

トレーニング効果の生化学的評価
—— multiple euglycemic clamp 法を用いて ——

Biochemical estimation of physical training effects using
the multiple euglycemic clamp technique

佐藤 祐造* 押田 芳治* 大沢 功*
佐藤 寿一** 山之内 国男*** 樋口 満****
小林 修平***** 篠田 廣*****

Yuzo SATO *, Yoshiharu OSHIDA *, Isao OHSAWA *
Juichi SATO **, Kunio YAMANOUCHI ***, Mitsuru HIGUCHI ****
Shuhei KOBAYASHI ***** , Hiroshi SHINODA *****

Previous studies have shown that physical training improves carbohydrate metabolism. The purpose of this study was to evaluate the effects of physical training on the insulin action using the euglycemic clamp technique. The rate of insulin-mediated glucose uptake (glucose metabolism, GM) in 16 simple obese subjects ($3.7 \pm 0.5\text{mg/kg/min}$) and 18 obese diabetics ($3.3 \pm 0.3\text{mg/kg/min}$) were significantly ($P < 0.001$) lower than those in 32 healthy controls ($7.3 \pm 0.2\text{mg/kg/min}$), whose values were, on the other hand, significantly ($P < 0.001$) lower than those in 22 athletes ($10.5 \pm 0.5\text{mg/kg/min}$). GM in the 9 aged subjects ($6.7 \pm 0.8\text{mg/kg/min}$) was lower than that in young controls. In the glucose metabolic clearance rate (MCR), which was measured because of different fasting plasma glucose concentrations, the same significant changes were found in above these subjects. A positive correlation was observed between GM and VO_2max , while a strong inverse correlation existed between GM and BMI ($r = 0.841, P < 0.001$). MCR during regular-dose clamp in 10 young athletes ($12.8 \pm 1.0\text{ml/kg/min}$) was significantly higher ($P < 0.05$) than those in 10 young untrained controls ($9.0 \pm 0.7\text{ml/kg/min}$), 13 aged untrained subjects ($6.7 \pm 0.9\text{ml/kg/min}$) and 10 aged trained athletes. MCR in aged athletes was significantly higher than that in aged untrained subjects. MCR during high-dose clamp in 10 aged untrained subjects ($11.2 \pm 1.2\text{ml/kg/min}$) was significantly lower ($P < 0.05$) than those in 5 young untrained controls ($17.8 \pm 1.7\text{ml/kg/min}$), 5 young trained athletes ($16.2 \pm 0.8\text{ml/kg/min}$) and 5 aged trained athletes ($18.5 \pm 1.2\text{ml/kg/min}$). However no significant correlation could be observed between the latter 3 groups.

These results might suggest that (1) the euglycemic clamp procedure provides a reliable estimate for training effects, and (2) physical training increases insulin sensitivity in young trained athletes and insulin responsiveness in aged athletes.

* 名古屋大学総合保健体育科学センター
** 名古屋大学医学部第三内科
*** 愛知医科大学第一内科
**** 国立健康・栄養研究所
***** 篠田内科
* Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University
** The Third Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine
*** The First Department of Internal Medicine, Aichi Medical University
**** National Institute of Health and Nutrition
***** Shinoda Clinic

はじめに

近年におけるモータリゼーション、オートメ機器、家庭電化製品および電話等の普及は糖尿病、肥満を代表例とするいわゆる運動不足病(hypokinetic disease)を増加させており¹⁾、Ekoeら²⁾も述べているように糖尿病は典型的な life-style disease (生活形態に由来する疾患)といえる。

身体トレーニングはこのような疾病の病態改善、予防に有用なことは明白な事実であるが³⁾⁻⁵⁾、トレーニング度の相違により運動負荷時の内分泌代謝反応は異なるとされている。したがって、糖尿病患者や肥満者の病態に応じた運動処方作成には、トレーニング度の正確な評価を行わなければならない⁶⁾。

