

*Original article***Amelioration of postprandial hyperglycemia by exercise with ultra-soft rubber bands: A non-crossover test.**

Zheng Tian¹⁾, Masayuki Yagi¹⁾, Mari Ogura^{1,2)}, Takeshi Terasaka^{3,4)}, Shoji Kuwabara^{4,6)}, Toshiyo Jinden⁴⁾, Yoshikazu Yonei^{1,5)}

1) Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan

2) Kyoto Bunkyo Junior College, Kyoto, Japan

3) Kyowa Rubber Co. Ltd., Osaka, Japan

4) EWP Co. Ltd., Shimane, Japan

5) Nippon Kokan Hospital, Kawasaki, Kanagawa, Japan

6) Muikaichi Hospital, Shimane, Japan

Glycative Stress Research 2020; 7 (3): 258-267

(c) Society for Glycative Stress Research

(原著論文：日本語翻訳版)

超軟質ゴムバンドを用いたエクササイズによる米飯負荷後の食後血糖推移に与える影響の検証：オープンレベル試験

田 政¹⁾、八木雅之¹⁾、小椋真理^{1,2)}、寺阪 剛^{3,4)}、桑原匠司^{4,6)}、神田敏代⁴⁾、米井嘉一^{1,5)}

1) 同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター・糖化ストレス研究センター、京都

2) 京都文教短期大学食物栄養学科、京都

3) 共和ゴム株式会社、大阪

4) EWP 株式会社、島根

5) 日本鋼管病院

6) 六日市病院、島根

抄録

【目的】 食後高血糖は血糖スパイクと呼ばれ、連鎖反応により多種アルデヒドが産生し（アルデヒドスパーク）、血管内皮細胞障害を惹起し、脳心血管疾患の大きなリスクになっている。今回我々は軟式ゴムバンドを用いた短時間の筋肉負荷運動を食直後に施行することが食後高血糖及びインスリン分泌に及ぼす効果について検証した。

【方法】 運動習慣の無い男女66名を募集、事前試験により空腹時血糖が高い順に14名を選出、解析対象12名（男性：7名、女性：5名。55.3 ± 5.2 歳）を解析対象とした。米飯「サトウのごはん、新潟産コシヒカリ 200 g」摂取直後に超軟質ゴムバンド（共和ゴム）を用いた3種の筋肉負荷運動を施行、日本 Glycemic Index (GI) 研究会

連絡先：教授 米井嘉一
同志社大学大学院生命医科学研究科アンチエイジングリサーチセンター／
糖化ストレス研究センター
〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3
TEL & FAX: 0774-65-6394 e-mail: yyonei@mail.doshisha.ac.jp
共著者：田政 tomtomtom1990@hotmail.com; 八木雅之 myagi@mail.doshisha.ac.jp;
小椋真理 m-ogura@po.kbu.ac.jp; 寺阪剛 t-terasaka@kyouwa-r.com;
桑原匠司 shoji.kuwabara@ewp.ai; 神田敏代 jinden@e-wellness-p.co.jp

Glycative Stress Research 2020; 7(3): 258-267
本論文を引用する際はこちらを引用してください。
(c) Society for Glycative Stress Research

による統一プロトコールに従って試験を実施し、血糖及びインスリン値を測定した。試験は非交差型とし、1 週間毎に、対照（運動なし）、GB10（ゴムバンド大、10 分、35 kcal）、GS10（ゴムバンド小、10 分、35 kcal）、GS6（ゴムバンド小、16 分、21 kcal）の各群の試験を施行した。

【結果】対照群に比較して、血糖値は GS10 が負荷 30 分後、GS6 が 30 分後、90 分後に有意に低い値を示した（ $p < 0.05$ ）。血糖値 AUC、iAUC、Cmax、Tmax のいずれも有意な差または傾向は認められなかった。インスリン値は対照群に比べて GB10、GS10、GS6 のいずれも負荷 60 分後で有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）。HOMA-IR には群間差は認められなかった。空腹時血糖、Cmax の小さい順序とインスリン AUC の大きい順序は GS6 群（第 4 回）、GS10 群（第 3 回）、GB10 群（第 2 回）、対照（第 1 回）であり、運動の蓄積効果が認められた。有害事象は認められなかった。

【結論】運動不足気味の中高齢者が、食後に 6 分から 10 分程度の超軟質ゴムバンドを用いた筋肉負荷運動を行うことで、食後血糖上昇の緩和、血糖反応性インスリン分泌の増加が認められた。また運動の蓄積効果が認められたことから、運動の継続により糖化ストレスを改善できる可能性が示唆された。

KEY WORDS: 食後高血糖、インスリン分泌、耐糖能、筋肉負荷運動、血糖スパイク、超軟質ゴムバンド

はじめに

日本人の死因の上位を占める脳心血管疾患の主要な原因は、耐糖能障害・脂質代謝異常といった糖化ストレスが強い状態と血管内皮細胞に機械的障害を惹起する高血圧が挙げられる。内臓肥満が契機となるメタボリックシンドロームではこれらの因子が集積しており、さらには 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus: T2DM）の大きな危険因子となっている。40～70 歳の日本人で 1,940 万人がメタボリックシンドロームあるいはその予備群である^{1,2)}。糖尿病患者数については、厚生労働省「2017 年患者調査の概況」の中で、2014 年の前回調査から 12 万 3,000 人増えて、過去最多の 328 万 9,000 人に達したと報告している³⁾。メタボリックシンドロームや糖尿病患者の急激な増加は大きな社会問題となっている。

