

Table 4 Correlation coefficients between age and measurement variables in young and postmenopausal women

Variables	Body segments	Total (n = 138)	Young (n = 61)	Middle (n = 49)	Old (n = 28)
BMD (g cm ⁻²)	Whole body	-0.73***	0.00	-0.30*	-0.52***
	Arm	-0.75***	0.13	-0.24	-0.56***
	L-spine	-0.53***	0.04	-0.28	-0.40***
	Leg	-0.64***	0.01	-0.11	-0.39***
BMC (g)	Whole body	-0.67***	-0.40***	-0.16	-0.32
	Arm	-0.66***	0.13	-0.26	-0.54***
	Trunk	-0.64***	-0.05	-0.26	-0.24
	Leg	-0.63***	0.11	-0.13	-0.42***
LSTM (kg)	Whole body	-0.16	-0.02	-0.02	-0.25
	Arm	-0.07	-0.05	0.02	-0.27
	Trunk	-0.04	0.02	-0.09	-0.27
	Leg	-0.29**	-0.03	0.06	-0.17
SM (kg)	Whole body	-0.35***	0.03	-0.08	-0.44***
	Arm	-0.09	0.16	-0.13	-0.55***
	Trunk	-0.32***	-0.24	-0.20	-0.35
	Leg	-0.34***	-0.02	0.00	-0.23
BMC normalized to SM mass (g kg ⁻¹)	Whole body	-0.55***	-0.45***	-0.12	0.08
	Arm	-0.70***	-0.01	-0.20	-0.09
	Trunk	-0.55***	0.13	-0.14	0.02
	Leg	-0.41***	0.07	-0.12	-0.15

Abbreviations: BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; LSTM, lean soft tissue mass; SM mass, skeletal muscle mass.
P* < 0.05; *P* < 0.01; ****P* < 0.001.

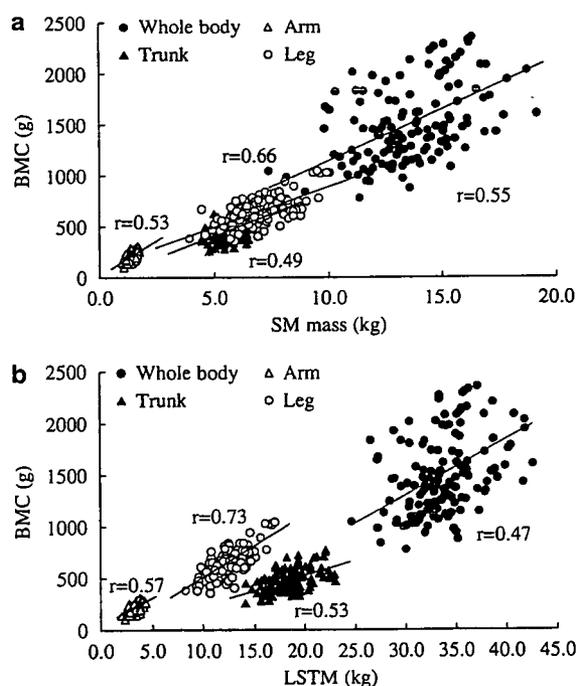


Figure 1 Relationship between SM mass estimated by ultrasound (a) or LSTM (b) measured by DXA and BMC in all subjects (*n* = 138). Whole-body and regional SM mass and LSTM were significantly correlated with BMC in all body segments (*P* < 0.05). BMC, bone mineral content; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; LSTM, lean soft tissue mass; SM mass, skeletal muscle mass.

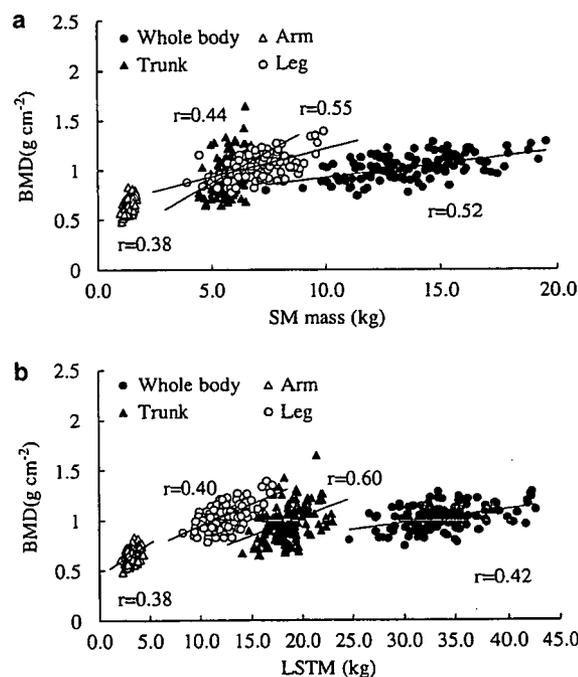


Figure 2 Relationship between SM mass estimated by ultrasound (a) or LSTM (b) measured by DXA and BMD in all subjects (*n* = 138). Whole-body and regional SM mass and LSTM were significantly correlated with BMD in all body segments (*P* < 0.05). BMD, bone mineral density; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; LSTM, lean soft tissue mass; SM mass, skeletal muscle mass.

Table 5 Correlation coefficients between fitness value and BMD in young and postmenopausal women

	VO ₂ peak versus whole-body BMD			Handgrip strength versus arm BMD			Leg extension power versus leg BMD		
	Absolute (l min ⁻¹)	Normalized to body mass (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	Normalized to total SM mass (ml kg ⁻¹ min ⁻¹)	Absolute (kg)	Normalized to body mass (kg kg ⁻¹)	Normalized to arm SM mass (kg kg ⁻¹)	Absolute (W)	Normalized to body mass (W kg ⁻¹)	Normalized to leg SM mass (W kg ⁻¹)
Young (n=61)	0.43***	0.30*	0.08	0.47***	0.37**	0.20	0.61***	0.49***	0.41***
Middle (n=49)	0.47***	0.17	0.09	0.34*	0.14	0.05	0.26	0.06	0.09
Old (n=28)	0.32	0.02	-0.18	0.42*	0.15	0.01	0.60***	0.46*	0.37

Abbreviations: BMD, bone mineral density; SM mass, skeletal muscle mass.
P*<0.05; *P*<0.01; ****P*<0.001.

whether regional BMC normalized to SM mass showed a similar decrease with age in young subjects through old age. The major findings of this cross-sectional study were as follows: (1) SM mass were associated with the site-matched bone mineral indices, and these associations corresponded to the relationships between LSTM and the site-matched bone mineral indices; (2) BMC normalized to SM mass estimated by ultrasound in arm and trunk region were also significantly different with age, but not in leg and whole body in middle-aged and older postmenopausal women. These results suggest that the age-related decline of BMC normalized to SM mass was different in the body segments. Thus, the age-related differences in BMC were found to be independent of the ageing of SM mass in the arm and trunk region. However, differences in BMC measures of the leg and whole body were found to correspond to age-related decline of SM mass in postmenopausal women.