トレーニング効果の測定には、これまで $VO_2\max$ など運動生理学的指標が用いられ、膨大な研究資料の積み重ねがあり⁷⁾、近年の医用工学の進歩は、これらの測定を比較的容易にしている。しかしながら、代謝性疾患である糖尿病、肥満の病態把握には、トレーニング効果を生理学的に評価するだけでなく、生化学的、代謝学的評価が必須となる^{1),2)}。

すでに我々は^{1),2),6),8)-10)} physiological hyperinsulinemic euglycemic clamp 法を用いて、トレーニング効果を血液生化学的に定量的評価を加えてきた。今回は maximal insulin action を発揮させる高濃度のインスリンも持続注入する multiple euglycemic clamp 法¹¹⁾を用いて、インスリン作用部位の検討を行ったので報告する。

対象および方法

対象は健常若年鍛錬者22名(平均年齢 19.3 ± 0.2 歳)、高齢鍛錬者10例(68.3 ± 1.2 歳)、高齢非鍛錬者13例(69.1 ± 0.9 歳)、肥満糖尿病患者18例(39.6 ± 2.6 歳)、単純性肥満者16例(23.4 ± 2.0 歳)および対照群としての若年健常非肥満非鍛錬者32名(19.6 ± 0.2 歳)の合計111例である。

早朝空腹時 euglycemic clamp を実施し、注入グルコース量から体重あたりのグルコース代謝量

(注入量)(GM)を算出し、外因性インスリンに対する insulin sensitivity/responsiveness の指標とした^{6),12)}。また、クランプ中維持された血糖レベルの相違から生ずる glucose uptake の差を補正するため GM を平均血糖値(SSPI)で除すことによりグルコース代謝率(glucose metabolic clearance rate, MCR)も算出した。インスリン注入量($mU/m^2/min$)は40(regular-dose)と400(high-dose)の2段階とした。さらに、一部の症例には最大酸素摂取量($VO_2\max$)も測定した。

成 績

1. グルコース代謝量と最大酸素摂取量、肥満度との相関

上記対象者から高齢者を除外した任意の36名に $VO_2\max$ を測定したところ、GM とは $y = 2.85x + 29.4$, $r = 0.793$, $p < 0.001$ と正の相関関係を認めた(Fig. 1)。

高齢鍛錬者を除いた64名について検討を加えたが、肥満度(Body Mass Index, BMI)とGMとの間にも、 $y = -2.035x + 36.729$, $r = -0.841$, $p < 0.001$ と負の相関関係が明かであった(Fig. 2)。

MCR と $VO_2\max$, BMI とも同様、それぞれ正、負の相関関係が成立した。

2. 若年鍛錬者、肥満糖尿病患者、単純性肥満者、高齢者、若年健常対照者のグルコース代謝量の比較

若年鍛錬者(22例)のグルコース代謝量($mg/kg/min$)は 10.5 ± 0.5 と若年健常対照者群(32名)の 7.3 ± 0.2 より有意に($p < 0.001$)増大していた。一方、肥満糖尿病患者(18例)、単純性肥満者(16例)ではそれぞれ、 3.3 ± 0.3 ($p < 0.001$), 3.7 ± 0.5 ($p < 0.001$)と対照群に比して有意に低下していた。高齢非鍛錬者(9例)(73.0 ± 3.4 歳)のグルコース代謝量は 6.7 ± 0.8 と若年者に比して低下傾向を示し、MCRでは有意に($p < 0.05$)低下していた(Fig.3)。

