# インスリン抵抗性症候群 (メタボリックフィットネス) の改善のための運動・食行動支援プログラムによる長期介入研究

九. 州大学 能 谷 秋 (共同研究者) 同 柳 茂 美 高 装 裕 甲 子 百 子 同 畑 Ш 知 福岡大学筑紫病院 花  $\mathbb{H}$ 輝 代 佐々木 鮗 百

Long-Term Intervention Trial on Insulin Resistance Syndrome (Metabolic Fitness) in Male Subjects with Glucose Intolerance

by

Shuzo Kumagai, Shigemi Takayanagi
Institute of Health Science, Kyushu University
Yuko Kai, Tomoko Hatayama,
Graduate School of Human-Environment Studies,
Kyushu University
Teruyo Hanada
Division of Nutritional Service, Chikushi Hospital,
Fukuoka University
Haruka Sasaki
Second Division of Internal Medicine, Chikushi Hospital,
Fukuoka University

## **ABSTRACT**

The purpose of present study was to investigate the effect of long-term behavioral

modification program using exercise and/or diet therapy for 12 to 24 months on insulin resistance syndrome or metabolic fitness in 33 Japanese male subjects (52.5  $\pm$  11.1 y.o.) with impaired glucose tolerance (n=11) and type 2 diabetes mellitus (n=22). After intervention trial in whole groups, body mass index (BMI), visceral (VFA) and subcutaneous fat area (SFA) evaluated by CT scan, and fasting plasma insulin (FIRI) levels were significantly decreased, while estimated maximal oxygen uptake  $(\dot{V}_{O_{2max}})$ was significantly increased. The physiological and biochemical parameters in good compliance group (GCG;n=17) was compared with those in poor compliance group (PCG; n=16). No significant difference in every parameters at baseline were observed between both groups. In GCG after intervention trial,  $\dot{V}_{O_{2max}}$  and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) were significantly increased, and BMI, FIRI, area under the curve for glucose (AUCPG) and for insulin (AUCIRI) during 75g oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin resistance score evaluated by HOMA (HOMA-IR) were significantly decreased. In PCG, although both  $\dot{V}_{O_{2max}}$  and HDL-c levels were significantly increased, obesity indices and glucose metabolism did not significantly change after long-term intervention trial. Intervention trial did not altered resting systolic and diastolic blood pressure in both groups. Change of log FIRI is significantly associated with changes of BMI (r=0.380) and SFA (r=0.410). change of total cholesterol (TC) is significantly associated with changes of BMI (r=0.394), VFA (r=0.515),  $\dot{V}_{O_{2max}}$  (r=-0.411), log FIRI (r=0.474), and AUCIRI (r=0.483). The change of TC/HDL-c ratio is significantly related to change of VFA (r=0.414) and HOMA-IR (r=0.412). The changes of TG is significantly related to change of HOMA-IR (r=0.539). These results suggest that this program used in longterm intervention trial is useful for the improvement of insulin resistance syndrome or metabolic fitness in Japanese male subjects with glucose intolerance.

#### 要旨

本研究の目的は、男性耐糖能異常者(n=33、52.5±11.0歳)、すなわち境界型糖尿病(IGT; n=11)および2型糖尿病患者(n=22)のインスリン抵抗性症候群(メタボリックフィットネス)の改善に及ぼす食事・運動療法を用いた長期(1-2年)介入プログラムの評価を行うことであった。全対象者において、介入プログラム後にはbody mass index (BMI)、CTスキャンで評価された臍

部での皮下脂肪面積(SFA)よび内臓脂肪面積(VFA)、および空腹時インスリン濃度(FIRI)は有意に減少し、一方、推定による最大酸素摂取量( $\dot{V}o_{2max}$ )は有意に増加した。次に、聞き取り調査による介入プログラムへの compliance から判断した good compliance グループ(GCG;n=17)と poor compliance グループ(PCG;n=16)に区分して比較検討した。両群のプログラム介入前の身体的特性および諸検査値に有意差を認めなかった。GCG群では、介入プログラム後に、全ての