Age-related decline in SM mass and bone mineral indices

As both SM mass and bone mineral indices decrease with age, it is not yet clear how the age-related decrease in SM mass (for example, arm, leg and trunk region) affects the age-related decline of bone mineral indices in young and postmenopausal women. The age-related differences in BMC normalized to the site-matched SM mass in MW were significantly lower than those in YW (15–22%, Table 3), and serum estradiol in MW were also significantly lower than those in YW (87%, *P*<0.05, Table 1). In addition, serum estradiol in MW was significantly lower than that in YW. These results suggest that age-related decrease of BMC from youth through middle age was associated with age-related change of oestrogen deficiency (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, 2001). However, when postmenopausal women were divided into MW and OW, age-related differences in whole-body and leg BMC normalized to SM mass were absent in older postmenopausal women (Table 3) with no changes in serum estradiol and osteocalcin. Furthermore, the interaction (age × BMI) of the age-related differences of BMD, BMC and normalized BMC was not significant. Therefore, the age-related differences in whole-body and leg BMC among middle-aged and older postmenopausal women were considered partly due to the

age-related changes in SM mass independent of the differences of BMI. These results support that the preservation of ageing of muscles is an important factor for maintenance of leg and whole-body BMC, especially in older women.

Relationships between SM mass, muscle function and bone mineral indices

The SM mass were associated with the site-matched bone mineral indices, and these associations show equivalent to better correlations among LSTM determined by DXA and the site-matched bone mineral indices. The final outcome is so much stronger when adjusted data use independent measurements. Every DXA-derived component from BMC to FM to LSTM is likely to co-vary, since they are all derived from the same scan. These results can be applied to the future studies such as the development of prediction equation for bone mineral indices using ultrasound technique. A compact-type ultrasound machine weighs approximately 3 kg, making it easily portable. Ultrasound-derived prediction equations are capable of taking measurements in the field, and are safe and valid in predicting total and regional SM mass (Sanada *et al.*, 2006).

Some investigators have shown that prolonged low-to-moderate intensity exercise is independently associated with higher BMD (Nguyen *et al.*, 1998; Hagberg *et al.*, 2001; Pongchaiyakul *et al.*, 2004), while cardiorespiratory fitness (VO₂peak) is only slightly correlated with bone mineral indices (Henderson *et al.*, 1995; Ryan and Elahi, 1998; Ryan *et al.*, 1998; Lynch *et al.*, 2002). In this study, VO₂peak (normalized to body mass) in young women was significantly correlated with BMD (*P*<0.05), while VO₂peak (normalized to whole-body SM mass) was not significantly associated with BMD (Table 5). These results indicate that although the present and previous studies have shown aerobic fitness to be associated with BMD, this relationship may be due to the magnitude of SM mass. However, in older women, even absolute VO₂peak (l min⁻¹) was not significantly correlated with whole-body BMD. In the same way, low grip strength is associated with low BMD and an increased risk of incident vertebral fracture (Bevier *et al.*, 1989; Osei-Hyiaman *et al.*, 1999; Di Monaco *et al.*, 2000; Dixon *et al.*, 2005). The absolute handgrip strength in older

women were significantly correlated with BMD, but not normalized to body mass and SM mass, in present study. These results suggest the relation of BMD and handgrip strength associated with body mass. However, the absolute leg extension power (W) and leg extension power normalized to body mass ($W\text{ kg}^{-1}$) were significantly correlated with leg BMD, but not normalized to leg SM mass ($W\text{ kg}^{-1}$). There is no difference in leg BMC (normalized to SM) between middle-aged and older women, there may be a difference but this study does not have the power to demonstrate a difference, particularly as the numbers are much less in the older groups.

Summary

We assessed the relationship between regional SM mass and bone mineral indices, and whether BMC normalized to site-matched SM mass differed with age. This cross-sectional study concluded that whole-body and regional SM mass are associated with site-matched BMD and BMC in both young and postmenopausal women. Moreover, the age-related differences in BMC were found to be independent of the ageing of SM mass in the arm and trunk region. However, differences in BMC measures of the leg and whole body were found to correspond to age-related decline of SM mass in postmenopausal women. These results support that the preservation of ageing of SM mass is an important factor for maintenance of leg and whole-body BMC especially in older women.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the dedicated women who participated in this project. We are also grateful for the technical support provided by Ms Naeko Kurose, and Ms Yumi Omori (National Institute of Health and Nutrition). This study was partly supported by 'Establishment of Consolidated Research Institute for Advanced Science and Medical Care,' Encouraging Development Strategic Research Centers Program, Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan, a grant from the ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

References

- Abe T, Kawakami Y, Suzuki Y, Gunji A, Fukunaga T (1997). Effects of 20 days bed rest on muscle morphology. *J Gravit Physiol* 4, S10–S14.
- Abe T, Kondo M, Kawakami Y, Fukunaga T (1994). Prediction equations for body composition of Japanese adults by B-mode ultrasound. *Am J Hum Biol* 6, 161–170.
- Bevier WC, Wiswell RA, Pyka G, Kozak KC, Newhall KM, Marcus R (1989). Relationship of body composition, muscle strength, and aerobic capacity to bone mineral density in older men and women. *J Bone Miner Res* 4, 421–432.
- Blain H, Vuillemin A, Teissier A, Hanesse B, Guillemin F, Jeandel C (2001). Influence of muscle strength and body weight and composition on regional bone mineral density in healthy women aged 60 years and over. *Gerontology* 47, 207–212.
- Di Monaco M, Di Monaco R, Manca M, Cavanna A (2000). Handgrip strength is an independent predictor of distal radius bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Rheumatol* 19, 473–476.
- Dixon WG, Lunt M, Pye SR, Reeve J, Felsenberg D, Silman AJ et al. (2005). Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology (Oxford)* 44, 642–646.
- Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, Capigliioni R, Roldan EJ, Zanchetta JR (2000). Densitometric and tomographic analyses of musculoskeletal interactions in humans. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 1, 31–34.
- Gleeson PB, Protas EJ, LeBlanc AD, Schneider VS, Evans HJ (1990). Effects of weight lifting on bone mineral density in premenopausal women. *J Bone Miner Res* 5, 153–158.
- Hagberg JM, Zmuda JM, McCole SD, Rodgers KS, Ferrelli RE, Wilund KR et al. (2001). Moderate physical activity is associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 49, 1411–1417.
- Henderson NK, Price RL, Cole JH, Gutteridge DH, Bhagat CI (1995). Bone density in young women is associated with body weight and muscle strength but not dietary intakes. *J Bone Miner Res* 10, 384–393.
- Kanehisa H, Miyatani M, Azuma K, Kuno S, Fukunaga T (2004). Influences of age and sex on abdominal muscle and subcutaneous fat thickness. *Eur J Appl Physiol* 91, 534–537.
- Kassem M, Melton L, Riggs B (1996). *The Type 1/Type 2 Model for Involutional Osteoporosis*. Academic Press: San Diego.
- Kawakami Y, Abe T, Fukunaga T (1993). Muscle-fiber pennation angles are greater in hypertrophied than in normal muscles. *J Appl Physiol* 74, 2740–2744.
- Lynch NA, Ryan AS, Berman DM, Sorkin JD, Nicklas BJ (2002). Comparison of $VO_2\text{max}$ and disease risk factors between premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 9, 456–462.
- Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA (1998). Bone loss, physical activity, and weight change in elderly women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *J Bone Miner Res* 13, 1458–1467.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 285, 785–795.
- Osei-Hyiaman D, Ueji M, Toyokawa S, Takahashi H, Kano K (1999). Influence of grip strength on metacarpal bone mineral density in postmenopausal Japanese women: a cross-sectional study. *Calcif Tissue Int* 64, 263–266.
- Peterson SE, Peterson MD, Raymond G, Gilligan C, Checovich MM, Smith EL (1991). Muscular strength and bone density with weight training in middle-aged women. *Med Sci Sports Exerc* 23, 499–504.
- Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, Boonen S, Preisinger E, Minne HW (2004). Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 19, 1208–1214.
- Pluijm SM, Visser M, Smit JH, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P (2001). Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *J Bone Miner Res* 16, 2142–2151.
- Pongchaiyakul C, Nguyen TV, Kosulwat V, Rojroongwasinkul N, Charoenkiatkul S, Eisman JA et al. (2004). Effects of physical activity and dietary calcium intake on bone mineral density and osteoporosis risk in a rural Thai population. *Osteoporos Int* 15, 807–813.
- Reimers CD, Harder T, Saxe H (1998). Age-related muscle atrophy does not affect all muscles and can partly be compensated by physical activity: an ultrasound study. *J Neurol Sci* 159, 60–66.
- Rittweger J, Beller G, Ehrig J, Jung C, Koch U, Ramolla J et al. (2000). Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 27, 319–326.
- Ross R, Jacson A (1990). *Exercise, Concepts, Calculations, and Computer Applications*. Benchmark Press: Carmel, IN.