3. 多段階濃度インスリンクランプ法によるインスリン作用の検討

1) 血漿インスリン濃度

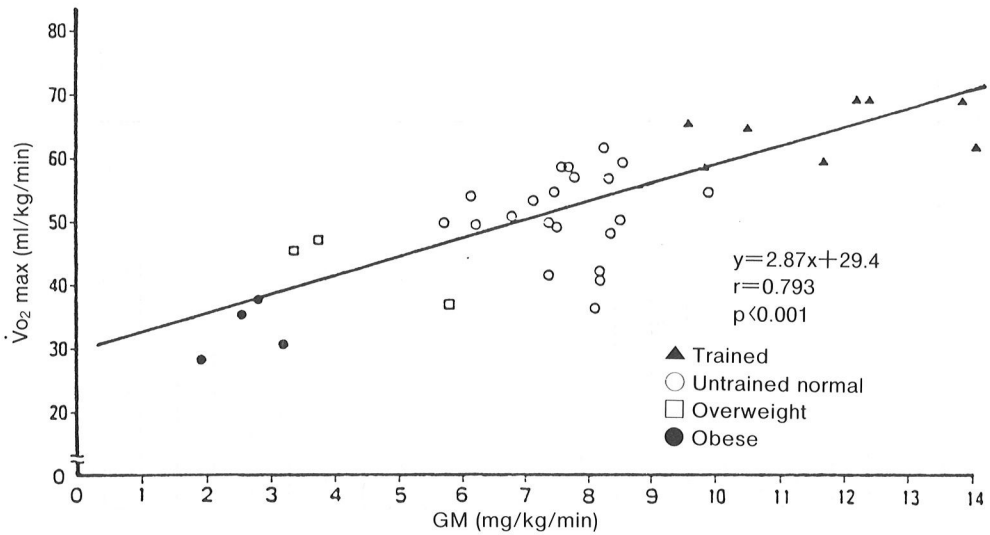


Fig. 1 Correlation between maximal oxygen uptake (VO₂max) and glucose metabolism

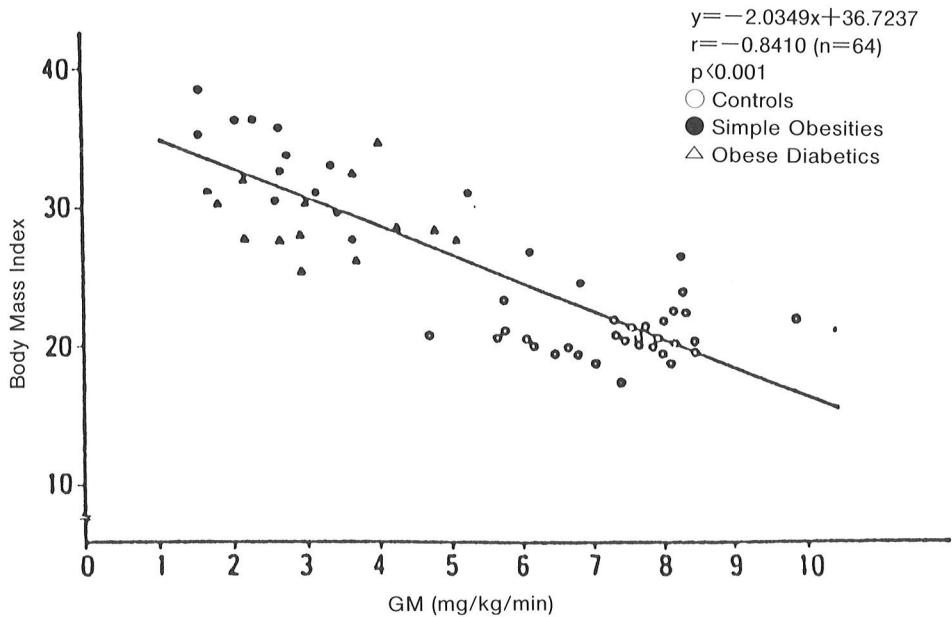


Fig. 2 Correlation between body mass index (BMI) and glucose metabolism

血漿インスリン濃度 (μ U/ml) は regular-dose clamp で 65.0-85.0, high-dose clamp で 1,200-1,500 に至った。

2) グルコース代謝率 (MCR)

regular-dose clamp で若年鍛錬者 (10例) の MCR (12.8 ± 1.0) は, 若年非鍛錬者 (10例) (9.

