

運動の糖代謝臓器偏位およびホルモン分泌動態
に及ぼす影響

—Magnetic Resonance Spectrometry と Stable Isotope
Tracer Technique の併用による非侵襲的解析—

大阪大学 河 盛 隆 造
(共同研究者) 同 山 崎 義 光
同 久保田 稔

Effects of Exercise on Organs' Glucose Metabolism and Hormone Secretion
—Non-invasive Analysis Using Magnetic Resonance Spectrometry
and Stable Isotope Tracer Technique—

by

Ryuzo Kawamori, Yoshimitsu Yamasaki, Minoru Kubota
First Department of Medicine, Osaka University Medical School

ABSTRACT

To determine exercise regimen for management of diabetic patients, we determined the PCr/Pi ratio before and after strenuous exercise on healthy volunteers and diabetic patients by using ³¹P-MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy). In healthy volunteers, the decreased PCr/Pi ratio recovered rapidly after termination of exercise. In diabetics, the ratio recovered more slowly. The metabolic and hormonal changes after exercises (15 min hard-exercise, 30 min moderate-exercise, and 60 min light-exercise) were examined on diabetics. Glycemic reductions after exercises were similar among all three exercise regimens. Hard or moderate exercises evoked the rises of metabolites and hormones. Light exercise evoked no significant res-

ponses. These data indicated that diabetics showed the delayed recovery from exercise and exercise regimen for diabetics must be programmed not to evoke adverse effects of metabolites and hormones.

要 旨

健常人、および血糖コントロールが良好な糖尿病患者に一定の運動負荷を加えた前後の大腿筋肉のエネルギー代謝動態を ^{31}P -MRSを用いて検索した。健常人に比し、糖尿病患者では運動負荷後の回復が遅延することを認めた。

^{19}F -MRSを用い、ラット・家兎に3-Fluoro-Deoxy-Glucose (3 FDG) および2 FDGを200 mgあるいは500 mg静注し、全身および臓器別のin vivo糖代謝動態を経時的に測定、その有用性を検討した。全身の3 FDG・2 FDGは投与直後から上昇、以降4～8時間高値を維持した。3 FDG投与時、直後からその誘導体の軽度の上昇を認めた。以上、3 FDG、2 FDGを用いた ^{19}F -MRSは、in vivo糖代謝動態の臓器別・連続的・非侵襲的計測法として有用であることを認めた。

非肥満、血糖コントロール良好なインスリン非依存性糖尿病患者に軽度、中等度、強度の運動負荷を、それぞれ60分間、30分間、15分間行った。中等度、強度運動負荷時、運動終了後血糖の再上昇および乳酸、NEFA、成長ホルモンの上昇を認めたが、軽度運動負荷時にはこれらの明らかな上昇を認めなかった。

これらのことより、糖尿病患者の運動療法の導入には、代謝動態の動揺をきたさぬような各個人の個体特性に応じた運動処方を選択が重要であることが示唆された。

緒 言

運動は動脈硬化にもとづく成人病の予防・治療

手段として有用であることはいうまでもない。しかしながら、現在の運動処方動脈硬化の進んでいない健常成人を対象としたものであり、なんらかの動脈硬化を有する成人に対する最適な運動処方をその各種代謝動態への影響の面から検討したものはまだ報告されていない。

本研究は、①動脈硬化を示す代表的な成人病である糖尿病患者の運動時のエネルギー代謝・糖代謝を ^{31}P -MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy)を用いて無侵襲的・直接的・経時的に検討する方法論を確立、②細胞内にぶどう糖と同様に摂取されるFluoro-Deoxy-Glucoseをラットおよび家兎に投与し、 ^{19}F -MRSを用いることにより、全身および主要ブドウ糖代謝臓器である肝臓・筋肉におけるブドウ糖代謝動態を非侵襲的、連続的に計測、③さらに運動時の各種糖代謝物質・ホルモン動態と比較検討することにより、成人病患者に対する最適な運動処方を計画せんとするものである。

本研究は従来あまり行なわれていなかった成人病患者症例に対する運動療法を検討する点、健康科学の推進に大いに寄与するものと考えられる。

研究の方法および結果

1. 糖尿病患者の運動中の筋エネルギー代謝動態の検索

^{31}P -MRSはSiemens社製MAGNETOM H 20 (1.5 Tesla)で、直径80 mm、3 turnのsurface coilを用いた。被検者はMagnet内で仰臥位で、右大腿四頭筋の直上にsurface coilを密着させ、運動前のエネルギー代謝動態を測定した。測定