- Ryan AS, Elahi D (1998). Loss of bone mineral density in women athletes during aging. *Calcif Tissue Int* 63, 287–292.
- Ryan AS, Nicklas BJ, Dennis KE (1998). Aerobic exercise maintains regional bone mineral density during weight loss in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 84, 1305–1310.
- Sanada K, Kearns CF, Midorikawa T, Abe T (2006). Prediction and validation of total and regional skeletal muscle mass by ultrasound in Japanese adults. *Eur J Appl Physiol* 96, 24–31.
- Schiessl H, Frost HM, Jee WS (1998). Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 22, 1–6.
- Schonau E (2004). The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol* 19, 825–831.
- Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP et al. (2002). Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 30, 836–841.
- Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD (2005). Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men—the MINOS study. *J Bone Miner Res* 20, 721–729.
- Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB (2006). Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int* 17, 61–67.

Medical Practice

2007 vol. 24 no. 1 別冊

薬物治療を開始する前にすべきこと
運動療法の実際—継続のコツ—
宮地元彦

東京 文光堂 本郷

薬物治療を開始する前にすべきこと、

運動療法の実際—継続のコツ—

宮地元彦

独立行政法人国立健康・栄養研究所運動ガイドラインプロジェクト/みやち・もとひこ

運動による糖代謝改善の生理学的メカニズム●

運動を発現させる骨格筋の収縮は、筋血流量を増加させ、骨格筋細胞膜でのグルコーストランスポーターによる糖の取り込みを亢進し、筋細胞内での糖の代謝を活性化する。これらの働きが総合的に亢進することで、血糖や筋グリコーゲンの利用が高まる。また習慣的に運動を実施することで、安静時におけるインスリンによる糖取り込みや糖代謝も活性化する¹⁾。

糖尿病・インスリン抵抗性改善に必要な運動量●

アメリカ糖尿病学会(ADA)の声明によると²⁾、耐糖能異常者の血糖コントロールの改善に必要な運動量に関して、散歩などの低強度(4 METs (= metabolic equivalents: 運動強度の単位)未満)の運動を週あたり150分以上、速歩やジョギングなどの中強度(4~7 METs)の運動ならば週あたり90分以上実施することが推奨されている。旧来はウォーキングやジョギングなどの有酸素運動が推奨されていたが、より強度の高い筋力トレーニングなどを週に2~3回程度組み合わせて実施することも推奨されている。

日本糖尿病学会は、「楽である」から「ややきつい」と感じる心拍数100~120拍/分の運動を15~30分間1日2回実施し(歩数では約10,000歩/日以上)、少なくとも週あたり3日以上行うことを推奨している³⁾。ADAとは表現方法が異なるが、1週あたりの運動量としてはほぼ同等(速歩なら週あたり90分以上)と考えてよい。

日本人の運動・身体活動に対する取り組み●

平成16年度の国民健康・栄養調査の結果では、1回30分以上の運動を週2日以上実施し1年以上継続している者の割合は男性30.9%、女性25.8%、1日の歩数は男性7,532歩、女性6,446

歩に過ぎない⁴⁾。この日本人の運動・身体活動に対する取り組みの現状を考えると、平均的な日本人であっても、ADAや日本糖尿病学会のガイドラインの示す運動を遂行・維持するためには、対象者本人の意識や生活環境の改善が相当必要であることがわかる。

運動習慣のステージ●

個々人の運動習慣に対する意識や実施の現状は千差万別である。個々人の運動習慣の現状に応じて運動を開始しないと、運動習慣を継続できないだけでなく運動による傷害が生じる可能性もあるので注意が必要である。

個々人の運動・身体活動ステージは、おおむね五つに分類することができる⁵⁾。①維持期(望ましい水準での運動を長期にわたって継続している段階)、②実行期(健康の恩恵を得る望ましい水準で運動しているがはじめてから間もない段階)、③準備期(望ましい水準ではないが自分なりに(不定期)に運動している段階)、④熟考期(運動の必要性を理解しているが実行できていない段階)、⑤非熟考期(運動の必要性を十分理解できないか、理解していても運動をする意欲がない段階)。図1にステージの分類チャートを示した。

個々人の運動習慣は常に同じステージにあるわけではなく、ステージの間を上下するものである。運動習慣を確立し逆戻りを防ぐためには、そのときどきのステージに応じた取り組みが必要となる。

運動習慣のステージ別の支援のポイント●

維持・実行期のステージにある対象者に対しては、「賞賛」と「自信」が運動習慣の維持に重要である。準備期のステージにある者には、指導者・支援者による「激励」に加えて、家族などの身近な人

- 運動はグルコーストランスポーターの活性を高め、インスリン感受性を高める。
- 運動習慣のない患者に対しては、実施できない現状に共感することが「支援」の第一歩。
- 運動の取り組みの当初は、三日坊主を繰り返すような気楽さで。