肥満尺度(BMI, 体脂肪率, WHR: waist hip ratio, VFA, SFA) で有意な減少, 糖代謝指標で はFIRI、HOMAモデルによるインスリン抵抗性 スコアー (HOMA-IR), および75g糖負荷試験で の血糖 (AUCPG) とインスリンの曲線下面積 ( AUCIRI) の有意な低下を認めた. しかしながら, 脂質代謝指標には有意な変化を認めなかった. 一 方PCG群では、介入プログラム後に、最大酸素 摂取量と高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-c) にのみ有意な増加を認めたが、肥満尺度および糖 代謝指標には有意差を認めなかった. また, 両群 の安静時の収縮期および拡長期血圧は, 介入プロ グラム前後で有意な変化を認めなかった. 全例で の単相関分析において、Log FIRIの変化量には、 BMIおよびSFAの変化量との間に有意な正相関 を認めた. 総コレステロール (TC) の変化量は, BMI, VFA, Log FIRI, および AUCIRI の変化量 と正相関を、一方 Vo<sub>2max</sub> の変化量との間には有 意な負の相関を認めた、また、TC/HDL-cの変 化量は、VFA および HOMA-IR の変化量との間 にのみ有意な正相関を認めた. 中性脂肪 (TG) の変化量にはHOMA-IR の変化量との間に有意な 正相関を認めた. これらの成績から, 本研究で開 発した介入プログラムは、インスリン抵抗性症候 群あるいはメタボリックフィットネスの改善に有 効に作用することが明かとなった.

#### 緒言

近年、インスリン感受性の低下(インスリン抵抗性、あるいは高インスリン血症)に基づいて成立する一連の病態群を総称して、インスリン抵抗性症候群(IRS; insulin resistance syndrome)と呼称されている<sup>1)</sup>. さらに近年、「心疾患の発現に関与している糖・脂質代謝の諸変量が総合的に安定・機能した状態」をmetabolic fitnessと呼んでいるが、この概念はインスリン抵抗性症候群と類似した病態が認められず、その代謝機構が統

合的に正常機能している状態を意味する<sup>2),3)</sup>.以前より,虚血性心疾患あるいは動脈硬化性疾患における危険因子としての肥満,高血圧,耐糖能異常,高脂血症の存在はよく知られている.一方,肥満者の多くは高血圧,耐糖能異常,高脂血症などを合併し易いこと,逆に耐糖能異常者には肥満,高血圧や脂質代謝異常の合併が高率であることなどよく知られた事実である.IRSの病態改善には,運動・食事療法が効果的に作用することが短期間の介入研究により証明されているが,長期に渡っての運動・食行動の変容プログラムの施行に伴いIRSの改善に及ぼす介入研究は極めて少ない.

そこで本研究では、非薬物および未治療下にある耐糖能異常を呈する男性を対象に、インスリン抵抗性あるいは IRS の改善を目的とした長期介入研究(1-2年)を行い、本介入プログラムの有効性をメタボリックフィットネスの観点から検討した。

# 1. 方 法

対象者は、日本糖尿病学会診断基準(1982)によって診断区分された男性の耐糖能境界型(IGT;n=11)、および2型糖尿病患者(NIDDM;n=22)の33名(52.5±11.1歳)であった.対象者の身体特性は表1に示す通りである.なお、IGTおよび2型糖尿病両群の背景は、定期検診や人間ドックで尿糖陽性、あるいは空腹時血糖高値を初めて指摘され、その後数カ月以内に来院した患者群であり、その際75g経口糖負荷試験(OGTT)を施行、糖尿病の病態区分を行なった.また、全例とも未介入・未治療下にあり、かつ一定期間、食事・運動療法のみで血糖コントロールを試みた症例である.なお、糖・脂質代謝に関連する薬剤服用者、その他の代謝異常を有する症例は除外した.

肥満度指標として, body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR; ウェストは臍部周径囲,

表 1 Physical and biochemical characteristics at baseline (n=33)

And the second s	Baseline		
Age (years)	$5.25 \pm 11.1$		
Weight (kg)	$67.3 \pm 13.4$		
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	$24.4 \pm 4.0$		
Waist to hip ratio	$0.94 \pm 0.04$		
Body fat (%)	$18.7 \pm 3.8$		
Subcutaneous fat area (cm <sup>2</sup> )	$138.7 \pm 71.0$		
Visceral fat area (cm <sup>2</sup> )	$156.5 \pm 45.0$		
V <sub>O2max</sub> (ml/kg/min)	$34.6 \pm 5.3$		
Fasting plasma glucose (mg/dl)	$131.8 \pm 32.0$		
Fasting plasma insulin (μU/mℓ)	$7.1 \pm 6.6$		
Classification of DM (JDS 82)			
IGT (%)	33.3(n=11)		
NIDDM (%)	66.7 (n=22)		
Alcohol yes (%)	72.7 (n=24)		
no (%)	24.2(n=8)		
Smoking yes (%)	42.4 (n=14)		
no (%)	51.5 (n=17)		

Values are mean + S.D.

