当院に教育入院をした薬物未治療の2型糖尿病患者の Homeostasis model assessment-insulin resistance と 6分間歩行試験の関連

*Association between Homeostasis assessment-insulin resistance and 6-minute
Walking Distance in Japanese Patients with Type 2 Diabetes*

平沢 良和¹⁾ 梅本 安則¹⁾

YOSHIKAZU HIRASAWA, RPT¹⁾, YASUNORI UMEMOTO, MD, PhD¹⁾

¹⁾ Department of Rehabilitation, Kansai Electric Power Hospital: 2-1-7 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka-shi, Osaka 553-0003, Japan TEL +81 6-6458-5821 E-mail: hirasawa.yoshikazu@e4.kepco.co.jp

Rigakuryoho Kagaku 31(3): 399-403, 2016. Submitted Nov. 27, 2015. Accepted Jan. 16, 2016.

ABSTRACT: [Purpose] To investigate the association between insulin resistance and the 6-minute walking distance (6MWD) in Japanese patients with type 2 diabetes. [Subjects] Untreated patients with type 2 diabetes (21 men and 7 women, age 57.1 ± 10.6 years) were recruited for this study. [Methods] Subjects performed the 6-min walking test. %6MWD was calculated as the measured 6MWD divided by the predicted 6MWD. Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) was measured as insulin resistance. [Results] Measured 6MWD was significantly lower than predicted 6MWD. Simple linear regression analysis indicated that %6MWD significantly correlated with age, HOMA-IR and pulse wave velocity. Stepwise multivariate regression analysis showed that age and HOMA-IR were independent determinants of %6MWD. [Conclusion] 6MWD, a measure of exercise tolerance, that is easily measured in clinical settings, correlates well with the insulin resistance of patients with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, insulin resistance, 6-minute walking distance

要旨:〔目的〕2型糖尿病患者に対して6分間歩行試験を実施し、インスリン抵抗性との関連を調査した。〔対象〕薬物未治療の2型糖尿病患者28名とした。〔方法〕教育入院時に6分間歩行試験を実施し、インスリン抵抗性としてHOMA-IRを算出した。〔結果〕6分間歩行距離は予測値と比較して有意に低下していた。実測値を予測値で除した%6分間歩行距離は年齢、HOMA-IR、PWVと有意な相関を示した。%6分間歩行距離を目的変数とした重回帰分析では、HOMA-IRと年齢が独立した因子として抽出された。〔結語〕2型糖尿病患者の6分間歩行距離は予測値と比較して低下しており、インスリン抵抗性と関連することが示唆された。

キーワード: 2型糖尿病, インスリン抵抗性, 6分間歩行試験

¹⁾ 関西電力病院 リハビリテーション科: 大阪市福島区福島2丁目1番7号 (〒553-0003) TEL 06-6458-5821

受付日 2015年11月27日 受理日 2016年1月16日

I. はじめに

2型糖尿病は遺伝因子に、過食や運動不足などの環境因子が加わり、インスリン分泌の低下およびインスリン抵抗性という病態を背景に発症する¹⁾。インスリン抵抗性は血中のインスリン濃度に見合ったインスリン作用が得られない状態とされ、食事や運動といった生活習慣やそれに伴う内臓脂肪の蓄積と密接に関係するとされる。また、運動耐容能の低下が2型糖尿病の発症リスクを高めることが示されており^{2,3)}、インスリン抵抗性との関連が報告されている⁴⁻⁶⁾。このような背景から、2型糖尿病の運動指導において運動習慣や身体組成の評価だけでなく、運動耐容能を評価することは重要であると考えられる。

2型糖尿病患者の運動処方、一般的に中等度の強度の有酸素運動を行うことが勧められる⁷⁾。中等度の運動とは最大酸素摂取量の40～60%を指し、心肺運動負荷試験から換気閾値を求めて運動強度の指標とされる⁸⁾。しかし、呼気ガス分析を用いた心肺運動負荷試験は特別で高額な装置を必要とするため実施可能な施設が限定される。呼気ガス分析装置がない施設では、年齢から推測される最大心拍数や自覚的運動強度を用いて運動処方を行っているのが現状である。

心肺運動負荷試験に代わる運動耐容能の評価として、6分間歩行試験、シャトルウォーキングテスト、3分間ステップテストなどがある。これらの作業成績による運動耐容能の測定は、特別な器具や装置を必要とせず、比較的容易に多人数の測定が可能などの利点がある。当科では患者がウォーキングを日常生活に取り入れて習慣化しやすいという点で、6分間歩行試験を運動耐容能の評価として用いている。そして6分間歩行試験時の心拍数を参考にウォーキング速度を決定し運動処方を行っている。