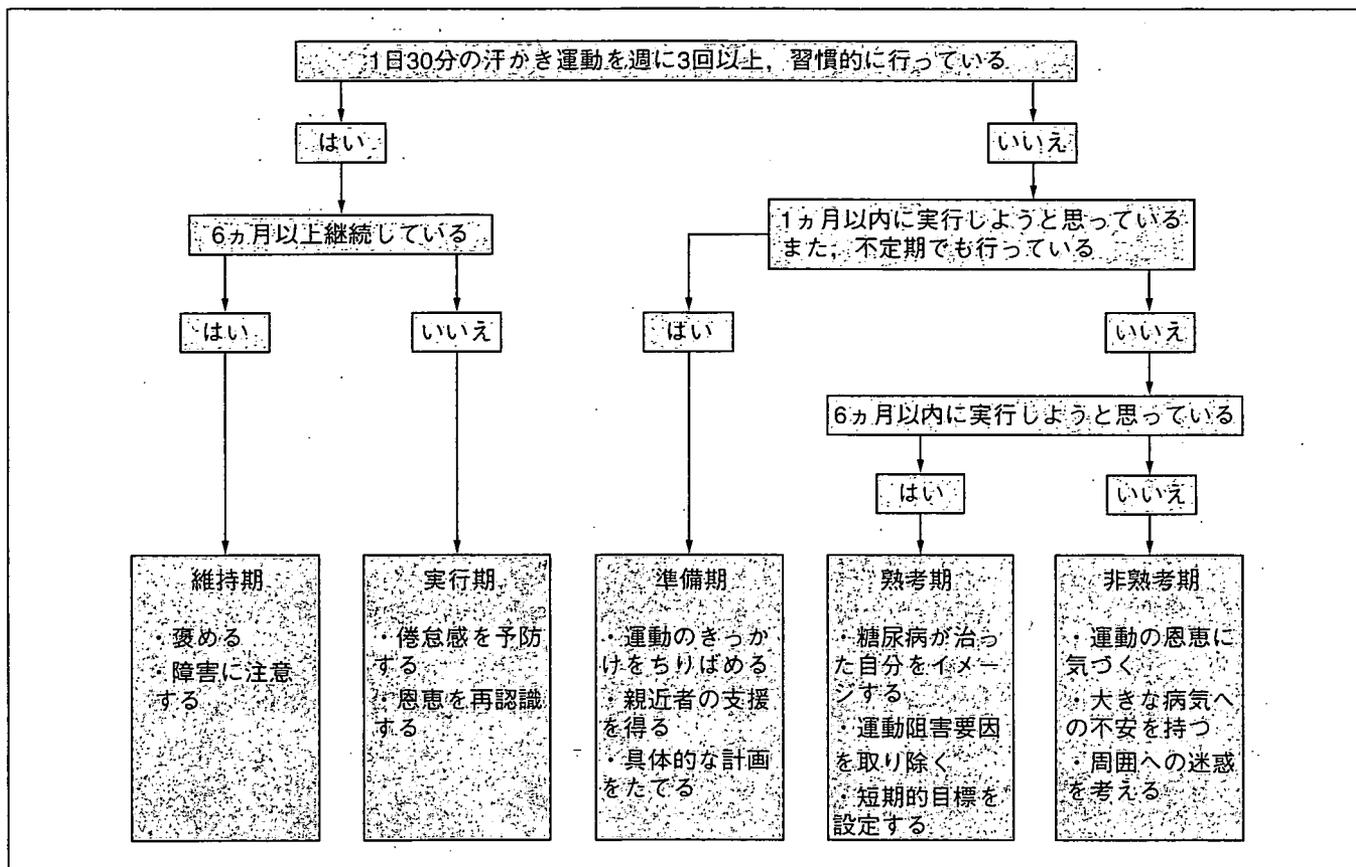


図1 糖尿病患者や耐糖能異常者を対象とした運動習慣ステージの分類チャート

の「支援」と、運動を行う環境を整えることが有効である。熟考期のステージにある者には、糖尿病が治った自分を「イメージ」させ、運動を阻害する要因を探って取り除くことが有効である。非熟考期のステージにある者には、現状が続くことによる将来の問題や「不安」を提示し、運動の必要性を理解させることが重要である。特に熟考・非熟考期のステージにある者に対する運動指導は、運動が実施できない現状に対して「共感」し、対象者の立場に立つことが支援の第一歩である。

2型糖尿病の患者の場合、長期にわたり好ましくない生活習慣を送ってきたケースがほとんどなので、熟考・非熟考期のステージに該当する対象

者が多い。このような人たちが、いくら糖尿病の治療のためとはいえ、ガイドラインに示されているような水準の運動を即座に実践することは、心理的に困難であることは想像にかたくない。また、糖尿病患者は肥満者も多く、急激な運動量増加は膝や腰の傷害を誘発しかねない。したがって、ステージに応じた取り組みを通して、一段ずつ階段を上るような気構えが、対象者と支援者の双方に必要であろう。

運動の取り組みの当初に限れば、三日坊主を繰り返すような気楽さで運動に取り組んでみることも行動の変容を促す方法の一つである。まずは始めてみて、6ヵ月から1年ほどの期間をかけて、

④運動(レジャーやスポーツ)だけでなく; 生活活動の増加も重要.

⑤1日10,000歩以上が最もわかりやすく具体的な目安.

目標に到達すればよい.

運動と生活活動と身体活動④

熟考・非熟考期のステージにある者が運動を実施できない要因には、本人の意識の問題に加えて、職業や家事による多忙などの社会的問題があげられる。余暇時間を活用して週に5日以上の運動を実施することは、職務や事業における責任が重い中年層にとっては困難を伴う。1日あたりわずか30分程度の運動とはいえ、更衣やシャワーなどの準備や後始末の負担も継続の妨げになる。

最近では余暇時間に行うスポーツや運動に加えて、仕事や家事などの生活活動も加えた身体活動(図2)が注目されている。最近策定された「健康づくりのための運動基準2006」⁶⁾「健康づくりのための運動指針2006」⁷⁾でも、生活習慣病の一次予防のために歩行を伴うような身体活動を週あたり23MET・時(METsに運動実施時間をかけたもので身体活動量の指標)、歩数に換算すると1日あたり10,000歩、行うことが推奨されている。

スポーツを中心とした運動を行う余暇時間が十分に取れない人や運動の準備などが面倒な人は、通勤や家事などの中で生活活動を増やすことで、身体活動全体を増加させるという方法が有効である。

個人の身体活動量を評価する方法④

身体活動を増加させるためには、対象者個々人が自らの身体活動量を知ること、さらに支援者が対象者の身体活動量を評価した上で支援することが重要である。身体活動量を評価する方法として、生活活動記録、思い出しといった質問紙法(代表的な質問紙として国際標準化身体活動質問紙: IPAQ (international physical activity questionnaire)がある)と、二重標識水法、カロリメト

