<原 著>

老年者における bedrest が糖質、脂質、アミノ酸代謝、 ことに糖質の代謝位相に及ぼす影響について

高山弘平* 富山元次郎 皆川 彰

<要 約> 生理的活動の減少 (bedrest) が物質代謝, ことに糖質を中心とした代謝位相に及ぼす影響を老年者群, 若年者群について比較検討した. 空腹時血糖, インスリン値は bedrest 1~2 週間は変化を示さないが, 3~4 週になると上昇傾向を示した. OGTT の血糖曲線は bedrest 後, 週をおって上昇し, 頂値の遅延をきたスリン値も亦高反応を示した. かかる血糖, 血中インスリン値の異常所見は, 若年群より老年群で著明であった. インタ. インスリン感性指数は bedrest により低下した. その低下は老年群に, より顕著であった. 長期 bedrest 時, 老年群で明らかな血中インスリンと中性脂肪値の増加を認め, 両者間に正の相関を示した. 血清遊離アミノ酸は bedrest により増加した. 若年群は老年群より高値を示したが糖原性, 分枝アミノ酸の増加は殊に著明であった. かかる bedrest による代謝異常は bedrest の長引くと共に鮮明化するものが多いが又加齢と共に増強の傾向を示した.

以上の所見より bedrest 期の糖代謝異常は, 末梢細胞の変調に由来した一つの代謝位相であり, 加齢により一層顕著となることが示唆された. 糖利用の障害は極めて短い bedrest 後にも現われ得るので, 身体活動減少時の代謝に及ぼす役割りについては, 病者が床を離れ得ない程安静の必要ある患者の場合には, 殊に考慮されるべきである.

20年以上前から, 肉体運動を減少すると, 糖忍容力が低下することが注目されていたが, 含水炭素代謝のこの面が深く研究されたのはまだ最近のことにすぎない.

1959年 Lutewake and Whedon¹⁾ は正常者を bedrest にすれば個人間に著しい相違は見られたが1~3 週後には静脈内糖負荷試験の成績に異常をきたすことを報告している. Pawlson et al²⁾ は12日の bedrest 後, 径口糖負荷試験で有意の糖忍容力低下と高インスリン血症を実証した. Lipman³⁾⁴⁾ は絶対安静14日後, 前腕の糖摂取障害を証明し, これは内因性インスリンに対する末梢の不感受性に関連するものであることを暗示した. 宇宙飛行時の無重力状態と長期 bedrest の間の類似性が証明されて以来, この面の研究は大いに刺激され, bedrest の人体に及ぼす影響を生理学並びに生化学的に研究し^{5~10)}, bedrest の経過中及び回復期における変化についても, 可なりの成果が報告されるに至った⁴⁾. しかし bedrest 時の糖質, その他の代謝位相について, 加齢との関連を系統的に検討したものは未だみられていない. “ヒ

ト” は高齢になるに従ひ肉体活動は減少傾向を示し, 殊に寝たきり老人, 手術後の絶対安静など止むをえず長期 bedrest をとる機会は極めて多いので, ここでは bedrest による代謝位相の変化と加齢との関連を明らかにすることにつとめた.

研究方法

研究対照者は血痰を主訴として入院した非結核性呼吸器疾患による入院患者, 腰痛を主訴とした整形外科入院患者で, 糖尿病の家族歴なく, GTT 正常, 体重は標準体重の±10%以内のもの.

老年群 14例 (平均 65.9歳)

若年群 10例 (平均 29.7歳)

で bedrest を4 週間以上続け得た症例のみを用ひ, 又正常の生理的活動続行中の健康対照としては,

老年群 7例 (平均年齢 65.5歳)

若年群 17例 (平均年齢 29.8歳)

を用いた.

