

肥満・シンドローム X と運動

勝川史憲，木下訓光，大西祥平，山崎元

はじめに

糖尿病，高脂血症，高血圧症等に対する運動療法が近年注目されている。これらの疾患はいずれも heterogenous な病態で，運動療法に対する反応も一様ではないが，一般に運動によく反応し改善するのは肥満を合併した症例といえる。糖尿病，高脂血症，高血圧症等に対する運動や食事による治療を考える際には，肥満の是正が密接な関連をもつ。

1988年，Reavenにより提唱された Syndrome X の概念は，インスリン抵抗性と高インスリン血症を基盤とし，冠疾患のリスクを合併するというものである¹⁾。今日，この病態はインスリン抵抗性症候群，内臓脂肪症候群，あるいは単に Metabolic Syndrome 等さまざまな名前で呼ばれ，肥満，とくに内臓脂肪の蓄積が密接に関連すると考えられている²⁻⁵⁾。Syndrome X のインスリン抵抗性の背後にある環境因子には，身体活動量の不足や食事の脂肪摂取の増加等が考えられており⁶⁾，運動による冠疾患リスクの改善は，肥満・Syndrome X のインスリン抵抗性改善という側面をもつ。

これまでの運動療法，たとえば糖尿病の運動療法では，運動によるエネルギー消費はわずかであり，運動の主目的はトレーニングによる骨格筋のインスリン感受性の改善にあるとされてきた。一方，近年の肥満の運動処方では，運動量の増加によるエネルギー消費の増大を目標と考えている⁷⁾。その背景には，肥満者のインスリン抵抗性におよぼす体脂肪蓄積・遊離脂肪酸の影響が認識され，体脂肪・遊離脂肪酸を減少させるための運動のエネルギー（脂肪）消費の効果が重要視されてきたことがあげられる。

自由摂食下での三大栄養素の摂取・消費と体組成の関連についての近年の Macronutrient balance に関する研究が明らかにしたように，運動のエネルギー消費と食事の脂肪制限は同等の効果をもち，食事のコントロールは運動の効果を大きく左右する⁸⁾。肥満，Syndrome X におけるインスリン抵抗性の改善手段としてエネルギー消費を目的とした運動療法を考えると，食事をいかに組み合わせるかが重要な課題となる。

近年の肥満，インスリン抵抗性に対する運動療法の考え方について述べる。

1. 骨格筋のインスリン抵抗性と運動のトレーニング効果

Syndrome X や内臓脂肪蓄積が代謝異常をとともなう中心的機序のひとつにインスリン抵抗性が考えられている。運動はインスリン抵抗性の改善手段として注目されており，とくに，骨格筋におけるインスリン抵抗性，すなわちインスリン刺激に対する筋の糖取り込みの改善が期待されている。運動の効果は筋線維，あるいは細胞レベルで以下のように説明される。

骨格筋の筋線維は，その神経生理学的，組織化学的所見から，slow twitch (type 1) fiber と fast twitch (type 2) fiber に分類される。前者は赤筋と呼ばれ，ミオグロビンに富み高い糖酸化能力を有し，インスリン感受性が高く安静時の糖の取り込みも盛んである。一方，後者は白筋とも呼ばれ，このうち type 2b fiber は高いグリコーゲン分解能力を有するが，インスリン感受性は低く，筋収縮による刺激によってインスリンとはある程度無関係に糖を取り込むとされている。筋線維の単位断

面積当たりの毛細血管密度は、インスリンの作用や栄養素の吸収に影響し、インスリン感受性を決定する重要な因子となるが、type 1 fiber に比し、type 2b fiber では毛細血管密度が 20 ~ 30% 低いこともインスリン感受性を低くする原因となっている⁹⁾。

骨格筋の筋線維の組成（比率）は、体脂肪率、およびウェスト/ヒップ比(WHR)であらわされる体脂肪分布と関連することが報告されており^{10,11)}、また、筋線維組成や毛細血管密度は耐糖能やインスリン・クランプ法によって求めたインスリン感受性とも関連するという¹²⁾。