後、自転車 erugometer で 5 分間運動負荷を行い、以降 10 分ごとに約 5 分間 P-MRS 測定を行った。

図 1 は、安静時の健常例の大腿四頭筋より得られた ^{31}P -MRS を示した。図 1 は、糖尿病患者および健常人の代表例を示した。健常人では筋肉のリン酸エネルギー代謝動態を示す、クレアチンリン酸/無機リン酸比 (PCr/Pi) が運動負荷直後から急速に回復するのに対し、糖尿病患者では運動時の PCr/Pi 比の低下も著明ではなく、さらに運動後の回復も遷延することを認めた。

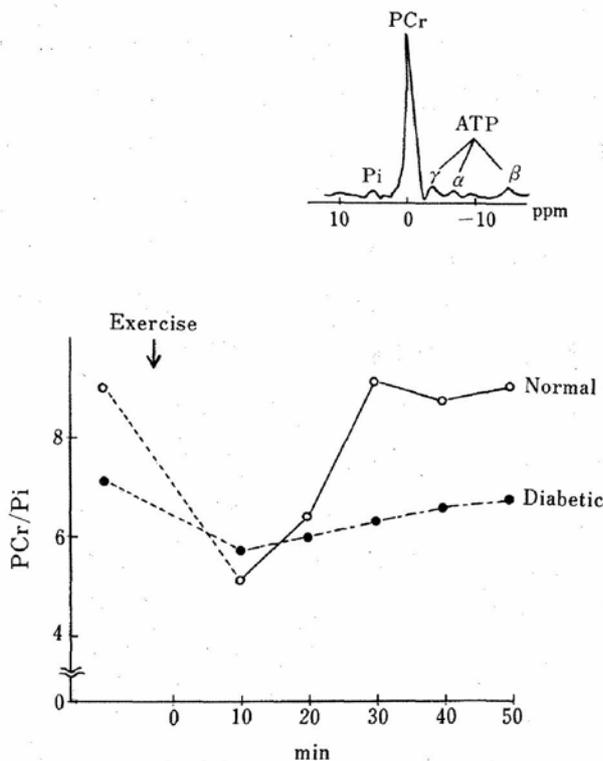


図 1 糖尿病患者および健常人の運動前後の大腿四頭筋の PCr/Pi 比の代表例 (右上に健常人、安静時の大腿四頭筋より得られた ^{31}P -MRS を示した。)

2. ^{19}F -MRS を用いた、in vivo 糖代謝動態の非侵襲的・連続的計測

ラット・家兎に 3-Fluoro-Deoxy-Glucose (3 FDG) および 2 FDG を 200 mg あるいは 500 mg 末梢静注パルス投与あるいは経口投与を行い、1.5 Tesla MRS 装置 (Siemens 社製) を用い、TR 時間 1000 ms, RF 時間 150 μs とし、経時的に 3

FDG, 2 FDG およびその代謝産物の動態を検索した。家兎には surface coil (直径 16 cm, 2 turn) を上腹部および大腿筋肉に密着させ肝臓・筋肉の ^{19}F -MRS を 5 ~ 10 分ごとに計測した。ラットには surface coil を密着させ、全身の ^{19}F -MRS を経時的に計測した。

全身の 3 FDG・2 FDG は投与直後から上昇、以降 4 ~ 8 時間高値を維持した。3 FDG 投与時、直後から 3 FDG のピークより約 -20 ppm 離れたピークを示す 3-Fluoro-Deoxy-Fructose (3 FDF) の軽度の上昇を認めた。肝 3 FDG は投与直後頂値を示し、以降減衰した。肝 3 FDF は投与直後から急速に上昇、以降 4 時間まで 3 FDG より高値を持続した。筋 3 FDG は同様に投与直後頂値を示し、以降肝 3 FDG より急峻な減衰を示した。筋 3 FDF は軽度の上昇を示した。2 FDG は 3 FDG と同様の代謝動態を示したが、代謝産物のピークを認めなかった (図 2)。

3. 運動中の Glucagon Secretion に及ぼす training の効果

正常犬 (n=7) に Moderate-intensity (120 m/分, flat treadmill, 75 分), および Strenuous-intensity (100 m/分, 12° slope, 75 分) の運動を連日行い training の効果を血漿 Glucagon (IRG) 動態を指標として追究した。Moderate 時、第 1 日、第 7 日では運動中、経過と共に IRG の増加をみたが第 14 日には分泌亢進を認めなかった。

Strenuous では、Training とともに過剰分泌の程度は低下したものの、常に高反応を示し第 14 日の IRG は、前値 120 pg/ml より増加、330 pg/ml にまで上昇した。

4. 運動の Glucose Turnovers に及ぼす血糖制御状況の影響

正常犬、および門脈内留置カテーテルよりインスリンを注入した豚全摘出犬に、 ^{14}C -Glucose を用いる Tracer 実験を行い、運動中の Glucose