しかし、2型糖尿病患者を対象に6分間歩行試験を行う上、6分間歩行試験とインスリン抵抗性などの糖代謝関連因子との関連が明らかとなっていない。また6分間歩行試験を測定しても糖代謝関連因子から測定結果の良否が判断できる基準がないのが現状である。

そこで本研究では2型糖尿病患者の運動耐容能を6分間歩行試験にて評価し、年齢、性別、体格から算出される予測値を基準値としてインスリン抵抗性の指標であるHomeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) との関連を明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は、当院に教育入院をした食事・運動療法のみで治療中の2型糖尿病患者28名（男性21名、女性7名、平均年齢57.1 ± 10.6歳）とした。血液検査にて明らか

な肝機能異常を示す、または腹部超音波検査やコンピュータ断層撮影にて脂肪肝やアルコール性肝障害などの肝疾患を有する患者は除外した。心疾患、呼吸器疾患、運動器疾患、脳血管疾患などを有し、歩行障害を呈す患者は除外した。インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを適正に評価するため空腹時血糖値が140 mg/dl以上の患者は除外した⁹⁾。なお、本研究は関西電力病院倫理委員会の承認を得て実施した（受付番号第26-25号）。

2. 方法

6分間歩行試験は被験者が教育入院中にアメリカ胸部学会のガイドライン¹⁰⁾に準じて実施し、最大努力下での歩行距離を測定した。6分間歩行試験開始時と終了時に心拍数、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、自覚的運動強度 (Borg Scale) を測定した。またTroostersら¹¹⁾の6分間歩行距離予測式 [6分間歩行距離予測値 = 218 + 5.14 × 身長 (cm) - 5.32 × 年齢 - 1.8 × 体重 (kg) + 51.31 × 性別 (1: 男性, 0: 女性)] を用いて予測値を算出し、6分間歩行距離の実測値を予測値で除し% 6分間歩行距離を算出した。なお、この6分間歩行距離予測式はTroostersらによって西洋人健常者から開発されたが、Ozasaら¹²⁾によって日本人健常者にもその妥当性が確認されている。

被験者の教育入院時の診療録から、年齢、性別、糖尿病推定罹病期間、身長、体重、HbA_{1c}、空腹時血糖値、空腹時インスリン濃度、AST、ALT、 γ -GTP、中性脂肪、LDL コレステロール、HDL コレステロール、糖尿病合併症（糖尿病末梢神経障害、糖尿病網膜症、糖尿病腎症）、脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV)、足関節上腕血圧比 (ankle brachial index: ABI)、足趾上腕血圧比 (toe brachial index: TBI) などの医学的情報を収集した。空腹時血糖値と空腹時インスリン濃度より、インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを算出した [HOMA-IR = 空腹時インスリン値 (μ U/ml) × 空腹時血糖値 (mg/dl) ÷ 405]⁹⁾。身体組成は生体電気インピーダンス法 (InBody S20, インボディ・ジャパン社製) にて測定した。骨格筋量指標 (Appendicular skeletal muscle mass index: ASMI) は四肢骨格筋量の合計を身長の2乗で除した値 (kg/m²) を算出した。骨格筋率は骨格筋量を体重で除した値 (%) を算出した。運動習慣ありは週2回以上1回30分以上の運動を6ヵ月以上継続していることとした。また、喫煙歴ありは現在および過去に喫煙歴があることとした。

統計学的解析は正規性をシャピロ・ウィルク検定、等分散をルビーン検定にて確認した。6分間歩行距離の実測値と予測値の比較や、性別、糖尿病末梢神経障害、運動習慣、喫煙歴の有無による群間の比較を対応のないt検定、あるいはマン・ホイットニーのU検定にて行った。% 6分間歩行距離と年齢、糖尿病推定罹病期間、

BMI, 体脂肪率, ASMI, 骨格筋率, HbA1c, 空腹時血糖値, 空腹時インスリン濃度, HOMA-IR, AST, ALT, γ -GTP, 中性脂肪, LDL コレステロール, HDL コレステロール, PWV, ABI, TBI の関連をスピアマンの順位相関係数を用いて解析した. また6分間歩行距離予測値は年齢, 性別, 身長, 体重で規定されるため, HOMA-IR と年齢, 身長, 体重との関連をピアソンの積率相関係数を用い, 性別による群間比較を対応のある t 検定にて行った. そして%6分間歩行距離を目的変数, 有意差を認めた項目を説明変数として stepwise 法による重回帰分析を行った. 多重共線性 ($r>0.7$) の問題が生じないように相関行列の結果を確認した. 統計処理には IBM SPSS Statistics Version22 を使用し, 有意水準は危険率5%とした.