この問題への対策として、できるだけ早期の段階から生活習慣を改善すること、すなわち軽度の耐糖能異常の段階からその先への進行を阻止することが重要である。食後高血糖は血糖スパイク^{4,5)}と呼ばれ、連鎖反応により多種アルデヒドが産生され（アルデヒドスパーク⁶⁾、様々な悪循環を経て⁷⁾、血管内皮細胞障害を惹起し、脳心血管疾患の大きなリスクになっている。今回我々はその方策の一つとして軟式ゴムバンドを用いた短時間の筋肉負荷運動に注目し、食後高血糖に対する緩和効果について検証した。

方法

対象

対象は、運動習慣のない 45 歳以上 65 歳未満の健康な男女とし、66 名を募集した。募集者に対し事前検査（SCR）

として身体計測、血液学的検査、血液一般生化学検査、尿検査、心電図検査、医師による問診を施行した。選択基準に該当し、除外基準に抵触しておらず、試験責任医師の判断により試験参加が妥当と判断された者の中より空腹時血糖値が高値順に 14 名を選抜した。

選択基準を以下に示す。

- 1) 試験参加の同意取得時点での年齢が 45 歳以上 65 歳未満の男女
- 2) 健康な者で慢性身体疾患がない者
- 3) 本試験の目的、内容について十分な説明を受け、同意能力があり、よく理解した上で自発的に参加を志願し、書面で本試験参加に同意できる者
- 4) 指定された検査日に来所でき、検査を受ける事のできる者
- 5) 試験責任医師が本試験への参加を適当と認めた者

除外基準を以下に示す。

- 1) 現在、何らかの疾患を患い薬物治療を受けている者
- 2) 脂質異常症、高血圧、糖尿病、精神疾患、睡眠障害や重篤な疾患の既往歴・現病歴のある者
- 3) 過去 1 ヶ月において、疾患治療を目的とした、薬物の服薬習慣のある者（頭痛、月経痛、感冒などの頓服歴は除く）
- 4) 肝、腎、心、肺、血液等の重篤な障害の既往歴・現病歴のある者
- 5) 消化器官に併存疾患および重篤な既往歴のある者
- 6) 心電図検査において異常が認められた者
- 7) BMI (body mass index) が 18.5 kg/m^2 未満または 30 kg/m^2 以上の者

- 8) 過去1ヶ月間において200 mL、又は3ヶ月以内に400 mLを超える献血等をした者
- 9) 高度の貧血がある者
- 10) 経時採血が困難な者
- 11) 日常的な運動習慣のある者
- 12) 10分間のエクササイズ運動が困難な者
- 13) 日常的な飲酒量が純アルコール換算で平均60 g/日を超える者
- 14) 試験期間中、生活習慣を変更する可能性のある者（長期の旅行など）
- 15) 現在、ならびに過去3ヶ月以内に、糖代謝関連を標榜する機能性表示食品・健康食品類の継続的な摂取習慣のある者、また試験期間中に摂取予定のある者
- 16) 妊娠中、授乳中あるいは妊娠の可能性のある者
- 17) 現在、他ヒト臨床試験に参加している者、他ヒト臨床試験参加後、3ヶ月間が経過していない者
- 18) その他、試験責任医師が本試験の対象として不適当と判断した者

試験対象者数の推移を **Fig. 1** に示す。解析対象被験者12名（男性：7名、女性：5名）の年齢は、 55.3 ± 5.2 歳（男性： 55.0 ± 5.9 歳、女性： 55.6 ± 4.7 歳）であった。

試験デザイン

本試験は非交差型繰り返し試験として、

- ・GB10群：超軟質ゴムバンド大を用いたエクササイズフルセット（10分間）
- ・GS10群：超軟質ゴムバンド小を用いたエクササイズフルセット（10分間）
- ・GS6群：超軟質ゴムバンド小を用いたエクササイズハーフセット（6分間）

の3種の運動の食後負荷を行い血糖推移を対照群（Control）と比較した。試験スケジュールを **Fig. 2** に示す。各来所日の間はそれぞれ1週間のウォッシュアウト期間を設けた。

使用した超軟質ゴムバンドは、共和ゴム株式会社（大阪府枚方市）製で、シリコン素材を超軟質に特殊加工しており、大きな負荷をかけずとも容易に筋肉を動かすことを企図して製作されたものである。大は厚み2 mm、周長約1,600 mm、小は厚み2 mm、周長約500 mmであった。

エクササイズは超軟質ゴムバンドを腕や足に通して、立位および座位でトレーナーが被験者に指導しながら実施した。

評価項目

米飯負荷前、負荷30分後、負荷60分後、負荷90分後、負荷120分後（5回）の血糖値・インスリンを測定し、実測値を用いた推移、負荷食摂取前（0分）を基準とした増

減量、台形法を用いて算出した曲線下面積（area under curve: AUC）、マイナス面積はマイナスとして積算して算出した増加分曲線下面積（incremental AUC: iAUC）、米飯負荷後の最高血中濃度を求めたCmax、米飯負荷後の最高血中濃度到達時間を求めたTmaxを主要評価項目とした。また、空腹時インスリン値（ $\mu\text{U/mL}$ ） $\times$ 空腹時血糖値（ mg/dL ）/405の算出値を用いたHOMA-IR（homeostasis model assessment of insulin resistance）の推移・増減量ならびにAUC, iAUC, Cmax, Tmaxを副次評価項目とした。試験期間は2020年2月～3月とした。