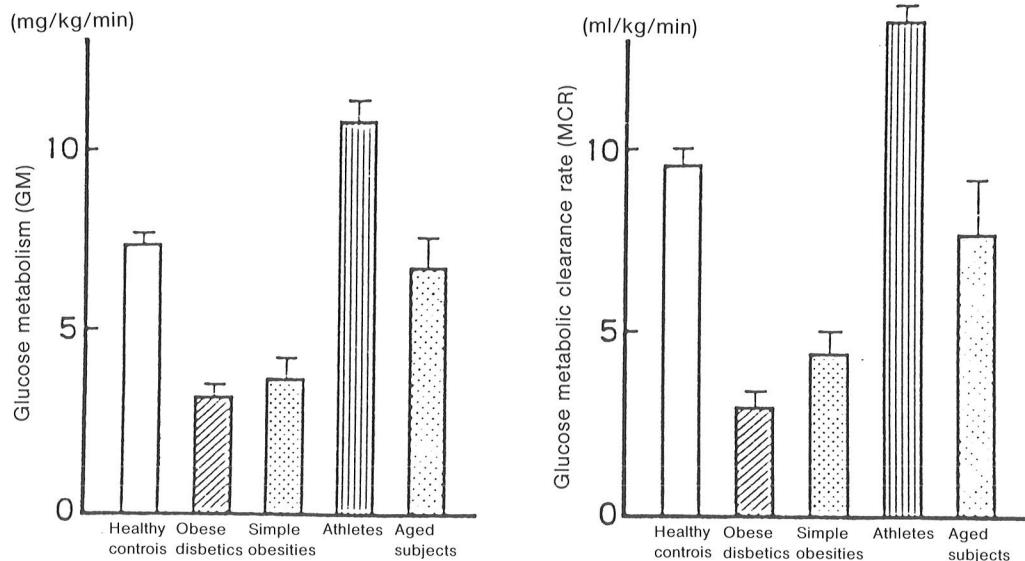


Fig. 3 Comparison of glucose metabolism and glucose metabolic clearance rate (MCR) between obese diabetics, simple obesities, athletes, aged subjects and healthy controls.

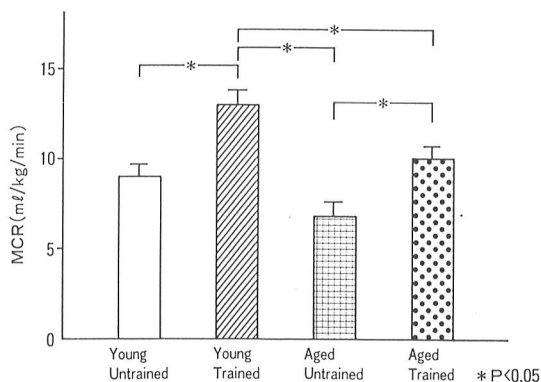


Fig. 4 Glucose metabolic clearance rate (MCR) during regular-dose euglycemic clamp.

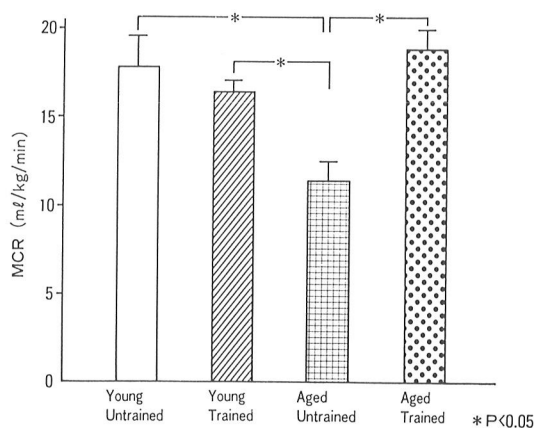


Fig. 5 Glucose metabolic clearance rate (MCR) during high-dose euglycemic clamp.

