

氏名(本籍)	緒 <sup>お</sup> 形 <sup>がた</sup> ひとみ(兵庫県)		
学位の種類	博士(スポーツ医学)		
学位記番号	博甲第4388号		
学位授与年月日	平成19年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	運動が血糖のプロフィールと変動に及ぼす影響の時系列解析		

主査	筑波大学教授	教育学博士	田中喜代次
副査	筑波大学助教授	医学博士	徳山薫平
副査	筑波大学講師	博士(体育科学)	前田清司
副査	筑波大学教授	医学博士	山田信博

## 論文の内容の要旨

### I. はじめに

2型糖尿病の患者数は我が国においては1975～1995年の間に3倍以上に増加し、その主な原因は近代工業先進国にみられる慢性的な運動不足と高脂肪食に代表される過剰なエネルギー摂取などの欧米型生活習慣がインスリン抵抗性を惹起させることにあると考えられている。良好な血糖コントロールを得るための工夫の一つとして、非侵襲的な連続血糖測定装置である“continuous glucose monitoring system”(以下CGMS)が1999年に米国において開発された。CGMSは血中グルコース濃度を反映すると考えられている組織間質液中のブドウ糖濃度を連続的に測定することにより、5分毎に血糖の推定値を連続して3日間記録することが可能な装置であり、欧米において広く糖尿病の治療や教育的ツールとして用いられている。医師により「初期糖尿病」と診断された患者は、まず食事と運動を中心とした治療を最初に行い、血糖コントロール目標の達成を目指す。1997年に世界保健機構によって示された「身体活動のガイドライン」の中にも、身体活動の短期的恩恵として血糖コントロール能力の改善が挙げられている。身体活動が血糖コントロールの一つの方法として認知され、健常者をはじめ肥満者、糖尿病患者を対象とした運動指針の基準等は作成されているが、運動中の連続的な血糖変動について詳細に述べた報告は少ない。

1976年より血糖コントロール能力を表す指標として、過去1～2ヶ月の平均血糖値を反映すると言われるHbA<sub>1c</sub>が一般的に用いられている。また、その他の指標として、1日複数回の採血による血糖の平均値や最大/最小値、更に古くは1950年代より、血糖の日内変動や日差変動を表す様々な指標が多くの研究者によって報告され使用されてきた。一方、時系列の長期相関特性を解析する手法である“detrended fluctuation analysis”(以下DFA法)が1995年に発表された。これは従来から用いられてきたフーリエ変換や自己相関関数よりも、時系列の特徴であるフラクタル成分を正確に示すことのできる解析法であり、心拍変動などの分野において数多くの論文が報告されている。

本学位論文ではCGMSを用い、血糖値の推移が持つ“ゆらぎ”に着目して研究を進めた。そこで、運動が血糖プロフィールに及ぼす影響、及び糖尿病患者と健常者を対象とし血糖の経時的変化の違いについて検討するため、まず1)空腹時に運動することにより低血糖にならないのかどうか、ついで2)低強度運動も

血糖値を下げることができるのか、さらに3) 糖尿病患者と健常者、運動習慣の有無で血糖の変動が異なるのかどうか、最後に4) 血糖のゆらぎを特徴付けることによって、血糖の変動に違いが見られるか否かについて明らかにすることを目的とした。

## II. 課題の概要

### 1. 陸上長距離選手の朝練習時の血糖変動について

陸上長距離選手を対象とし、空腹で行う運動時や運動直後の回復過程における血糖変動を観察し、高強度運動が血糖値の変動に及ぼす影響について検討した。ジョギングなどの低強度運動では血糖値は一定に保たれ、ペース走などの高強度運動では血糖値は一時的に低下し、その後上昇するという推移を示した。このことから、一般的に運動により骨格筋での糖利用が高まることから、運動は血糖値を下げることができると言われているが、空腹時に高強度運動を行った場合でも低血糖に陥ることなく、競技者では肝臓からの糖放出増大がそれを凌駕する場合が多いということが示唆された。

