

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	石黒 創
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 837 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	In Search of the Ideal Resistance Training Program to Improve Glycemic Control and its Indication for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis (2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的とした、最適なレジスタンストレーニングプログラム及びその適応となる患者像の検討：系統的レビューとメタ解析より)
論文審査委員	主査 教授 遠藤 直人 副査 教授 曾根 博仁 副査 准教授 平野 徹

博士論文の要旨

背景

2 型糖尿病患者の運動療法において、レジスタンストレーニング (Resistance Training: RT、いわゆる筋肉トレーニング) の有用性の報告は近年増加している。しかし、患者背景や運動プロトコール別に検討した報告は少なく、どのような患者群が、または、どのような RT プログラムが、より HbA1c 改善効果が高いのかは不明である。

目的

今回申請者は、メタ解析を通して、RT を行うことで、よりよい血糖コントロールを得られる患者群や運動プログラムについて検討を行った。

方法

EMBASE 及び MEDLINE を用いて、2 型糖尿病及び RT に関連する用語でヒットする論文を検索し、以下の点をみだす研究を採用した。

- ・ RT 及び対照群をおいた臨床研究である。
- ・ 少なくとも 5 週間以上の介入を行っている。
- ・ すべての参加者が 2 型糖尿病である。
- ・ 年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、糖尿病の罹病期間のうち 1 つ以上の項目を研究開始時に記載している。
- ・ 対照群には運動介入を行っていない。(ただしストレッチは運動介入とみなさない。)

また、患者背景による HbA1c 改善効果の検討のため、研究実施国、平均 HbA1c 値、平均年齢、性別、平均 BMI 値、平均罹病期間、血圧、コレステロール値について層別解析を行った。同様に、RT のプログラムによる HbA1c 改善効果の検討のため、トレーニング種目数、トレーニング種目の種類、介入期間、週当たりの頻度、強度、1 日当たりの総セット、週あたりの総セット、インターバル時間に関して層別解析を行った。

さらに、患者背景や RT のプログラムの各要因に関して、HbA1c との関連について回帰分析を行った。

## 結果

2,896 の論文がヒットし、そのうち 23 の研究、954 人を解析対象とした。

対照群と比較して、RT 群は、HbA1c の 0.34% (95%信頼区間: 0.53% ~ 0.16%) の有意な改善を認めた。

層別解析の結果、患者の特徴としては

- 1) 糖尿病の罹病期間が短い ( $\geq 6$  年 vs.  $< 6$  年,  $p = 0.04$ )
- 2) 介入時の HbA1c が高い ( $\geq 7.5\%$  vs.  $< 7.5\%$ ,  $p = 0.01$ )
- 3) BMI が極端に高くない ( $< 32\text{kg/m}^2$  vs.  $\geq 32\text{kg/m}^2$ ,  $p = 0.03$ )

ほうが HbA1c の低下効果が有意に高かった。回帰直線による解析では、介入時の HbA1c 値と、HbA1c の改善度に正の相関を認めた ( $R = 0.33$ ,  $p = 0.004$ ) 一方、介入時の BMI と、HbA1c の改善度には負の相関を認めた ( $R = 0.33$ ,  $p = 0.004$ )。すなわち、介入時の HbA1c が 1% 高くなるごとに、また BMI が  $1\text{kg/m}^2$  低くなるごとに、HbA1c の改善量がそれぞれ 0.036%、及び 0.07% 上昇した。

一方で、トレーニングプログラムとしては、1 日当たりの RT のセット数が多いほうがより HbA1c の改善効果が高かった ( $\geq 21$  セット vs.  $< 21$  セット,  $p = 0.03$ )。

## 考察

今回の検討で、RT による介入にて HbA1c が 0.34% 改善することが示された。  $p < 0.001$  と強い相関を認めるが、0.34% という改善率は糖尿病治療薬として頻用されるメトホルミンの 0.97%(1) や  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の 0.77%(2) と比べても効果は弱い。特に層別解析では、介入時の HbA1c 7.5% が未満の患者群は、RT による血糖改善効果を認めなかったため、もともと血糖値がある程度良好な群では効果に乏しいと考えられる。

RT が奏功する患者の特徴(糖尿病の罹病期間が短く、BMI が極端に高くない)や、より効果を引き出すトレーニングプログラム(1 日あたり 21 セット以上の RT を行う)も明らかになった。