事前検査

身体計測（身長/体重/体脂肪率/BMI）、血圧/脈拍測定、心電図検査、医師による問診、尿一般検査、血液試料を用いて末梢血液検査、生化学検査を行った。今回の実施項目は白血球数（WBC）、赤血球数（RBC）、血色素量（Hb）、ヘマトクリット値（Ht）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、血小板数（PLT）、総蛋白（TP）、アルブミン定量、尿素窒素（BUN）、クレアチニン（CRE）、尿酸（UA）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ（ γ -GTP）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、クレアチニンキナーゼ（CPK）、総コレステロール（TC）、トリグリセライド（TG）、LDLコレステロール定量（LDL-C）、HDLコレステロール（HDL-C）、non-HDLコレステロール*算出値、総ビリルビン（T-BIL）、血糖（GLU）、HbA1c [NGSP]、インスリン（IRI）である。血液試料を用いた検査は株式会社保健科学研究所（神奈川県横浜市）にて測定した。

米飯負荷

負荷食の調整方法、摂取方法

日本Glycemic Index (GI) 研究会による統一プロトコルに従って試験を実施した⁸⁾。市販の包装米飯「サトウのごはん、新潟産コシヒカリ200 g」（佐藤食品工業、新潟県新潟市）を用いた。包装米飯を負荷検査15分前にレンジにて調理し保温庫で保管した。包装米飯に味付け塩分3 g（ごましお；丸美屋食品工業、東京）を添加し水150 mLを被験者に提供した。負荷した食事の組成を **Table 1, 2** に示した。一口30回程度噛み米飯を摂取させた。摂取時間は10分間とした。

エクササイズの実施方法

■ GB10群

1. 腹筋：3秒で丸めて、3秒で戻した（2分間）。
2. トーソツイスト：3秒で捻じって、3秒で戻した。左右行った（2分間）。

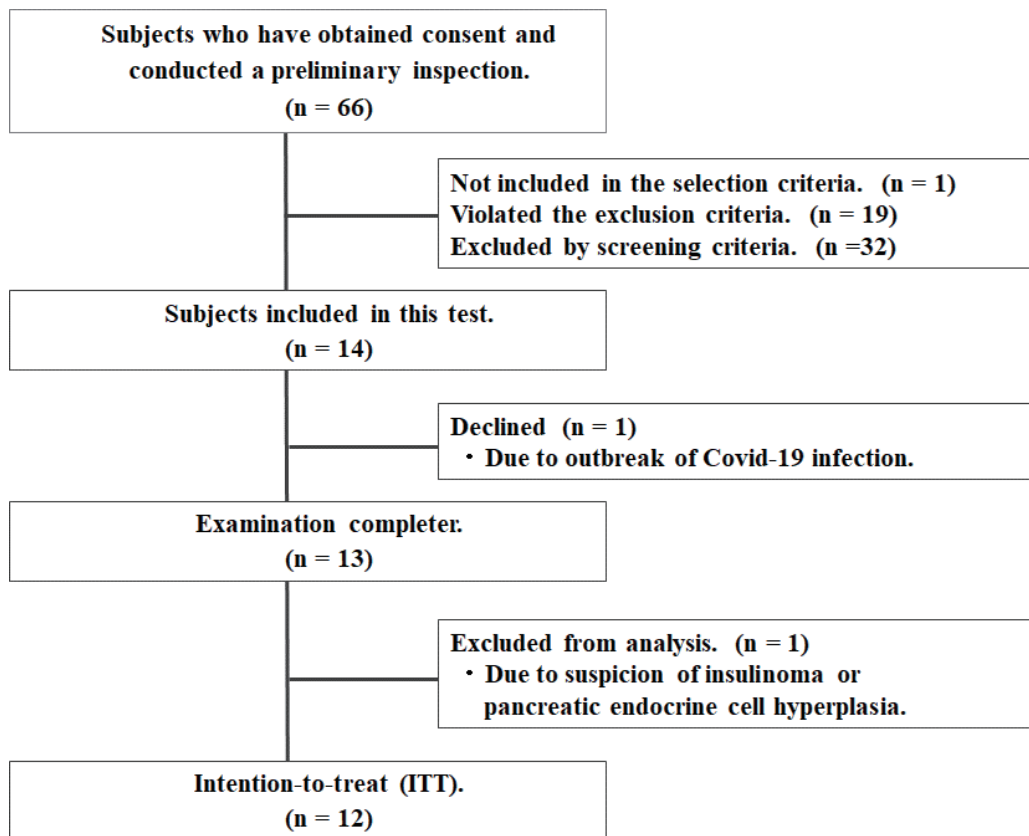


Fig. 1. Changes in the number of test subjects.

Test schedule

SCR n = 66	Selection → n = 14	0		1		2		3 (week)
		Control	W O	GB10	W O	GS10	W O	GS6
		Rice intake		Rice intake Exercise		Rice intake Exercise		Rice intake Exercise

Daily time course

	-10	0	10	20	30	60	90	120 (min)
Blood exam (0 min)		Rice intake	Exercise		Blood exam	Blood exam	Blood exam	Blood exam

SCR, screening; WO, washu out; Exam, examination.

Fig. 2. Test schedule.

3. ローイング：3 秒引いて、3 秒で戻した（2 分間）。
4. パンチング：3 秒で押して、3 秒で戻した（2 分間）。
5. レッグプレス：3 秒でプレスし、3 秒で戻した。
左右行った（2 分間）。

■ GS10 群

1. ショルダーフレクション：3 秒で上げて、3 秒で下ろした（2 分間）。
2. サイドベント：3 秒で身体を横に倒し、3 秒で戻した（2 分間）。
左右行った（2 分間）。
3. アブダクション：3 秒で開き、3 秒で戻した。左右行った（2 分間）。
4. ニーエクステンション：上げて 3 秒間キープし下ろした。
左右行った（2 分間）。
5. マーチング：上げて 3 秒間キープし下ろした。左右行った（2 分間）。

■ GS6 群

1. サイドベント：3 秒で身体を横に倒し、3 秒で戻した（2 分間）。
2. ヒップアブダクション：3 秒で開き、3 秒で戻した。左右行った（2 分間）。
3. マーチング：上げて 3 秒間キープし下ろした。左右行った（2 分間）。

Table 1. Loaded rice.

