL) であることが明らかにされた (図 1)²⁾。本法は生検を用いない、細胞内の代謝状況を把握する方法として興味深く、現在までの多くの研究がなされてきた。そして、インスリン感受性臓器への脂肪蓄積が全身的な肥満度とは独立してインスリン抵抗性と関連していることが、¹H-MRS 法による研究により明らかとなってきている。

II. 臓器内脂肪蓄積の原因とインスリン抵抗性発生メカニズム

それでは、細胞内の脂肪蓄積は、どのようにして引き起こされるのであろうか。以前より、血中遊離酸 (FFA) の濃度は肥満者や耐糖能異常者、2 型糖尿病患者において増加していることが報告されていて、これがインスリン抵抗

性の原因として重要であることが示唆されてきた。たとえば、健常人に対して高インスリン正常血糖クランプを施行する際、脂肪乳剤とヘパリンを経静脈的に同時投与して血中 FFA 濃度を高めると、末梢インスリン抵抗性が短時間で惹起される³⁻⁵⁾。Bachmann らはヒトに対する高インスリン正常血糖クランプ中に脂肪乳剤とヘパリンを用いて血中 FFA 濃度を上昇させ、IMCL を前述のように ¹H-MRS で測定しながらグルコース注入率の変化を経時的に検討した。その結果、FFA 投与により IMCL が時間依存性に有意に増加したのに伴い、グルコース注入率が有意に低下し、IMCL とグルコース注入率に負の相関を認めた⁴⁾。また同様の実験系で骨格筋における diacylglycerol (DG) 増加と PKC- β II, δ の活性化が観察されている⁵⁾。横断的調査からも IMCL とインスリン感受性には負の相関があることが示され⁶⁾、IMCL 高値群は低値群に比較してインスリン刺激下の IRS-1 を介する PI3 キナーゼの活性化が減弱していることが報告されている⁷⁾。また、これと同様に肝臓においても、肝脂肪量と、肝糖産生に対するインスリン抵抗性は正の相関を認める報告がなされている^{8, 9)}。

現在までのヒトにおける研究結果や in vitro, in vivo の研究結果から、以下の仮説が提唱されている。つまり、2 型糖尿病などで認められる脂肪細胞に対するインスリンの作用不足、低インスリン血症が起点となり、持続的な高 FFA 血症を来す。その結果、FFA として放出された余剰の脂質は肝臓、骨格筋における細胞内へと蓄積する。この細胞内の中性脂肪蓄積は PKC の活性化作用を有するジアシルグリセロールの増加を導き、PKC を活性化する。活性化した PKC は直接的に IRS-1 のセリン残基をリン酸化し、インスリンシグナル伝達の不全、インスリン抵抗性に結びつくと推測される¹⁰⁾。これらのことより、ヒトにおいても、肝臓および骨格筋における細胞内脂質量はそれぞれの臓器におけるインスリン抵抗性の原因となっていることが推測され、また、少なくともインスリン抵抗性を予測するマーカーとして利用可能であると考えられる。

III. 2 型糖尿病における食事、運動療法の細胞内脂質、インスリン抵抗性に対する作用

われわれも、これらの関連に注目し、2 型糖尿病や肥満

順天堂大学内科学・代謝内分泌学講座 (〒 113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1)

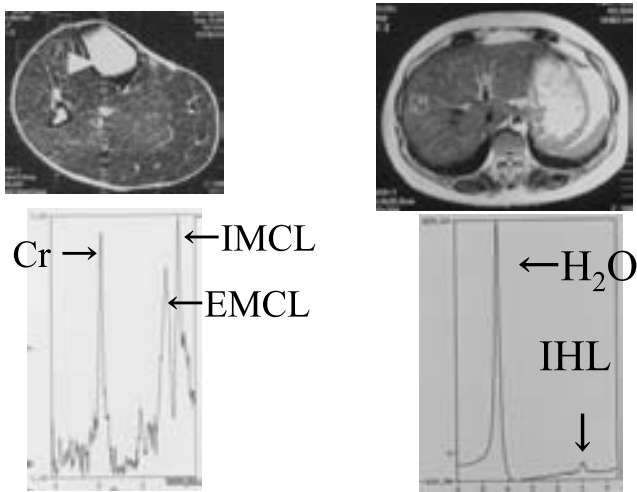


図1 骨格筋細胞内脂質 (intramyocellular lipid; IMCL), 肝細胞内脂質 (intrahepatic lipid; IHL) の定量法
前脛骨筋 IMCL, クレアチン (Cr) のスペクトルを検出し, 各スペクトルの曲線下面積 (AUC) を算出し, AUC-Cr で補正した AUC-IMCL/AUC-Cr を IMCL 値とする. IHL は肝臓におけるスペクトルを検出し, AUC-IHL を算出し, AUC-H₂O により, IHL (%) = AUC-IHL / (AUC-IHL + AUC-H₂O) として算出する. EMCL: extramyocellular lipid.