ヒップは最大周径囲とした), および皮下脂肪厚から Nagamine ら  $^4$ )および Brozek の式  $^5$ )から推定した体脂肪率を採用した. さらに, 腹部 CT 検査(東芝社製, VIGOR LAU DATOR)にて臍位での腹部脂肪面積(皮下脂肪面積;SFA,内臓脂肪面積;VFA)を算出した  $^6$ ). 体力尺度として, 有酸素性パワーの間接尺度である最大酸素摂取量( $\dot{V}o_{2max}$ )を自転車エルゴメーターを用い Astrandのノモグラム  $^7$ )から間接法で求めた.

採血は、12時間以上の絶食後、早朝空腹時に 肘静脈より行い、その後75gOGTT を実施した. 糖代謝指標として、空腹時血糖(FPG)とインス リン(FIRI)を、それぞれ酵素法、RIA法を用い て分析した.邦人の肥満IGT を対象にした臨床研 究では、HOMAモデルによるインスリン抵抗性 スコアー(HOMA-IR)の有用性が報告されてい ることより  $^{8}$ 、以下の公式を用いてHOMA-IR を 算出した(FIRI( $\mu$ U/mℓ)× FPG (mmol/ $\ell$ ) / 22.5)  $^{9}$  . Insulinogenic index は75gOGTT での 0 分値 から 30 分値のインスリンと血糖の増加量の比を 算出して求めた.また、75gOGTT 中の血糖 (AUCPG)とインスリンの曲線下面積(AUCIRI) を計算した. 脂質代謝指標としては, 糖負荷試験 前血を用い中性脂肪 (TG), 総コレステロール (TC), 高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-c) を酵素法を用い分析した. 動脈硬化指数としては, TC/HDL-c比を算出した. 安静時の血圧は, 30分 の安静後に水銀血圧計を用い3回計測し, その最 小値を安静時の収縮期血圧 (SBP) および拡張期 血圧 (DBP) とした.

メタボリックフィットネス(metabolic fitness; MF)の評価:本研究では,MFの評価指標として以下の項目を採用した. さらに,MF 特性を総合的に評価するために我々が開発したスパイダーグラムを作成・評価した $^{10}$ .

- 1) 肥満度指標; BMI, WHR, % FAT, VFA
- 2) 糖代謝指標; FPG, FIRI, PG120 (75g OGTT 120分の血糖値) ∑ IRI (75gOGTT120分までの合計値), HbA1c
- 3) 脂質代謝; TC, TG, HDL-c
- 4) 血圧; SBP, DBP
- 5) 有酸素性パワー; Vo<sub>2max</sub>

#### 2. 介入研究の方法

食と運動およびストレスマネージメントに関する約1-2年間の行動変容プログラムを実施し、上記の全ての測定項目に関して、その効果を比較検討した。本介入プログラムの理念はすでに報告していることから<sup>11)</sup>、以下に具体的な処方内容を示す。運動は、個々人の最大酸素摂取量の50%強度に近似する歩行運動に加え、リラクセーションおよびレジスタンストレーニングを指導した。食事指導としては、管理栄養士による個別指導を行い、通常の摂取状況の把握を行い、エネルギー摂取量として個々人の標準体重当たり25-30kcalを目安に処方した。観察期間中、医師の定期的診察、栄養指導も行った。特に、栄養指導において、必要な症例に関してはヘルスカウンセリングも行った。また、プログラム開始6カ月間は、体重お

よび歩行数に関するヘルスモニターリングを行い、 1カ月毎にファックス送信してもらい、1年ない し2年後の再調査の際に個人面接(90分程度)を 行い、行動実践の実態調査を問診形式で調査し、 加えて行動変容に伴う身体的・精神的な気づきに 関しても聞き取り調査した.患者への全ての指導 的対応は、同一スタッフが担当した.

# 3. 統計解析

群間の平均値の有意差検定には対応のないt検定,また介入前後の平均値の有意差検定には対応のあるt検定を用いた.相関係数の解析には,スピアーマンの単相関分析を用いた.なお,FIRIは対数変換をした後に解析を行った.統計解析には,Stat view統計解析ソフト(Ver.5)を用いた.5%水準をもって統計学的に有意差ありとした.