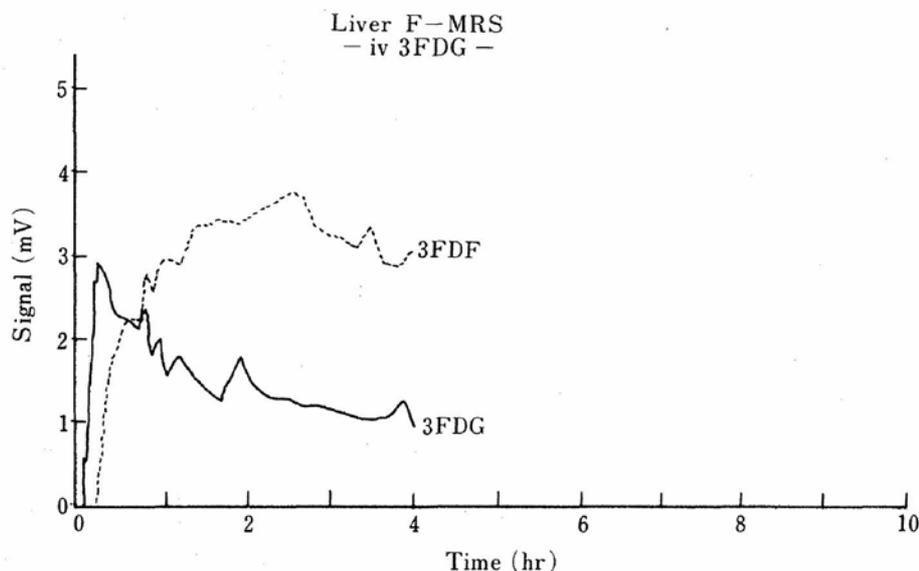


図2 3FDG 静脈内投与時の家兎肝臓のF-MRS

turnovers を計測し、それに及ぼすインスリン、グルカゴンの影響を検索せんとした。

$1-^{14}\text{C}$ -Glucose を Primed ($37 \mu\text{Ci}$) Continuous infusion ($0.334 \mu\text{Ci}/\text{min}$) し、内因性 Glucose production rate (Rp) および Glucose utilization rate (Ru) を求めた。実験は、100分の安静期、75分の運動期、75分の回復期、計250分とした。

1) 正常犬における反応

運動開始前 Rp, Ru, はともに、 $2-3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ と平衡状態にあり、したがって血糖値は正常域に維持された。10-12° Slope Treadmill を $100 \text{ m}/\text{分}$ のスピードで75分間運動した際には、Rp の著増が認められた。血糖値が不変であったことから、Ru が同時に同程度増加したことが判明した(図3)。なお、血漿インスリン動態は、運動開始直後より平均44%の低下をみた。

2) 門脈内インスリン一定量持続注入豚全摘出犬における運動時の Glucose turnovers—血糖制御状況の影響—

豚全摘出犬5頭において、実験前12日間にわ

たり血糖制御を意図的に good および poor とし、運動時の Glucose turnovers に及ぼす影響をみた。

12日間の血糖制御状況は、good および poor 群で、体重 ($16.6 \pm 1.0 \text{ kg}$, $15.9 \pm 1.2 \text{ kg}$)、体重減少 (-4% , -11%)、使用インスリン量 (Porcine Semilente Insulin $11.9 \pm 0.9 \text{ U}/\text{day}$, $7.8 \pm 0.7 \text{ U}/\text{day}$; Porcine Actrapid Insulin $8.9 \pm 1.2 \text{ U}/\text{day}$, $5.5 \pm 0.4 \text{ U}/\text{day}$)、尿糖 ($0.07 \pm 0.02 \text{ g}/\text{kg}/\text{day}$, $0.21 \pm 0.03 \text{ g}/\text{kg}/\text{day}$) であった。

good 群で、門脈内に Insulin を注入し、正常血糖値に維持したのち、 $245 \mu\text{U}/\text{kg}/\text{min}$ のインスリン注入下での運動時の Glucose turnovers は図4のごとくであった。この際、血漿インスリン動態は、運動開始後、徐々に低下、平均27%の低下をみた。

一方、poor 群では運動前の血糖値に差異を認めないにもかかわらず、運動中の Glucose production rate が good 群に比し高値を呈し、血糖値の上昇をみた(図5)。

