長期臥床患者のインスリン感受性とインスリン分泌能の検討

三村 和郎¹⁾²⁾³⁾ 土師 正文²⁾ 梅田 文夫¹⁾ 名和田 新¹⁾

〈要 約〉 長期臥床患者のインスリン感受性、分泌能を検討し、physical activity の低下の糖代謝に及ぼす影響を考察した。対象は3カ月以上長期臥床している非糖尿病症例 (n=11) と正常日常生活ができる健常症例 (n=9) を対象とした。また、脳梗塞後遺症の片側麻痺患者72例について筋肉の萎縮度とリハビリテーション効果をあわせて検討した。

方法：筋肉量は大腿、上腕、脊柱支持筋肉量と尿中クレアチニン排泄量にて評価した。インスリン感受性はインスリン注入量1.12, 2.24mU/kg/min, 血糖値100mg/dl の2段階正常血糖グルコースクランプ法にて検討した。インスリン分泌能はグルカゴン負荷試験, 75g 糖負荷試験, 尿中 CRP 排泄量にて検討した。

成績：長期臥床群の筋肉量は健常コントロール群に比し約20から25%減少していると推定された。長期臥床群のインスリン感受性は健常コントロール群の50%と有意に低値を示した。一方、耐糖能は長期臥床群、健常コントロール群ともに1/3は IGT pattern を示した。

インスリン分泌能は初期分泌能の低下が示唆されたが、尿中 CRP 排泄量の検討より長期臥床群のインスリン分泌能は亢進していた。インスリン感受性は健常コントロール群の1/2に低下していた。これは筋肉萎縮量を考慮しても著明に低下していた。筋肉の機質的な萎縮、機能的な障害とストレス状態が原因と考えられた。総インスリン分泌能は亢進しており、インスリン抵抗性の亢進を代償していた。また、リハビリテーションは筋肉の萎縮を有意に防止した。

Key words：長期臥床、筋肉の廃用萎縮、インスリン感受性、インスリン分泌能

(日老医誌 1997 ; 34 : 798—802)

緒 言

長期臥床患者に中心静脈栄養を施行すると著明な高血糖を呈する症例がある。この原因は見逃されている耐糖能の異常と長期臥床によるインスリン抵抗性に基づくものであろうと想定されている。脊髄損傷患者のインスリン抵抗性の存在は空腹時インスリン値で推定され、グルコースクランプなどを用いた検討でもインスリン抵抗性が示唆される¹⁾。しかし、高齢者の場合は加齢のため空腹時インスリン値は高値を取らない。高齢長期臥床患者のインスリン抵抗性は加齢によるインスリン感受性低下²⁾³⁾、臥床による筋肉の廃用性萎縮⁴⁾⁵⁾、筋細胞自身のインスリンシグナル伝達異常などが考えられる⁶⁾。一方、インスリン分泌能は加齢により

低下するという報告や⁷⁾、変化はないという報告がある³⁾⁸⁾。我々は脳梗塞などの原因で長期臥床を呈した患者の耐糖能異常がインスリン抵抗性にあるか、インスリン分泌能異常にあるかを検討した。

対象および方法

3カ月以上長期に臥床している(平均臥床期間：5.8カ月)非糖尿病症例 (n=11) と年齢、性比、BMI を合わせた正常日常生活ができるコントロール症例 (n=9) を対象とした。臥床患者の基礎疾患(一部の症例は重複している)は脳梗塞後遺症(7例)、大腿骨頸部骨折(3例)、腰痛など廃用性疾患(2例)であり、全例に肝機能異常、腎機能異常などの併発は認めない。4例は中心静脈栄養、4例は鼻腔栄養、3例は半介助で経口摂取が可能であった。検査は前日夕食時から絶食後行った。意志表示ができる患者は直接、できない患者は家族に検査の趣旨を説明し了解を得て検査は施行した。また、脳梗塞後遺症の片側麻痺患者72例について筋肉の萎縮度とリハビリテーション効果をあわせて

