

特集

糖尿病の運動療法

木島 望美*

はじめに

糖尿病の運動療法は食事療法、薬物療法とともに治療の三本柱として位置づけられている。「糖尿病診療ガイドライン2024」では、2型糖尿病の血糖コントロールに有酸素運動および筋力増強運動が推奨グレードAとして明確に推奨され、エビデンスレベルが大幅に向上した¹⁾。運動療法の効果は、血糖コントロール改善、インスリン抵抗性改善、心血管疾患リスク因子の改善、筋力・筋量増加など多岐にわたり、糖尿病の包括的管理において極めて重要である。

本稿では、理学療法士の立場から、運動療法が糖尿病治療に果たす役割とそのメカニズム、運動の実際について概説する。

I. 糖尿病の基本病態

糖尿病の病態の中核を成すのは、インスリン抵抗性とインスリン分泌低下である。インスリン抵抗性とは、標的組織である骨格筋、肝臓、脂肪組織において、インスリンに対する感受性が低下した状態を指す。特に骨格筋は全身のグルコース取り込みの70~80%を担う主要な組織であり、この部位でのインスリン抵抗性は全身の糖代謝異常に直結する。分子レベルでは、イ

ンスリン受容体基質(insulin receptor substrate: IRS)のリン酸化異常、PI3K/Akt経路の障害、グルコース輸送体4(glucose transporter type 4: GLUT4)の細胞膜への移動(トランスロケーション)不全など、インスリンシグナル伝達の異常に よりグルコースの取り込みが阻害される。これらは、内臓脂肪蓄積に伴う慢性炎症、遊離脂肪酸の増加、アディポカインの分泌異常などによって惹起される。

一方、膵β細胞からのインスリン分泌低下は、2型糖尿病の進行に伴い顕在化する。初期段階では代償的にインスリン分泌が亢進するが、慢性的な高血糖により機能が徐々に疲弊する。小胞体ストレス、酸化ストレス、アミロイド沈着などが複合的に作用し、膵β細胞のアポトーシスが促進され、インスリン分泌能が不可逆的に低下する。このようにインスリン抵抗性とインスリン分泌低下が相互に影響し合い、糖尿病の病態が形成される。運動は、特にインスリン抵抗性に対し、複数の分子機構を介して効果を発揮する²⁾。

II. 血管内皮機能障害を基盤とした糖尿病合併症の発生機序

糖尿病合併症は、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)と大血管症(脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈疾患などの動脈硬化性疾患)に大別され、いずれも慢性的な高血糖による血管機能障害を基盤とする。糖尿病患者における心血管疾患のリスクは非糖尿病者の2~4倍に達し、主要な死因となっている。

—Key words—

有酸素運動、筋力増強運動、身体活動、血管内皮機能、マイオカイン

* Nozomi Kijima: 愛知医科大学運動療育センター、愛知医科大学病院リハビリテーション部 理学療法士

高血糖状態では、細胞内のグルコース代謝亢進により、ミトコンドリアにおける電子伝達系からの活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)産生が増加する³⁾。過剰なROSは、血管内皮細胞において一酸化窒素(NO)を不活化し、血管拡張反応を障害する。さらに、炎症性サイトカインの発現により血管の慢性炎症状態を惹起し、血管内皮細胞のアポトーシス、血管内膜・壁の肥厚・石灰化、プラーク形成などを引き起こす。これにより、毛細血管の血流低下、末梢神経への酸素・栄養供給不足、糸球体毛細血管からのアルブミン漏出、血栓形成などが生じ、合併症を発症する。また、血管内皮細胞のアポトーシスは、血中から間質へのインスリン輸送を妨げ、さらなるインスリン抵抗性を招く。

加えて、糖尿病患者では易感染性が認められる。高血糖環境は細菌の増殖を促進し、好中球の血管外遊走や貪食能を低下させる。血流障害による組織の低酸素状態も創傷治癒遅延や感染症重症化の一因となる⁴⁾。