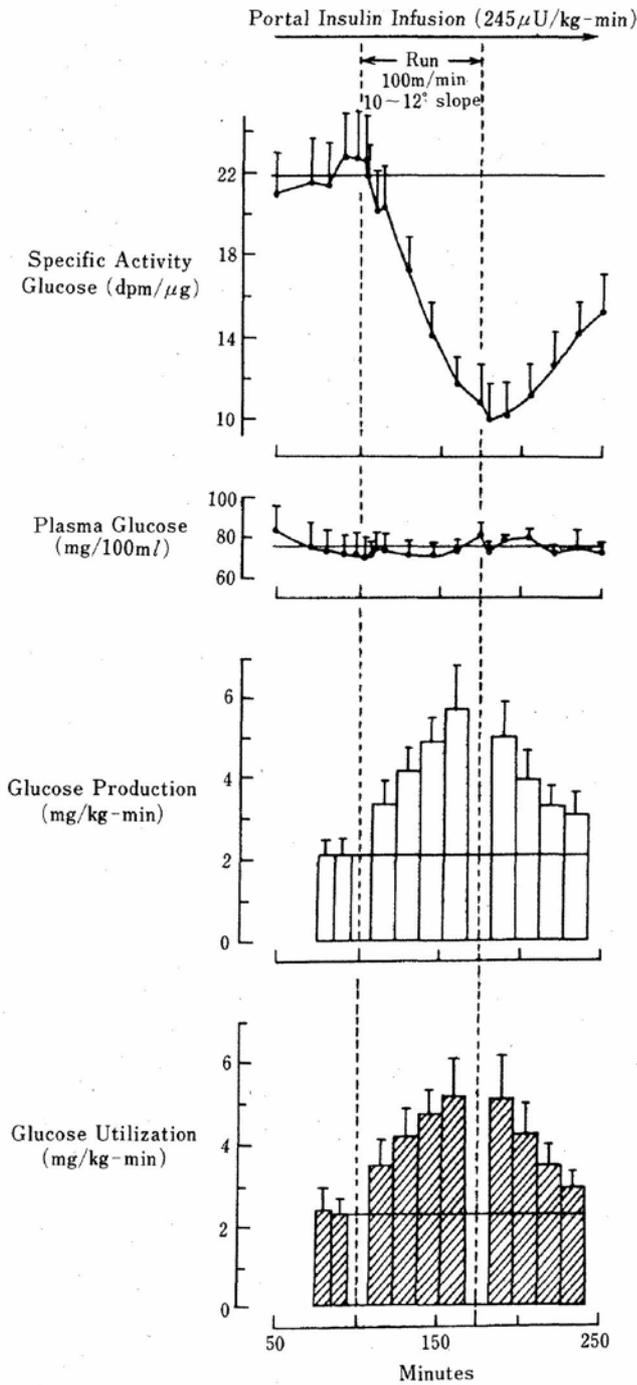


図3 正常犬における 100 m/分、10～12° Slope の Treadmill 運動時の Glucose Turnover Rates (n=5, M±SEM)

5. 運動の Intensity および Duration の Counterregulatory Hormones 分泌ならびに血糖降下に及ぼす効果—糖尿病患者における検索—