III. 結 果

対象者の属性を表1に示す. 6分間歩行試験の心拍数は開始時 71.6 ± 13.1 bpm, 終了時 110.8 ± 14.1 bpm, SpO₂ は開始時 97.3 ± 1.2 %, 終了時 97.5 ± 1.3 %, Borg Scale は終了時 11.8 ± 1.9 であった. 6分間歩行距

表1 患者情報

性別 (人)	男性 21	女性 7
年齢 (歳)	57.1 ± 10.6	
糖尿病推定罹病期間 (年)	$1.0 (0.0-7.0)$	
身長 (cm)	166.3 ± 9.5	
体重 (kg)	69.0 ± 10.6	
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 2.5	
体脂肪率 (%)	26.6 ± 8.2	
ASMI (kg/m ²)	10.3 ± 1.5	
骨格筋率 (%)	41.3 ± 6.8	
HbA1c (%)	7.0 ± 0.7	
空腹時血糖値 (mg/dl)	111 ± 15	
空腹時インスリン濃度 (μ U/ml)	5.4 ± 2.0	
HOMA-IR	1.51 ± 0.55	
糖尿病末梢神経障害	5 例 (17%)	
糖尿病網膜症	0 例 (0%)	
糖尿病腎症	0 例 (0%)	
AST (IU/l)	20.5 ± 4.5	
ALT (IU/l)	22.0 ± 8.9	
γ -GTP (IU/l)	28.8 ± 13.2	
中性脂肪 (mg/dl)	139 ± 83	
LDL コレステロール (mg/dl)	116 ± 30	
HDL コレステロール (mg/dl)	55 ± 14	
PWV (cm/sec)	1499 ± 290	
ABI	1.17 ± 0.07	
TBI	0.82 ± 0.09	
運動習慣あり	8 例 (28%)	
喫煙歴あり	11 例 (39%)	

n=28. 平均値 $\pm$ 標準偏差. 中央値 (最小値—最大値).

離の実測値は 595 ± 69 m, 6分間歩行距離の予測値は 683 ± 88 m, %6分間歩行距離は 87.9 ± 11.2 %であり, 実測値は予測値より有意に低かった ($p<0.01$).

%6分間歩行距離は性別, 糖尿病末梢神経障害の有無, 運動習慣の有無, 喫煙歴の有無では有意な差は認められなかった (表2). %6分間歩行距離と有意な相関が認められたのは年齢, HOMA-IR, PWV であった (表3). HOMA-IR は6分間歩行距離予測値を規定する年齢, 性別, 身長, 体重と有意な関連は認められなかった (表4, 5).

%6分間歩行距離を目的変数とし, 年齢, HOMA-IR, PWV を説明変数とした stepwise 法による重回帰分析で

表2 %6分間歩行距離の2群間比較

性別	
男性	85.7 ± 8.6
女性	94.4 ± 15.8
糖尿病末梢神経障害	
あり	89.5 ± 6.5
なし	87.5 ± 12.1
運動習慣	
あり	94.9 ± 15.9
なし	85.1 ± 7.5
喫煙歴	
あり	86.4 ± 7.6
なし	88.3 ± 13.4

平均値 $\pm$ 標準偏差.

表3 %6分間歩行距離との相関関係

	r
年齢 (歳)	0.72**
糖尿病推定罹病期間 (年)	-0.14
HbA1c (%)	-0.004
空腹時血糖値 (mg/dl)	-0.12
空腹時インスリン濃度 (μ U/ml)	-0.33
HOMA-IR	-0.39*
BMI (kg/m ²)	-0.35
体脂肪率 (%)	-0.36
ASMI (kg/m ²)	-0.25
骨格筋率 (%)	0.04
AST (IU/l)	0.21
ALT (IU/l)	-0.16
γ -GTP (IU/l)	-0.21
中性脂肪 (mg/dl)	-0.19
LDL コレステロール (mg/dl)	-0.25
HDL コレステロール (mg/dl)	0.20
PWV (cm/sec)	0.40*
ABI	0.18
TBI	0.09

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$.