摂取食事: 1,570カロリー/日

食事構成: 蛋白質 80g

脂肪 50g

* H. Takayama, M. Tomiyama, A. Minagawa:

日本医科大学臨床病理学教室代謝科

受付1976, 7, 28

含水炭素 200g

bedrest 中は絶対安静を守らせ、安静期間中は食事、大小便は看護人にまかせ、患者自らは頭を20°以上に上げることを許さなかった。研究対照者はいずれも4週間の研究の前後で有意の体重の増減を示さなかった者を選んだ。

検査項目及び方法

血糖測定	Auto-Analyzer 法
血清 IRI	2 抗体法
TG	van Handel 改良法
TC	Zak Henly 変法
FFA	Itaya Ui 法
遊離アミノ酸	日立 KLA 5 型 アミノ酸分析計

空腹時血清について上記項目を測定し、50g OGTT を実施した。

尿カテコールアミン Eulerland 変法

結 果

上記条件下の bedrest の若年、老年両群の尿中カテコールアミンを測定すると老年群 $15.6 \pm 8.2 \gamma/\text{日}$ (対照群 $23.7 \pm 3.9 \gamma/\text{日}$), 若年群 $17.2 \pm 7.2 \gamma/\text{日}$ (対照群 $33.6 \pm 10.5 \gamma/\text{日}$) でいずれも対照群に比べ明らかな減少を認めた。

空腹時血糖値: 絶対安静 1~2 週間は殆んど変化しないが、更に安静をつづければ若年、老年両群とも増加傾

向を示した。ことに老年群は bedrest 3~4 週で明らかな有意の上昇を認めた。

糖負荷後の血糖: 糖負荷後の平均静脈血糖曲線は (図 1, 2) 若年、老年両群とも有意の上昇を示し、殊に老年群で著明であった。

空腹時 IRI: 空腹時血中インスリン値は bedrest 1~2 週間は著変をみないが 3~4 週後には増加傾向を示した。この傾向は殊に老年群で著明であった。

図 2 血糖値への影響 (老年者群)

図 1 血糖値への影響 (若年者群)

図 3 血中インスリン値への影響 (若年者群)

図4 血中インスリン値への影響 (老年者群)

糖負荷後の IRI: 糖負荷により血中インスリンは両群とも増加したが頂値の時点は bedrest の延長とともに遅延した. peak 時のインスリン値は (図3, 4) 老年群では若年群より常に高値を示し, bedrest 4 週で特に著

図5 若年群における bedrest の insulin test に及ぼす影響

図6 老年群における bedrest の insulin test に及ぼす影響

明であった.

インスリン感受性指数と bedrest: 入院第2日と更に bedrest 14日後にインスリン感性指数を検査した (図5, 6). 外因性インスリンも, 内因性インスリン同様に糖処理能の低下をきたしていた. 老年群は若年群より, 一般にインスリン感性指数は低かったが, bedrest 2 週間で更に指数の低下を示した. しかし両群の低下率に有意差は認められなかった.

bedrest 4 週後の空腹時中性脂肪とインスリン値: 両者の関係を見ると老年群では中性脂肪増加者にインスリン高値の者が多く, 図7の様に老年群の相関係数 (r) = 0.722 若年群 (r) = 0.321 で老年群で正の相関が認められた.

FFA: コレステロール, 磷脂質, 中性脂肪は bedrest と共に増加するが, FFA は, これに反し, bedrest 第1週に急速に下降した (図8). 2 週以後も漸次下降をつづけたが, この減少傾向は若年, 老年両群とも同様であった.

bedrest 時のアミノ酸: 血清総遊離アミノ酸は bedrest により漸次増加した. 若年群に殊にその傾向が強い (図9). 老年群は若年群にくらべ当初から総アミノ酸が低い但し bedrest を続ける間も, この関係は持続した. 糖尿

図7 bedrest 4週後の空腹時の TG と insulin の相関図

図8 空腹時血清脂質に及ぼす bedrest の影響

性アミノ酸, ケト原性アミノ酸は若年群では bedrest の進行と共に増加傾向を示したが, 老年群では必ずしも一定の傾向を示さなかった. 個々の糖原性アミノ酸のうち alanine, arginine は若年群では増加を示したが老年群では有意の上昇は認め難かった (図10).