運動による筋線維レベルのインスリン感受性改善は、インスリン感受性の高い筋線維の比率の増加と毛細血管密度の増加によって説明される(9,11)。この変化は、男性または WHR の大きい女性でとくに顕著で、運動の種類では有酸素運動の方が有効であるという¹²⁾。インスリンクランプでみたインスリン感受性が、非鍛練健常者に比し、重量挙げ、長距離選手ではいずれも個体として増大していたものの、除脂肪体重当りでは長距離走選手のみが差を認めたという成績¹³⁾はこの点で示唆的である。

一方、細胞レベルでは、インスリン刺激による糖取り込み(の少なくとも一部)は次のようなプロセスによっている¹⁴⁾。すなわち、細胞膜のインスリン受容体にインスリンが結合し、受容体サブユニットの細胞内ドメインに存在する tyrosine kinase が自己リン酸化し活性化する。この tyrosine kinase により細胞内の基質がリン酸化され、インスリンの信号が細胞内に伝わり、最終的に low-density microsome 分画に存在するインスリン感受性糖輸送担体 (GLUT 4) が細胞膜表面へ translocate することによって糖取り込みが生じる。

肥満者では、インスリン受容体数の減少¹⁵⁾、受容体の tyrosine kinase 活性低下^{16,17)}、GLUT 4 の細胞内での turn over 亢進によるインスリン刺激後の translocation の低下¹⁴⁾、GLUT 4 の機能異常¹⁴⁾が指摘されており、これらがインスリン抵抗性に関与している。また、細胞内のインスリン情報伝達経路である IRS-1 (insulin receptor substrate-1) のリ

ン酸化の低下、PI-3 kinase (phosphatidylinositol 3-kinase) の活性低下の関与している可能性もある。

このうち、運動による効果がもっとも明らかにされているのは、糖輸送担体 (GLUT 4) に対する効果で、運動後は細胞内から細胞膜への GLUT 4 の translocation が促進されると同時に、活性も上昇する¹⁸⁻²⁰⁾。また、長期の運動継続によるトレーニング効果としては、細胞膜糖輸送担体数の増加が報告されている²¹⁻²³⁾。この細胞レベルの所見は、筋線維での所見とも関連しており、安静時の細胞膜の糖輸送担体(とくに GLUT 4)の数は、type 2 fiber に比し type 1 fiber で多く、運動後は同等の増加を示すが、安静時の数が少ない分、type 2 fiber での増加率が高いという²⁴⁾。なお、運動は急性効果としてはインスリン受容体の結合能や tyrosine kinase 活性に影響しないこと²⁵⁾から、運動の少なくとも急性効果はインスリン受容体を介さない別のメカニズムによると考えられる。

2. 体脂肪蓄積とインスリン抵抗性

肥満者のインスリン抵抗性、およびこれと関連する代謝異常におよぼす運動効果をみた成績では、有酸素運動によって体重減少と無関係にインスリン感受性^{26,27)}や脂質プロファイルの改善²⁸⁾、血圧低下²⁹⁾をみとめた報告がある。すなわち、体脂肪の減少とは無関係にトレーニングによる骨格筋レベルのインスリン感受性の改善が合併症の改善に有効であるとする成績である。

しかし一方で、運動による血中インスリンの低下、脂質代謝異常の改善は、体脂肪、とくに内臓脂肪の減少と関連し³⁰⁾、運動、食事制限とも(同量の体脂肪減少では)脂質代謝指標の改善効果に差がないとする報告³¹⁾もある。実際のところ、代謝障害の改善は肥満の是正と密接な関係にあり、運動による代謝異常の改善効果も、肥満が是正された者の方が著明である²⁸⁾。すなわち、骨格筋の組織レベルの変化だけでなく、実質的な体脂肪の減少がインスリン抵抗性や代謝異常の改善には大きく関与していると考えられる。