表4 HOMA-IR との相関関係

	r
年齢 (歳)	-0.20
身長 (cm)	-0.08
体重 (kg)	0.30

表5 % 6分間歩行距離の2群間比較

	男性	女性
HOMA-IR	1.50 ± 0.60	1.54 ± 0.43

平均値 ± 標準偏差。

は、年齢と HOMA-IR が独立した因子として抽出された (表6)。

IV. 考 察

本研究は、2型糖尿病患者の運動耐容能を6分間歩行試験にて評価を行い、6分間歩行距離の予測値を基準値としてインスリン抵抗性指標である HOMA-IR との関連を検討した。その結果、6分間歩行距離の実測値は予測値より有意に低く、%6分間歩行距離は HOMA-IR と有意な負の相関が認められた。さらに重回帰分析の結果より%6分間歩行距離は年齢と HOMA-IR により規定されることが示された。

2型糖尿病は高齢者¹³⁾あるいは心不全患者¹⁴⁾において6分間歩行距離を低下させる独立した因子である。そして2型糖尿病患者の6分間歩行距離は健常者の85%まで有意に低下¹⁵⁾、また年齢、性別、身長、体重から算出される予測値の90%まで有意に低下する¹⁶⁾。本研究でも2型糖尿病患者の6分間歩行距離は予測値の88%と有意に低く、先行研究と同等の結果であった。

2型糖尿病患者では、健常者と比較して運動耐容能が低下することが報告され¹⁷⁻¹⁹⁾、さらに運動耐容能は糖代謝が正常から耐糖能異常、糖尿病と悪化するとともに低下する²⁰⁾。しかし、2型糖尿病患者における運動耐容能低下の原因はいまだ十分に解明されていない。Fang ら²¹⁾は血糖コントロールの不良、無症候性の左心室機能不全、心拍数の回復遅延が関連すると報告している。Joshi ら²²⁾は運動時の心拍数や心拍出量などの心機能低下に加えて、骨格筋の血流量や酸素飽和度の低下を報告している。Scheuermann-Freestone ら²³⁾も運動時の心筋および骨格筋のエネルギー代謝障害を報告している。現在、2型糖尿病の運動耐容能低下のメカニズムは高血糖などの代謝異常による心機能、血管内皮機能、筋機能の複合的な障害として考えられている²⁴⁾。

表6 % 6分間歩行距離を目的変数した重回帰分析の結果

	偏回帰係数	標準化偏回帰係数	VIF
年齢	0.006	0.563**	1.06
HOMA-IR	-0.077	-0.375*	1.06

決定係数 $R^2=0.558$, 調整済み $R^2=0.519$, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$. VIF: Variance Inflation Factor.

実際、2型糖尿病患者の6分間歩行距離に影響を及ぼす要因として、Adeniyi ら²⁵⁾は6分間歩行距離が年齢、BMI、腹囲と有意な負の相関が認められたと報告し、Latiri ら¹⁶⁾は6分間歩行距離に影響を及ぼす因子として性別、年齢、余暇活動、肥満、社会経済レベル、喫煙歴、安静時の酸素飽和度を報告している。また Novak ら²⁶⁾は有痛性の糖尿病神経障害が6分間歩行距離を低下させることを報告している。

本研究は6分間歩行距離の実測値を予測値で除した%6分間歩行距離を用いて解析した結果、%6分間歩行距離は年齢と PWV と有意な正の相関を示し、HOMA-IR と有意な負の相関を示した。6分間歩行距離の予測値は年齢、性別、身長、体重をもとに算出されるため、6分間歩行距離の実測値の判断基準として有用である^{11,12)}。%6分間歩行距離が年齢や PWV が関連した原因として、2型糖尿病患者の低年齢者ほど肥満や喫煙歴を有し運動習慣のない患者が多く、高齢者と比較して動脈硬化の指標である PWV が低値を示し、6分間歩行距離の実測値が予測値より大きく低下した可能性がある。また本研究の対象者は安静時の酸素飽和度が低下していた症例はなく、糖尿病神経障害を有していた症例も有痛性の糖尿病神経障害であった症例はなかった。

高齢2型糖尿病患者の通常歩行速度は低下し²⁷⁾、インスリン抵抗性指標である HOMA-IR と関連することが報告されている²⁸⁾。本研究では最大努力下での歩行速度ではあるが、%6分間歩行距離と HOMA-IR が関連することが示唆された。つまり、運動指導において6分間歩行試験の予測値を判断基準とすることはインスリン抵抗性を予測する上で有用である可能性がある。

2型糖尿病の運動指導において身体機能の評価法はいまだ確立されていない。今回の研究から6分間歩行距離とインスリン抵抗性の関連が新たに見出された。実際、糖尿病予防教室の効果として6分間歩行距離が有意に改善したとの報告があり²⁹⁾、運動指導によって運動習慣を獲得することで身体機能の向上が期待される。運動指導では運動処方、運動習慣や身体活動量の確認だけでなく、経時的に身体機能の評価し運動療法の効果を判定することは2型糖尿病患者のインスリン抵抗性の改善の一助になると考えられる。