Ingredient	Steamed rice (200 g)
Calorie	294 kcal
Protein	4.2 g
Fat	0 g
Carbohydrate	67.8 g
Sodium	0 g

Table 2. Seasoning ingredient.

Ingredients	Salted sesame (3 g)
Calorie	15 kcal
Protein	0.42 g
Fat	1.2 g
Carbohydrate	0.5 g
Salt equivalent	0.71 g

統計解析

統計解析には、統計解析ソフト SAS (SAS 9.4; SAS Institute Japan、東京都港区) または SPSS (Statistics25;

日本 IBM、東京都中央区) を用いた。算出したデータのグラフは主に平均値 ± 標準偏差で、表記の場合は主に平均値 ± 標準偏差で示した。測定値については対応のある t 検定 / Dunnett 多重比較検定によって解析した^{9,10)}。安全性評価項目については、経時比較および群間比較を対応のある t 検定にて実施した。有意水準は 5% 未満とした。

倫理審査

本試験は、ヘルシンキ宣言 (2013 年 WMA フォルタレザ総会で修正) および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省、厚生労働省告示) を遵守した。本試験は「一般社団法人糖化ストレス研究会」(東京都新宿区) にてヒト試験倫理委員会を開催し、試験の倫理性および妥当性について審議を行い、承認された (GSE 2020-001)。本試験については臨床試験事前登録を行った (UMIN #000039165)。

結果

血糖値の推移

血糖値は、GS10 群が対照群に比べて負荷 30 分後で有意に低値を示した ($p < 0.05$, Fig. 3)。また、GS6 群が対照群に比べて、負荷 30 分後 ($p < 0.01$) と 90 分後 ($p < 0.05$) に有意に低値を示した。血糖値 AUC、iAUC、Cmax、Tmax のいずれも有意差または有意傾向は認められなかった (Table 3)。

インスリンの推移

インスリン値は、対照群に比べて GB10 群 ($p < 0.05$)、GS10 群 ($p < 0.01$)、GS6 群 ($p < 0.005$) のいずれも負荷 60 分後で有意に高値を示した (Fig. 4)。GS10 群および GS6 群が対照群に対して、インスリン AUC、iAUC、Cmax で有意に高値を示した ($p < 0.05$, Table 4)。HOMA-IR には群間有意差は認められなかった。

安全性

副作用および有害事象の発現例数の統計解析には、Fisher 正確確率検定を使用した。試験品が起因と考えられる副作用は全ての被験者において確認されなかった。

考察

被験者の耐糖能

日本人の耐糖能異常の特徴として、インスリン分泌低下型が多いこと、肥満型が少ないことが挙げられる^{9,10)}。インスリン分泌量は加齢に伴って低下する¹¹⁾。日本人は他民族に比して、負荷後早期のインスリン分泌能が著しく低い

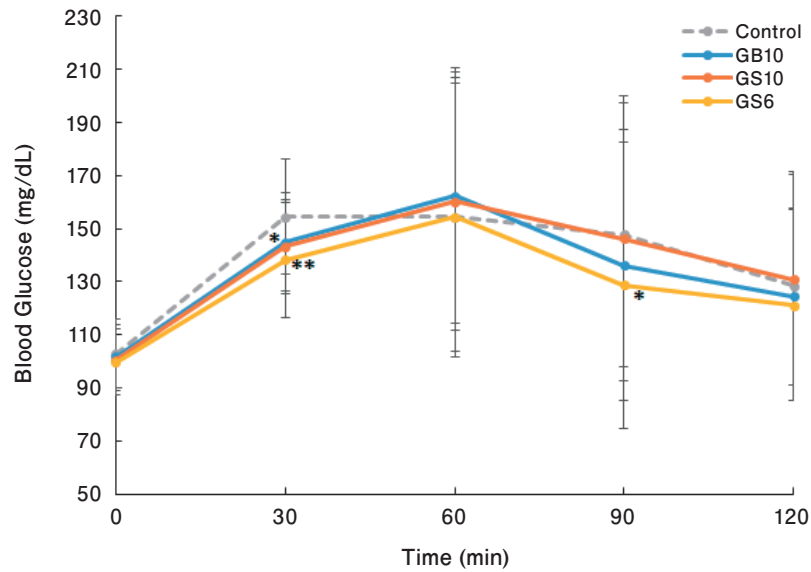


Fig.3. Results are expressed as mean $\pm$ SD, $n = 12$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control by two-tailed paired t-test/Dunnett multiple comparison tests. SD, standard deviation.

Table 3. AUC, iAUC, Cmax and Tmax of glucose.

	AUC (mg $\cdot$ min/dL)	iAUC (mg $\cdot$ min/dL)	Cmax (mg/dL)	Tmax (min)
Control	1,7161 $\pm$ 4,098	4,801 $\pm$ 3,267	170.4 $\pm$ 41.0	50.0 $\pm$ 26.6
GB10	1,6705 $\pm$ 3,834	4,495 $\pm$ 2,851	170.4 $\pm$ 40.0	52.5 $\pm$ 18.6
GS10	1,6958 $\pm$ 4,003	4,888 $\pm$ 2,942	173.4 $\pm$ 42.5	55.0 $\pm$ 21.5
GS6	1,595 $\pm$ 4,082 [†]	3,983 $\pm$ 3,260	163.3 $\pm$ 42.7	52.5 $\pm$ 18.6

Results are expressed as mean $\pm$ SD, $n = 12$, [†] $p = 0.0598$ vs control by two-tailed paired t-test/Dunnett multiple comparison tests. AUC, area under the curve; iAUC, incremental area under the curve; Cmax, maximum value of glucose concentration; Tmax, time to maximum value of glucose concentration; SD, standard deviation.