非肥満、good-controlled のインスリン非依存性糖尿病患者 5 例を対象とし、①Light in-

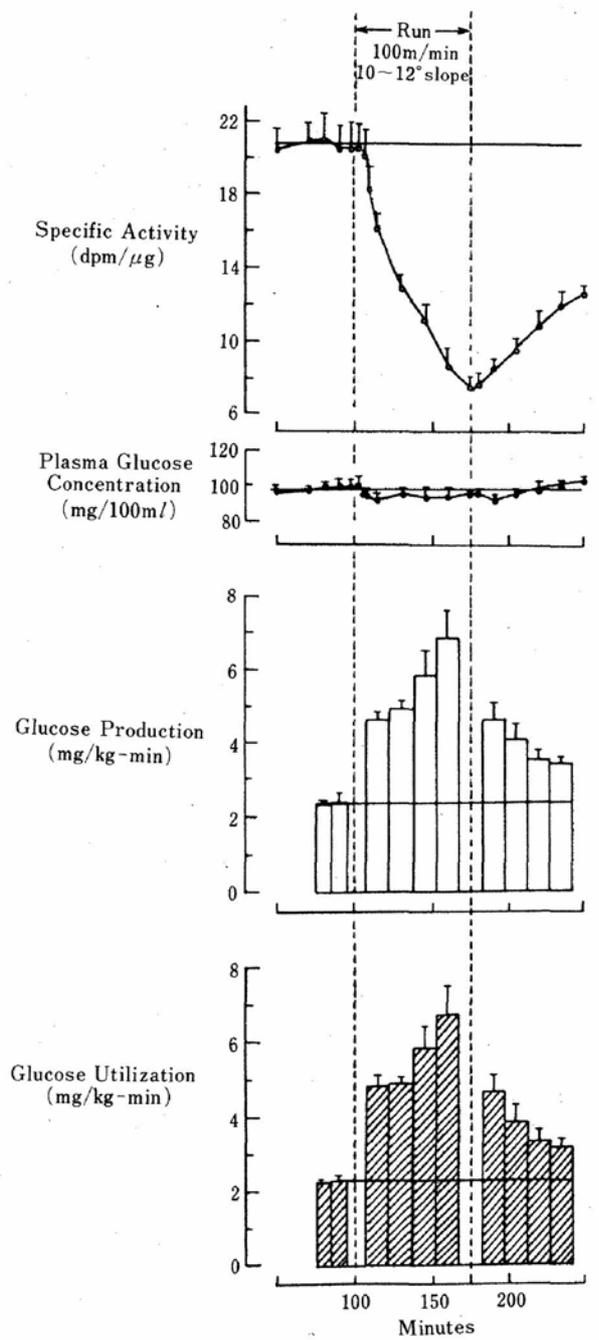
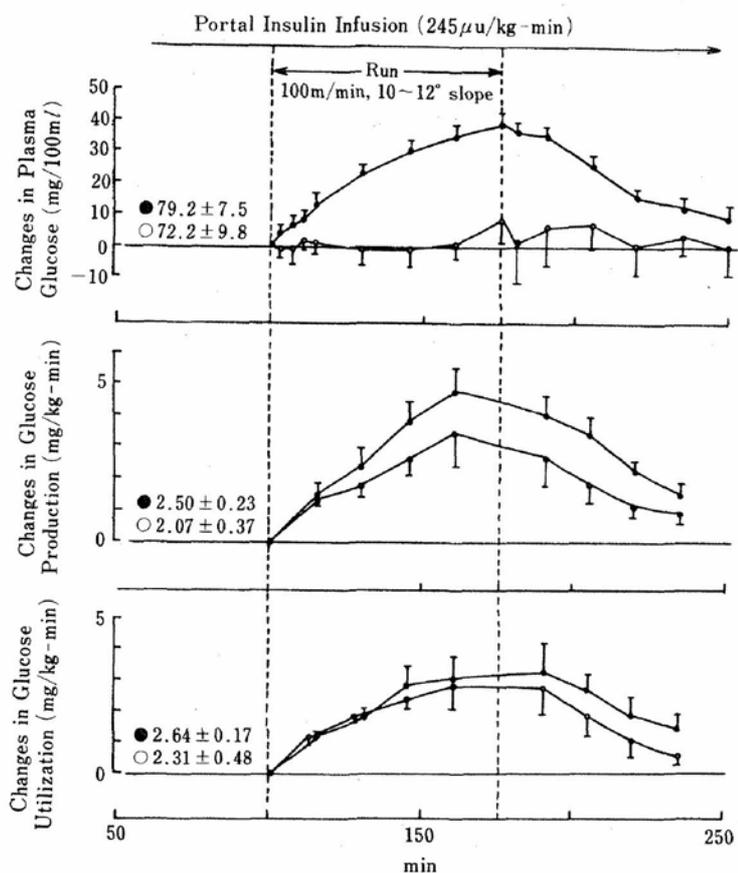


図4 門脈内インスリン持続注入 (245 μU/kg. min) 脾全摘出犬の運動時の Glucose Turnover Rates (n=5, M±SEM)

tensity (L 群), 60 分間 ②Moderate intensity (M 群), 30 分間 ③High intensity (H 群), 15 分間, の坐位自転車 ergometer 負荷を行った。①, ②, ③は一週間間隔で行い, 順序は無作為とした。運動強度は, Respiromonitor RM-200 (ミナト医科学), Gas Analyzer MG-360 (ミナ



○—○ : 実験前12日間の血糖制御良好群
●—● : 実験前12日間の血糖制御不良群

図5 門脈内インスリン持続注入(245 μ U/kg. min) 膝全摘出犬の運動時のGlucose Turnover Ratesに及ぼす血糖制御の影響(n=5, M \pm SEM)

ト医科学)により, $\dot{V}O_{2max}$ を測定した.

運動終了時の, 心拍数(/分), 酸素消費は, L, M, H群で, 77 \pm 4, 94 \pm 6, 135 \pm 7; 30.7 \pm 1.3%, 59.2 \pm 1.9%, 91.9 \pm 4.8% $\dot{V}O_{2max}$ であった.

運動前, 終了時, 終了60分後の血糖値は, 150 \pm 9, 130 \pm 7, 127 \pm 6 mg/dl, (L); 138 \pm 7, 117 \pm 5, 124 \pm 6 mg/dl (M); 136 \pm 9, 123 \pm 5, 129 \pm 9 mg/dl (H)であった.