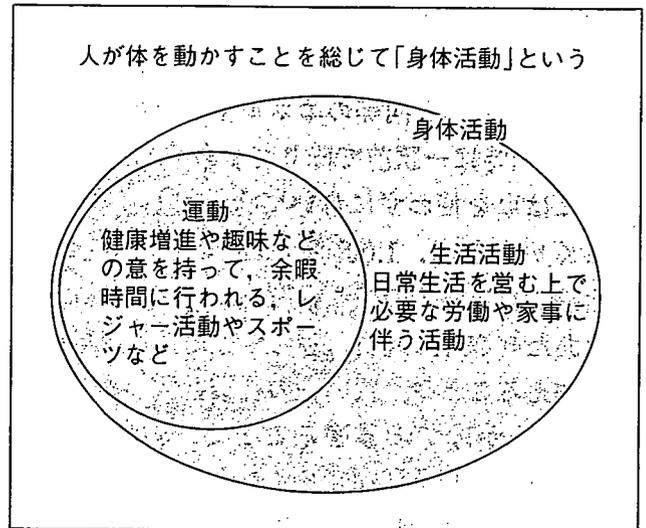


図2 運動と身体活動
身体活動 = 運動 + 生活活動

リー、活動量計(心拍数計、歩数計)などによる生理学的方法があげられる。質問紙法は質問項目が少なければ簡便で評価を実施する際の制約が少ない利点がある一方で、客観性と妥当性に欠ける。生理学的方法は妥当性と再現性が高い一方で、コストと手間がかかる。

歩数を用いて身体活動量を増加させる工夫④

身体活動量を評価するために最も簡便かつ有効なのが歩数計である。歩数計は安価に入手することができ(安いものでは500円程度から)、歩行を伴う身体活動の量をかなり正確に評価することができる。高価ではあるが、精密な加速度センサーを内蔵し身体活動の強度やエネルギー消費量を評価できる製品も販売されている。歩数計を身につけ、自分の歩数を時々刻々と観察するだけで、身体活動を増加させる動機づけを高める効果が期待できる。

現状での歩数が6,000歩/日の対象者の場合、歩数を3,000~4,000歩/日程度増加させ、9,000~

◎運動療法の成功には、有能な支援者が不可欠。

10,000歩/日の歩数を確保することで、中強度の運動を1日あたり30分で週に5回程度行ったことに相当するのと同等のエネルギー消費が見込める。「通勤時に一駅前で降りて歩きましょう」「買い物には車を使わずに歩いて行きましょう」などとよくいわれる。1,000歩は約10分の歩行を伴う活動に相当するので、通勤時に一駅前で降りて片道あたり20分の歩行(往復で40分)を日常生活に加えることや、買い物の往復と買い物そのもので40分かけて歩き回ること、4,000歩に相当する身体活動を増加させることができる。

その他の生活活動では、風呂掃除、掃除機をかける、床の拭き掃除、庭の草抜き、屋外で子供と遊ぶ、洗車といった活動などでも、同様の時間で同様の歩数とエネルギーの消費が見込める。したがって、普段よりもこれらの生活活動の頻度を多めにし、普段よりもテキパキと行うことにより、運動に代わって身体活動量を増加させることができる。

おわりに◎

糖尿病の患者もしくは耐糖能異常者が、運動習慣を獲得し維持するためには、さまざまな困難が待ち受けている。その要因は対象者の心の中にあ

り対象者を取り巻く環境の中に隠れているため、見つけ出して取り除くことがむずかしい。糖尿病の運動療法が成功するためには本人の努力に加えて、有能な運動支援者が不可欠である。医師のみならず、健康運動指導士や糖尿病療養指導士、さらには保健師や栄養士の支援スキルの向上が望まれる。

文 献

- 1) Sigal, R. J., Kenny, G. P., Wasserman, D. H. et al.: Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27 (10): 2518-2539, 2004
- 2) Sigal, R. J., Kenny, G. P., Wasserman, D. H. et al.: Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29 (6): 1433-1438, 2006
- 3) 糖尿病治療ガイド編集委員会: 5. 運動療法. 日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド2004-2005, 文光堂, p.37-39, 2004
- 4) 厚生労働省健康局生活習慣病対策室: 平成16年国民健康・栄養調査の概要, 2005
- 5) 竹中晃二, 富樫陽子: 運動指導者のための行動変容入門—ライフスタイルプランナーへの道—, 早稲田大学応用健康医学研究室, p.2-23, 2005
- 6) 厚生労働省: 健康づくりのための運動基準2006, 2006
- 7) 厚生労働省: 健康づくりのための運動指針2006—エクササイズガイド2006—, 2006

医学概論

医学と医療 総括と展望 [改訂・改題]

◎ 著 後藤由夫 (東北大学名誉教授)

B5判・436頁 / 定価5,250円 (本体5,000円+税5%)

1999年に発行された『医学と医療 総括と展望』を大幅に加筆・修正したもの。長年にわたり医学の臨床、教育、研究に携わってきた著者が歴史的な視野から医学と医療を見直そうと、膨大な資料を収集・検証してまとめたユニークな書。医学史を縦糸にすえ、医師の使命や職業倫理、病人をめぐる諸問題、法律的な視点について言及。そのほか、医学と医療に関する様々な事柄や状況が興味深く語られている。

文光堂

高血圧症

宮地 元彦

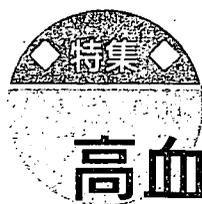
独立行政法人 国立健康・栄養研究所

家光 素行

奈良産業大学

村上 晴香

独立行政法人 国立健康・栄養研究所



高血圧症

宮地 元彦¹⁾・家光 素行²⁾・村上 晴香³⁾

厚生労働省が行なっている国民健康・栄養調査の結果を過去にさかのぼってみると、日本人の血圧は1960年代中盤から漸減し、脳卒中発症の減少とよく一致している¹⁾。一方、最新の平成17年国民健康・栄養調査の結果によると、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上または降圧剤を服用している者、すなわち高血圧症の有病者の割合は40歳以上男女で54.9%と報告されている。さらに、収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上で高血圧症でない予備群の者は15.8%で、有病者・予備群以外の者はわずかに29.3%であることが示された²⁾。すなわち、高血圧症は現在においてもわが国におけるもっとも頻度の高い疾患の1つといえ、今後も高血圧症の発症予防は、心血管・脳血管疾患の予防や、健康寿命の延伸、ひいては医療費増大の抑制のために重要であると考えられる。

高血圧症の発症や予防に習慣的な運動や身体活動が有用であることは間違いなく、治療や予防に必要な運動量・身体活動量などに関するガイドラインも確立してきた。昨今ではさらに進んで、国民一人一人のより質の高い健康づくりを推進するために、“テラーメード”の高血圧運動療法もしくは運動・身体活動による高血圧症予防が求められている。そこで本稿では、高血圧症の発症に関連する遺伝子素因と運動習慣との関連について

要約した。

1. 高血圧症の発症機序

高血圧症の発症要因を生理学的観点から整理すると、心拍出量増加と総末梢抵抗の増加の2つがあげられる。さらに、これら2つの要因には、交感神経活動の亢進、レニン-アンジオテンシン系の活性増加、血管内皮機能の低下、血管機能や器質的变化などの要因が複合的に関連しているものと考えられている(図1)。

高血圧症やその要因には、好ましくない食生活、身体活動不足、喫煙、ストレスといった生活習慣が密接に関連していることは、多くの疫学的研究からよく知られる事実である。好ましくない食生活習慣に関しては、食塩摂取量の過剰、脂肪摂取量の過剰、アルコールの過剰摂取などがあげられる(図1)。