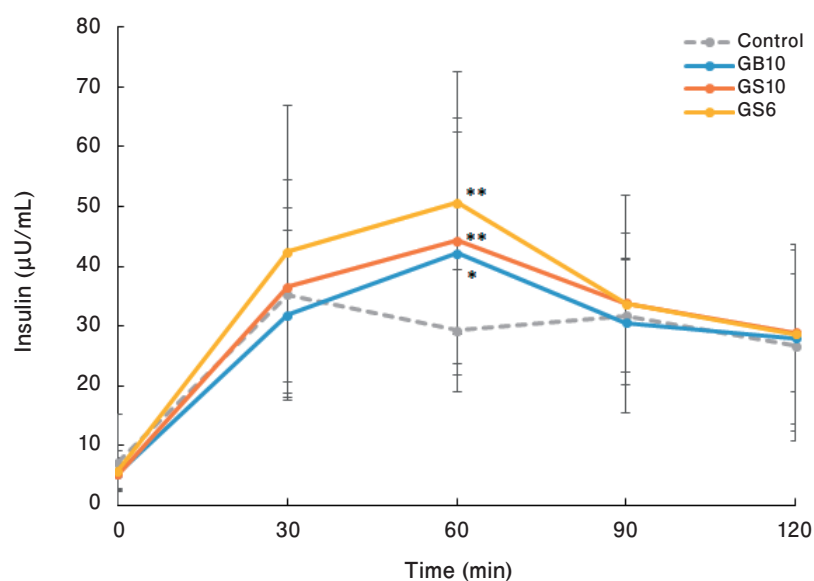


Fig.4. Results are expressed as mean $\pm$ SD, $n = 12$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control by two-tailed paired t-test/Dunnett multiple comparison tests. SD, standard deviation.

Table 4. AUC, iAUC, Cmax and Tmax of insulin and HOMA-IR.

	AUC ($\mu\text{U} \cdot \text{min/mL}$)	iAUC ($\mu\text{U} \cdot \text{min/mL}$)	Cmax ($\mu\text{U/mL}$)	Tmax (min)	HOMA-IR
Control	3,395 $\pm$ 1,052	2,530 $\pm$ 1,061	40.5 $\pm$ 13.1	70.0 $\pm$ 34.6	1.84 $\pm$ 2.01
GB10	3,638 $\pm$ 1,169	2,993 $\pm$ 1,015*	47.1 $\pm$ 17.0 [†]	70.0 $\pm$ 14.8	1.37 $\pm$ 0.75
GS10	3,954 $\pm$ 1,217*	3,328 $\pm$ 1,023**	50.3 $\pm$ 18.0**	65.0 $\pm$ 25.0	1.31 $\pm$ 0.82
GS6	4,318 $\pm$ 1,856*	3,626 $\pm$ 1,592*	55.2 $\pm$ 19.8*	60.0 $\pm$ 25.6	1.46 $\pm$ 0.98

Results are expressed as mean $\pm$ SD, n = 12, [†] p = 0.069, * p < 0.05, ** p < 0.01 vs control by two-tailed paired t-test/Dunnett multiple comparison tests. AUC, area under the curve; iAUC, incremental area under the curve; Cmax, maximum value of insulin concentration; Tmax, time to maximum value of insulin concentration; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; SD, standard deviation.

ため、過食や運動不足によりインスリン抵抗性が軽度増大するだけで T2DM を発症しやすい^{12, 13)}。また膵 β 細胞の ATP 結合カセット輸送体 1 (ABCA1) が障害されると β 細胞膜で過剰なコレステロール蓄積を防御できなくなり、インスリン分泌障害が起きる¹⁴⁾。遺伝子多型によっては体質的にインスリン分泌障害をきたしやすいことが報告されている。

日本人の人間ドック・健診（日本鋼管病院データ）における耐糖能データおよびこれまで報告⁹⁻¹⁴⁾を元に「健常から耐糖能異常を経て T2DM に至る過程」を概略する。被験者の多くは正常体重から軽度肥満・内臓肥満へ移行し、その間空腹時血糖値が標準域の上限（人間ドック学会基準値 99 mg/dL）へと徐々に近づき、空腹時インスリンは当初は 5 $\mu\text{U/mL}$ 未満であった者も次第に増加し、HOMA-IR は上昇する。これはインスリン抵抗性優位な状態である。そのため食後高血糖も徐々に上昇し、血糖スパイクが頻繁に惹起される。生活習慣が改善されない限り、この状態が数年続き、次第にインスリン分泌量が低下する。これはインスリン分泌障害が加わった中間型の状態である。生活習慣が改善されない限り、インスリン分泌量は低下、空腹時血糖は標準域を大幅に超えて上昇し、食後高血糖を 200 mg/dL を越えるようになる。これはインスリン分泌障害が優位な状態で、糖尿病発症の前段階である。

今回の試験は、運動習慣のない中高年男女 12 名 (55.3 $\pm$ 5.2 歳) を解析対象に、運動せずに食後血糖推移を観察した時を対照として、3 種の軽度筋肉運動を行った時の食後血糖推移について非交差型繰り返し試験を施行し、比較解析したものである。被験者の耐糖能は空腹時血糖 (103.0 $\pm$ 13.0 mg/dL)、空腹時インスリン (7.21 $\pm$ 8.12 $\mu\text{U/mL}$) はやや高め、HOMA-IR (1.839 $\pm$ 2.012) はやや高めである。空腹時インスリン値からはインスリン分泌の低下は見られないが、インスリン AUC が低めであることから食後インスリン分泌は低下している。本所見は空腹時インスリン値が低下する前の早い段階から食後インスリン分泌が影響を受ける可能性を示唆している。