一般的に RT を一定期間行くと、筋肉量が増加して基礎代謝が上昇し、血糖値が改善すること(3) が報告されている。しかし今回の検討では、RT の介入期間による HbA1c の差は認められなかった。そのため、特定の患者やトレーニングプログラムで血糖改善に差を認めたのは、筋肉の量そのものが原因なのではなく、筋肉におけるインスリンを介した糖取り込みの差がより影響したと考えた。

筋肉において糖取り込みが生じ血糖値が改善する際には、インスリンが受容体に結合し、インスリン受容体基質(IRS)-1 と呼ばれる細胞内分子を介してシグナルが下流に伝達され、PI キナーゼ-Akt 経路が活性化されることで、糖輸送体-4(GLUT4)が細胞膜表面に移動する(4) という機序が考えられている。しかしながら肥満の糖尿病患者では、この IRS-1-PI3-Akt 経路の活性が低下している(5) ことが報告されている。また糖尿病罹病機関が長くなることで膵  $\beta$  細胞の機能が低下し、インスリン分泌が低下すること(6) で上記の糖取り込み能が低下することが考えられる。そのためこのような患者群では、HbA1c の改善効果に乏しかったと考えた。

RT のプログラムでは、1 日の総セット数を 21 セット以上行ったときは、それ以下と比べて HbA1c がより改善した。一方でトレーニングの頻度(週に何回行うか)や強度(最大挙上重量の何%でトレーニングを行うか)で分けて考えても、HbA1c 改善度に差は認めなかった。前述のようなメカニズムを介して糖取り込み能が増加するには、一度にある程度の量の運動を行って筋肉を動かすことが大切で、高頻度や高強度にしても糖取り込み能が一定水準以上に高まることはないと考えられる。

最後に、本研究の限界について述べる。第一に、本研究はメタ解析であり、本研究で得られた結果について前向きの研究で確認することが必要である。第二に、今回解析対象とした研究は多くが、トレーニング頻度や強度が限定的(頻度は週 2~4 回、強度は 60~80%)な範囲であった。また、患者の

BMI も  $22.3 \text{ kg/m}^2 \sim 38.8 \text{ kg/m}^2$  であり、それより BMI が低い患者群は含まれていなかった。そのため、これらの条件から外れた RT プログラムや患者像での効果は不明である。

#### 結論

RT は、2 型糖尿病の血糖コントロールにおいて有用である。

プログラムは、トレーニング頻度よりも 1 日の総セット数により重点を置いたほうが血糖改善効果が高い。また、BMI が低く、糖尿病罹病期間が短く、介入時の HbA1c がより高い患者ほど、RT による血糖改善効果が高い。

1. The Cochrane database of systematic reviews, 2005
2. Diabetes care, 2005
3. Diabetes care, 2010
4. The Journal of biological chemistry, 1999
5. Metabolism: clinical and experimental, 2004
6. Journal of internal medicine, 1994

#### 審査結果の要旨

従来は有酸素運動が中心であった 2 型糖尿病患者の運動療法において、近年レジスタンストレーニング (Resistance Training: RT) の有用性が報告されている。しかし患者背景や運動プロトコールによって、その有効性が異なるのかを検討した報告は少なく、どのような患者において、あるいは、どのような RT プログラムが、より高い HbA1c 改善効果を有するのかは不明であった。申請者は、それらを解明するためにメタ解析の統計学的手法を用い解析を行った。

データベースから検索した約 3000 件の研究のうち、デザインや手法等が今回の解析対象条件を満たした 23 の研究 (対象者 954 人) を、ランダムイフェクトモデルにより解析した。その結果、RT は運動介入を行わない対照群に比し、全体として 0.34% の HbA1c 改善効果があった。

#### 感度分析の結果、

- 1) 糖尿病の罹病期間が短い ( $\geq 6$  年 vs.  $< 6$  年,  $p = 0.04$ )
- 2) 介入時の HbA1c が高い ( $\geq 7.5\%$  vs.  $< 7.5\%$ ,  $p = 0.01$ )
- 3) BMI が極端に高くない ( $< 32 \text{ kg/m}^2$  vs.  $\geq 32 \text{ kg/m}^2$ ,  $p = 0.03$ )

の特性を有する患者で、RT の HbA1c 低下効果が有意に高かった。トレーニングプログラムとしては、1 日当たりの RT のセット数が多い方がより高い HbA1c 改善効果を示した。 ( $\geq 21$  セット vs.  $< 21$  セット,  $p = 0.03$ )。

RT が奏功する患者群やトレーニングプログラムを解明したことで、現在重視される個人別に最適化された糖尿病運動療法に寄与する、有益な臨床エビデンスを確立した点に、博士論文としての価値を認める。