本研究はヘルシンキ宣言の精神に従い、特に CT検査に関してはインフォームド・コンセント を得た後、75gOGTT後の2週間以内に実施した。

# 4. 結 果

表1に対象者の身体的特性を示している. BMI および% fat から判定された肥満度は低いものの, 内臓脂肪蓄積型肥満を呈していた. 有酸素性パワーは特に低い状態ではなかった. また, 対象者の喫煙率は42.4% (14/32), 週1回以上のアルコール摂取率は72.7% (24/31) であり, 両者の割り合いはプログラム前後で変化しなかった.

表 2 には、全対象者のプログラム前後での肥満度、体力、糖および脂質代謝指標の変化を示している。体重、BMI、VFA、SFA、FIRIおよびTC/HDL-c には有意な減少を、一方 Vo<sub>2max</sub>、HDL-c には有意な増加を認めた。その他の糖・脂質代謝指標には有意な変化を認めなかった。

次に、聞き取り調査の結果、本介入プログラムに対してコンプライアンス良好群(GCG; good compliance group)と不良群(PCG; poor compliance group)に区分し、プログラム前後の

表2 Changes of some physical charcteristics, and lipid and glucose metabolism before and after intervention

	before	after	action to
Age (years)	$52.5 \pm 11.1$	53.5 ± 11.1	*
Weight (kg)	$67.3 \pm 13.4$	$66.0 \pm 13.8$	*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$24.4 \pm 4.0$	$23.9 \pm 4.1$	*
WHR	$0.94 \pm 0.04$	$0.94 \pm 0.05$	
% fat	$18.7 \pm 3.8$	$18.3 \pm 4.8$	
SFA (cm <sup>2</sup> )	$138.7 \pm 71.0$	$131.2 \pm 73.1$	*
VFA (cm <sup>2</sup> )	$156.5 \pm 45.0$	$142.8 \pm 48.8$	*
$\dot{V}_{O2}$ max (ml/kg/min)	$34.6 \pm 5.3$	$37.1 \pm 5.0$	*
FPG (mg/dl)	$131.8 \pm 32.0$	$130.3 \pm 30.1$	
FIRI (μ U/ml)	$7.1 \pm 6.6$	$5.7 \pm 6.8$	*
HOMA-IR	$2.4 \pm 2.8$	$2.1 \pm 3.4$	
Insulinogenic index	$0.20 \pm 0.20$	$0.21 \pm 0.21$	
AUCPG (μ U/ml/h)	$602.6 \pm 167.3$	$579.1 \pm 160.4$	
AUCIRI (μ U/ml/h)	$87.3 \pm 46.6$	$80.2 \pm 53.4$	
$TC (mg/d\ell)$	$216.3 \pm 32.5$	$213.9 \pm 57.4$	
HDL-c (mg/dl)	$45.8 \pm 12.4$	$51.5 \pm 13.6$	*
$TG (mg/d\ell)$	$156.4 \pm 75.2$	$153.5 \pm 74.5$	
TC/HDL-c	$5.0 \pm 1.3$	$4.1 \pm 1.5$	*
77.1 1 CD	* 005		

Values are mean  $\pm$  S.D.

\*:p<0.05

BMI; body mass index, WHR; waist to hip ratio, % fat, body fat, SFA; subcutaneous fat area, VFA; visceral fat area, Vo<sub>2max</sub>; maximal oxygen uptake, FPG; fasting plasma glucose, FIRI; fasting plasma insulin, HOMA-IR; insulinresisitance score by HOMA, AUCPG; area under the curve plasma glucose, AUCIRI; area under the curve insulin, TC; total cholesterol, HDL-c; HDL-cholesterol, TG; triglycerides.