分枝アミノ酸: これは入院当初は両群に差はなかったが, 若年群では bedrest 1週後, 急速に増加し以後も漸次増加した.

考 案

Lutwak¹⁾ は完全に肉体運動を停止させれば最初の1週間以内に耐糖能試験は糖尿病領域を示し, 著しい糖利

図9 ヒト血清遊離アミノ酸に及ぼす bedrest の影響

図10 bed rest の血清遊離アラニン値に及ぼす影響

用の低下をきたす. しかし運動条件を旧に復せば, 1週間以内に糖利用度を復旧するか, 或はかえって正常値を越えた利用能を示す所見を報告した. また Taylor¹¹⁾ は bedrest 後の障害された, いろいろの機能の回復率は, 概略 bedrest における悪化の程度に比例していたとしている. Lipman 等¹²⁾は肉体運動の減少は短期間の自主的絶対安静によるものであろうと, 動かないように固定して運動不能にされた実験動物の場合であらうと, 有意の末梢インスリン抵抗と糖不耐性を結果し, またこの際患者の引力 vector における変化は bedrest の糖不耐性に関しては, 少しの役割しかはたしていなかったとして

いる。Raskin, Lipman 等^{12) 13)}は末梢糖摂取量を測定し、bedrest の経過中に糖摂取量が進行性に減少することを見、絶対安静72時間で早くも有意の末梢糖摂取減退がおこり、その量は bedrest 前値の82%であったが、bedrest 14日後には50%に減少していたと報告している。

bedrest 時の糖利用能の障害については当教室の成績も上記既往の研究に一致していた事はすでに報告したが、私達は本研究において更に bedrest 時の血糖値に及ぼす加齢の影響を追求した。FBS は bedrest の当初1～2週間は有意の変動を示さなかったが3～4週に至ると上昇を示した。糖負荷後の血糖曲線の頂値は老年群にて常に高く、又頂値到達時間の遅延を示した。この所見は bedrest による糖代謝は3～4週に至り急速に増悪するものが多いことを示唆するものと言えよう。bedrest 時の空腹時インスリン濃度は対照期の値に等しいか或はわずかに大であるとされているが¹²⁾、私達の成績でも bedrest 1週間ではなほ不変であった。しかし bedrest を4週間に延長すれば明かに上昇傾向を示した。この傾向は高齢者において特に著明であった。bedrest により空腹時血糖が上昇傾向を示しながら、インスリン値も上昇していると言う所見から、血糖上昇をインスリン不足に帰するわけにはゆかない。この所見は bedrest が内因性インスリンの低血糖効果作用の無力化をきたしたことによると理解されよう。よってさらに外因性インスリンの効果をみるために 0.1 U/kg の insulin test¹⁴⁾を行ったところ、絶対安静後は低血糖効果に著しい減少をきたしていた。ことにインスリン感性指数は老年群で明らかな低下傾向を示していた。これにより外因性インスリンも、内因性インスリンと同じく、血糖降下作用が少なくなっていた事は明かである。

インスリンの作用はインスリンが細胞膜レセプターに結合することによって発現する可能性が大きいことは最近の多数の報告¹⁵⁾により明らかである。すでに Olefsky, Reaven¹⁶⁾は糖尿病患者の末梢リンパ球のインスリン結合は、正常者のそれより低下していることを報告し、これをレセプターの数の減少によるものであるとした。しかしインスリン結合低下とインスリンの生物学的作用の低下との関連については、なほ正確な立証は得られていない。またインスリンに responsive な多くの組織が単一の機序で調節されている証拠もなければ、種々の疾患におけるインスリン抵抗性の機序が同一である証拠もないので、他の多くの過程の関与していることも考慮しておかねばならないであろう¹⁵⁾。