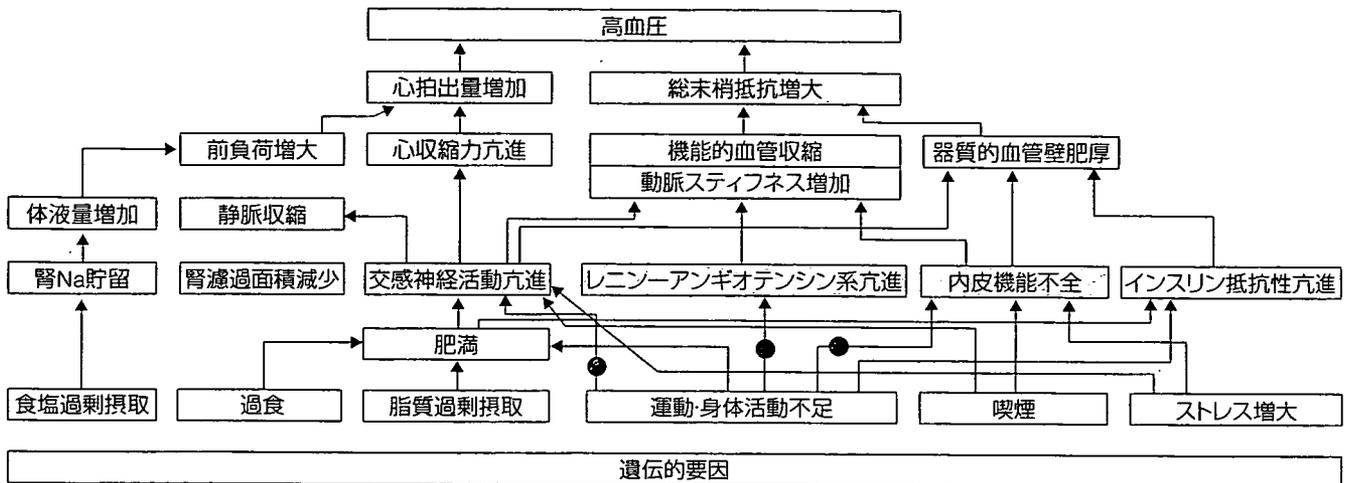
2. 高血圧症の発症に関する遺伝子多型

2001年にヒトゲノムの解読がNature誌³⁾およびScience誌⁴⁾に発表されてから約2年余を経過した2003年に生命のプログラムともいえるヒトゲノム全解読の結果、遺伝子の総数は、約2万~2万5千程度といわれている。その一方で、国内

筆者：1) みやち もとひこ (独立行政法人 国立健康・栄養研究所)

2) いえみつ もとゆき (奈良産業大学)

3) むらかみ はるか (独立行政法人 国立健康・栄養研究所)



■ 高血圧症の発症要因の中で、遺伝子多型との関連が複数検討されているもの
 ● 運動や身体活動介入に対する血圧反応に遺伝子タイプで差があるもの（遺伝子多型の種類は表1を参照）

図1 血圧コントロールに関連する生理的、環境的要因

のミレニアム・プロジェクトとして2000年からヒトゲノム全体に分布する遺伝子領域中の多様性（遺伝子多型：polymorphism）、特に一塩基多型（single nucleotide polymorphisms：SNPs）の探索が行なわれ、2002年に190,562カ所の日本人のSNPsが検出された⁵⁾。このような遺伝子多型のデータベースを活用し、個々人に対応した診断や治療法、薬剤の処方を選択、つまり、テーラーメイド医療につながる研究が盛んに行なわれている。高血圧の発症および進展においてもすでに多くの遺伝子多型が関与している可能性が報告されている。

疫学研究結果に基づいて、血圧の値を決定する要因の割合を算出すると、30~40%が遺伝子素因によって規定されていると推測されている。2003年、Rudanら⁶⁾の2,760名を対象とした疫学調査によって、血圧の主因遺伝子は8~16個存在し、比較的寄与率が低い遺伝子は、300~600個あるというモデルが提唱された。この結果からも、高血圧の発症には、いくつかの関連候補遺伝子の多様性を考慮する必要があると考えられる。現在までに、高血圧の成因に関与している可能性が高いと考えられる遺伝子に関して、その遺伝子に存在する多様性を関連候補遺伝子多型として検討し

ていく候補遺伝子アプローチ（candidate gene approach）が多く報告されてきている。また、近年では、解読されたヒトゲノム配列の個人差から得られたSNPsマップというデータベースをもとに、高血圧と連鎖する染色体座位領域（quantitative trait loci：QTL）を検討していくゲノムワイドスクランが報告され、高血圧症に連鎖する座位から多くの関連遺伝子多型が候補として検出されてきている。

これらの検討から、代表的な候補遺伝子として、レニン-アンギオテンシン系、ナトリウム利尿ペプチド系、ステロイド代謝酵素、交感神経β受容体、インスリン受容体、LDL受容体、アデュシンなどがあげられる。表1にこれまで報告された高血圧発症と進展に関連する可能性がある候補遺伝子多型についてまとめた。これらの関連候補遺伝子多型のいくつかは、すでに遺伝子多型による降圧剤の効果の違いが検討されており、Angiotensinogen (Met235Thr)、Angiotensin II type I receptor (A1166C)、α-adducin (Gly460Trp)、β1-adrenergic receptor (Arg389Gly)、Endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp)、Angiotensin-converting enzyme (287bp Insertion/Deletion)、Guanine nucleotide-binding protein

表 1 高血圧の発症および進展に関する候補遺伝子多型

遺伝子	染色体座位	候補遺伝子多型	運動との関連候補遺伝子多型
α -adducin	4p16.3	Gly460Trp (Exon)	
Adrenomedullin	11p15.4	CA repeat (3'-untranslated region) A-3053G G2367A	
Aldehyde dehydrogenase 2	12q24.2	Glu487Lys (Exon)	
Aldosterone synthase	17q23.3	C-344T	
Angiotensin-converting enzyme	17q23.3	287bp Insertion/Deletion (Intron16) T-5941C, T-5466C, A-3892C, A-240T, T-93C T1237C, G2215A, G2350A	○
Angiotensinogen	1q42-43	Met235Thr (Exon2) T31C T68C (Intron 1) A-20C (promoterregion) G-6A, T-18C (promoterregion)	○ ○
Angiotensin II type 1 receptor	3q21-25	A1166C (3'-untranslated region)	○
Angiotensin II type 2 receptor	Xq22-q23	T1334C (3'-untranslated region) C4599A (Exon3) , G4303A (Exon3) G1675A (Intron1) , A1818T (Intron2) Lys248Arg (Exon)	
Atrial natriuretic peptide	1p36.21	Val7Met (Exon1) T1766C (Intron2) G1837A (Intron2) T2238C (Exon3) C-664G	
β 1-adrenergic receptor	10q24-26	Ser49Gly Arg389Gly	
β 2-adrenergic receptor	5q31-32	Arg16Gly Gln27Glu Thr164Ile	
β 3-adrenergic receptor	8p12-11.2	Trp64Arg	
Calcitonin-receptor-like receptor	2q31-q32	rs696574 C/T (Intron6) rs3771073 G/C (Intron1) rs698590 T/A (Intron10) rs1528233 G/A (Intron11)	
Endothelial nitric oxide synthase	7q36	Glu298Asp (Exon7) G894T (Exon7) T-768C, A-922G, T-1468A 27bp tandem repeat 4 or 5 times (Intron4) A27C (Intron18) , G10T (Intron23) CA repeat (Intron13)	○ ○
Endothelin-1	6p24.1	Lys198Asn (Exon5) 3A/4A -134deletionA (5'-flanking region)	○
Endothelin A receptor	4q31.2	A-231G (Exon1) His323His (C69T) (Exon6) Glu335Glu (A105G) (Exon6) C211G, C1363T (Exon8) T52C (Exon8) (3'-flanking region)	