表 3 Changes of some physical charcteristics, and lipid and glucose metabolism before and after intervention in good (GCG) and poor campliance groups (PCG)

	GCP (n	=17)		PCG (n=16)		
	Before	After		Before	After	
Age	$53.4 \pm 13.0$	$54.5 \pm 13.0$	*	$51.4 \pm 9.0$	$52.4 \pm 9.0$	*
Weight	$66.8 \pm 7.0$	$64.4 \pm 7.8$	*	$67.8 \pm 18.2$	$67.7 \pm 18.3$	
BMI	$23.9 \pm 2.0$	$23.0 \pm 2.4$	*	$24.8 \pm 5.4$	$24.8 \pm 5.4$	
WHR	$0.95 \pm 0.04$	$0.93 \pm 0.05$	*	$0.94 \pm 0.05$	$0.95 \pm 0.04$	
% fat	$18.4 \pm 3.4$	$17.0 \pm 3.6$	*	$19.1 \pm 4.3$	$19.9 \pm 5.7$	
SFA	$138.0 \pm 35.5$	$124.3 \pm 40.6$	*	$139.6 \pm 98.6$	$138.1 \pm 96.5$	
VFA	$154.0 \pm 41.4$	$127.3 \pm 40.4$	*	$159.3 \pm 50.1$	$158.3 \pm 52.6$	
$V_{O2max}$	$34.3 \pm 4.1$	$37.3 \pm 4.5$	*	$35.0 \pm 6.5$	$36.8 \pm 5.6$	*
FPG	$124.6 \pm 37.1$	$114.4 \pm 14.7$		$139.4 \pm 24.4$	$147.2 \pm 33.4$	
FIRI	$6.7 \pm 3.1$	$4.2 \pm 2.2$	*	$7.5 \pm 9.1$	$7.4 \pm 9.4$	
HOMA-IR	$2.2 \pm 1.6$	$1.2 \pm 0.6$	*	$2.7 \pm 3.8$	$3.0 \pm 4.7$	
Insulinogenic index	$0.20 \pm 0.17$	$0.27 \pm 0.27$		$0.21 \pm 0.22$	$0.14 \pm 0.10$	
AUCPG	$571.7 \pm 188.9$	$487.1 \pm 102.8$	*	$653.5 \pm 139.4$	$676.8 \pm 154.4$	
AUCIRI	$95.2 \pm 51.9$	$78.7 \pm 36.8$	*	$78.9 \pm 40.2$	$81.9 \pm 68.0$	
TC	$210.4 \pm 33.3$	$202.7 \pm 76.6$		$222.3 \pm 31.5$	$224.4 \pm 30.3$	
HDL-c	$42.8 \pm 10.3$	$48.6 \pm 11.4$		$48.9 \pm 13.9$	$54.6 \pm 15.5$	*
TG	$147.9 \pm 71.4$	$143.2 \pm 80.3$		$165.0 \pm 80.3$	$165.3 \pm 69.4$	
TC/HDL-c	$5.1 \pm 1.1$	$4.1 \pm 1.6$		$4.9 \pm 1.4$	$4.4 \pm 1.2$	*

Values are mean  $\pm$  S.D.

GCG;Good compliance group

PCG;Poor compliance group

各パラメーターを比較検討した(表3). GCGの 判定は、観察期間(1-2年)にわたって、少なく とも週1回以上の定期的な運動の実施, あるいは 栄養指導の定期的な受講者および食行動(摂取量、 食の偏り、食べ方など)改善の自己申告の双方あ るいはいずれか実施できたものに関して, 血液検 査所見を参考に決定した. PCG 群の判定は, GCGの基準を不定期には実施しているものとし た. GCG において、全ての肥満尺度 (BMI, % fat, WHR, SFA, VFA) に有意な減少を認めた. 糖代謝指標において、FPGには有意差を認めなか ったがFIRIおよびHOMA-IRの有意な減少と共 に75gOGTTに伴うAUCPGおよびAUCIRI双方 の有意な減少を認めた. さらに,  $\dot{V}_{O_{2max}}$  の有意な 増加が観察された.一方, PCGにおいては, Vo<sub>2max</sub> および HDL-c の有意な増加が観察された が、他の指標には有意な変化を認めなかった.

本研究においては、コントロール群が設定され いないことから、GRGおよびPRG両群の介入プ ログラムに伴う全パラメーターの変化率に関して 2群間の平均値の有意差検定を行った結果(図1), 体重, BMI, WHR, SFA, VFA, FPG, FIRI, HOMA-IR, およびAUCPGに有意差を認めた. 一方, Vo<sub>2max</sub>および脂質代謝指標に関して両群の

変化率の平均値には有意差を認めなかった.