1) K. Mimura, F. Umeda, H. Nawata : 九州大学医学部第三内科

2) K. Mimura, M. Haji : 九州労災病院

3) K. Mimura : 福岡市医師会成人病センター

受付日：1997. 3. 26, 採用日：1997. 7. 30

検討した。

1. 筋肉量、脂肪量の測定

インスリン感受性は筋肉量で変化するため、大腿、上腕、脊柱支持筋肉量と1日尿中クレアチニン排泄量にて評価した。大腿筋肉量は膝関節裂隙上10cmの大腿周長、上腕筋肉量は上腕最大周長、脊柱支持筋肉量は臍高部レベルのCTscanの脊柱支持筋の面積をNIH imageにてトレースし計測した。筋肉総量は体重あたりの1日尿中クレアチニン排泄量を2日間行い平均を算出し比較した。さらに体脂肪量は皮下脂肪厚法で評価した。また、空腹時アドレナリン濃度、ノルアドレナリン濃度を測定しストレス度を比較した。

2. インスリン感受性

2段階正常血糖グルコースクランプにてインスリン感受性を測定した³⁾⁹⁾。インスリン注入量は1.12, 2.24 mU/kg/min, 血糖値100mg/dlでクランプした。壮年健康者11例(男性6名, 女性5名), 平均年齢 43 ± 6.1 歳, BMI 23.4 ± 1.6 kg/m²に同様のグルコースクランプを行いグルコース注入率をインスリン感受性のコントロールとした。

3. インスリン分泌能

グルカゴン負荷試験の基礎値, デルタCPR値(基礎値に対する6分, または10分値の上昇率)にてインスリン分泌能を検討した。さらに75g糖負荷試験の空腹時および120分血糖値にて耐糖能異常の有無, Insulinogenic indexにてインスリンの初期分泌能を検討し, 尿中CPR排泄量にて総インスリン分泌能を検討した。統計解析はStudent's t-testにて解析し, 5%以下の危険率を有意とした。また結果は平均±標準誤差で表記した。

成 績

長期臥床群と健常コントロール群は年齢, 性, BMIに差を認めなかった。長期臥床群では1,200kcalから1,400kcalの健常コントロール群と同等のエネルギー摂取にも関わらず総蛋白量, 血漿アルブミン値, コレステロール値は健常コントロール群に比し有意に低値を示した。健常コントロール群, 長期臥床群の空腹時アドレナリン濃度, ノルアドレナリン濃度はそれぞれ 0.027 ± 0.009 ng/ml, 0.035 ± 0.007 (正常値0.12ng/ml以下), 0.47 ± 0.13 ng/ml, 0.56 ± 0.08 ng/ml(正常値0.05~0.40ng/ml)と有意差は認めなかったが長期臥床群が高値をとっていた。BMIは両群とも20から22kg/m², 皮下脂肪厚は共に2.2cmであった。総筋肉量の1/10をしめる上腕の上腕周長は長期臥床群で10%の萎縮を認め, 総筋肉量の3/5をしめる腰部以下の筋肉量の代表とした大腿周長は18%の有意の萎縮を示した。CT scanの臍高部のsliceにて脊柱支持筋群の断面積を計測すると脊柱支持筋肉群は長期臥床群では腰筋が著明に萎縮する所見が得られ, 脊柱支持筋肉群の総量は健常コントロール群に比し50%に減少していた。全身筋肉量と比例する尿中クレアチニン1日排泄量は健常コントロール群に比し16%の減少を認めた。部位により萎縮度は差が見られるが総量で約20から25%減少していると推定された(Table 1)。

インスリン感受性(Fig. 1):成人壮年(n=11)のGIRは1段階, 2段階クランプで各々 7.85 ± 1.80 , 9.0 ± 1.04 mg/kg/minであった。一方, 健常コントロール群のGIRは1段階, 2段階クランプで各々 5.65 ± 1.0 , 6.85 ± 1.01 mg/kg/min, 長期臥床群のGIRは1段階, 2段階クランプで 2.75 ± 0.3 , 3.56 ± 0.5 mg/