症における食事, 運動療法の細胞内脂質蓄積に対する意義について検討した. 2週間の糖尿病教育入院となった2型糖尿病患者14名を食事療法単独, または食事+運動療法により加療を行う2群に分け, 入院前後に¹H-MRSによりIMCL, 肝細胞内脂質 (intrahepatic lipid; IHL) を定量評価し, 同時に高インスリン正常血糖クランプに経口糖負荷を組み合わせて, 末梢インスリン感受性, 肝糖取込み率を測定した¹¹⁾. 介入による体重の変化は有意ではあるが, 2%程度と両群とも軽度であった. 空腹時の血中FFA濃度は介入前後で変化しなかったが, IHLは両群ともにほぼ同等に約30%減少し, それに伴って肝糖取込みは増加した. 両群とも飽和脂肪酸摂取量が有意に減少しており, 外因性脂質流入低下がIHL低下に関与した可能性が考えられた. 骨格筋に関しては, 食事療法単独ではIMCLと末梢インスリン感受性は有意に変化しなかったが, 食事+運動療法群ではIMCLが19%減少し, 末梢インスリン感受性は57%増加した (図2). IMCLの変化率は, メモリー付き加速度計で測定した身体活動度の変化率では負の相関を認め, IMCL減少は運動により細胞内脂質が消費された結果であることが推察された. これらのことより, 2型糖尿病における食事療法は主に肝臓の, 運動療法は主に骨格筋における細胞内脂質量を減少させ, インスリン抵抗性を改善させることが考えられた.

IV. 肥満症に対する食事療法の効果

次に, 13名の糖尿病を合併しない肥満症男性に対する食事療法による介入調査も同様にして行った¹²⁾. 3カ月の介入により約6%の体重減少が認められ, それに伴い糖質代

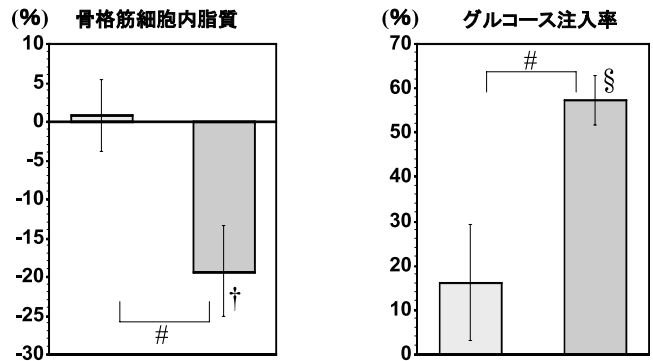


図2 2週間の食事療法単独あるいは食事+運動療法による骨格筋細胞内脂質とグルコース注入率の変化
Data are mean±SE. □ 食事療法群, ■ 食事+運動療法群.
§P<0.0001, †P<0.03 (vs. ベースライン), #P<0.03 (食事療法群 vs. 食事+運動療法群)

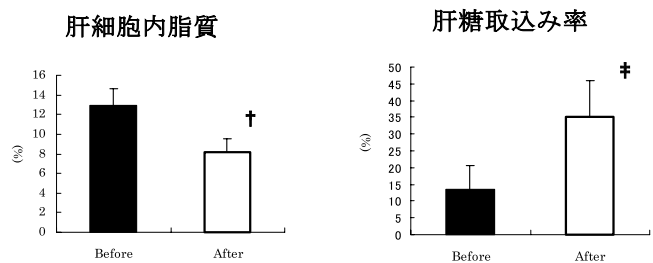


図3 介入前後の肝細胞内脂質, 肝糖取込み率の変化
†P<0.03 (vs. ベースライン), ‡P<0.05 (vs. ベースライン).
Data are the mean±SE

謝, 脂質代謝, 血圧といったメタボリックシンドロームに関連したいずれのパラメーターも有意な改善を認めた. 75g 経口糖負荷試験でも耐糖能の改善を認め, 血糖曲線下面積, インスリン曲線下面積も有意に減少し, インスリン抵抗性が改善したことが示唆された. しかし, 興味深いことに末梢インスリン抵抗性, IMCLは有意な変化を認めなかった. これとは対照的に, IHLは約40%減少し, これとともに肝糖取込み率もほぼ正常レベルまで増加した (図3). また, 2週間の介入検討と同様に, 介入前後の空腹時の血中FFAレベルは有意な変化を認めなかった.