引用文献

- 1) 清野 裕：2型糖尿病の病態と発症機構．日本内科学会雑誌，2004，93(9)：1749-1760.
- 2) Sawada SS, Lee IM, Naito H, et al.: Long-term trends in cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1353-1357.
- 3) Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, et al.: Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*, 2000, 132(8): 605-611.
- 4) Chen CN, Chuang LM, Wu YT: Clinical measures of physical fitness predict insulin resistance in people at risk for diabetes. *Phys Ther*, 2008, 88(11): 1355-1364.
- 5) Leite SA, Monk AM, Upham PA, et al.: Low cardiorespiratory fitness in people at risk for type 2 diabetes: early marker for insulin resistance. *Diabetol Metab Syndr*, 2009, 1(1): 8.
- 6) Jun EH, Choi BY, Lee DC, et al.: Cardiopulmonary fitness is independently associated with insulin resistance in non-diabetes mellitus patients of a university hospital in Korea. *Korean J Fam Med*, 2013, 34(2): 139-144.
- 7) 日本糖尿病学会：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2013. http://www.jds.or.jp/modules/publication/?content_id=4 (閲覧日2015年12月29日).
- 8) 日本理学療法士学会：理学療法診療ガイドライン. <http://jspt.japanpt.or.jp/guideline/> (閲覧日2015年12月29日).
- 9) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al.: Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419.
- 10) American Thoracic Society: ATS statement: Guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1): 111-117.
- 11) Troosters T, Gosselink R, Decramer M: Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*, 1999, 14(2): 270-274.
- 12) Ozasa N, Morimoto T, Furukawa Y, et al.: Six-minute walk distance in healthy Japanese adults. *General Med*, 2010, 11(1): 25-30.
- 13) Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al.: The 6-min walk test: A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*, 2003, 123(2): 387-398.
- 14) Ingle L, Reddy P, Clark AL, et al.: Diabetes lowers six-minute walk test performance in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(9): 1909-1910.
- 15) Ozdirenc M, Biberoğlu S, Ozcan A: Evaluation of physical fitness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2003, 60(3): 171-176.
- 16) Latiri I, Elbey R, Hcini K, et al.: Six-minute walk test in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients living in Northwest Africa. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012, 5: 227-245.
- 17) Regensteiner JG, Sippel J, McFarling ET, et al.: Effects of non-insulin-dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 1995, 27(5): 661-667.
- 18) Eriksson KF, Lindgarde F: Poor physical fitness, and impaired early insulin response but late hyperinsulinaemia, as predictors of NIDDM in middle-aged Swedish men. *Diabetologia*, 1996, 39(5): 573-579.
- 19) Katoh J, Hara Y, Kurusu M, et al.: Cardiorespiratory function as assessed by exercise testing in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res*, 1996, 24(2): 209-213.
- 20) Eriksson KF, Lindgarde F: Prevention of type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia*, 1991, 34(12): 891-898.
- 21) Fang ZY, Sharman J, Prins JB, et al.: Determinants of exercise capacity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28(7): 1643-1648.
- 22) Joshi D, Shiwalkar A, Cross MR, et al.: Continuous, non-invasive measurement of the haemodynamic response to submaximal exercise in patients with diabetes mellitus: Evidence of impaired cardiac reserve and peripheral vascular response. *Heart*, 2010, 96(1): 36-41.
- 23) Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, et al.: Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation*, 2003, 107(24): 3040-3046.
- 24) Reusch JE, Bridenstine M, Regensteiner JG: Type 2 diabetes mellitus and exercise impairment. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013, 14(1): 77-86.
- 25) Adeniyi AF, Uloko AE, Sani-Suleiman I: Relationship between the 6-minute walk test and correlates of type 2 diabetes. *AJPARS*, 2010, 2(1): 21-24.
- 26) Novak P, Burger H, Marincek C, et al.: Influence of foot pain on walking ability of diabetic patients. *J Rehab Med*, 2004, 36(6): 249-252.
- 27) Volpato S, Bianchi L, Lauretani F, et al.: Role of muscle mass and muscle quality in the association between diabetes and gait speed. *Diabetes Care*, 2012, 35(8): 1672-1679.
- 28) Kuo CK, Lin LY, Yu YH, et al.: Inverse association between insulin resistance and gait speed in nondiabetic older men: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002. *BMC Geriatr*, 2009, 9: 49.
- 29) 植田秀樹，島田永和：羽曳野市における3年間の糖尿病予防教室の試みとその効果．大阪医学，2009，42(2)：16-20.