III. 運動による糖尿病改善のメカニズム

1) AMPK 経路を介したグルコース取り込み

骨格筋収縮時には、細胞内のATP消費によりAMP/ATP比が上昇し、エネルギーセンサーであるAMP活性化プロテインキナーゼ(AMP-activated protein kinase: AMPK)が活性化される。活性化されたAMPKは、GLUT4の細胞膜への移行を促進し、インスリン非依存的なグルコース取り込みを増加させる⁵⁾。この機構は、インスリン抵抗性が存在する状態でも有効に機能するため、運動療法が糖尿病治療の基盤とされる一因となっている。

2)マイオカインによる代謝調節

近年、運動時に骨格筋から分泌される生理活性物質「マイオカイン」が注目されており、代表的なものにインターロイキン-6(interleukin-6: IL-6)とイリシンがある。

IL-6は、運動時に最も多く分泌され、筋収縮により血中濃度が最大100倍まで上昇し、肝臓

でのグルコース産生促進、脂肪分解、骨格筋でのAMPKを介したグルコース取り込み促進などの作用を発揮する。また、IL-6は白色脂肪組織の褐色化を誘導し、熱エネルギー源としての脂肪代謝を促進する⁶⁾。

イリシンは、臍β細胞の増殖促進、神経保護作用、抗炎症作用などが報告されており、多面的な代謝改善効果が期待されている。ただし、その測定方法や生理的濃度、作用機序などについては議論が続いている。

3)ミトコンドリア機能の改善

運動は、骨格筋におけるミトコンドリアの量と質を向上させる。骨格筋収縮により転写共役因子(peroxisome proliferators-activated receptor-γ co-activator-1α: PGC-1α)の活性化を介して、ミトコンドリア生合成関連遺伝子の発現が誘導され、ミトコンドリア密度が増加する。これにより、ATPの合成能力が向上し、筋細胞内の脂質蓄積の減少により、インスリンシグナル伝達が改善する⁷⁾。

また、運動の種類・強度により、損傷したミトコンドリアを選択的に除去し、機能的なミトコンドリアの割合を高めることにより、ROSの過剰産生が抑制され、酸化ストレスが軽減される可能性がある。

4)血管内皮機能の改善

運動時の血流増加は、血管内皮細胞におけるNO産生を促進する。NOは血管拡張作用に加えて、抗血栓・抗炎症・抗動脈硬化作用を有する。また、血流増加に伴う酸化ストレスの軽減により血管内皮機能が改善し、糸球体内圧の是正、アルブミン尿の減少、糸球体硬化症の抑制など、腎機能の保護に寄与する。

さらに、運動は血管新生による側副血行路の発達を促し、特に虚血部位での血管新生が促進され、組織の血流改善につながる。これは、末梢動脈疾患や糖尿病性足病変の予防・治療においても重要な機序である⁸⁾。

IV. 糖尿病に対する運動療法のエビデンスと実践

1)運動の短期および長期継続による効果

短期継続による効果について、12週間の運動で HbA1c が 0.36-0.73% 低下し、特に週 150 分以上の運動で HbA1c が 0.89% 低下するのに対し、150 分以下では 0.36% の低下にとどまるとしている。

長期効果について、8年間の定期的な運動により HbA1c が 1.84% 減少し、BMI の改善および VO₂max (最大酸素摂取量) の向上が認められた。HbA1c の 1% の減少は心筋梗塞のリスクを 14%、糖尿病関連死を 21%、細小血管合併症を 37% 減少させることができることが示されており⁹⁾、長期的な運動継続による臨床的意義は極めて大きい。

2)運動タイプ(有酸素運動、筋力増強運動など)による効果の違い

有酸素運動(歩行、サイクリング等)は、中等度強度(最大心拍数の 50~80%)で週 150 分程度の実施により、HbA1c 値を有意に低下させ、最大酸素摂取量の改善とともに、心血管機能の向上が期待できる。

