|||||| 総 説 |||||

中高年者の糖代謝機能に及ぼす運動の効果

佐 藤 祐 造

名古屋大学総合保健体育科学センター

Effects of Physical Exercise Training on the Carbohydrate Metabolism in Middle Aged and Aged Subjects

Yuzo Sato

Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

は じ め に

加齢に伴い糖・脂質代謝機能が低下し、糖尿病、高血圧症、高脂血症及び脳卒中、心筋梗塞など動脈硬化性疾患に罹患する頻度が増大することはよく知られた事実である。近年における食生活の洋式化と、職場や家庭におけるオートメーション(OA)化は、このような傾向を更に増加させている。

一方、食生活の是正と身体トレーニングの実施など、ライフスタイルの改善は、これら加齢に伴う糖・脂質代謝異常や動脈硬化性疾患の発現を防止したり、遅延させる効果がある^{1,2)}。

しかしながら、高齢者の運動機能は低下しており、その特徴は以下の如くまとめることができる。① 体力・生理的予備力の低下、② 個人差の増大、③ 臓器・組織の脆弱化(骨粗鬆症の出現)、④ 回復の遅延、⑤ 血圧の亢進、⑥ 最高心拍数の低下、⑦ 運動許容量の幅が少ない¹⁾。

従って、高齢者に運動を指導する際には、このような身体特性を十分理解した上で各人個別の運動処方を作成し、“テーラーメイド”に実施しなければならない。

本稿では、加齢に伴う糖代謝異常に及ぼす身体トレーニングの影響及びトレーニング方法の実際について概説したい。

I. 高齢者にみられる糖代謝異常の特徴

1. 耐糖能異常

高齢者の代謝機能の特徴は、加齢に必然的に付随する生理的な変化と病的状態とが区別しにくい点にある。すなわち、高齢者では糖の処理能力が低下し、糖尿病またはそれに近い状態になることが多い。しかし、高齢期になっても、糖代謝が全く正常な場合もあり、軽度の糖代謝の低下を加齢に伴う生理的な変化と断定することはできない^{3,4)}。

筆者ら⁴⁾は、かつて老年ラットの糖代謝に関わる肝解糖系酵素活性の変動に検討を加えた(図1)。72時間絶食により、低下した酵素活性は再摂食により回復するが、老年ラットでは若年ラットに比べて回復速度が遅い。しかし、一定時間経過後にはほぼ同程度まで回復した。すなわち、老年ラットの肝糖処理能力は、質的、量的に若年ラットとほとんど同程度であるが、時間的な適応能力は著しく低下していた。従って、少なくとも肝解糖系酵素活性の動態に関する限り、時間的要因を無視すれば回復しうる点から、糖尿病とは根本的に病因を異にすることとなる。言い換えれば、高齢者の糖代謝能は環境条件が一定範囲内に限定されているsteady stateでは若年者と同等に保持されているが、環境が急激に変化するemergencyの場合には恒常性を維持する

図1 ラット肝解糖系律速酵素活性の変動(72時間絶食後の回復過程における老年・若年ラットの相違)

注) GK: glucokinase, PFK: phosphofructokinase, PK: pyruvate kinase

能力が容易に破綻し、一過性にも糖尿病

状態が出現すると結論される。

2. 糖代謝異常の成因

高齢者にみられる糖尿病状態には、老化に伴う膵ラ氏島、末梢組織など各臓器、組織の機能低下の総合的表現として出現する場合と、肥満、脳血管障害、虚血性心筋障害など高齢者に好発する疾患、あるいはそれに対する治療に伴って2次的に発現する場合が考えられる^{3,4)} (表1)。

表 1 高齢者糖尿病状態の病因

1. 加齢による膵島機能の減退・末梢組織糖利用能の減退
2. 高齢者に好発する疾患に基づく糖尿病状態
 - 1) 肥満
 - 2) 脳血管障害
 - 3) 虚血性心筋障害
 - 4) 肝硬変
 - 5) 腎疾患
3. 高齢者に好発する疾患の治療に基づく糖尿病状態
 - 1) 高血圧症 (降圧利尿薬)
 - 2) 膵癌 (膵摘出)
 - 3) リウマチ性疾患 (ステロイド)