0±0.7), 高齢非鍛錬者 (13例) (6.7±0.9), 高齢鍛錬者 (10例) (10.0±0.8) に比して有意に (p<0.05) 高値であった。また, 高齢鍛錬者では非鍛錬者より有意に (p<0.05) 大であった。(Fig. 4)

high-dose clamp においては, 高齢非鍛錬者 (10例) の MCR (11.2±1.2) は, 若年非鍛錬者 (5例) (17.8±1.7), 若年鍛錬者 (5例) (16.2

±0.8), 高齢鍛錬者 (5例) (18.5±1.2) に比して有意に (p<0.05) 低値であった。しかし, 後者の3群間に有意差はなかった (Fig. 5)。

考 察

physiological hyperinsulinemic euglycemic clamp

法^{6),12)}による検討では、若年者、高齢者を問わず鍛錬者では、GM, MCRとも非鍛錬者に比して大であり、トレーニングにより末梢組織におけるインスリン感受性が增大していることが裏付けられた。

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¹³⁾のほか、骨格筋インスリンレセプターへの結合性、親和性の増大や受容体数の増加というレセプター性因子が関与している¹⁴⁾。また、筋の解糖系(PFK), TCA回路系(SDH)の酵素活性¹⁵⁾、や糖輸送担体(glucose transporter)の変動などレセプター以後のステップという筋性因子が主体となっている¹⁶⁾。しかし、トレーニングによる脂肪組織量の減少、脂肪細胞サイズの縮小という脂肪組織性因子も決して無視できない^{9),13)}。さらに、一定濃度のインスリンによる肝からの糖放出抑制が鍛錬者で有意に大であるなど、肝におけるインスリン感受性も変化しているという成績も報告されている^{17),18)}。

近年多段階のインスリン注入による multiple euglycemic clamp 法を用いることによりインスリン作用部位を推定しようとの報告がみられる¹¹⁾。すなわち、従来の physiological hyperinsulinemia をもたらす DeFronzo の原法¹²⁾(インスリン注入速度: 40mU/m²/min) では、インスリン感受性 (insulin sensitivity: レセプターの変化を反映) を評価しようという。一方、maximal insulin action を発揮しよう高濃度の (400mU/m²/min) インスリン注入では、インスリン反応性 (insulin responsiveness: レセプター後の変化) を反映するとされている^{11),19)}。

King ら¹¹⁾も multiple euglycemic clamp 法を用いて、鍛錬者ではインスリンの感受性に変化がみられるが、反応性には変化がみられなかった。一方、鍛錬者で認められる変化は反応性とする成績もあり²⁰⁾、さらに肥満 Zucker ラットでは fiber-type specific すなわち腓腹筋の II A 線維 (fast-twitch red muscle fiber) にトレーニング効果が認められ、トレーニングでは glucose transport 過程のインスリン感受性が亢進するという成績も報

告されている¹⁶⁾。

multiple clamp 法を用いた今回の我々の検討成績によれば、high-dose clamp においては regular dose clamp で認められた若年者における鍛錬者のインスリン感受性の亢進が消失した。しかし、高齢者では high-dose clamp においてもインスリン反応性が鍛錬者で亢進していた。

以上の事実は、トレーニング効果の主たる発現部位が若年者と高齢者では異なっており、若年者では主としてインスリンレセプター、高齢者ではポストレセプターに存在することを示唆しているものと思われる。

結 語

multiple euglycemic clamp 法を用いてトレーニング効果の生化学的分析を行った。

1. インスリンクランプ法による測定値は、VO₂ max など生理学的方法によるものと正の相関関係を示した。
2. 肥満糖尿病患者、単純性肥満者および高齢者ではインスリン感受性が低下、鍛錬者では亢進していた。
3. 高齢非鍛錬者は高齢鍛錬者に比してインスリン反応性も低下していた。