\*:p<0.05

表4には、全例を対象に行った糖・脂質代謝指標の変化量と肥満度および体力の変化量との単相関分析の結果を示している。FIRIの変化量は、BMIおよびSFAの変化量との間に有意な正相関を認めた。TCの変化量は、BMIおよびVFAの変化量と正相関を、一方Vo<sub>2max</sub>の変化量との間には有意な負の相関を認めた。また、TC/HDL-cの変化量は、VFAの変化量との間にのみ有意な正相関を認めた。それ以外の項目間の変化量に有意な関連性は観察されなかった。

表5には、脂質代謝指標の変化量とインスリン 抵抗性指標との単相関分析の結果を示している。 TCの変化量は、log FIRIとAUCIRIの変化量と の間に有意な正相関を、TGおよびTC/HDL-cの変化量には、いずれもHOMA-IRの変化量との間に有意な正相関を認めた。

図2および図3には、それぞれGCGあるいは PCGのメタボリックフィットネス特性の変化を スパイダーグラムとして表している。スパイダー グラムの内側のサークルが正常域に相当する領域 である。長期介入プログラムによる改善の程度は PCG に比べ GCG の大きいことが視覚的に判別できる.

表 5 Relationship between changes in lipid metabolism and changes in insulin vesistance indice (n=33)

	ΔTC	△ HDL-c	$\Delta$ TG	Δ TC/HDL-c
△ logFIRI#	0.474 *	-0.126	0.341	0.311
$\Delta$ HOMA-IR	0.314	-0.137	0.539 *	0.412 *
$\Delta$ AUCIRI	0.483 *	-0.047	0.072	0.139

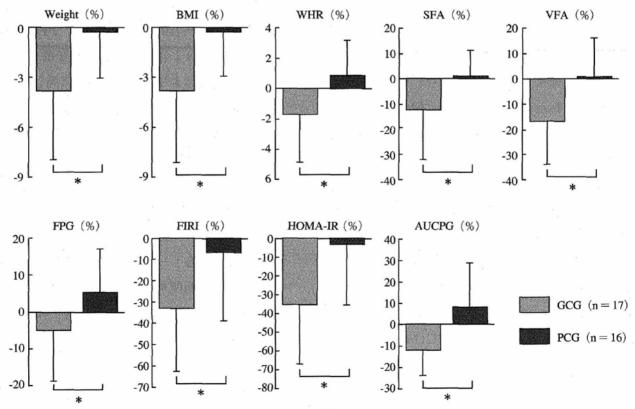
\*:p<0.05

表 4 Relationships of changes in lipid and glucose metabolism to changes in obesity indice and  $\dot{V}_{O2max}$  (n=33)

	$\Delta$ BMI	Δ% fat	△ SFA	Δ VFA	$\Delta \dot{V}_{O_{2max}}$
Δ FPG	-0.077	-0.003	0.027	0.005	0.099
△ logFIRI #	0.380 *	0.159	0.410 *	0.234	-0.204
$\Delta$ HOMA-IR	0.095	0.070	0.270	0.095	0.043
$\Delta$ AUCPG	0.204	0.095	0.132	0.173	-0.030
△ AUCIRI	0.236	0.019	0.140	0.295	-0.095
$\Delta$ TC	0.394 *	0.042	0.212	0.515 *	-0.411 *
$\Delta$ HDL-c	-0.036	-0.048	-0.026	-0.262	0.172
$\Delta$ TG	-0.120	-0.017	0.096	-0.219	0.030
△ TC/HDL-c	0.294	0.115	0.284	0.414 *	-0.339

\*:p<0.05

<sup>#</sup> Log-transformed for statistical testing.

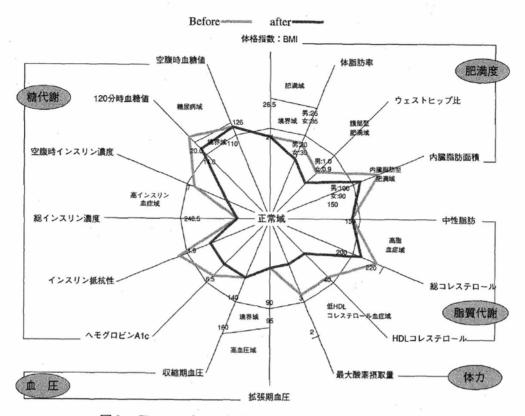


☑ 1 Comparison of the improvement in good (n=17) and poor compliance groups (n=16)

<sup>#</sup> Log-transformed for statistical testing.