Davidson³⁾は、加齢に伴う耐糖能障害の成因として、① 食事摂取不良、② 不活動性、③ 除脂肪体重 lean body mass (LBM)の減少、④ インスリン分泌の低下、⑤ insulin antagonist (インスリン抵抗性)などの可能性を指摘した。この中で、高齢者にみられる食事摂取の不良と不活動性は、高齢者における耐糖能障害の一部の成因となりうるが、全てを説明するには至らない。負荷した糖質を1次的に貯える筋肉など、LBMの減少も高齢者にみられる耐糖能障害の主因となり得ない。高齢者では、グルコースに対するインスリン分泌が正常または過剰反応を呈する場合が多く、耐糖能障害がインスリン反応の低下に起因する可能性は少ない。従って、現時点では、高齢者にみられる耐糖能障害の原因としては、insulin antagonistの存在が想定される。

DeFronzo⁵⁾は、glucose (またはinsulin) clamp法を用いて、高齢者の末梢組織におけるインスリン感受性とグルコースに対する膵β細胞の反応性について検索を加えた。血糖値を空腹時レベルに維持するeuglycemic clamp法では、高齢者のグルコース代謝量 (M) は若年者より有意に低下しており ($p < 0.001$)、高齢者では外因性インスリンに対する感受性が低下していることがうかがわれた。次に、グルコース注入量を調節することにより、空腹時より125mg/dl高いレベルの血糖値を維持したhyperglycemic clamp法を実施したが、高齢者のM値は若年者より有意に低下しており ($p < 0.001$)、M値と年齢との間には負の相関関係が認められた ($r = -0.665$, $p < 0.001$; 図2)。以上の成績から、DeFronzoは高齢者にみられる耐糖能障害は、末梢組織のインスリンに対する感受性低下に起因すると結論づけている。

筆者ら⁶⁾も、加齢と体の非活動性がインスリン感受性に及ぼす影響について検討を加えた。高齢者に75g糖負荷試験を行い、若年対照群の成績と比較した(図3)。その結果、加齢そのものによる耐糖能及び末梢インスリン感受性の低下は、ほとんど問題にならないが、それに身体的非活動性が併存する場合は、インスリン分泌低下を伴う耐糖能異常と著明なインスリン感受性の低下が認められ、糖代謝に重大な影響を与えるものと考えられた。

II. 高齢者の糖代謝異常と身体運動の実施効果

1. 安静の影響

糖尿病、肥満がいわゆる肉体労働を職業としている人に少なく、軽労働、管理業務を行っている人に多いことはよく知られている⁷⁾。

運動不足(身体的不活動性)は、筋を中心とした末梢組織におけるインスリン作用を低下させ(インスリン抵抗性)、糖代謝に異常を来すこととなる⁶⁾。すなわち、近年における家庭、職場におけるオートメーション化、コンピュータ化などいわゆる文明化された日常生活は、洋式化された食生活、グルメ志向と相まって、運動不足と過食から糖尿病、肥満を代表例とするいわゆる“運動不足病”(hypokinetic disease)を増加させている⁷⁾。このような病態は、“X 症候群”(syndrome X; Reaven, 1988年)、“死の四重奏”(deadly quartet; Kaplan, 1989年)、“インスリン抵抗性症候群”(syndrome of insulin resistance; DeFronzo, 1991年)と研究者、

図2 加齢とhyperglycemic insulin clamp法による組織のグルコース代謝量(M)との相関関係⁵⁾

図3 75g糖負荷試験における血糖値と血中インスリン

注) AS: 高齢寝たきり群, AC: 高齢対照群, YC: 若年対照群

*YCとの間に有意差あり($p < 0.05$)

図4 $\dot{V}O_{2\max}$ とグルコース代謝量との相関

臨床家の間で注目を集めている^{7,8)}。

このように、インスリン感受性（抵抗性）低下の状態とそれに伴う代償性の高インスリン血症が、糖尿病だけでなく、高血圧、高脂血症、動脈硬化性心臓病など多くの成人病の発症や進展に関与していることが判明している。

身体トレーニングの継続は、個体のインスリン感受性を改善させるが、単に糖尿病、肥満の病態改善に良好な影響をもたらすだけでなく、加齢に伴うインスリン作用低下、高血圧、高脂血症、動脈硬化性心臓病などインスリン抵抗性関連の全ての病態の改善に有用である⁷⁻¹⁰⁾。