運動前血糖値を100%とすると, L群では, 95 \pm 1% (15分値), 87 \pm 2% (60分値, 運動終了時), 85 \pm 2% (120分値)と, 経過中, 下降した. M群は, 15分値, 95 \pm 2%, 30分値(運動終了時)85 \pm 4%, 120分値, 87 \pm 2%と, 運動終了時に最低値を示した. H群では, 91 \pm 3% (15

分値), 89 \pm 3% (30分値)であったが, その後上昇し, 120分値は91 \pm 2%となった. いずれの群でも, 120分値は, 運動前値に比し, 有意に低値であったが, L群が最も低かった(図6).

Pyruvateが運動終了時, 前値に比し有意に増加したのはH群のみであった.

lactateは, 運動中H群で著増した. M群においても有意な上昇(7.2 \pm 0.2-14.8 \pm 3.8 mg/dl)を認めた.

NEFAは, M群, H群で, 運動中に有意に増加した. Ketone Bodiesは, 3群共運動開始直後に有意に低下したが, その後上昇し, 前値に復した.

IRIは, 運動開始15分後, 74.8 \pm 19.0 (L群), 84.7 \pm 6.8 (M群), 79.4 \pm 10.5% (H群)と低下したが, M群, H群では運動終了後, 上昇した.

運動前IRGは, 79.6 \pm 14.0 (L群), 72.6 \pm 12.6 (M群), 77.4 \pm 8.2 pg/ml

(H群)であった. L群では, 運動開始後低下し, 運動終了時, 前値の95.2 \pm 4.7%であり, 回復期も前値より低値であった. 一方, H群では運動終了時, 112.8 \pm 7.5%と, 他群に比し有意に高値であった.

3群とも, 運動継続中増加し, 終了時は, 2.32 \pm 0.80 (L群), 2.16 \pm 0.66 (M群), 3.10 \pm 0.79 ng/ml (H群)であったが, 回復期に前値に服した.

L群では運動により変化を示さなかったがM, H群では, 運動中増加し, 頂値はそれぞれ, 0.42 \pm 0.13, 0.93 \pm 0.33 ng/mlであった(図7).

考 察

近年, MRSは生体の各臓器・組織に存在する

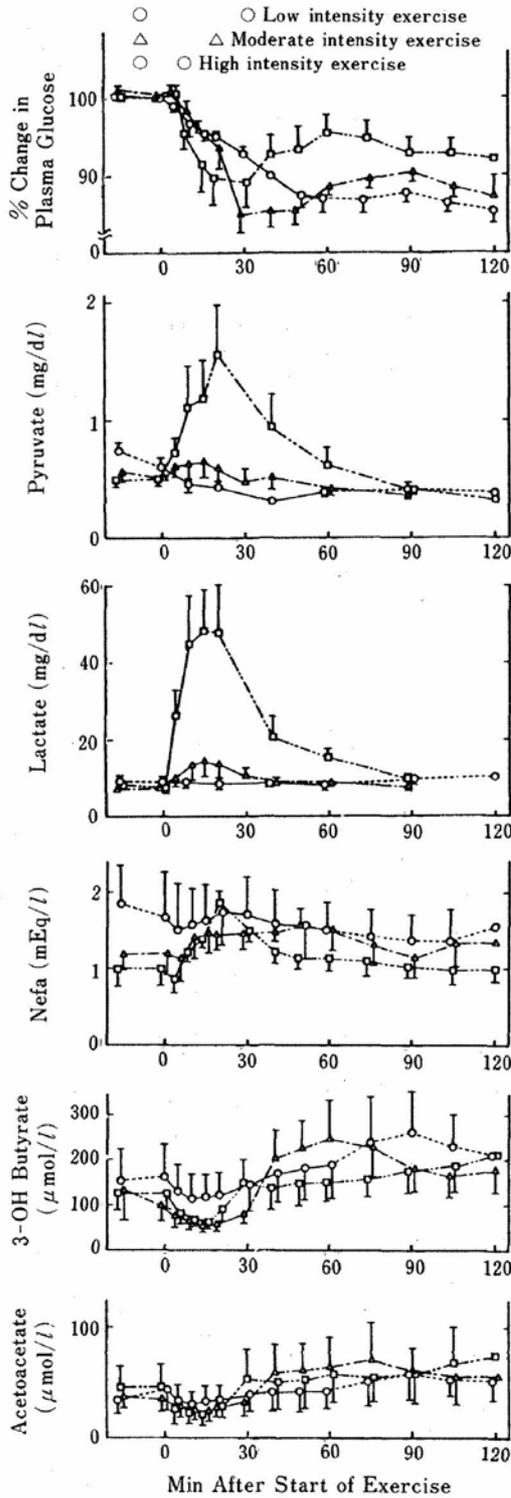


図6 非肥満インスリン依存型糖尿病患者における各種強度のエルゴメータ負荷時の応答反応 (n = 5, M±SEM)