## Profile of Metabolic Fitness

Group: GCG (n=17) Mean age:  $53.4 \pm 13.0$  y.o.



☑ 2 Change of metabolic fitness in good compliance group

Profile of Metabolic Fitness

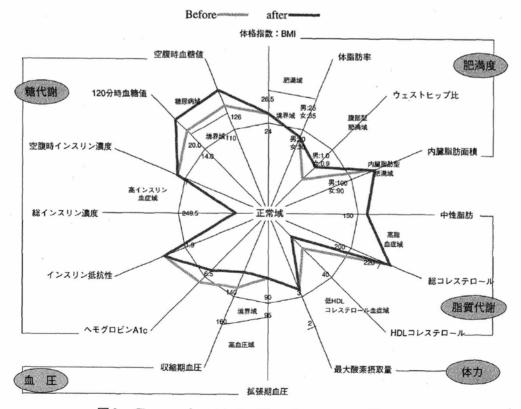


図3 Change of metabolic fitness in poor compliance group

# 5. 考 察

動脈硬化性血管障害の背景には、過食や運動不足による肥満、特に内臓脂肪蓄積型肥満によるインスリン抵抗性とその代償作用としての高インスリン血症を基盤とした高血圧、高脂血症、低HDL血症、高TG血症、PAI-1活性の亢進などが想定される。本研究では、インスリン抵抗性症候群の病態概念をメタボリックフィットネスとして捉え、その改善に関する長期介入研究を行った。

その結果、小集団ではあるが1-2年に及ぶ長期介入研究を実施した結果、メタボリックフィットネスの改善が認められたことから、本研究で用いた介入プログラムの有効性が示唆された。すなわち、全症例を対象とした場合、体重減少、特に腹部内臓・皮下脂肪面積の有意な減少、空腹時インスリン濃度の有意な低下、さらにはHDL-cおよび有酸素性パワーの有意な増加を認めた(表1)。また、介入プログラムへの個々人の適応性から判断したGRGをPRGと比較した時、後者に比べ前者にメタボリックフィットネスの有意な改善を認めた(表2、図1、図2)。

耐糖能に関しては、全症例での検討ではFIRI のみに有意な減少を認めた.2群における解析では、GCGではFIRI、HOMA-IR、AUCPG、および AUCIRIの有意な減少を認めたが、PCGの耐糖能には有意な改善、改悪は認められなかった。GCG に認められた有意な改善の背景には、食事・運動療法による肥満度、特に腹部脂肪面積の減少と有酸素性パワーの向上に伴うインスリン抵抗性あるいは高インスリン血症の改善が考えられる。食事療法に伴うインスリン血症の改善が考えられる。食事療法に伴うインスリン感受性の機序に関しては不明な点が少なくないが、運動療法に伴う機序はかなり明らかにされている。運動は、インスリンを介した骨格筋への糖取込みと同時に筋収縮そのものによる糖取り込み双方を高めることが報告されている 12)、13)。本研究では、FIRIの低下

はBMI および SFA の減少との間に有意な正相関を認めたが、 $Vo_{2max}$  との間には関連は認められなかったことより、改善の主要因としては肥満度の改善の影響が考えられるが、肥満度の改善には運動の影響も無視できない要因と考えている。 Oshida らは  $^{14)}$  、青年男性を対象としたトレーニング研究で、 $Vo_{2max}$  の変化を認めない状態でのインスリン感受性の有意な改善を報告している.

糖尿病患者では脂質代謝障害を有する可能性が 高く、その発現へのインスリン抵抗性あるいは高 インスリン血症の関与が報告されている 15), 16). 著者らは、邦人の男性耐糖能正常者、IGT 患者 16) および高齢女性17)において、脂質代謝指標への インスリン抵抗性 (HOMA-IR) の関与を報告し ている. 本研究の介入プログラム後に、有酸素性 パワーの有意な増加と肥満度の改善を伴って空腹 時インスリン濃度の有意な減少と HDL-c の有意 な増加が観察された(表2). さらに相関分析の 結果, TCの変化量には、肥満度や有酸素性パワ ーおよびインスリン抵抗性の関連性を認めた. ま た, TG の変化量には HOMA-IR が, TC/HDL-c の変化量には内臓脂肪面積と HOMA-IR の関与が 認められた、これらの成績は、脂質代謝調節の一 部に食事・運動療法に伴うインスリン抵抗性改善 の関与を示唆している.

