

■ 原著

2 型糖尿病患者と非糖尿病患者における運動療法による血流依存性血管拡張反応の改善効果について

— 身体組成, 血糖コントロールの変化との関連 —

Effect of exercise therapy on flow-mediated dilation in type 2 diabetes mellitus and non-diabetes patients

— Relationship with changes in body composition, glycemic control —

井垣誠^{1,2)} 本田寛人²⁾ 小松素明²⁾ 坂上元祥¹⁾

Makoto Igaki^{1,2)} Hiroto Honda²⁾ Motoaki Komatsu²⁾ Motoyoshi Sakaue¹⁾

1) 兵庫県立大学大学院 環境人間学研究科

2) 公立豊岡病院日高医療センター リハビリテーション技術科

〒669-5392 兵庫県豊岡市日高町岩中 81 番地

電話 : 0796-42-1611 Fax : 0796-42-2344 E-mail : ptigaki@yahoo.co.jp

1) Graduate School of Human Science and Environment, University of Hyogo

2) Department of Rehabilitation, Toyooka Public Hospitals' Association Hidaka Medical Center
81 Iwanaka, Hidaka cho, Toyooka-shi, Hyogo 669-5392, Japan

TEL+81 796-42-1611

保健医療学雑誌 8 (1): 23-29, 2017. 受付日 2016 年 9 月 13 日 受理日 2017 年 1 月 30 日

JAHS 8 (1): 23-29, 2017. Submitted Sep. 13, 2016. Accepted Jan. 30, 2017.

ABSTRACT:

The aim of this study was to examine whether exercise therapy affected flow-mediated dilation (FMD) in the brachial artery differently in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and those with lifestyle-related diseases other than diabetes. The diabetes and non-diabetes groups included eight participants in each group. Aerobic exercises were performed at least twice a week for 40 minutes per session. All parameters were measured at the beginning and after 6 months of exercise therapy. FMD in the diabetes group was significantly improved by exercise therapy. In contrast, there was no significant increase in FMD in the non-diabetes group. The diabetes group did not show any significant reductions in waist circumference, body mass index (BMI), or HbA1c level, while waist circumference and BMI in the non-diabetes group were significantly reduced after exercise therapy. Our results demonstrated that endothelial dysfunction in T2DM was improved by exercise therapy, independent of weight-loss or glycemic control.

Key words: type 2 diabetes mellitus, exercise therapy, flow-mediated dilation

要旨：

本研究は、2型糖尿病患者および糖尿病以外の生活習慣病患者に対する運動療法が血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation; 以下 FMD) を改善させるかどうか検討することを目的とした。2型糖尿病患者 8 名 (糖尿病群) と非糖尿病患者 8 名 (非糖尿病群) に対して運動療法指導を行い、6 か月後の効果を分析した。FMD における変化率は、糖尿病群では $3.1 \pm 1.2\%$ から $4.9 \pm 1.7\%$ へと有意な改善を認め、非糖尿病群では改善傾向にあったが有意な変化を認めなかった。この期間中、糖尿病群の Body mass index (以下 BMI)、ウエスト周囲長、HbA1c の変化はなかった。非糖尿病群では BMI、ウエスト周囲長ともに有意な減少を認めた。運動療法は 2 型糖尿病患者の血管内皮機能を改善させることが判明した。

キーワード：2 型糖尿病, 運動療法, 血流依存性血管拡張反応

はじめに

近年、運動療法は糖尿病患者の大血管症の発症を予防するという研究¹⁾が報告されている。糖尿病の疾患管理において、短期的な血糖コントロールだけでなく、糖尿病三大合併症および大血管症を予防していくことが長期目標となる²⁾。したがって、動脈硬化の状態を評価する臨床指標を糖尿病の管理項目に加えることが重要となっている。2 型糖尿病患者に対する運動療法は、血糖コントロールをはじめ、インスリン抵抗性改善や血圧低下、脂質代謝異常の改善など様々な効果が認められている³⁾。糖尿病患者の運動と動脈硬化については、横断的研究において嫌気性代謝閾値の測定による運動能力の評価が良好であった群は総頸動脈内膜中膜複合体厚が低値であったという報告⁴⁾がある。一方、運動療法では脈波伝播速度が改善しなかった⁵⁾という縦断的報告があり、運動療法によって動脈の硬さなどの質的な変化を回復させる効果には一定の見解が得られていない。