耐糖能の改善効果

今回の試験は、運動せずに食後血糖推移を観察した時を対照として、3 種の軽度筋肉運動を行った時の食後血糖推移について非交差型繰り返し試験を施行し、比較解析したものである。同一参加者がこの順序で 1 週間毎に試験を受けた。

順序	群	運動時間	消費カロリー*
・第 1 回	対照	0 分間	0 kcal
・第 2 回	GB10	10 分間	35 kcal
・第 3 回	GS10	10 分間	35 kcal
・第 4 回	GS6	6 分間	21 kcal

*推定消費カロリーは標準体重 60 kg として計算

その結果、いずれの運動によっても血糖 AUC の低下とインスリン AUC の上昇を認め、筋肉運動によって食後血糖上昇が緩和され、インスリン分泌能が改善した。

しかし 3 種の筋肉運動を比較した結果では、最も消費カロリーが少ない GS6 (第 4 回) における耐糖能の改善効果が最も強いといった予想と異なった結果が得られた。

空腹時血糖、Cmax の小さい順序とインスリン AUC の大きい順序は GS6 群 (第 4 回)、GS10 群 (第 3 回)、GB10 群 (第 2 回)、対照 (第 1 回) であった。いずれも運動の蓄積効果がある GS6 群 (第 4 回) で耐糖能がもっとも改善していた。運動の時間の多寡、ゴムバンドの太さは耐糖能の改善効果に影響がなかった。運動量が少ない運動であっても 1 週間に 1 回施行することで蓄積効果が現れるものと考えられる。

興味深い点は、今回の食後インスリンの分泌効果が食事による介入とは異なっていることである。食事による介入の場合には糖吸収の遅延による血糖上昇抑制効果が主体である¹⁵⁻¹⁷⁾。一部には小腸からの GIP 分泌刺激効果が関与する可能性があるが、食事介入の場合はインスリン分泌量が低く抑えられる。反対に今回の運動介入の場合は、食後血糖上昇刺激に反応するインスリン分泌量が増した結果、食

後血糖推移が緩和されている。

今回の被験者では運動習慣がほとんどないこと、小太りでメタボリックシンドローム境界領域に近いこと、中高年であることから、健常な若者に比較してインスリン分泌障害を伴っている者たちである。このような被験者であったために、身体運動によりインスリン分泌能が改善し食後高血糖が緩和され、その効果は1週間の1回の運動療法の蓄積によりさらに強まったものと解釈できる。

運動の効能

身体運動によって糖消費量が増加し、グルコースが骨格筋に移行することにより血中グルコースが減少、血糖降下につながるこれまで考えられてきた。

運動とインスリン分泌の関係については、運動習慣のない女子学生では運動によりインスリン分泌が上昇しやすいとの報告もあるが¹⁸⁾、蛋白質・脂質摂取後の運動によってGIP分泌を促進させるものの、若者では必ずしもインスリン分泌を高めるとは限らないようである¹⁹⁻²¹⁾。

中高年を対象にした調査は少ない。T2DM患者9名(中高年)に対し、食事療法(1,500 ± 100 kcal、P : F : C = 7 : 27 : 56)と運動療法(中等度の強度の有酸素運動+筋力トレーニング)を2-4週間施行した結果、経口糖負荷試験のAUC減少を認めたが、HOMA-IRには有意な変化はなかった²²⁾。糖負荷後のインスリン分泌が変化については検討されていない。本試験の如くインスリン分泌障害が潜在する中高年者で筋肉負荷運動により食後インスリン分泌が増加したとの成績は貴重である。

運動の急性効果と慢性効果

運動によるグルコース消費の増加は食後高血糖の抑制につながる。この効果は1回の運動で得られる急性効果である。運動量もよるが、インスリン分泌量が概ね正常な被験者では、運動の実践によりインスリン分泌量が変化しないか、減少を示す場合が多い。

慢性効果については、定期的な運動は、肥満者において体重減少・内臓脂肪の減少を引き起こし、血中アディポサイトカインバランスは改善することが知られている²³⁾。レプチン濃度の低下(特にレプチン抵抗性が亢進者にて)、レジスチンの低下(特にT2DM患者、炎症性サイトカイン高値者にて)、アディポネクチンの増加(特に内臓脂肪量が減少した者にて)を認める。これらの変化はインスリン抵抗性を改善する。本試験程度の運動では脂肪組織の減少が期待できず、この作用機序の関与は考えにくい。

運動による糖輸送体GLUT4の増加は骨格筋におけるグルコース処理能力を改善させる。その機序として骨格筋内のGLUT4発現量の増加²⁴⁻²⁷⁾、GLUT4トランスロケーションの促進^{28, 29)}とミトコンドリア数の増加が重要と言われている。インスリン抵抗性の改善についてはGLUT4の増加により説明できるが、運動によるインスリン分泌増

加については説明できない。

一方、脂質代謝を介した好影響も想定されている。運動不足は骨格筋内への中性脂肪・FACoAの蓄積を惹起し、IRS-1のチロシンリン酸化の阻害、PI3キナーゼ活性が低下し、GLUT4トランスロケーションが障害される³⁰⁾。運動により内臓脂肪からのアディポネクチン分泌が増え、TNF-α・レジスチンが減ればAMPキナーゼを活性化して脂肪燃焼(脂肪酸のβ酸化)が増加し、インスリン抵抗性が改善し、耐糖能が改善する³¹⁾。