Table 1 Characteristics, muscular volume and urine creatinine secretion of study subjects

	年 齢	BMI (kg/m ²)	皮下脂肪厚(cm) 上腕部+肩甲骨下部	上腕周長(cm) 大腿周長(cm)	
長期臥床群 n=11(5:6)	80±2.0	20±1.2	2.2±0.3	21.2±1.0 30.7±1.8	p<0.03
健常コントロール群 n=9(3:6)	77±2.9	22±2.1	2.2±0.4	24.1±1.3 37.3±2.2	

	腰筋群断面積(cm ²)	尿中クレアチニン排泄量 (g/day)
長期臥床群	390±40.1	0.40±0.04
健常コントロール群	623±63.1	0.56±0.03

Fig. 1 Insulin sensitivity of aged healthy subjects and aged immobilized patients.

Table 2 Insulin secretion of aged healthy subjects and aged immobilized patients

Glucagon tolerance test

	Basal CPR (ng/ml)	Delta CPR (ng/ml)
長期臥床群	0.9 ± 0.31 n=10	2.7 ± 0.23 n=10
健康コントロール群	1.1 ± 0.32 n=7	4.8 ± 0.33 n=7

p<0.05

75g oral glucose tolerance test

	Plasma glucose		Insulinogenic index
	Fasting (mg/dl)	120min	
長期臥床群	108 ± 3.0 n=11	136 ± 20.0 n=11	0.40 ± 0.04 n=10
健康コントロール群	110 ± 6.2 n=9	118 ± 10.4 n=9	0.56 ± 0.03 n=7

kg/minであった。また、空腹時および1段階、2段階クランプ時の平均インスリン濃度は健康コントロール群で 5.4 ± 2.6 , 90.7 ± 12.1 , $223.3 \pm 42.6 \mu\text{U/ml}$, 長期臥床群は 7.0 ± 3.3 , 140.0 ± 37.4 , $320.3 \pm 50.2 \mu\text{U/ml}$ であった。すなわち、インスリン感受性は1段階クランプでは健康コントロール群でも壮年コントロール群

Fig. 2 Insulin secretion of aged healthy subjects and aged immobilized patients.

Table 3 Muscular volume and urine creatinine secretion of hemiplegia patients

	上腕周長 (cm)	大腿周長 (cm)
片側麻痺患者 麻痺側	22.3 ± 0.41 n=72	33.76 ± 0.69 n=72
片側麻痺患者 健常側	23.3 ± 0.38 n=72	38.3 ± 4.2 n=72

p<0.01

	脊柱支持筋断面積 (cm ²)	尿中クレアチニン排泄量 (g/day)
片側麻痺患者	664 ± 42.3 n=72	0.56 ± 0.1 n=72
健康コントロール群	685 ± 64.4 n=11	0.59 ± 0.06 n=14

に比し約17%低下していた。長期臥床群は健康コントロール群の48%と有意に低値を示した。2段階クランプでは健康コントロール群でも壮年コントロール群に比し約24%低下し、長期臥床群は健康コントロール群のさらに50%で有意に低値を示した。クランプ時の血中インスリン値は長期臥床群で高値をとり、長期臥床群のインスリン利用低下が推測された。

インスリン分泌能 (Table 2, Fig. 2) : グルカゴン負荷試験のCPR基礎値は健康コントロール群も、長期臥床群も正常値と同等であったが、デルタCPR値は高齢者2群とも正常値に比し低下しており、長期臥床群は健康コントロール群に比較し有意に低下して、初期分泌能の低下が示唆された。

さらに、75g糖負荷試験では1/3の症例(健康コントロール群の3名、長期臥床群の4例)の2時間値が上昇し、IGTのパターンを示した。空腹時IRIは健康コントロール群 $3.8 \pm 1.3 \mu\text{U/ml}$ に比し長期臥床群