動脈の血管内皮機能を評価する血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation; 以下 FMD) が動脈硬化の早期の病態を評価できる検査として注目されている。FMD は加齢とともに低下し⁶⁾、2 型糖尿病などの生活習慣病患者では発症初期より低下することが示されている⁷⁾。また、2 型糖尿病患者に対する運動療法は血管内皮機能の改善に有効であるといわれている^{8, 9)}。しかし、FMD を用いた運動療法の効果に関する本邦での報告は少なく、BMI や HbA1c、血清脂質などの運動療法の効果指標と FMD がどのように変化するか十分な検討がなされていない。本研究の目的は、2 型糖尿病患者および糖尿病以外の生活習慣病患者に対する運動療法が FMD を改善させるかを明らかにし、その他の効果指標との関連を検討することである。

対象と方法**対象**

対象は、公立豊岡病院日高医療センター内科外来を受診し、運動療法の実施に同意した 2 型糖尿病患者 8 名 (男性 2 名, 女性 6 名, 年齢 62.5 ± 7.1 歳; 以下糖尿病群) と高血圧、脂質異常症の非糖尿病患者 8 名 (男性 3 名, 女性 5 名, 年齢 58.0 ± 6.8 歳; 以下非糖尿病群) である。心血管疾患、呼吸器疾患、運動が困難な運動器疾患を有する者、また身体活動レベル (physical activity level: PAL) が III レベルで十分な運動習慣がある者を除外した。本研究は公立豊岡病院日高医療センター倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: 第 12 号)。

方法**介入の手順**

対象者は初診時に胸部 X 線、尿検査、心電図等の医師による通常のメディカルチェックを受けた。その後、心肺運動負荷試験を行って運動療法処方箋を作成し、個別的に生活習慣病に関する教育と運動の実技指導を実施した。心肺運動負荷試験は自転車エルゴメーターを使用して、20 watts で 2 分間のウォーミングアップ後、15~20 watts/min の ramp 負荷を行った。そして、予測最大心拍数の 85%、収縮期血圧 230 mmHg、Borg 指数 17 点の到達を中止基準として症候限界性に実施した。換気性作業閾値 (ventilation threshold; 以下 VT) は V-slope 法を中心として 3 名の検者によって決定した。

運動療法

運動療法は当センターリハビリテーション室で行い、運動の種目はトレッドミルあるいは自転車エルゴメーターを用いた有酸素運動である。運動強度については、VT における負荷値の 90% に相当する心拍数を指標として行った。運動療法 1

回毎の時間は 40 分間とし、運動中は心拍数や自覚的運動強度 (Borg 指数) をモニタリングし、週 2~3 回の監視型の運動療法を 6 か月間実施した。運動療法の教育においては、介入期間中は自宅での身体活動を促すような指導は実施しなかった。研究終了後は、監視型の運動療法の継続に加え、日常生活全体での身体活動量を向上させるための指導を行った。

評価項目

投薬状況については、診療録より調査した。介入期間中は活動量計 (ウェルサポート®, ニプロ) を装着し、リハビリテーション室での運動を実施しなかった日の 1 日平均歩数を算出した。運動療法開始時および 6 か月後に上腕動脈の FMD (ユネクス社製汎用超音波画像診断装置 UNEX EF18G), Cardio-ankle vascular index (以下 CAVI, フクダ電子社製血圧脈波検査装置 VaSera VS-1000), Body mass index (以下 BMI), ウエスト周囲長, HbA1c, 血清脂質を測定し、運動療法の効果について検討した。各検査では、前日午後 9 時から絶食し、早朝空腹時に行った。FMD 測定のプロトコールは、まず上腕動脈の安静時の血管径を測定し、マンシエットで収縮期血圧に 70mmHg を加えた値で前腕を 5 分間駆血した。その後マンシエットを開放して駆血再灌流による上腕動脈の血管径の変化を自動的に測定した。そして、駆血再灌流後の最大拡張血管径と安静時血管径との差を安静時血管径で除した値の百分率を示す変化率 (以下 %FMD と略す) を算出した¹⁰⁾。

統計処理

統計解析は SPSS for Windows ver. 13.0 を使用した。各データは Shapiro-Wilk 検定にて正規性を確認し、糖尿病群、非糖尿病群の 2 群間の比較には student's t-test を、運動療法開始時-6 か月後の比較には paired t-test を用いた。数値は平均値±標準偏差で示し、危険率は 5 %未満とした。

結果

対象者のプロフィールと投薬状況を表 1 に示す。糖尿病群と非糖尿病群において、年齢、心肺運動負荷試験の結果、1 か月毎に集計した 1 日の平均歩数に有意差はなく、介入期間中における 1 日平均歩数の増減もなかった。