耐糖能が低下して、糖代謝機能が衰えると、食後高血糖が惹起されやすくなり、糖化ストレスが高まり糖化最終生成物(advanced glycation end products: AGEs)が増加する。その結果、インスリン分泌は低下する³²⁻³⁴⁾。実験的に膵臓β細胞にAGEsを添加するとインスリンmRNAが減少し、蛋白レベルで細胞内プロインスリン、インスリンが減少する³⁵⁾。また、膵β細胞内部ではプレプロインスリン→プレインスリン→インスリンという過程でリジン(Lys)やアルギニン(Arg)残基のカルボニル化、システイン残基(-S)のサクシニル化が生じ、インスリン生成が妨げられる³⁶⁾。T2DM患者の血中インスリン約9%がAGEs化修飾を受け(糖化インスリン生成)、インスリン機能を失い、結果としてインスリン抵抗性が亢進する³⁷⁾。運動により糖化ストレスが改善すればインスリン分泌が改善すると予想される。

安全性：運動の副作用

運動強度や負荷が過剰の場合は、グルカゴン、カテコラミン分泌が上昇し、インスリン拮抗に作用する。さらに激しい運動では血中ケトン体産生、ROS(reactive oxygen species)産生、チオバルビツール酸反応物質(Thiobarbituric Acid Reactive Substances: TBARS)が著増し、臓器障害や加齢に伴う退行性変化が増悪する³⁸⁻⁴¹⁾。これに加えてカテコラミン、グルカゴン、成長ホルモン、コルチゾルなどインスリン拮抗ホルモンの分泌は運動中増加する。この反応は運動の継続により適応現象が生じ、インスリン拮抗ホルモンの上昇率は緩和される⁴²⁾。従って糖尿病運動療法としては、運動強度は中等度以下で、持続時間は10～30分間程度が望ましい⁴¹⁾。本試験中に有害事象は1件も認められなかった。有害事象の回避のためにも今回施行した程度の運動療法は有効と考えられる。

研究限界

3種の運動負荷直後の食後血糖推移を対照と非交差型試験にて比較したものである。非交差型試験の不利益な点としては交差型(クロスオーバー)試験に比べ、運動の蓄積効果の要素、順序の要素が排除できないことが挙げられる。従って食後高血糖改善およびインスリン分泌促進効果について3群間の比較はできなかった。利点としては、運動効果の蓄積効果が観察できたことが挙げられる。

結論

運動不足気味の中高齢者が、食後に6分から10分程度の超軟質ゴムバンドを用いた筋肉負荷運動を行うことで、食後血糖上昇が緩和され、その機序はインスリン分泌能の増加に基づくものであることが示された。運動不足気味の中高齢者が週1回、運動を続けることで、低下したインスリン分泌量が回復する可能性が示唆された。運動不足は、加齢に伴う骨格筋量の減少を助長し、グルコース消費の低下、インスリン抵抗性の亢進を介し糖化ストレスを惹起するため、膵β細胞からのインスリン分泌が益々低下するという悪性サイクルを引き起こす⁷⁾。超軟質ゴムバンドを用いた筋肉負荷トレーニングを継続することによって悪性サイクルを断ち切れる可能性が十分に考えられる。