2. 運動の短期効果

運動を行えば、運動（収縮）筋でグルコースや脂質の利用が促進され、肥満の防止、改善効果がある。

中等度以下の運動では、糖質と脂質の両者がエネルギー源として利用される比率が増大し、乳酸性閾値（lactate threshold；LT）を超え、血中に乳酸が蓄積すれば、血中遊離脂肪酸（FFA）濃度は次第に低下する（現象論的には脂肪分解が低下する）。また、強度の強い運動では、動脈硬化の促進因子である血中過酸化脂質が増加したり¹¹⁾、グルカゴン、カテコラミンなど血糖上昇作用のあるインスリン拮抗ホルモン分泌も増大する。一方、運動の持続時間との関連から、運動の持続時間が長くなるに従い脂質の利用される比率が増大する。更に、トレーニングの継続に伴い筋のエネルギー源が次第に脂質に依存することとなる（ β 酸化の活性化による筋グリコーゲンの節約）⁹⁾。

従って、インスリン作用の活性化を目指した高齢者の運動療法としては、軽・中等度の全身運動を1回に10～30分程度、できるだけ長い期間にわたって実施することが望まれる¹⁾。

3. トレーニング効果

(1) 身体トレーニングとインスリン作用改善

加齢によりインスリン作用が低下し、耐糖能が低下することはこれまでも繰り返し述べたが、これに加えて、加齢に伴う身体的不活動性が個体のインスリン感受性を低下させる可能性が大きい。一方、身体トレーニングの継続は、筋を中心とした末梢組織のインスリン感受性を回復させる。

そこで、筆者ら¹²⁾ は、高齢者を運動量に従い、いわゆる安静臥床（寝たきり）群、日常生活を行っている対照群、毎週10～20km走っている鍛錬者群の3群に分けmultiple euglycemic clamp法¹³⁾を用いて検討を加えた。

すでに、筆者ら¹⁴⁾ は euglycemic clamp 法を用いて、グルコース代謝量（注入量）と $\dot{V}O_{2max}$ との間には正相関が成立し、本法を用いてトレーニング効果の生化学的定量が可能であることを証明している（図4）。

高齢者では若年者と比べて、インスリン感受性（regular dose；インスリン受容体動態を反映）が低下しているが、寝たきり群では殊に低下している。しかし、トレーニングにより若年非鍛錬対照群のレベルにまで回復することが判明した（図5）。一方、インスリン反応性（high dose；インスリン受容体以降の動態を反映）に関して、若年者では鍛錬者、非鍛錬者に有意差を認めないが、高齢者では運動量に応じて、鍛錬者群＞対照群＞寝たきり群となった。

更に、筆者ら¹⁵⁾ は、以上に述べた体重換算M値だけでなく、LBM当たりのM値も算出した。その結果、高齢者のインスリン感受性（regular dose）に関しては、鍛錬者群≒対照群＞寝たきり群となり、鍛錬者群と対照群との有意差は消失し、インスリン感受性の増大は筋量の相違による可能性が推察された。一方、インスリン反応性では、鍛錬者群＞対照群＞寝たきり群となった。

従って、高齢者において、身体活動量の低下はLBMばかりか、骨格筋を中心とした末梢組織でのインスリン受容体以降のインスリン作用低下を招くことが明らかになった。換言すれば、高齢者の身体トレーニングの継続は、LBMやインスリン作用を若年者レベルにまで増大させる可能性を示唆している。また、身体トレーニングが、若年者ではインスリン受容体レベルにおいて、高齢者ではインスリン受容体以降のインスリン作用を改善させるともいえる¹²⁾。

筆者ら¹⁶⁾ は、身体トレーニングの相違が末梢組織におけるインスリン作用に及ぼす影響についても検討を加えている。その結果、長距離選手（LR）、重量挙げ選手（WL）はいずれも個体としては非鍛錬対照者（HC）と比べてインスリン感受性は増大していた。しかし、LBM 当たりでは、LR＞WL≒HCとなった（図6）。この事実は、加齢に伴うインスリン作用低下防止のための身体トレーニングには、有酸素運動が無酸素運動より有用であることを示唆している。