運動療法開始時から 6 か月後の各測定項目の変化を表 2 に示す。開始時および 6 か月後における両群の比較では、開始時の糖尿病群の HDL コレステロール値は非糖尿病群と比べて有意な低値を示していた。その他の項目においては、両群間の有意差はなかった。開始時から 6 か月後への比較について、%FMD は糖尿病群では開始時 $3.1 \pm 1.2 \%$ から 6 か月後 $4.9 \pm 1.7 \%$ へと有意な改善を認めた ($p=0.01$)。非糖尿病群の %FMD も開始時 $3.2 \pm 1.5 \%$ から 6 か月後 $4.4 \pm 1.2 \%$ に改善したが、有意差は認めなかった ($p=0.09$)。CAVI については、糖尿病群は開始時 8.2 ± 0.7 , 6 か月後 8.6 ± 1.0 , 非糖尿病群はそれぞれ 8.3 ± 1.6 , 8.4 ± 1.3 で、両群ともに有意な変化を認めなかった。この期間中、糖尿病群では BMI およびウエスト周囲長の変化を認めなかった。HbA1c は $6.8 \pm 1.1 \%$ から $6.5 \pm 0.7 \%$ へと減少したが、有意差はなかった ($p=0.31$)。

非糖尿病群では BMI が開始時 $24.9 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$ から 6 か月後に $23.6 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$ に減少し、同時にウエスト周囲長も $86.8 \pm 8.0 \text{ cm}$ から $83.4 \pm 6.0 \text{ cm}$ となった。これらの変化には有意差を認めた。血清脂質については、糖尿病群の HDL コレステロール値が開始時の $47.9 \pm 8.5 \text{ mg/dL}$ が 6 か月後には $56.5 \pm 12.3 \text{ mg/dL}$ へと有意な上昇を認めた。その他の脂質データに有意な変化は認めなかった。

考察

本研究では、%FMD は糖尿病群で有意な改善を認め、非糖尿病群では改善傾向にあったが有意差を認めなかった。週 2~3 回の有酸素運動の実施は、2 型糖尿病患者の血管内皮機能を改善できることが示唆された。運動が血管内皮機能を改善する機序には以下のことが報告されている。直接的な機序としては、運動による血流の増加に伴う shear stress の増加によって NO の産生を介して血管拡張が起こり、間接的な機序は、インスリン抵抗性の改善によって糖・脂肪毒性が改善されると NO 産生が増加すると考えられている¹¹⁾。メタボリックシンドロームの男性患者を対象とした Lavrencic ら¹²⁾や、肥満者を対象とした Sciacqua ら¹³⁾の報告では、運動療法が減量やインスリン抵

Table 1. Baseline characteristics of the participants

	diabetes (n=8)	non-diabetes (n=8)	p value
Gender (male / female)	2 / 6	3 / 5	
Age (years)	62.5 ± 7.1	58.0 ± 6.8	0.22
Diagnosis (n)			
Type 2 diabetes	8	0	
Hypertension	8	3	
Dyslipidemia	6	8	
Obesity (BMI ≥ 25.0kg/m ²)	6	3	
VT (ml/min/kg)	11.5 ± 1.9	12.1 ± 1.0	0.49
VT-HR (beats/min)	98.8 ± 12.3	105.8 ± 6.5	0.18
VT-load (watts)	54.8 ± 6.9	55.3 ± 8.7	0.90
Average number of steps per day (step)			
1 month	6347 ± 1119	7137 ± 945	0.15
2 month	6335 ± 837	7292 ± 1047	0.06
3 month	6226 ± 846	6950 ± 1034	0.15
4 month	6213 ± 1085	7124 ± 696	0.07
5 month	6215 ± 1303	7195 ± 1112	0.13
6 month	6120 ± 1126	6956 ± 984	0.14
Medications (n)			
Insulin injection	2		
Sulfonylureas	3		
Alpha-glucosidase inhibitors	1		
Thiazolidine derivatives	2		
Biguanides	1		
Calcium channel blockers	3	2	
Angiotensin II receptor blockers	4	2	
Diuretics	1		
Beta-adrenergic receptor antagonists	1	1	
Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors	1	5	
None	2	2	

Values are presented as the mean ± SD. p value ; student's t-test.

VT: Ventilation threshold, VT-HR: Heart rate at the VT point, VT-load: Bicycle ergometer load value at the VT point
There were participants whose medication content were duplicated.