Endothelin B receptor	13q22	G-544A Gly57Ser (G307A) (Exon1) Leu277Leu (G30A) (Exon4)	
Glucocorticoid receptor	5q31.3	Arg23Lys Bc1l C/G (Intron2) Asn363Ser (Exon2)	
G protein receptor kinase 4	4p16.3	Arg65Leu Arg142Val Ala486Val	
G-protein coupled receptor 10	10q26.13	Pro305Leu G-62A (3'-untranslated region)	○ ○
Guanine nucleotide-binding protein β 3 subunit	12p13	C825T (Exon10)	○
Inositol polyphosphate phosphatase-like 1	1q32	rs2276047 C/T (Intron9) rs9886 C/G (3'-untranslated region) Insertion/Deletion (Intron1)	
Insulin receptor	19p13.3-13.2	Gly972Arg (Exon)	
Leptin	7q31.3	ClassI (shorter) /ClassII (longer) (3'-flanking region)	
Leptin receptor	1p31	Lys109Arg (Exon4) Gln223Arg (Exon6) Lys656Asn (Exon14)	
Low density lipoprotein receptor	19p13.3	C1773T C16730T	
Matrix metalloproteinase-9	20q11.2-q13.1	C-1562T	
Methylenetetrahydrofolate reductase	1p36.3	C677T A1298C	
Regulator of G protein signaling-2	1q31	TC Insertion/Deletion (1891-1892) AA Insertion/Deletion (2138-2139)	
SLC12A3 (thiazide-sensitive Na ⁺ -Cl ⁻)	16q13	Met279Val Val578Met Arg642Cys Leu849His	
Transforming growth factor- β 1	19q13.1	Leu10Pro (Exon1) Arg25Pro	○
Uncoupling protein-1	4q28-q31	A-3826G	

β 3 subunit (C825T), Aldosterone synthase (C-344T)などはテーラーメイド医療として利用できることが“期待”されている”。

このように、個々人の遺伝子素因を考慮した降圧剤の処方選択が可能となってきているが、実際の医療現場で、高い薬効が確認された、もしくは副作用が抑制されたといった学術的な報告がまだ十分でない上に、これらの候補遺伝子多型は、人

種および性差などにより高血圧の発症と進展にかかわる結果が異なることから、今後、さらなる研究が必要であろう。

3. 高血圧症の治療と予防

日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインによると、降圧治療の第一段階として生活習慣の修正、

第二段階として降圧薬治療があげられている。生活習慣の修正は、①食塩摂取量の制限、②野菜や果物の摂取の促進、③飽和脂肪酸や総脂肪摂取量の制限、④肥満であれば体重減少、⑤運動・身体活動量の増加、⑥アルコール摂取量の制限、⑦禁煙などである。食事の改善ではおよそ5~15mmHg、体重減少ではおよそ15mmHg、運動・身体活動量の増加ではおよそ5mmHgの降圧効果が期待できると考えられている¹⁾。

特に本稿のテーマである運動・身体活動に関しては、高血圧症やその予備群で心血管性疾患のない者を対象として、ウォーキングや水泳などの3~6メッツの強度の有酸素性運動1回30分以上を2日に1回の頻度で、できれば毎日行なうことが理想であるとされている。また、われわれの文献渉猟の範囲では、1回30分でわずか週2回程度の有酸素性運動の実施でも降圧効果があることも報告されている¹⁾。運動の量を運動強度と実施時間を考慮した単位に改めると、週当たり8メッツ・時を中心として、4メッツ・時から15メッツ・時程度の有酸素性運動を現在の生活に加えると解釈することができる。

現状で健康な者が、高血圧症を発症するリスクを低下させるためにどの程度の運動や身体活動を行なえばよいかについて、運動基準2006を策定する過程で行なわれたシステムティックレビューにより検討された。意図や目的をもって余暇時間に実施される“運動”の量であれば週当たり4メッツ・時を基準として、2~10メッツ・時程度実施していること、運動に日常生活を営む上で必要な生活活動を加えた“身体活動”では、週当たり23メッツ・時を基準として、19~26メッツ・時程度が実施されていることが望ましいと示唆された⁸⁾。

高血圧治療ガイドライン2004にしても運動基準2006にしても、高血圧患者や健康な国民といった多くの人(ポピュレーション)を対象とした、いわゆる“平均値”である。これらの策定に用いられた複数の文献を調べていくと、高血圧症の改善や予防に必要な運動・身体活動量に文献間や研

究者間、ひいては被験者間で大きな違いがあることがわかる。これには介入方法や評価方法の違いが影響することはいうまでもないが、同様に被験者の民族の違いや被験者個々人の遺伝的素因の違いなども関与していると推測される。

4. 運動による血圧適応と関連候補遺伝子多型

正常血圧の人や高血圧症の人において、定期的な運動を行なうことにより血圧は“統計学的”には低下あるいは正常化する。しかしながら、この現象はすべての人において起こるわけではなく、また、その適応には個人差が存在している。さらに、同じ程度の降圧を誘発するのに必要な運動量にも大きな個人差があるようである。高血圧症の発症が遺伝的要因や環境的要因の影響を受けているのと同様、運動に対する血圧の適応においても遺伝的要因が関与していることが報告されている^{9,10)}。これまで遺伝的要因としてあげられている候補遺伝子は、レニン-アンジオテンシン系にかかわる因子や血管内皮機能にかかわる因子、細胞内の情報伝達にかかわる因子などが報告されており、さらにゲノムワイドスクランを用いた網羅的な研究から関連する染色体領域が特定されている^{11,12)}。ここでは、定期的な運動に対する血圧の適応、および一過性の運動中における血圧応答について、これまで報告されている候補遺伝子について述べる。

Angiotensinogen (AGT) 遺伝子および Angiotensin-converting enzyme (ACE) 遺伝子は、レニン-アンジオテンシン系に関与している遺伝子であり、定期的な運動による血圧の適応に対する候補遺伝子としてもっとも多く報告されている。AGT 遺伝子において、Met235Thr 多型および A-20C 多型が検討されているが、6年間の習慣的な持続的運動の血圧適応に対する Met235Thr 多型の影響を検討した研究では、MM 遺伝子型の人においてのみ介入効果が認められている¹³⁾。しかしながら、20週間の持続的トレーニング¹⁴⁾や23週間の筋力トレーニング¹⁵⁾を