体脂肪の蓄積がインスリン抵抗性をもたらすひ

とつの機序としては、血中遊離脂肪酸（FFA）の影響が考えられる。1960年代 Randle ら³²⁾が血中 FFA の増加による糖の取り込み低下を報告して以来、glucose - fatty acid cycle (Randle cycle) による骨格筋の糖取り込み低下におよぼす FFA の影響について議論がなされてきた³³⁻³⁶⁾。近年では、生理的な範囲の FFA 濃度の上昇でも数時間（3～4時間）以上続くと、骨格筋の糖取り込みが抑制されるとの報告³⁷⁾もあり、とくに type 1 fiber で FFA の影響が顕著であるという³³⁾。後述するように、肥満者では個体あたりの FFA は増加していると考えられており、骨格筋それ自体のインスリン抵抗性の規定要因以外に、血中 FFA 上昇がインスリン抵抗性に影響している可能性がある。

内臓脂肪はとくに、その蓄積が代謝異常をもたらす機序のひとつとして、交感神経活性化によるカテコラミン刺激に対し容易に lipolysis をおこし、FFA を門脈に放出することが挙げられている^{38,39)}。門脈内 FFA の上昇は、肝細胞のインスリン結合と取り込みの抑制から肝でのインスリン・クリアランスを低下させると同時に、肝での糖産生を亢進させる。

体脂肪の蓄積がインスリン抵抗性をもたらす機序としてはまた、Tumor necrosis factor- α (TNF- α) の関与も考えられる⁴⁰⁾。このサイトカインは脂肪組織において mRNA の発現が 5～10 倍に増加しており^{31,42)}、骨格筋や脂肪細胞に長時間作用させると GLUT 4 の発現減少やインスリン受容体の tyrosine kinase 活性の抑制をひき起こす^{43,44)}とされている。また、減量により TNF- α の減少がみられることも報告されている^{45,46)}。

3. 運動のエネルギー消費効果と Macronutrient balance

自由摂食下での三大栄養素の摂取・消費と体組成の関連についての Macronutrient balance の研究の概要はすでに述べた⁴⁷⁾。ここでは以下に運動のエネルギー消費との関連を論じることを前提として簡単にまとめたい。

Macronutrient balance ではまず、総エネルギーの

バランスではなく、総エネルギーを構成する三大栄養素それぞれの独立したバランスに注目する。その前提には、糖質から脂肪への変換 (de novo lipogenesis) が自由摂食下ではほとんど起こらず、事実上無視できると考えられるようになったことがある。すなわち、正常人では、糖質を過剰に摂取しても体内のグリコーゲン貯蔵が増加すると同時に、食後の糖質消費量が増加する⁴⁸⁾。グリコーゲン貯蔵が飽和するまでの過剰な糖質摂取を続ければ、その後は糖質から脂肪への変換 (de novo lipogenesis) を生じる⁴⁹⁾が、実際には糖質消費の増加が食欲の低下をもたらす次の食事の摂取量が減少する⁵⁰⁻⁵²⁾。このため、自由摂食下では糖質から脂肪への変換は無視できるほど小さい。一方、タンパク質も、エネルギー源としての比重が小さく、広い範囲の摂取量で窒素平衡が保たれる。したがって、自由摂食下では糖質、脂質、タンパク質相互の変換は無視できるほど小さく、三大栄養素は独立した摂取と消費のバランスを営むと考えてよい⁵³⁾。

次に、各栄養素の摂取と消費のバランスが調整される機序が、糖質、タンパク質と脂肪で大きく異なることが明らかとなった。糖質、タンパク質は、エネルギー源としての体内の貯蔵 (グリコーゲン、遊離アミノ酸) は少なく、その消費量は摂取量に応じて短期的に変化すると同時に、食欲の満足度を通じて次の食事摂取にも強く影響する。一方、体脂肪蓄積は 1 日の脂肪摂取量に比して非常に大きく、脂肪を過剰に摂取しても消費は短期的には増加しない⁵⁴⁾。食欲を介した次の食事摂取へのネガティブ・フィードバックも少ない⁵⁰⁻⁵²⁾。このため、脂肪の摂取と消費は短期的にはバランスされず、過剰に摂取した脂肪は身体に蓄積する。