抗性の改善に関連して FMD も改善することが示されている。また健常人においても、FMD は体重や内臓脂肪量に依存するという報告がある¹⁴⁾。従って、糖代謝や脂肪代謝の改善は血管内皮機能の改善に繋がることが推察される。しかし、本研究の糖尿病群では、BMI およびウエスト周囲長の減少は認めずに %FMD が改善しており、これらの研究とは異なる結果となった。

本研究の糖尿病群は、HbA1c も有意な減少は認

めず、%FMD の改善は減量や血糖コントロールの改善効果に依存していなかったと考えられる。このことは、今回の定期的な運動療法によって、血流量の増加に伴う血管壁への shear stress の増加が関与していたのかもしれない。従って、運動療法による体型や血糖コントロールに効果がなくても、運動療法が糖尿病患者の血管内皮機能を直接改善することが考えられ、運動療法を実施する重要性が示された。糖尿病群はインスリン注射

Table 2. Changes from baseline in the evaluation criteria of each group at 6 months

	diabetes			non-diabetes		
	baseline	6 months	p value	baseline	6 months	p value
%FMD (%)	3.1 ± 1.2	4.9 ± 1.7	0.01	3.2 ± 1.5	4.4 ± 1.2	0.09
CAVI	8.2 ± 0.7	8.6 ± 1.0	0.22	8.3 ± 1.6	8.4 ± 1.3	0.70
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 3.5	26.9 ± 4.2	0.63	24.9 ± 2.6	23.6 ± 2.1	0.03
Waist circumference (cm)	92.7 ± 7.4	90.3 ± 9.4	0.20	86.8 ± 8.0	83.4 ± 6.0	0.04
HbA1c (%)	6.8 ± 1.1	6.5 ± 0.7	0.31	—	—	—
Triglycerides (mg/dL)	148.8 ± 40.5	127.6 ± 59.1	0.28	140.6 ± 60.2	135.1 ± 45.9	0.72
HDL-C (mg/dL)	47.9 ± 8.5 #	56.5 ± 12.3	0.03	65.4 ± 13.9	64.7 ± 14.2	0.86
LDL-C (mg/dL)	136.4 ± 34.8	137.5 ± 21.6	0.94	144.1 ± 62.6	130.4 ± 31.3	0.49

Values are presented as the mean ± SD.

p value ; baseline vs. 6 months, paired t-test.

diabetes group vs. non-diabetes group; #: p<0.05. student's t-test.

FMD: flow-mediated dilation; CAVI: Cardio-ankle vascular index; BMI: body mass index; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

の使用が 2 例, スルホニル尿素薬の服用が 3 例含まれており, これらの症例では BMI やウエスト周囲長の変化がほとんどなかった. 糖尿病群で減量効果が少なかったのは, これらの薬物療法が影響している可能性は否定できない. 非糖尿病群の %FMD の改善に統計学的な有意差がなかったのは, 症例数の少なさが関係すると考えられ, 症例数を増やせば %FMD の改善に有意差がみられる可能性がある. また, 非糖尿病患者では開始時の LDL コレステロール値が高かった傾向にあり, 脂質異常の病態が %FMD の改善に悪影響を与えていたことも推察される.

先行研究において, 高強度 (最大酸素摂取量の 60~80%) の運動療法では %FMD が変化しなかったことが報告されている¹⁵⁾. 強度が高すぎれば酸化ストレスが増加し, %FMD は改善しない可能性がある. 本研究の強度は VT の 90% (最大酸素摂取量の 50%程度) で中等度に相当し, 日常生活においても強度の高い運動を行っている被験者はいなかった. そのため, 運動の強度が高すぎず適切であったことも 2 型糖尿病患者の %FMD

を改善させた要因の一つであると思われる. また, 監視型の運動を行ったことが運動時間と運動頻度を厳守できたことに繋がり, 効果を上げることができたと考えられる. 研究期間内の 1 日の平均歩数から判断して日常生活における身体活動量には変化はなかったと推測できる. 従って運動療法の介入が %FMD の改善に影響を与えた可能性が高い.

一方, 6 か月後の %FMD は両群ともに上昇していたとはいえ, 正常域には達していない. そして, 糖尿病群の HDL コレステロールの有意な上昇も正常域での変動である. これらのことから, 今回の介入が運動療法の効果を十分に生み出し, 糖尿病患者の血管内皮機能を正常化させたとは言えない. 血管内皮機能のさらなる改善を見出すためには, レジスタンス運動などの運動の種類の検討や日常生活を含めた運動量の設定の見直し, 介入期間を延長させることも必要であるかもしれない. 一般的に糖尿病患者に対する運動療法では薬物療法の有無に関わらず, 減量や血糖コントロールの改善は目標となるが, それらの指標に変化が

みられない時期,あるいは症例を経験することがある.本研究の結果はそのような状況にあっても,運動療法の継続は血管内皮機能の改善に寄与し,糖尿病患者の療養指導に対するモチベーションを引き上げる効果指標になるのではないかと考える.