(2) トレーニング効果発現のメカニズム

インスリン感受性の改善を中心とするトレーニング効果の発現には、筋重量の増大のほか、骨格筋インスリン受容体因子が関与している。また、筋解糖系（PFK）、TCA回路系（SDH）酵素活性や糖輸送担体の変動など受容体以降因子という筋性因子が主体をなしている。しかし、脂肪組織性因子も無視できない⁹⁾。

殊に筋糖輸送担体、中でも筋におけるGLUT-4の動態に関しては新しい知見が続々と報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。すなわち、筋収縮に際してGLUT-4は細胞内から細胞膜表面へ移動し、糖輸送の増大に対応する。また、トレーニングにより筋GLUT-4蛋白量が増大するとともに、細胞膜部分のGLUT-4の数も増加する。Cartee¹⁷⁾に

図5 インスリン感受性(グルコース代謝量)の比較—加齢と安静・トレーニングによる影響—

よれば、ヒトでは老、若を問わずトレーニングはGLUT-4蛋白量を増大させるが、老ラットでは増大を認めないという。

筆者ら¹⁵⁾もラットに自発運動を行わせ、身体トレーニングが加齢に伴うインスリン作用の低下に及ぼす影響を検討を加えているので、簡単に紹介する。

トレーニングを行わない安静ラットでは、4週齢に比べて、すでに12週齢でインスリン感受性は有意に低下し、27週齢では更に低下した。一方、トレーニングを継続したトレーニングラットでは、12、27週齢ともインスリン感受性は低下しなかった。また、成熟後、すなわち、12週

齢よりトレーニングを開始したラットでも、27週齢には成熟前よりトレーニングを実施した群とほぼ同程度のレベルにまで回復した(図7)。

Western blot法により測定したGLUT-4蛋白量は、トレーニング群で有意に高値であった。

以上の事実は、身体トレーニングは中年以降開始しても、加齢によるインスリン感受性低下を防止しうることで、また、このインスリン感受性改善は、骨格筋細胞膜上のGLUT-4蛋白の増加に起因していることを示唆している。

Ⅲ. 高齢者にみられる糖代謝異常の対策

高齢者にみられる糖代謝異常の大部分は、食事、運動療法の実施により回復させるが、急激な環境の変化に適応できないという特徴がある。従って、食生活、運動を含む日常生活全般についても、急激な変化を求める指導を行ってはならない。また、高齢者の尊厳を損なわないよう配慮する。

食事に関しては、大量の糖質の負荷は望ましくなく、食事はできるだけ頻回に分け(4～6回)、少量ずつ摂取するよう勧める。

運動も過激な運動を避け、軽い運動から徐々にマイペースで強い身体トレーニングを実施するよう指導する。

具体的には、 $\dot{V}O_{2max}$ 50%前後(60～70歳で脈拍110/分程度)の中等度運動を1回10～30分、週に3日以上行わせるよう指導する。運動の種類としては、散歩、速歩、水泳、自転車、ラジオ体操など全身を使った動的運動が勧められる。歩数計、カロリーカウンター®は運動量の把握に有用である²⁰⁾。最近の筆者ら²¹⁾の臨床成績によれば、個体のインスリン感受性の改善(Δ MCR)と歩数計の歩数とは正の相関関係が存続することが判明している。

図6 体重当たり(A)及び除脂肪体重(LBM)当たり(B)のグルコース代謝量(インスリン感受性)

注) LR:長距離選手, WL:重量挙げ選手, HC:非鍛錬対照者。

* HC との間に有意差あり ($p < 0.05$)

図7 ラットにおける加齢に伴うグルコース代謝率(MCR)の低下に及ぼす身体トレーニングの影響

運動実施の効果は、単に糖代謝の改善にとどまらず、脂質代謝²²⁾や動脈硬化性血管障害の予防、体力の保持増進、骨粗鬆症や老人性痴呆症にも有効である⁹⁾。

お わ り に

運動実践が高齢者にみられる糖代謝異常に及ぼす影響について、従来、医学、殊に臨床医学の面から検討が加えられることが少なかった身体トレーニング効果の内分泌代謝学的側面に重点を置き、概説した。高齢社会を迎え、この方面の研究のなお一層の進展とそれを基盤とするよりよい高齢者対策の実施が期待される。