脂肪に関する上記のアンバランスが長期的に解消される機序として、Macronutrient balance では、体脂肪蓄積にともなう安静時の脂肪消費量が体脂肪蓄積により増加するものと考えている。(これが従来の食後の熱産生や Luxusconsumption の概念と異なる点である。) 実際に、肥満者の断面的検討で、基礎代謝に占める脂肪消費量は体脂肪量と正相関する^{55,56)}。その機序はなお不明だが、脂肪

組織から lipolysis によって放出される遊離脂肪酸が酸化, 利用されることによるとされている⁵³⁾. 肥満者の脂肪組織の単位重量当たりの lipolysis は, 非肥満者と同等, あるいは少ない⁵⁷⁾ が, 体脂肪量の増加により個体あたりの lipolysis は増加し⁵⁸⁾ これが酸化, 利用されるというのである. このことは, 24 時間の呼吸商の高値, すなわち脂肪消費量の低値が prospective に肥満をきたす素因として指摘されるのに対し, 断面的検討では肥満者で 24 時間の呼吸商の低値, すなわち脂肪消費量の増加が認められる⁵⁹⁾ のとも対応している.

以上のことから, 過剰な脂肪摂取によって短期的には脂肪消費は増加しないが, 高脂肪食を続けると体脂肪量の増加により脂肪消費が増加し, 過剰な摂取に見合った多い脂肪消費を可能とするだけの体脂肪量が蓄積されたところで, 平衡状態に達する⁵⁵⁾. すなわち, 高脂肪食は肥満をもたらすというわけである.

もっとも, 実際にはすべての者が高脂肪食によって同程度に肥満するのではない. そこには肥満の素因が影響すると考えられている. すなわち, 脂肪組織の lipolysis の程度が個人により遺伝的に異なる可能性が想定されており, 肥満の素因, つまり多い脂肪摂取に見合った脂肪消費を可能とするのに遺伝的により多くの体脂肪蓄積を必要とする者が, 高脂肪食を摂取する環境下で肥満を発症するとされているのである⁵³⁾.

多くの場合, 個人の体組成は長い年月比較的一定の状態維持される. 体脂肪量が一定で変化しないとき脂肪の摂取量と消費量は等しい状態でバランスされている. もし脂肪摂取が多くかつ運動量の不足があれば, 脂肪消費は基礎代謝にしろ脂肪の依存度が高まることで代償されていることになる. 肥満の素因を有する者では, 基礎代謝中の脂肪消費を増すのに十分な FFA を脂肪組織から動員するには, 多くの体脂肪蓄積を必要とする. しかしこのことは逆に見れば, 肥満者の脂肪組織は血液中に FFA を放出しにくい, いわば「おとなしい」脂肪組織であって, このため肥満者では正常体重者のレベルまで体脂肪を減らさなくても (Randle cycle を介したインスリン抵抗性に起因す

る) 代謝異常が改善してしまうのかもしれない.

これに対し, 脂肪の過剰摂取と運動量の不足があってもめだって肥満してこない者では, 脂肪組織が lipolysis を起こしやすく, 体脂肪をわずかに 1, 2 キロ増やすだけで脂肪の消費が増しているのかもしれない. この場合, 体脂肪は量的に多くなくても, 脂肪消費の増加から Randle cycle を介したインスリン抵抗性をきたしている可能性がある. 当初, Reaven が提唱した Syndrome X の概念は肥満を一要素として重要視しておらず, また FFA の高値とインスリン抵抗性の関連を念頭においていた¹⁾. 実際に, 体脂肪蓄積ともなうインスリン抵抗性の発現は, 必ずしも体脂肪の量的な蓄積には依存しないと考えられ, 体脂肪が量的に多くなくても質的に過剰であって, 肥満者と同様の異常を生じてくる生じてくるこのような病態が, Reaven が想定した本来の Syndrome X といえるだろう.