V. 食後高血糖の改善には食事か, 運動か?

食後高血糖の原因として, かつてより肝臓での糖産生の重要性が指摘されている^{13, 14)}. われわれの2型糖尿病, 肥満症への介入結果からも, 食事療法は体重減少が僅かであっても, 肝臓内の細胞内脂質を大幅に減少すると同時に肝糖取込みを改善し, 食後の高血糖を改善する可能性が示唆された. よって, 食事療法により肝臓におけるインスリン抵抗性を改善することが食後高血糖の是正に重要であると思われるが, 運動についてはどうであろうか. われわれの検討では, 2型糖尿病において, 運動療法は主に骨格筋の細胞内脂質を減少させ, 骨格筋のインスリン抵抗性を改善することが示された. しかし, これらの変化と食後高血

糖の改善効果についての関連は明らかではない。この点に関して、Nelson らは、2 型糖尿病患者において人工臓臓を用いて血糖値を管理しながら朝食後に安静にした場合と、食後 30 分から 45 分の運動(最大酸素摂取量の 55% 程度)を行った場合の血糖の変化を検討した¹⁵⁾。その結果、2 型糖尿病では安静時に比較して、運動時には食後 60 分から 95 分までの血糖の降下を認めた。また、その時のインスリン血中濃度も運動時に低下していることが明らかとなった。このように、食後の高血糖は運動の急性効果により低下し、食後高血糖の改善に重要であることが示された。

VI. おわりに

われわれの検討などから、食事療法は主に肝臓の、運動療法は主に骨格筋の細胞内脂質、インスリン抵抗性の改善に重要である可能性が示唆された。それぞれの治療の作用点が違うことより、これらの方法を組み合わせて病的代謝の改善を促すことが、メタボリックシンドローム、食後高血糖の改善、ひいては動脈硬化症の予防に重要であると考えられる。

文 献

- 1) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; **112**: 2735-2752
- 2) Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, McGarry JD, Stein DT: Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol* 1999; **276**: E977-E989
- 3) Boden G, Shulman GI: Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; **32** Suppl 3: 14-23
- 4) Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, Loviscach M, Stumvoll M, Claussen CD, Schick F, Haring HU, Jacob S: Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2001; **50**: 2579-2584
- 5) Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G: Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IκB-α. *Diabetes* 2002; **51**: 2005-2011
- 6) Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Roden M, Shulman GI: Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999; **42**: 113-116
- 7) Virkamaki A, Korshennikova E, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Goto T, Halavaara J, Hakkinen AM, Yki-Jarvinen H: Intramyocellular lipid is associated with resistance to in vivo insulin actions on glucose uptake, antilipolysis, and early insulin signaling pathways in human skeletal muscle. *Diabetes* 2001; **50**: 2337-2343
- 8) Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, Halavaara J, Yki-Jarvinen H: Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 3023-3028
- 9) Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, Yki-Jarvinen H: Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000; **49**: 749-758
- 10) Petersen KF, Shulman GI: Pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 11G-18G
- 11) Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, Kinoshita J, Ooka A, Kumashiro N, Igarashi Y, Kyogoku S, Maehara T, Kawasumi M, Hirose T, Kawamori R: Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 3191-3196
- 12) Sato F, Tamura Y, Tanaka Y, Uchino H, Watada H, Kawamori R: Effects of moderate weight reduction on intracellular lipid accumulation and insulin sensitivity in muscle and liver in obese men. *Diabetes* 2005; **54**: A47
- 13) Mitrakou A, Kelley D, Veneman T, Jenssen T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J: Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 1990; **39**: 1381-1390
- 14) Mitrakou A, Kelley D, Mookan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J: Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; **326**: 22-29
- 15) Nelson JD, Poussier P, Marliss EB, Albisser AM, Zinman B: Metabolic response of normal man and insulin-infused diabetics to postprandial exercise. *Am J Physiol* 1982; **242**: E309-E316