行なった研究では、トレーニングによる血圧適応に Met235Thr 多型の関連が認められなかった。また、A-20C 多型については、筋力トレーニング効果との関連が検討されており、AA 遺伝子型を有する人は、トレーニングによる安静時血圧の減少が大きかった¹⁵⁾。ACE 遺伝子については、II および ID 遺伝子型の人には、トレーニングによる安静時血圧の低下が DD 型よりも大きいことが報告されている^{16,17)}が、関連が認められていない研究もある¹⁴⁾。ただし、この安静時血圧との関連が認められなかった研究では一過性運動中の血圧応答についても検討しており、50W での自転車運動中の血圧上昇のトレーニングによる低下は、DD 型でもっとも大きかった¹⁴⁾。

また、血管内皮機能に関与している因子として、Endothelial NO synthase (eNOS) 遺伝子の多型 (eNOS4a/b, Glu298Asp) や、Endothelin-1 (ET1) 遺伝子の多型 (Lys198Asn) が検討されている。eNOS 遺伝子における 27bp の繰り返し配列の多型 (eNOS4a/b) と安静時血圧との関連を検討した研究では、遺伝子型と安静時血圧との間に関連は認められなかったが、身体活動量で層別化し、それらの関連を検討したところ、身体活動量の低い人において、a 遺伝子型のキャリアーは、bb 型と比較して安静時血圧が高いことが示された¹⁸⁾。一方、同じ eNOS 遺伝子でも Glu-298Asp 多型との関連を検討した研究では、20 週間のトレーニングによる安静時血圧の反応にそれら遺伝子型は影響していなかった。しかしながら、一過性運動中の血圧応答については、Glu/Glu の人は、運動中の血圧上昇がトレーニングにより抑えられていた¹⁹⁾。

このように、定期的な運動による安静時血圧の適応や一過性運動中における血圧応答に対する遺伝子多型の影響は、研究により結果が一致していないものが多く、それは対象とする年齢や性別、また運動の種類や期間などが異なるためであろう。本節においてあげた遺伝子以外にも、Guanine nucleotide-binding protein beta-3 遺伝子や G-protein coupled receptor 遺伝子、TGF-beta1

遺伝子についても報告されているが、まだ研究が十分に行なわれていないのが現状である。

以上に紹介したように、運動や身体活動介入に対する血圧反応に関連する遺伝子多型については、一致した結果が得られていない、もしくは追試がされていないなどの理由により、現場での運動療法や予防に活用することが推奨できる程度のエビデンスレベルにないのが現状といえる。

まとめ

- ①運動・身体活動による高血圧症の改善・予防の公衆衛生的意義やメカニズムが明らかになりつつあると同時に、必要な運動・身体活動の量についても十分なエビデンスが蓄積されてきている。
- ②候補遺伝子アプローチやゲノムワイドスクニングにより、高血圧発症と進展に関連する遺伝子多型の候補があげられてきた。
- ③定期的な運動による血圧の適応と遺伝子多型に関する研究が散見されるが、テーラーメイドの運動療法や予防に活用するにはエビデンスが十分とはいえない。

[文 献]

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧学会治療ガイドライン 2004. 2004
- 2) 厚生労働省健康局生活習慣病対策室：平成 17 年国民健康・栄養調査の概要. 2007
- 3) Lander ES, et al.: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409 : 860—921, 2001
- 4) Venter JC, et al.: The sequence of the human genome. *Science*, 291 : 1304—1351, 2001
- 5) Haga H, et al.: Gene-based SNP discovery as part of the Japanese Millennium Genome Project: identification of 190,562 genetic variations in the human genome. *Single-nucleotide polymorphism. J Hum Genet*, 47 : 605—610, 2002
- 6) Rudan I, et al.: Inbreeding and the genetic complexity of human hypertension. *Genetics*, 163 : 1011—1021, 2003
- 7) Schwartz GL, et al.: Pharmacogenetics of antihypertensive drug responses. *Am J Pharmacoge-*

- nomics, 4 : 151—160, 2004
- 8) 田中茂穂：生活習慣病予防のための身体活動・運動量. 体育の科学, 56 : 601—607, 2006
 - 9) Cheng LS, et al.: Segregation analysis of cardiovascular reactivity to laboratory stressors. Genet Epidemiol, 14 : 35—49, 1997
 - 10) van den Bree MB, et al.: Genetic regulation of hemodynamic variables during dynamic exercise. The MCV twin study. Circulation, 94 : 1864—1869, 1996
 - 11) Rankinen T, et al.: Genomic scan for exercise blood pressure in the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. Hypertension, 38 : 30—37, 2001
 - 12) Rice T, et al.: Genomewide linkage scan of resting blood pressure: HERITAGE Family Study. Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics. Hypertension, 39 : 1037—1043, 2002
 - 13) Rauramaa R, et al.: Physical exercise and blood pressure with reference to the angiotensinogen M235T polymorphism. Physiol Genomics, 10 : 71—77, 2002
 - 14) Rankinen T, et al.: AGT M235T and ACE ID polymorphisms and exercise blood pressure in the HERITAGE Family Study. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 279 : H368—H374, 2000
 - 15) Delmonico MJ, et al.: Blood pressure response to strength training may be influenced by angiotensinogen A-20C and angiotensin II type I receptor A1166C genotypes in older men and women. J Am Geriatr Soc, 53 : 204—210, 2005
 - 16) Hagberg JM, et al.: Exercise training-induced blood pressure and plasma lipid improvements in hypertensives may be genotype dependent. Hypertension, 34 : 18—23, 1999
 - 17) Zhang B, et al.: Association of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism with the depressor response to mild exercise therapy in patients with mild to moderate essential hypertension. Clin Genet, 62 : 328—333, 2002
 - 18) Kimura T, et al.: NOS3 genotype-dependent correlation between blood pressure and physical activity. Hypertension, 41 : 355—360, 2003
 - 19) Rankinen T, et al.: NOS3 Glu298Asp genotype and blood pressure response to endurance training: the HERITAGE family study. Hypertension, 36 : 885—889, 2000

第2版 からだを動かすしくみ

運動生理学の基礎からトレーニングまで



中本 哲 (東京女子体育大学教授)
井澤鉄也 (首都大学東京大学院教授) 著
若山章信 (東京女子体育大学准教授)

B5判・152頁・図表112点
定価 2,625円 (本体2,500円+税5%) 978-4-7644-1088-6

- ◆運動生理学の入門書的な意味合いを念頭に置いて各章毎に概要を示しました。まずはその内容(幹の部分)を理解した上で個々の内容に進み、多くの枝や葉に相当する内容へと広げていけるよう編纂しています。
- ◆今改訂では、説明不足な点では図表を入れて加筆する、専門用語以外にもできるだけふりがなを付ける、難解と思われる箇所は削除ないし平易な文章にすることに努めました。そして、“運動時のエネルギー代謝の調節機構”とタイトルを付けて1章追加しました。
- ◆体育系大学、専門学校はもとより、看護・栄養系の学校のテキストとしても最適です。