体重が正常範囲あるいはそれ以下で, 筋量や骨量が少なく体脂肪率の高い状態を俗に「隠れ肥満」と呼ぶ. しかし, 体脂肪率が高くても過体重の肥満者と同様の動脈硬化にかかわる代謝異常のリスクが必ずしも増すわけではなく, 「肥満」と呼ぶ実態に乏しい場合がある. 肥満の定義である体脂肪の過剰とは体脂肪量や体脂肪率の数字の問題ではなく, むしろ過剰の体脂肪蓄積ともなう代謝異常という質的な面を評価すべきかもしれない⁶⁰⁾. その意味では, 体脂肪が量的に少なくても代謝面で過体重の肥満者と同様の異常を呈する, Reaven が当初想定した Syndrome Xこそ真の意味での「隠れ肥満」とも言えるだろう.

代謝異常の合併という観点から体脂肪組織の質的な面を考慮する際, 内臓脂肪の重要性は言うまでもない. しかし, 体脂肪量, 体脂肪率, あるいは内臓脂肪面積といった脂肪組織の量の評価だけではなく, 個人差を含めた脂肪組織の質的な評価が今後の課題である. in vivo での脂肪組織の lipolysis は, FFA, グルコース, インスリンの 3 者のバランスによって規定される. すなわち, FFA の上昇によって骨格筋での脂肪酸化が増加すれば, Randle cycle によって糖の取り込みが低下す

る可能性がある。しかし、糖取り込みの低下による血糖上昇がインスリン分泌を刺激するため、インスリンが今度はFFA、グルコースを低下させる⁶¹⁾。この一連のフィードバック回路の要となるのはグルコースであり、血糖値の恒常性を維持すべくインスリンとFFA濃度が決定される。FFAとインスリン濃度はそれぞれ脂肪組織と骨格筋のインスリン感受性によって規定されるが、肥満者では骨格筋のインスリン抵抗性に比して脂肪組織では必ずしもインスリン抵抗性は強くないため、高インスリン血症によって脂肪組織のlipolysisが抑制される⁶²⁾。肥満者で、実際には必ずしもFFAが高値を示さず、Randle cycleによるインスリン抵抗性が明らかになりにくい理由である。脂肪組織の質的な評価は、すくなくともin vivoかつ生理的なFFA、グルコース、インスリンの変動域で行なう必要があると言える。

4. 運動療法の目標：2つのパラダイム

1995年、米国疾病対策協会（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）と米国スポーツ医学会（American College of Sports Medicine：ACSM）は、健康のための身体活動の勧告を発表した⁶³⁾。また、この指針をほぼ受け入れたかたちで、NIHは1996年に虚血性心疾患予防のための身体活動のコンセンサスを発表した⁶⁴⁾。

今回のCDC / ACSMの勧告では、従来の運動指針と新しい指針について、運動がもたらす効果を2つのパラダイムに分けて対比しており興味深い。すなわち、従来の運動指針が「トレーニング・フィットネス」の関係を重視していたのに対し、今回のガイドラインは「身体活動・健康」のパラダイムに着目したというのである⁶⁵⁾。

従来の運動指針は、運動トレーニングによる体力の向上、とくに持久運動による有酸素能力の向上を科学的な根拠としており、多くは20～60分程度の中等度～高度の有酸素運動を週3回以上おこなう、というものであった。この運動指針は、運動量の増加により実際に疾患の予防効果も十分もたらしており、その意味では有効性に変わりは

ない。また、強度の強い運動の方が虚血性心疾患の予防にはより有効であるとする疫学調査もあり⁶⁶⁻⁶⁸⁾、フィットネス向上は強い強度の運動をこなすためにも必要と言える。