*

本論文の要旨は、第1回運動・栄養と老化に関する国際セミナー（1994年11月、於国立健康・栄養研究所）で講演された。なお、自験成績の一部は、厚生省シルバーサイエンス研究（小林班）、長寿科学総合研究（板倉班、佐藤班）の援助によった。

文 献

- 1) 佐藤祐造：高齢者の健康管理と健康増進，長寿を考える/名古屋大学公開講座委員会編，pp. 176～186（1993）第一法規，東京
- 2) Sato, Y. et al. : Improved insulin sensitivity and responsiveness after long-term physical training in aged subjects, *In* Insulin Resistance in Human Disease/Huh, K. B. et al., eds., pp. 249～252（1993）Elsevier Sci Pub, Amsterdam
- 3) Davidson, M. B. : The effect of aging on carbohydrate metabolism, *Metabolism*, **28**, 688～705（1979）
- 4) 坂本信夫，佐藤祐造：高齢者の糖代謝の特徴と管理，*JJPEN*, **13**, 923～926（1991）
- 5) DeFronzo, R. A. : Glucose intolerance and aging : Evidence for tissue insensitivity to insulin, *Diabetes*, **28**, 1095～1101（1979）
- 6) 佐藤祐造，他：加齢に伴う身体的非活動性の耐糖能及びインスリン感受性に及ぼす影響，*日本老年医誌*, **27**, 564～569（1990）
- 7) 佐藤祐造：成人病の予防と運動—糖尿病・肥満を中心として—，*明日の臨床*, **6**, 1～11（1994）
- 8) DeFronzo, R. A. et al. : Insulin resistance : A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease, *Diabetes Care*, **14**, 173～194（1991）
- 9) 佐藤祐造：糖尿病と運動，*体力科学*, **42**, 101～110（1993）
- 10) 佐藤祐造：老年者・肥満者の運動，*糖尿病学の進歩'93*，第27集/日本糖尿病学会編，pp.132～136（1993）診断と治療社，東京
- 11) Yagi, K. : Lipid peroxides and exercise, *In* Integration of Medical and Sports Sciences/Sato, Y. et al., eds., pp. 40～42（1992）Karger, Basel
- 12) Yamanouchi, K. et al. : Effect of daily physical activity on insulin action in the elderly, *J. Appl. Physiol.*, **73**, 2241～2245（1992）
- 13) King, D. S. et al. : Effect of exercise and lack of exercise on insulin sensitivity and responsiveness, *J. Appl. Physiol.*, **64**, 1942～1946（1988）
- 14) Sato, Y. et al. : Biochemical determination of training effects using insulin clamp and microdialysis techniques, *In* Integration of Medical and Sports Sciences/Sato, Y. et al., eds, pp. 193～200（1992）Karger, Basel
- 15) Sato, Y. et al. : Effect of physical training on the decreased insulin action caused by diabetes, obesity and aging. Presented at the symposium "Exercise stress responses in muscle" in 2nd International Congress

- of Pathophysiology, Kyoto (1994)
- 16) 押田芳治, 他: 身体トレーニングの相違が末梢組織におけるinsulin actionにおよぼす影響について—Euglycemic clamp法を用いての検討—, 体力科学, **40**, 315~320 (1991)
 - 17) Cartee, G. D.: Influence of age on skeletal muscle glucose transport and glycogen metabolism, *Med. Sci. Sports Exer.*, **26**, 577~585 (1994)
 - 18) Hall, J. L. et al.: Exercise does not compensate for age-related decrease in myocardial GLUT-4 content, *J. Appl. Physiol.*, **76**, 328~332 (1994)
 - 19) 佐藤祐造: Annual Review内分泌, 代謝1994, pp. 124~128 (1994) 中外医学社, 東京
 - 20) 佐藤祐造: 糖尿病運動療法指導の手びき (1991) 南江堂, 東京
 - 21) Yamanouchi, K.: Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity, *Diabetes Care*, **18**, 775~778 (1995)
 - 22) Higuchi, M. et al.: Effects of exercise on plasma lipid metabolism and exercise therapy of hyperlipidemia, *Med. Exer. Nutr. Health*, **3**, 308~316 (1994)