利益相反申告

本研究を施行するにあたり共和ゴム株式会社より研究支援を受けた。

参考文献

- 1) 岩部美紀, 山内敏正, 門脇 孝. 糖尿病. *Functional Food*. 2011; 5: 12-16.
- 2) 佐藤隆一郎. メタボリックシンドロームとは. *腸内細菌学雑誌*. 2010; 24: 203-209.
- 3) 厚生労働省. 2017年患者調査の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>
- 4) 田中正巳, 伊藤 裕. 識る: 高血糖スパイクとは *Heart View*. 2017; 21: 837-843.
- 5) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Glycative stress and sleep quality. *Prime: International Journal of Aesthetic & Anti-Ageing Medicine*. 2018; 8: 19-23.
- 6) 米井嘉一. AGEs生成を抑える食生活. *公衆衛生*. 2019; 83: 898-903.
- 7) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Stop the “Vicious Cycle” induced by glycative stress. *Glycative Stress Res*. 2020; 7: 13-21.
- 8) 日本 Glycemic Index 研究会. プロトコル (統一手法) <http://www.gikenkyukai.com/protocol.html>
- 9) Bakhle SS, Avari JG. Development and characterization of solid self-emulsifying drug delivery system of cilnidipine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2015; 63: 408-417
- 10) Zongwen G, Feng C, Xuemei C, et al. Local infiltration of the surgical wounds with levobupivacaine, dexibuprofen, and norepinephrine to reduce postoperative pain: A randomized, vehicle-controlled, and preclinical study. *Biomed Pharmacother*. 2017; 92: 459-467.
- 11) 岩本安彦. 日本における糖尿病診療2010: 新しいパラダイム. *東京女子医科大学雑誌*. 2011; 81: E66-E69.
- 12) 小山一恵. 糖尿病の現況と治療. *有病者歯科医療*. 2014; 23: 252-264.
- 13) 的場圭一郎, 宇都宮一典. リハビリテーション医療に必要な薬物治療 (第4回): 糖尿病. *総合リハビリテーション*. 2019; 47: 385-387.
- 14) 卯木 智, 前川 聡. 成因研究 update: 2型糖尿病の環境因子・肥満. *医学のあゆみ*. 2015; 252: 451-455.
- 15) 矢部大介. 体質医学からみた日本人2型糖尿病の病態とインクレチンによる治療戦略. *日本体質医学会雑誌*. 2018; 80: 56-61.
- 16) 平井千里, 石井由香, 石塚陽子, 他. ABCA1 遺伝子多型 (rs2020927) のT/T型を持つ者は減量によって糖代謝異常が改善しやすい. *日本病態栄養学会誌*. 2015; 18: 235-245.
- 17) Ogura M, Kubo R, Kobayashi T, et al. Influence of beef bowl (gyudon) materials on postprandial blood glucose. *Glycative Stress Res*. 2016; 3: 210-221.
- 18) Yagi M, Takabe W, Wickramasinghe U, et al. Effect of heat-moisture-treated high-amylose corn starch-containing food on postprandial blood glucose. *Glycative Stress Res*. 2018; 5: 151-162.
- 19) Okuda F, Yagi M, Takabe W, et al. Anti-glycative stress effect of yogurt whey. *Glycative Stress Res*. 2019; 6: 230-240.
- 20) 丸山まいみ, 寺田 新, 大家千枝子, 他. 牛乳・糖質混合溶液の摂取が運動後のインスリン分泌に及ぼす影響: 女子大学生を対象とした検討. *日本スポーツ栄養研究誌*. 2018; 11: 79-85.
- 21) 柄澤拓也, 丸山まいみ, 大家千枝子, 他. たんぱく質および脂質を多く含む乳製品と糖質の同時摂取が運動後の Glucose-dependent insulintropic polypeptide ならびにインスリン分泌におよぼす影響. *日本スポーツ栄養研究誌*. 2020; 13: 85-93.
- 22) 東郷将成, 山口太一, 瀧澤一騎, 他. 高強度運動後のアイスクリーム摂取がインスリン分泌に及ぼす影響: 男性競技者を対象とした検討. *日本スポーツ栄養研究誌*. 2019; 12: 12-20.
- 23) 川東美菜, 藍場元弘, 戎谷友希, 他. 食後の下肢筋肉への電気刺激が血糖値およびインスリン分泌に及ぼす影響. *徳島文理大学研究紀要*. 2018; 96: 23-33.
- 24) 山下 亮, 松野宏美, 原田栄作, 他. 2型糖尿病患者に対する運動療法と食事療法がインスリン初期分泌能に与える効果. *臨床運動療法研究会誌*. 2010; 12: 27-31.
- 25) 新見道夫, 奥田 篤. 運動トレーニングとアディポカイン. *香川県立保健医療大学雑誌*. 2011; 2: 1-6.
- 26) Ploug T, Strattknecht BM, Pedersen O, et al. Effect of endurance training on glucose transport capacity and glucose transport expression in rat skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1990; 259: E778-E786.

- 27) Wake SA, Sowden JA, Storlien H, et al. Effects of training and dietary manipulation on insulin-regulatable glucose transporter in RNA in rat muscle. *Diabetes*. 1991; 40: 275-279.
- 28) Tsunoda N, Cooke DW, Ikemoto S, et al. Regulated expression of 5'-deleted mouse GLUT 4 minigenes in transgenic mice: Effects of exercise training and highfat diet. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997; 239: 503-509
- 29) Mu J, Brozinick JT Jr, Valladares O, et al. A role for AMP-activated protein kinase in contraction- and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle. *Mol Cell*. 2001; 7: 1085-1094.
- 30) Goodyear LJ, Hirshman MF, King PA, et al. Skeletal muscle plasma membrane glucose transport and glucose transporters after exercise. *J Appl Physiol*. 1990; 68: 193-198.
- 31) Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999; 341: 248-257.
- 32) Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk β . *Science*. 2001; 293(5535): 1673-1677.
- 33) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7: 941-946.
- 34) Zhao Z, Zhao C, Zhang XH, et al. Advanced glycation end products inhibit glucose-stimulated insulin secretion through nitric oxide-dependent inhibition of cytochrome c oxidase and adenosine triphosphate synthesis. *Endocrinology*. 2009; 150: 2569-2576.
- 35) Puddu A, Storace D, Odetti P, et al. Advanced glycation end-products affect transcription factors regulating insulin gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 395: 122-125.
- 36) Shu T, Zhu Y, Wang H, et al. AGEs decrease insulin synthesis in pancreatic β -cell by repressing Pdx-1 protein expression at the post-translational level. *PLoS One*. 2011; 6(4): e18782.
- 37) 野田裕生. 糖化ストレスが膵 β 細胞のinsulin産生に与える影響. 同志社大学大学院 修士論文. 2018.
- 38) Yonei Y, Yagi M, Takabe W. Stop the "Vicious Cycle" induced by glycative stress. *Glycative Stress Res*. 2020; 7: 13-21.
- 39) Hunter SJ, Boyd AC, O'Harte FP, et al. Demonstration of glycated insulin in human diabetic plasma and decreased biological activity assessed by euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in humans. *Diabetes*. 2003; 52: 492-498.
- 40) Oshida Y, Yamanouchi K, Hayamizu S, et al. Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence body mass index or VO2 max. *J Appl Physiol*. 1989; 66: 2206-2210.
- 41) Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, et al. 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*. 1995; 18: 775-778.
- 42) Nakai N, Shimomura Y, Ohsaki N, et al. Exercise training prevents maturation-induced decrease in insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 1996. 80: 1963-1967.
- 43) 押田芳治, 山之内国男, 佐藤祐造. 運動とインスリン抵抗性. 糖尿病. 1999; 42: 131-133.
- 44) Giacca A, Vranic M, Davidson JK, et al. (1991) Exercise and stress in diabetes mellitus. In: Clinical Diabetes Mellitus. Pp218-265, Davidson JK (ed), Thieme Ins, NewYork 1991.