種々の原子 (^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{31}P) を計測する方法として注目している。特に ^{31}P は、筋肉組織や肝臓に存在し、特に筋肉においては運動前後で $\text{PCr} \leftrightarrow \text{Pi}$ の分子の変換が固有の共鳴周波数のシグナル

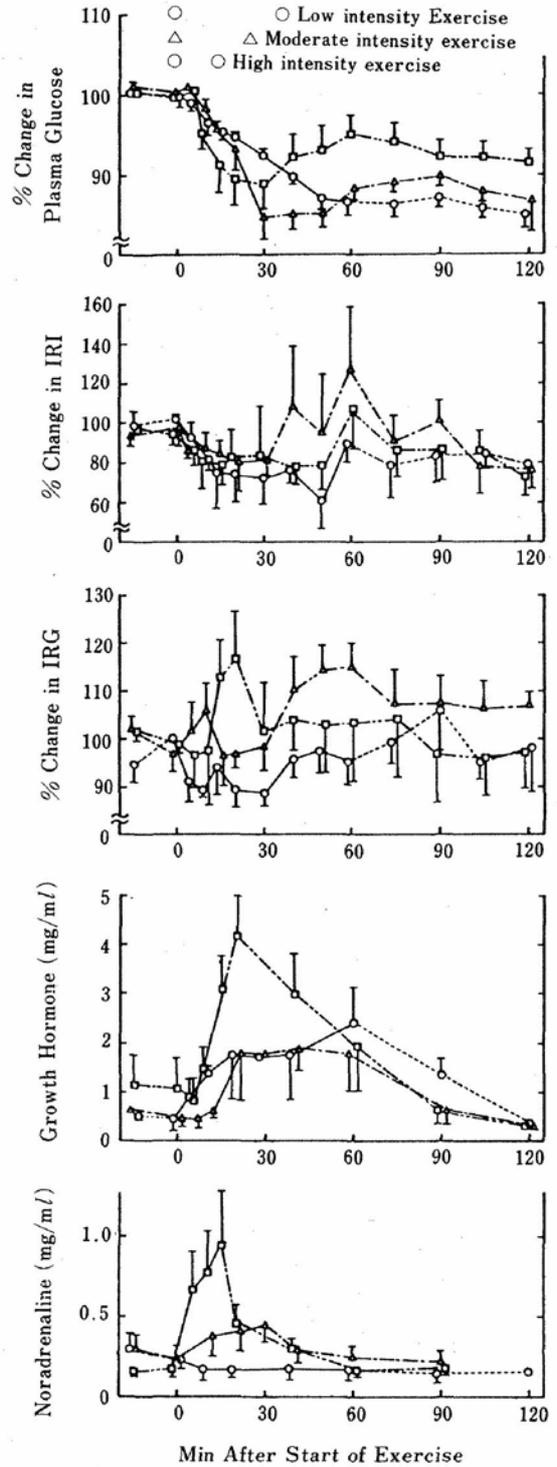


図7 非肥満インスリン依存型糖尿病患者における各種強度のエルゴメータ負荷時のホルモン分泌反応 (n = 5, M±SEM)

値の変化として捉えることができ、筋エネルギー代謝動態を追跡できる方法として注目を浴びている。

しかしながら、運動が三大療法の一つとされる

糖尿病患者において運動中の骨格筋のエネルギー代謝動態を検索した報告はあまりない。今回、 ^{31}P -MRS を用い、健常人および糖尿病患者の運動中の筋エネルギー代謝動態を検索、糖尿病患者において運動からの回復が遅延することを認めた。

次に、Native なブドウ糖と同様に細胞内に摂取されるブドウ糖誘導体の一つである 2 FDG, 3 FDG の全身および各代謝臓器での動態を ^{19}F -MRS を用いて検索した。 ^{19}F -MRS は放射性同位元素である ^{18}F を用いる PET 法と比べ、Native な ^{19}F を用いるため、非侵襲的という利点を有している。2 FDG および 3 FDG をラットおよび家兎に投与し、全身および各ブドウ糖代謝臓器のブドウ糖代謝動態を非侵襲的かつ経時的に計測し得ることを認めた。