Altman¹⁴⁾はインスリンに対する脂質の影響を考慮し、bedrest 時の脂質を測定したが、FFA は著しく低値であり、TG は高値を示し、インスリンに対する反応としての FFA の減少率は bedrest 中著しく低下し、さらにはインスリン効果のないことを示したのもあると報告している。私達の成績では bedrest により FFA は著しく減少したが若年群も老年群も共にその減少傾向を同じくして、両者間に差はみられなかった。また私達の健康対照との比較に明かな様に bedrest により尿中 catecholamine は著しく減少しているの、かかる bedrest 期の FFA 低下は bedrest の作用として norepinephrine の枯渇をきたしたことを示すのかも知れない¹⁷⁻²⁰⁾。既に Pawlson は長期 bedrest 者ではブドウ糖、アルギニン刺激試験に対する発育ホルモン反応が低下していた事を証明し、Lipman²¹⁾は 2-deoxy-glucose の注入に対する糖調節ホルモンの反応を観察し、cortisol, epinephrine, HGH 反応が減少傾向にあることを明かにしている。

HGH, FFA または corticosteroids の様な insulin antagonist における変化が糖利用における上記の変化に有意の役割をはたしていると指摘しうる既往の研究はほとんどみられていないのである⁴⁾。しかし一方、ホルモンはまず標的器官に存在しうるレセプターに特異的に結合して、その作用を発揮すると考えられているので、標的器官におけるレセプターの性状は、その器官のホルモンに対する感受性を決定する重要な因子の一つであり、レセプターの量的質的变化によって病的状態を解明することも可能であり、かかる細胞性状の変化は上記所見の説明に役立つものと思われる²²⁾。

Ellis 等²³⁾によれば alanine は bedrest の影響を受ける唯一のアミノ酸で、その増加は動脈血で30%、静脈血で22%であった。一方 Müller²⁴⁾等は血中 alanine が注入前の30%から80%上昇すると、犬では血中 glucagon が2～3倍に上昇した事を報告している。しかし Gerich²⁵⁾はインスリン依存性の若年糖尿病患者からインスリンを撤回すると plasma alanine は一過性に下降し、次いで base line を50%越えた上昇をきたすが、この時の glucagon について plasma glucagon の上昇がおきて3～4時間後に血中 alanine の上昇がおきたので、このアミノ酸が高 glucagon 血症をおこしたものとみえないとしている。

私達の成績では総アミノ酸は bedrest により上昇傾向を示し、ことに分枝アミノ酸、糖原性アミノ酸は著しい上昇を示したが、個々のアミノ酸については、糖原性ア

ミノ酸の alanine, arginine は若年群では上昇していたが老年群では有意の上昇を認めなかった。また一方, bedrest により血糖, インスリン値に, より著明な変動を示した老年群におけるアミノ酸の変化が, 若年群にくらべ少なかった事はアミノ酸, glucagon の増加をもって唯一の原因と見なし得ない理由である。

以上の所見は糖質代謝異常を或る種の内分泌系の変調によると考えるよりは, むしろ末梢組織の糖摂取量の減少, 脂質, アミノ酸代謝の異常に示された様な末梢細胞の変調に由来した代謝位相であり, 加齢はかかる細胞の変調を更に顕著にする一因子であることを示唆するものと言えよう。

結 語

1) 空腹時血糖, インスリン値は bedrest 1～2 週間は変動を示さないが, 3～4 週になると上昇傾向を示した。

2) OGTT の血糖曲線は bedrest 後, 週をおって上昇し, 頂値の遅延をきたし, インスリン値も又高反応を示した。かかる血糖, 血中インスリン値の異常所見は, 若年群より老年群に著明であった。