$6.6 \pm 3.3 \mu\text{U}/\text{mI}$ と高値をとった。Insulinogenic index の結果もインスリン初期分泌能の低下を示していた。また、総インスリン排泄量は尿中 CPR 量より健常コントロール群 $25.7 \pm 10.5 \text{ ng}/\text{day}$ に比し長期臥床群は $67.9 \pm 16.8 \text{ ng}/\text{day}$ と著明に亢進していることが明らかになった。

症例の幅を広げて検討した (Table 3)。上段は脳梗塞後遺症の片側麻痺症例の健側と患側の筋肉萎縮度を検討した。完全片側麻痺で発症 3 カ月、平均年齢 62 ± 10.4 歳、リハビリ療法中の症例で検討した。麻痺側は健常側に比して上腕周長で 5 %、大腿周長は 10 % の萎縮をすでに認めた。脊柱支持筋肉群はほとんど萎縮しておらず、麻痺側、健常側にも筋肉面積はほぼ同等であった。また、尿中クレアチニン排泄量は健常者に比して 5 % 低下していた。

考 察

長期臥床を余儀なくされる病態の時、多くの患者はやせ傾向にあり、肥満によるインスリン抵抗性は考慮されない。検討症例は健常コントロール群と同様のカロリーを経管栄養、中心静脈栄養から受けているが蛋白異化状態にあると考えられる。廃用性萎縮のため筋肉容積は減少し、筋肉機能異常も想定される。高齢者の筋肉機能異常として筋細胞の最大酸素摂取量の低下⁵⁾、ミトコンドリア酸化機能の低下、筋肉細胞膜 GLUT4 蛋白質含有量、mRNA 量の低下、すなわち糖輸送量の低下、貯蔵グリコーゲン量の低下が指摘される⁶⁾。また、筋肉構造異常としては筋肉断面積の減少、すなわち筋肉細胞の減少がある⁵⁾。長期臥床群の CT の画像からも萎縮した筋肉束の間質には著明な繊維結合組織の増生が観察された。一方、筋肉には type II fiber を主体とする速筋 (白筋) と type I, IIa fiber を主体とする遅筋 (赤筋) から成るが速筋はグリコーゲンに富み、解糖系酵素活性が高く、遅筋は酸素還元酵素活性が高い⁴⁾⁶⁾。加齢、廃用萎縮などの萎縮では速筋の萎縮が起こりやすい⁶⁾。

筋力増強訓練を行えば、筋力としては可逆的で比較的速度やかに回復する⁴⁾⁵⁾。Müller らの検討では最大筋力の 20 % から 30 % の筋収縮を行うことで筋力は維持される¹⁰⁾¹¹⁾。筋力はエネルギー生産、筋肉収縮運動の総合された結果であり糖代謝には直接結びつけられないがある程度の回復は見込まれると考えられる⁶⁾。我々の 3 カ月の臥床患者とリハビリテーションを行っている脳血管障害の患者の筋肉量の検討からもリハビリテ

ーションを行うと明らかに筋肉量が保持されることがわかる。

文献的には発症 3 カ月のリハビリテーション患者の場合、筋肉の萎縮は軽度であるが、未だストレス状態にあるとされ、インスリン感受性は発症前と比較し著明に低下している¹²⁾。我々の 2 段階グルコースクランプ法の検討から 1 段階クランプの GIR の低下より受容体レベル (sensitivity) の低下が明らかで、2 段階クランプの GIR の低下より細胞のインスリン刺激に対するインスリン反応性 (responsivity) の低下が推定された。また、長期臥床群の拮抗ホルモンの上昇は認めなかったが、長期臥床は患者にとり強いストレス状態であることは推測される。インスリン感受性の低下の主要因は筋肉の量的、機能的低下とストレス状態によるものと考ええる。一方、耐糖能は長期臥床群、健常コントロール群ともに 1/3 は IGT pattern を示した。インスリン分泌能は長期臥床群で初期分泌が健常コントロール群に比し有意に低下していたが、総インスリン分泌量は長期臥床群では亢進しインスリン抵抗性を代償していることが推測された。