動脈硬化の進行度の評価において,頸動脈超音波検査による総頸動脈内膜中膜複合体厚の計測は動脈の形状的变化を捉え,脈波伝播速度は動脈壁の硬さを表わしている.すなわち,これらの評価はある程度の動脈硬化が進行し,動脈の器質的な変化が生じている状況を判定している.一方,FMDは動脈硬化の初期段階で表れる血管内皮機能障害を反映し,動脈の器質的な変化が生じる前の機能的変化を評価できる指標である.今回,CAVIは両群ともに変化を認めなかったことから,動脈硬化が進んでいない糖尿病患者では,FMDはCAVIと比べてより鋭敏に血管機能の変化を捉える指標であることが示された.従って,これからは生活習慣病患者に対する運動療法の効果評価にFMDを組み入れることが重要となる.

本研究の限界点として,糖尿病の罹患期間および糖尿病以外の大血管症の危険因子が統一されていなく,症例数も少なかった.また,FMDは季節によって変動する可能性があるが,測定時期も一定ではなかった.このほか,食事,薬剤などもFMDに影響を及ぼすことが考えられている¹⁶⁾.今後はこれらの因子を調整し,症例数を増やして検討する必要がある.さらに,運動療法によってFMDが改善されたことを証明するためには,運動療法の効果であるインスリン抵抗性の改善が得られているかを確認する必要があると思われる.しかし今回,BMI,ウエスト周囲長,血清脂質のデータは測定しているものの,これらのデータでインスリン抵抗性の状態を判断するには不十分であるため,運動療法の効果が得られていることは確証できない.今後,被験者からインスリン使用者は除外し,HOMA指数を用いてインスリン抵抗性を評価したうえで運動療法の血管内皮機能に対する効果について検証していきたい.

謝辞

本研究に際し,公立豊岡病院日高医療センターでの運動療法の導入に関わっていただいた謝紹東先生(謝クリニック),石田岳史先生(さいた

ま市民医療センター),見坂恒明先生(神戸大学大学院)に深く感謝申し上げます.

文献

- 1) Okada S, Hiuge A, Makino H, et al.: Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 17: 828-833, 2010.
- 2) 日本糖尿病学会編: 糖尿病治療ガイド 2016-2017, pp26-28, 文光堂, 2016.
- 3) 日本糖尿病学会編: 糖尿病診療ガイドライン 2016, pp67-81, 南江堂, 2016.
- 4) 田尻祐司, 三村和郎, 梅田文夫: 糖尿病患者におけるエルゴメーターを用いた運動能力の測定一特に頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)との関連一. *糖尿病* 45: 219-224, 2002.
- 5) Loimaala A, Groundstroem K, Rinne M, et al.: Effect of long-term endurance and strength training on metabolic control and arterial elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 103: 972-977, 2009.
- 6) Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al.: Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 109: 613-619, 2004.
- 7) Tsuchiya K, Nakayama C, Iwashima F, et al.: Advanced endothelial dysfunction in diabetic patients with multiple risk factors; importance of insulin resistance. *J Atheroscler Thromb* 14: 303-309, 2007.
- 8) De Filippis E, Cusi K, Ocampo G, et al.: Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4903-4910, 2006.
- 9) Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, et al.: The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 8: 860-866, 2001.

- 10) 水上尚子：内皮機能測定の実際と注意点.
Medical Technology 34 : 41-48, 2006.
- 11) 東幸仁：血管内皮機能の役割. 臨床スポーツ
医学 28 : 1317-1323, 2011.
- 12) Lavrencic A, Salobir BG, Keber I, et al.:
Physical training improves flow-mediated
dilation in patients with the polymetabolic
syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol
20: 551-555, 2000.
- 13) Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, et
al.: Weight loss in combination with
physical activity improves endothelial
dysfunction in human obesity. Diabetes
Care 26: 1673-1678, 2003.
- 14) Romero-Corral A, Sert-Kuniyoshi FH,
Sierra-Johnson J, et al.: Modest visceral fat
gain causes endothelial dysfunction in
healthy humans. J Am Coll Cardiol 56:
662-666, 2010.
- 15) Miche E, Herrmann G, Nowak M, et al.:
Effect of an exercise training program on
endothelial dysfunction in diabetic and
non-diabetic patients with severe chronic
heart failure. Clin Res Cardiol 95: 117-124,
2006.
- 16) 高谷具史, 川嶋成乃亮：血管内皮機能検査.
Angiology Frontier 6 : 11-16, 2007.