また、各種ストレス状態がホルモン動態、代謝応答に如何に影響を与えるか、まだ不明な点が多い。運動は糖尿病患者のみならず健常人においてもストレスの一種であることは、いうまでもない。そこで本研究では、運動中の糖代謝動態が、インスリンの補充状況、トレーニング効果、血糖制御状況、によりいかなる影響をうけるか、Counterregulatory Hormones の分泌動態の面より追究せんとした。

血漿インスリン値は、運動開始後直ちに減少した。この現象は循環血液量の増加にともなう希釈による、とも解されるが、門脈内インスリン一定量注入豚全摘出犬における減少以上であった事実は運動中インスリン分泌が確かに抑制されることを実証したことになる。この現象は Sympatho-Adrenal System を介し、直接的に膵 β 細胞に作用する、あるいは分泌したカテコラミンによる間接的なもの、と考えられる。

運動中の糖代謝に対するインスリンの役割を一定量門脈内注入豚全摘出犬で検索した。図 4 に示したように、Rp, Ru, とともに増加し、血糖値は正常犬と同様不変であった。先述のごとく、血漿イ

ンスリン動態は低値を維持したことから、運動中の Ru を昂めるためのインスリンの作用は Permissive であることが示された。

次いで、比較的短期間の血糖制御状態の良否が Glucose Turnovers に与える影響を解析したところ、運動が肝ブドウ糖放出作用をよりたかめることが判明した。すなわち、低インスリン血症、それにもとづく代謝異常時には、カテコラミンを始めとするストレスホルモンに対する肝ブドウ糖放出作用の感受性が亢進することが証明された。本結果は、すでにストレスの糖代謝に及ぼす影響を検索すべく、各種糖尿病犬にエピネフリンを注入し、Glucose Turnovers を求めた成績と軌を一にするものである。

糖尿病患者に対する運動療法として、いかなる運動量を指示すべきか、を求めべく運動量として同量であるが、運動強度が異なる 3 種の負荷を同一患者に試みた。その結果、 $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ 30% 程度の運動を 60 分継続した際、Counterregulatory Hormones の分泌亢進を認めず、有意な血糖降下をみた。

以上の結果、生体が運動を外乱として認知せず、代謝動態の動揺をきたさぬようにする上で、運動量の選択を行うとともにトレーニングを重ねることの重要性がしめされた。

結 論

健常人、および血糖コントロールが良好な糖尿病患者に一定の運動負荷を加えた前後の大腿筋肉のエネルギー代謝動態を ^{31}P -MRS を用いて検索した。健常人に比し、糖尿病患者では運動負荷後の回復が遅延することを認めた。

^{19}F -MRS を用い、ラット・家兎の in vivo 糖代謝動態を経時的に測定した。肝臓および筋肉における 3 FDG・2 FDG の動態は全身の動態ときわめて異なっていることを認めた。以上、3 FDG, 2 FDG を用いた ^{19}F -MRS は、in vivo 糖

代謝動態の臓器別・連続的・非侵襲的計測法として有用であることを認めた。

非肥満、血糖コントロール良好なインスリン非依存性糖尿病患者に種々の強度の運動負荷を行い、血糖およびホルモン分泌動態を追究した。中等度、強度運動負荷時、運動終了後血糖の再上昇および各種代謝産物、成長ホルモンの上昇を認めたが、軽度運動負荷時にはこれらの明かな上昇を認めなかった。

これらのことより、糖尿病患者の運動療法の導入には、代謝動態の動揺をきたさぬような各個人の個性特性に応じた運動処方を選択が重要であることが示唆された。

参考文献

- 木村 朗, 米田稔彦, 小柳磨毅, 井上 悟, 河村広幸, 林 義孝, 久保田 稔, 河盛隆造; 合併症のある糖尿病患者に対する低強度運動療法 (LIE) の効果, 運動生理, 4 (2), 55-60 (1989)
- 河盛隆造; 運動時糖代謝のホルモンコントロール, いずみ, 10, 22-23 (1989)
- 河盛隆造, 久保田 稔; ホルモン分泌及び, Glucose Turnovers よりみた運動療法のあり方, 糖尿病記録号, 1988, 67-71 (1989) 東京
- 河盛隆造, 久保田 稔, 上田信行, 山崎義光, 鎌田武信; 急性運動時の糖代謝とホルモンコントロール, 鎌田武信, 河盛隆造, 他編, 運動と糖代謝応答, 同文書院 (1989) 東京
- 木村 朗, 米田稔彦, 林 義孝, 久保田 稔, 河盛隆造; 合併症を有するインスリン非依存性糖尿病患者の運動療法プログラムの効果, 鎌田武信, 河盛隆造他編, 運動と糖代謝応答, 同文書院 (1989) 東京