筋力増強運動は、週 2~3 回の実施で HbA1c 値を 0.34% 低下させ、特に、高容量プログラムでより大きな効果が認められる。また、罹病期間が短い患者(< 6 年)や糖尿病初期で血糖コントロール不良(HbA1c $\geq 7.5\%$)の患者で効果が顕著であった¹⁰⁾。

また、有酸素運動と筋力増強運動の併用が、単独介入と比較して HbA1c、血圧、炎症マーカー(CRP, IL-6)、心肺機能、QOL すべてにおいて有意な改善をもたらす。併用運動は、有酸素運動による心血管機能改善と筋力増強運動による筋量増加・インスリン感受性改善の両方の利点を享受できる。

3)糖尿病治療における日常生活活動の重要性

非運動性熱産生 (non-exercise activity thermogenesis : NEAT) は、日常生活活動(家事、

買い物、通勤などの移動、余暇活動など)によるエネルギー消費であり、1日の総エネルギー消費量の 20~30% を占める。NEAT スコアと血中インスリン値に有意な負の相関($r=-0.42$, $p < 0.05$)が認められ、インスリン感受性の改善が示されている。特に肥満症併発患者では、NEAT スコアと収縮期・拡張期血圧の改善にも有意な相関が確認されており、重要な治療的意義を持つ。

4)自宅で簡単に実施できる運動の実際

運動の効果を最大化するには継続性が鍵であり、自宅で実施可能な運動プログラムはアドヒアランスの向上につながる。

有酸素運動は週 3~5 回、1回 30~60 分の中等度強度(最大心拍数の 50~70%)で実施し、ウォーキング(快適歩行、速歩)、自転車エルゴメーター、水泳などが挙げられる。低活動性の場合、現在の活動量から 10 分程度増加させることが推奨される。筋力増強運動は週 2~3 回、大筋群(大腿四頭筋、大殿筋、腹筋、背筋など)を対象とし、自重を用いたスクワット、腕立て伏せ、プランクなど、特別な器具を必要としない運動を実施する。大筋群を対象とした運動は、より多くのグルコースの取り込みを期待でき効率的である。各エクササイズを 10~12 回、2~3 セット実施する。

有酸素運動と筋力増強運動を始めとした種々の運動は、臨床的に有意な効果を示しているが、まずは「何らかの身体活動を行うこと」が最も重要なとされる。

おわりに

糖尿病患者に対し、運動療法が積極的に提供されていないことや継続率が低いことが問題となっているが、医療従事者が運動療法の効果を正しく理解し患者へ正しい知識を提供することで、運動療法の必要性を理解してもらうことが重要である。本稿が、糖尿病患者の血糖コントロールや合併症予防の一助となれば幸いである。

利益相反

本論文に関して、筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2024. 南江堂、東京都、2024；P67-83.
- 2) Yang D, et al : Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus : From mechanism to orientation. Ann Nutr Metab. 2019 ; 74(4) : 313-321.
- 3) Giacco F, et al : Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res. 2010 ; 107(9) : 1058-1070.
- 4) Wilkinson RJ, et al : Tuberculosis and type 2 diabetes mellitus : An inflammatory danger signal in the time of coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2021 ; 72(1) : 79-81.
- 5) Cao S, et al : Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. PLoS One. 2012 ; 7(12) : e51709.
- 6) Nishii K, et al : Review of the health-promoting effects of exercise and the involvement of myokines. Fujita Med J. 2023 ; 9(3) : 171-178.
- 7) Yang D, et al : Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus : From mechanism to orientation. Ann Nutr Metab. 2019 ; 74(4) : 313-321.
- 8) Fan R, et al : Exercise as a therapeutic approach to alleviate diabetic kidney disease : mechanisms, clinical evidence and potential exercise prescriptions. Front Med. 2024 ; 11 : 1471642.
- 9) Najafipoor F, et al : Effect of regular exercise training on changes in HbA1c, BMI and VO₂max among patients with type 2 diabetes mellitus : an 8-year trial. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017 ; 5(1) : e000414.
- 10) Ishiguro H, et al : 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. Sports Med. 2016 ; 46(1) : 67-77.