以上の事実は、インスリンクランプ法によりトレーニング効果の評価が可能であり、高齢者と若年者でトレーニング効果の発現部位が異なる可能性のあることを示唆している。(要旨の一部は XXIV FIMS World Congress of Sports Medicine (Amsterdam, Netherland)) および第33回日本糖尿病学会総会 (東京) において発表した。なお、本研究の一部は文部省科学研究費、厚生省科学研究費 (シルバーサイエンス、循環器運動療法、長寿科学) および東海学術奨励金によってなされた。)

文 献

- 1) 佐藤祐造: 糖尿病の運動療法, 糖尿病学の進歩, 第24集. 診断と治療社, 東京 pp. 15-23, 1990.
- 2) Ekoe J: Overview of diabetes mellitus and exercise.

- Med. Sci. Sports Exer., 21 : 353—355, 1989.
- 3) 佐藤祐造：糖尿病カレントレビュー。 pp. 37—70, 医歯薬出版, 東京, 1989.
 - 4) 伊藤千賀子：肥満NIDDMの新しい視点—疫学—。 Diabetes Frontier, 1 : 26—31, 1990.
 - 5) Ruderman N et al : Exercise in therapy and prevention of type II diabetes. Diabetes Care, 13 (Supple 4) : 1163—1168, 1990.
 - 6) Sato Y et al : Biochemical determination of training effects using insulin clamp technique. Horm. Metab. Res., 61 : 483—486, 1984.
 - 7) 宮村実晴, 矢部京之助編, 体力トレーニング—運動生理学的基礎と応用—, 真興交易出版, 東京, 1986.
 - 8) Sato Y et al : Improved insulin sensitivity in carbohydrate and lipid metabolism after physical training. Int. J. Sports Med., 7 : 308—310, 1986.
 - 9) Ishiguro T et al : The relationship between insulin sensitivity and weight reduction in simple obese and obese diabetic patients. Nagoya J. Med. Sci., 49 : 61—69, 1987.
 - 10) Oshida Y et al : Long—term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or VO_2 max. J. Appl. Physiol. 66 : 2206—2210, 1989.
 - 11) King D S et al : Insulin action and secretion in endurance—trained and untrained humans. J Appl. Physiol., 63 : 2247—2252, 1987.
 - 12) DeFronzo R A et al : Glucose clamp technique : A method for quantifying insulin secretion and resistance. Am. J. Physiol., 237 : E214—223, 1979.
 - 13) Yki—Järvinen H et al : Effect of body composition on insulin sensitivity. Diabetes, 32 : 965—969, 1983.
 - 14) Santos R F et al : Effects of exercise training on the relationship between insulin binding and insulin—stimulated tyrosine kinase activity in rat skeletal muscle. Metabolism, 38 : 376—386, 1989.
 - 15) Wallberg—Henriksson H et al : Increased peripheral insulin sensitivity and mitochondrial enzymes but unchanged blood glucose control in type I diabetes after physical training. Diabetes, 31 : 1044—1050, 1982.
 - 16) Ivy J L et al : Skeletal muscle glucose transport in obese Zucker rats after exercise training. J. Appl. Physiol., 66 : 2635—2641, 1989.
 - 17) Rodnick K J et al : Improved insulin action in muscle, liver and adipose tissue in physically trained human subjects. Am. J. Physiol., 253 : E489—495, 1987.
 - 18) Mikines K J et al : Effects of training on the dose—response relationship for insulin action in man. J. Appl. Physiol., 66 : 695—703, 1989.
 - 19) 佐藤祐造：糖代謝と運動, 代謝 27 : 17—25, 1990.
 - 20) Mikines K J et al : Effects of acute exercise and detraining on insulin action in trained men. J. Appl. Physiol., 66 : 704—711, 1989.

(1990年11月30日受付)