文 献

- 1) Duckworth WC, Solomon SS, Jallepalli P, Heckmeyer C, Finnern J, Powers A: Glucose intolerance due to insulin resistance in patients with spinal cord injuries. *Diabetes* 1980; 29: 906—910.
- 2) Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Laakso M, Paolisso G, Smith U: Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947—953.
- 3) DeFronzo RA: Glucose intolerance and aging. Evidence for tissue insensitivity to insulin. *Diabetes* 1979; 28: 1095—1101.
- 4) 岡 英世, 市橋則明, 三浦 元, 山瀬 薫, 浜田松彦, 吉田正樹ほか: 大腿部における筋の形状特性の検討. *理学療法学* 1994; 21: 195—201.
- 5) 上田 敏, 大川弥生: リハビリテーション医学における廃用症候群および過用, 誤用症候群の位置づけ. *PT ジャーナル* 1995; 29: 824—833.
- 6) 木村 朗: 糖代謝異常患者の局所, 全身代謝からみた廃用症候群と理学療法. *PT ジャーナル* 1995; 29: 834—839.
- 7) Heath GW, Gavin III JR, Hinderliter JM, Hagberg JM, Bloomfield SA, Holloszy JO: Effects of exercise and lack of exercise on glucose

- tolerance and insulin sensitivity. J Appl Physiol 1983 ; 55 : 512—517.
- 8) Moxley RT, Griggs RC, Forbes GB, Goldblatt D, Donohoe K : Influence of muscle waisting on oral tolerance testing. Clin Science 1983 ; 64 : 601—609.
- 9) McGuire EAH, Helderma JH, Tobin JD, Andres R, Berman M : Effects of arterial versus venous sampling. An analysis of glucose kinetics in man. J Appl Physiol 1976 ; 46 : 565—573.
- 10) 猪飼哲夫, 米本恭三 : 筋組織からみた筋力. PT ジャーナル 1989 ; 23 : 742—748.
- 11) Müller EA : Influence of training and of inactivity on muscle strength. Arch Phys Med Rehabil 1970 ; 51 : 449—462.
- 12) Myllynen P, Koivisto VA, Nikkil EA : Glucose intolerance and insulin resistance accompany immobilization. Acta Med Scand 1987 ; 222 : 75—81.

Abstract

Insulin Secretin and Resistance Accompany Immobilization of the Aged Patient

Kazuo Mimura^{1,2)}, Masafumi Haji³⁾, Fumio Umeda¹⁾ and Hajime Nawata¹⁾

Physical activity is known to increase glucose tolerance and insulin sensitivity. To examine the influence of physical inactivity on insulin sensitivity in aged people, insulin sensitivity and secretion was measured by using a two-step euglycemic glucose clamp, a glucagon tolerance test (GTT), an oral glucose tolerance test (OGTT) and urinary CPR excretion in 11 aged patients immobilized in bed for more than 12 weeks. The results were compared with those of nine healthy mobile aged controls. The muscle volume of the immobilized patients decreased by 20-25% compared with that of the controls, and insulin sensitivity decreased 50% in each step. These results mean that the immobilized

patients had decreased insulin sensitivity and responsiveness, even when there was muscle atrophy. The glucose and insulin responses in both the GTT and OGTT showed that there was a slight decrease in the initial response of insulin in the immobilized patients and was in the controls compared with adolescent controls. There was no difference in the initial response of insulin between the immobilized patients and the aged controls. The ratio of impaired glucose tolerance in the OGTT was 4/11 of the immobilized patients and 3/9 of the controls. Total insulin secretion was increased and insulin sensitivity and responsiveness was decreased in the immobilized patients. This suggests that the decreased insulin sensitivity was compensated for increased by insulin secretion in the immobilized patients.

Key words: *Immobilization, Muscle atrophy, Insulin resistance, Insulin secretion*
(Jpn J Geriatr 1997; 34: 798—802.)

¹⁾ Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

²⁾ Fukuoka Medical Association Hospital

³⁾ Kyushu Rousai Hospital