### 2. 軽度な運動が食後の血糖変動に及ぼす影響について

健常者を対象とし、75g 経口糖負荷試験後に運動を行い、運動を行わない場合と比較して血糖値の変動を検討した。グルコース摂取後に歩行（48.8% HRmax）を行うことにより有意に糖負荷後の血糖値の上昇が抑制された（23.7mg/dl）。このことから、歩行のような低強度運動においても、疫学研究や介入試験によって心血管疾患発症の独立したリスクファクターであるとされている食後高血糖を抑える可能性が示唆された。

### 3. 既報の血糖変動指標を用いた検討

年齢を一致させた健常者と糖尿病患者、及び運動習慣の影響を検討するため若年陸上長距離アスリートと若年対照群を対象とし、1日中同じような生活を送ることによって得られた5分毎24時間の血糖データを用い、既報の血糖変動指標を用いて比較・検討を行った。健常中高齢者と糖尿病患者という明らかに血糖値に違いが認められるグループ間では、過去に提案されているどの指標でも有意な差が認められた。運動習慣の有無による比較においては、日々厳しいトレーニングを行っていることからランナーが常に安定した血糖を維持し、またエネルギー応答に優れていることが示唆された。

### 4. 血糖のゆらぎを特徴付ける

糖尿病患者、健常中高齢者、若年陸上長距離アスリート、若年対照群を対象とし、血糖のゆらぎについてDFA法を用いて特徴付け、グループ間でどのような違いが見られるかを検討した。糖尿病患者は健常者と大きく血糖変動が異なり、糖尿病患者は長時間の負のフィードバック機構が見られなかった。また健常者の中においても、長時間の変動に関して健常中高齢者と若年対照群と比較し、若年陸上長距離アスリートとの間に有意な差は認められなかったものの、より変動が小さい傾向が示された。つまり、食事などの血糖変動（トレンド）からの乖離、つまり“ゆらぎ”の部分においても糖尿病患者は健常者と大きく異なっていた。また、糖尿病患者は長時間の負のフィードバック機構の欠如または減弱が示唆され、健常者の間においても長時間の血糖調節機構に差が見られ、運動習慣の有無によりゆらぎに違いが認められる可能性が示唆された。

## III. まとめ

これまでの血糖測定方法は、指先からの少量の血液による測定も含め採血によってのみ可能であったことから、頻回サンプリングを行った場合でも1日数ポイントが限界であることが多かった。しかし、本研究

で用いた CGMS は 1 日に 288 回の測定を自動的に行う装置であり、装着の際に多少煩わしさはあるものの、それ以降は日常生活に支障をきたさない。同時に、ランニング等の運動も可能となり、スポーツなどの身体活動を伴う実生活における連続的な血糖測定が可能になり、その変動に着目することが可能となった。一方、運動が持つ特色としては、元来人間が行う身体活動の延長であること、薬理的な副作用はないこと、心理的な側面からも推奨されていることが挙げられる。そこで、本研究ではこれらの二つの側面を合わせ、まず、陸上長距離アスリートと一般健常者を対象とし、運動が血糖プロフィールに及ぼす影響について検証を行った。その結果、個人における相対的な運動強度に加えて、運動を行う時間帯が血糖変動に大きな意味を持つことが示唆された。次に、既報の血糖不安定性を表す指標と非線形時系列の解析法を用い、運動が血糖変動に及ぼす影響について検証を行った。CGMS によって得られた連続的な血糖データを解析対象とし、血糖変動に大きな影響を与えない食事以外の部分にも認められる「ゆらぎ」に着目したところ、糖尿病患者と健常者の間で長時間の血糖調節機構に差が認められた。また、健常者の間においても長時間の血糖調節機構に差が見られ、運動習慣の有無によりゆらぎに違いが認められる可能性が示唆された。このことより、DFA 法を用い血糖変動の解析を行うことは、血糖コントロール能力を推定するための一つ的手段として有用である可能性が示唆された。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

血糖の経時変化を解析するために連続測定装置を用い、その「ゆらぎ」のフラクタル成分を解析した研究である。この研究手法が糖尿病の病態解析、あるいは有効な運動処方への提言として結実するまでには更に多くの症例についての解析や運動条件を変えての検討が必要であることは言うまでもないが、新しい観点からの研究を開拓した点が高く評価された。

よって、著者は博士（スポーツ医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。