3) インスリン感性指数は bedrest により低下した。その低下は老年群に, より顕著であった。

4) 長期 bedrest 時, 老年群では明かな血中インスリンと中性脂肪値の増加を認め, 両者間に正の相関を示した。

5) 血清総遊離アミノ酸は bedrest により増加した。若年群は老年群より高値を示したが糖原性, 分枝アミノ酸の増加は殊に著明であった。

以上の所見より bedrest 期の糖代謝異常は, 末梢細胞の変調に由来した一つの代謝位相であり, 加齢により一層顕著となることが示唆された。

糖利用の障害は極めて短い bedrest 後にも現われ得るので, 肉体活動停止の代謝に及ぼす役割については, 病者が床を離れ得ない程安静の必要ある患者の場合には, 殊に考慮されるべきである。

この論文原稿の要旨は1975年, 第17回, 日本老年医学会総会, 175, 176, 177席にて発表しました。

文 献

1) Leo Lutwak & G. Donald Whedon: The effect of physical conditioning on glucose tolerance. Clin. Res., **7**: 143, 1959.

2) Pawlson, L.G., Field, J.B., McCally, M., Schmid, P.G., Bensy, J.J. & Piemme, T.E.: Effects of two weeks of bedrest on glucose, insulin and human growth hormone in response to glucose and arginine stimulation. *Aerosp. Med. Abstracts*, 1968, P. 105.

3) Lipman, R.L., Schnure, J.J., Bradley, E.M. & Lecocq, F.R.: Inhibition of peripheral glucose utilization by bedrest.: *Physiologist*, **12**: 285, 1969.

4) Lipman, R.L., Schnure, J.J., Bradley, E.M. & Lecocq, F.R.: Impairment of peripheral glucose utilization in normal subjects by prolonged bed rest.: *J. Lab. Clin. Med.*, **76**: 221, 1970.

5) Stevens, P.M., Miller, P.B., Gilbert, C.A., Lynch, T.N., Johnson, R.L. & Lamb, L.E.: Influence of long-term lower body negative pressure on the circulatory function of man during prolonged bed rest. *Aerospace Medicine*, **37**: 357, 1966.

6) Johnson, P.C., Driscoll, T.B. & Carpentier, W.R.: Vascular and extravascular fluid changed during six days of bedrest. *Aerospace Medicine*, **42**: 875, 1971.

7) Vogt, F.B. & Johnson, P.C.: Plasma volume and extracellular fluid volume change associated with 10 days bed recumbency. *Aerospace Medicine*, **38**: 21, 1967.

8) Saltin, B., Blomquist, G., Mitchell, J.H., Johnson, R.L., Jr., Wildenthal, K. & Chapman, C.B.: Response to exercise after bed rest and after training. A longitudinal study of adaptive changes in oxygen transport and body composition. *Circulation*. 38 Suppl. No. VII 1-78, 1968.

9) Miller, P.B., Johnson, R.L. & Lamb, L.E.: Effects of four weeks of absolute bed rest on circulatory functions in man. *Aerospace Med.*, **35**: 1194, 1964.

10) Vogt, F.B., Mack, P.B. & Johnson, P.C.: Tilt table response and blood volume changes associated with thirty days of recumbency.