脂質代謝改善の背景として、食事療法や運動療法に伴うインスリン感受性の改善を介したメカニズムの関与が想定される <sup>15)</sup>.この適応は、インスリンによる筋への糖の取り込みを増加させ、インスリンによる antilipolitic effect を改善させる.門脈系を介しての遊離脂肪酸 (FFA) 輸送の低下や血中のインスリン水準の低下で、肝での VLDL および ApoB 分泌の低下をもたらし、HDL 前駆物質の産生を高めている可能性が示唆されている.

これまでに、多くの観察疫学的研究が行われ、 身体活動量  $^{18)-22)}$  もしく体力水準  $^{23),24)}$  がある基 準値以上にある集団の糖尿病罹患率の相対危険度は、ある基準値以下の集団に比べ有意に低いこと、すなわち累積罹患率比が低値であることが報告されている。Okadaらは<sup>22)</sup> 邦人を対象に、週末の余暇活動における運動の実施の有無を基準に区分した際の2型糖尿病発症の相対危険度を調査し、実施者群の相対危険度は有意に低値であることを報告した。これらの成績は、糖尿病発症への身体活動量の不足あるいはそれに伴う体力水準低下の影響が大きいことを示唆している。

しかしながら、その因果関係は観察疫学的手法では明らかにできない。因果関係を明らかにするためには、介入研究が必要である。これまでに、いくつかの地域での1-12年に及ぶ介入研究が報告されている<sup>25)-27)</sup>。これらの介入研究では、食事療法および運動療法単独もしくは双方のコンビネーション療法が実施されている。その中で、無作為割り付け法を用いたOslo diet and exercise study <sup>26)</sup> においてコンビネーション療法では改善を認めたが、運動療法単独群に介入効果は認められていない。他の研究では、単独療法、コンビネーション療法共に顕著な介入効果が報告されている。しかし、本邦においては大規模な介入研究の報告はない。

我々は、本研究において小集団ではあるが長期間(1-2年)にわたって、男性IGTおよび2型糖尿病患者を対象に食および運動行動変容プログラムも用いた介入研究を施行し、本プログラムの有効性を確認できた。現在、我々の研究コホートにはIGTおよび2型糖尿病患者300人が登録され、介入プログラムが継続中である。今後は例数を重ね疫学的手法を用いて本介入プログラムの有効性を明らかにすることが課題として残された。

#### 辩 辞

本研究は、デサントスポーツ科学振興財団の研究助成によるものである。栄養指導を担当していデサントスポーツ科学 Vol. 22

ただいた坂口淳子さん(心身医学研究所)に感謝 申しあげます.

## 対 対

- 佐々木 悠,熊谷秋三,桧垣靖樹:インスリン抵抗性と代謝性症候群X (Metabolic Syndrom X) について、健康科学、16,1-16 (1994)
- Després, J. -P., and Lamarche, B.; Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and risk of coronary heart disease, *J. Intern. Med.*, 236, 7-22 (1994)
- 3) 熊谷秋三 (井上正康編著): 脂質代謝と metabolic fitness, 活性酸素と運動, 共立出版, p262-270 (1999)
- Nagamine, S., and Suzuki, S.; Anthropometry and body composition of Japanese young men and women, *Human Biol.*, 36, 473-476 (1964)
- Brozék, J., and Henschel, A. Eds.; Techniques for measuring body composition, National Academy of Science-National Research Council, Washington DC, p300 (1961)
- Tokunaga, K., Matsuzawa, Y, Ishikawa, K., and Tarui, S.; A novel technique for the determination of body fat by computed tomography, *Int. J. Obesity*, 7, 437-445 (1983)
- Åstrand, P. O., and Rhyming, I.; A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work, *J. Appl. Physiol.*, 7, 218-221 (1954)
- 8) 細島弘行,内田健三;肥満を伴う境界型症例にお けるインスリン抵抗性指標化の試み-Matthews 理論 の応用-,糖尿病,41,433-441 (1998)
- 9) Matthews, D. R., Hosker, J. P., Rudenski, A. S., Naylor, B. A., Treacher, D. F., Turner, R. C.; Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man, *Diabetrogia*, 28, 412 419 (1985)
- 10) 九州大学健康科学センター/福岡大学筑紫病院内 科2,健康行動支援プロジェクトチーム編;健康行 動支援プログラムガイドブックー軽症糖尿病のた