- Aerospace Med., **37**: 771, 1966.
- 11) Taylor, H.L., Henshel, A., Brozek, J. & Keys, A.: Effects of bed rest on cardiovascular function and work performance. *J. Appl. Physiol.*, **2**: 223, 1949.
 - 12) Lipman, R.L., Raskin, P., Love, T., Triebwasser, J., Lecocq, F.R. & Schnure, J.J.: Glucose intolerance during decreased physical activity in man. *Diabetes*, **26**: 101, 1972.
 - 13) Lipman, R.L., Schnure, J.J., Bradley, E.M. & Lecocq, F.R.: Impairment of peripheral glucose utilization in normal subjects by prolonged bed rest. *J. Lab. Clin. Med.*, **76**: 221, 1970.
 - 14) Altman, D.F., Baker, S.D., McCally, M. & Piemme, T.E.: Carbohydrate and lipid metabolism in man during prolonged bed rest. *Clin. Res.*, **17**: 543, 1969.
 - 15) 小坂樹徳, 客地幸隆: レセプター異常からみた2, 3の内分泌代謝疾患. *医学のあゆみ*, **93**: 482, 1975.
 - 16) Olefsky, J.M. & Reaven, G.M.: Decreased insulin binding to lymphocytes from diabetic subjects. *J. Clin. Invest.*, **54**: 1323, 1974.
 - 17) Chovanian, A.V., Lille, R.D., Tercyak, A. & Blevius, P.: The Metabolic and hemodynamic effects of prolonged bed rest in normal subjects. *Circulation*, **49**: 551, 1974.
 - 18) Lille, R.D., Davis, C.A. & Chovanian, A.V.: Studies on treatment of orthostatic hypotension. *Clin. Res.*, **20**: 384, 1972.
 - 19) Riddle, M.C., Ryan, W.G. & Schwartz, T.B.: Human plasma free fatty acid concentration at rest and after norepinephrine infusion: Effect of preceding physical activity. *Metabolism*, **21**: 1063, 1972.
 - 20) Goldstein, M.S.: Muscular exercise and subsequent glucose utilization. In *on the nature and treatment of diabetes*. Leibel and Wrenshall, Eds. The Netherlands. Excerpta Medica Foundation. p. 305, 1965.
 - 21) Lipman, R.L., Ulvedal, F., Schnure, J.J., Bradley, E.M., & Lecocq, F.R.: Gluco-regulatory hormone response to 2-deoxy-d-glucose infusion in normal subjects at bedrest. *Metabolism*, **19**: 980, 1970.
 - 22) 葛谷 健: インスリン・レセプター. *医学のあゆみ*, **93**: 378, 1975.
 - 23) Ellis, J.P., Jr., Lecocq, F.R., Garcia, J.B., Jr. & Lipman, R.L.: Forearm amino acids metabolism during chronic physical inactivity. *Aerospace Med.*, **45**: 11, 1974.
 - 24) Müller, W.A., Faloona, G.R. & Unger, R.H.: The effect of alanine on glucagon secretion. *J. Clin. Invest.*, **50**: 2215, 1971.
 - 25) Gerich, J.E., Tsalikian, E., Lorenzi, M., Karam, J.H., & Bier, D.M.: Plasma glucagon and alanine responses to acute insulin deficiency in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **40**: 526, 1975.

Abstract

**Effects of Bed Rest on Glucose, Lipid and Amino Acid Metabolisms
in the Aged, with Particular Reference to the Effects on
Glucose Metabolic Phase**

Hirohei Takayama, Motojiro Tomiyama and Akira Minagawa

The effects of decreased physiologic activity (ie, bed rest) on metabolisms, especially those on the metabolic phase chiefly of glucose, were comparatively studied in a group of the aged and a group of the youth. The fasting blood sugar and insulin remained stable during the first one to two weeks of bed rest, but tended to increase in three or four weeks. The blood sugar curve on OGTT showed a rise week after week during the bed rest, causing the appearance of its peak to delay, and the blood insulin also proved very responsive. These abnormal behaviors of the blood sugar and insulin were more striking in the group of the aged than in the group of the youth. The insulin tolerance

test proved the bed rest to reduce the hypoglycemic effect. This reduction in the hypoglycemic effect was more prominent in the group of the aged. During the prolonged bed rest, the blood insulin and triglycerides were distinctly increased in the group of the aged, there being a positive correlation between these two parameters. The serum free amino acids increased with the bed rest; these increases were larger in the group of the youth than in the group of the aged, and the increases in the glucogenic and branched chain amino acids were particularly striking. These findings suggested that glucose metabolic abnormalities at bed rest would be a metabolic phase derived from changes in the peripheral cells, and become more striking with ageing.

Metabolic Research, Department of Clinical Pathology
(Director: Prof. Hirohei TAKAYAMA), Nippon
Medical School, Tokyo, Japan.