新しい身体活動の指針は、主に運動不足がの者を対象に実践的な見地からまとめられたものといえ、従来の運動指針を補完するものとして位置づけられている。その内容は、中等度の身体活動を1日合計30分（8～10分程度の細切れでも可）、ほぼ毎日（週6～7日）おこなう、というもので、時間で見ると以前よりもより多くの時間を身体を動かすことに費やすよう勧告しており、運動の主目標を、フィットネス向上から、運動時間やエネルギー消費量であらわされる身体活動量の増加においたものと評価される。その有効性の根拠としては、フィットネスの改善しない弱い強度の運動、または日常生活の中でのプログラムされない身体活動（たとえばbrisk walking）によっても代謝異常などの改善に有効であることが明らかとなったこと⁶⁹⁾、しかも、疫学的成績からこれらの身体活動は細切れにおこなったものでも虚血性心疾患の予防効果は変わらず、費やした時間、あるいはエネルギー消費量であらわされる身体活動の総量の多寡が重要である⁶³⁾とされたことによる。

従来、糖尿病の運動療法では、その目的はトレーニングによる骨格筋のインスリン抵抗性の改善にあるとされ、運動によるエネルギー消費は非常に小さいと評価されてきた。これに対してACSMでは、1995年の運動処方指針・第5版⁷⁾で、各疾患別の運動処方についてはじめて言及し、肥満の運動療法の目標をエネルギー消費の増大と定義している。すでに述べたように、体脂肪蓄積にともなってインスリン抵抗性を生じるメカニズムは現時点で十分には明らかでないが、肥満者では、インスリン抵抗性の改善のためには、単に骨格筋のトレーニングだけでなく、実質的な体脂肪の減少を目指したエネルギー（脂肪）消費の増大を図ることが望ましい。

5. 運動のエネルギー消費の効果と食事因子の相

相互作用

運動のエネルギー消費の効果に着目した場合、同時に食事因子の関与を考慮する必要がある。Macronutrient balance からみて、体脂肪量の増減には脂肪の摂取量と消費量が関与し、運動による脂肪動員も食事の脂肪制限も、いずれも脂肪バランスに対して同等の効果をもたらすからである。

運動と食事が脂肪バランスに対して等価に作用することを示すものとして、内臓脂肪の減少効果がある。断面的検討で、内臓脂肪蓄積の形態学的指標であるウェスト/ヒップ比は、身体活動量の少ない者で高い⁷⁰⁻⁷²⁾。また、ラットの検討⁷³⁾では、1週間の運動により、腸間膜脂肪の減少、脂肪組織において血中VLDLからの脂肪取り込みに関与する Lipoprotein lipase (LPL)、中性脂肪合成に関与する Acyl-CoA の活性低下および mRNA 発現の減少、GLUT 4 の mRNA の発現減少が腸間膜細胞でのみ認められ、皮下脂肪ではこれらの変化は認められなかったという。1週間という短期間の運動で生じたこれらの効果は、運動のエネルギー消費増大にともなうものと考えられるが、食事療法の場合も同様で、内臓脂肪は皮下脂肪よりも早期に減少する⁷⁴⁾。すなわち、細胞肥大型の脂肪蓄積を示す内臓脂肪は、運動量を増すにせよ食事を制限するにせよ、負のエネルギー・バランス(脂肪バランス)を敏感に反映して減少しやすい脂肪組織であるといえるのである。なお、減量前に内臓脂肪蓄積が多い者でその減少が著明である⁷⁵⁻⁷⁷⁾のは、これらの者が脂肪バランスから見て FFA の flow の大きい状態にあり、運動量の増加や食事制限により負の脂肪バランスが維持しやすい状況にあるためと考えられる。

一方、運動と食事が相補的に作用することを示すものとして高脂肪食と運動量の糖尿病発症への関与をみた一連の成績がある。すなわち、糖尿病あるいは IGT と診断された者では、retrospective にみて脂肪の摂取が多く⁷⁸⁾、また prospective にみても IGT から糖尿病への移行率は食事の脂肪摂取量の多い者で高い^{79,80)}。これは、すでに述べたように高脂肪食で肥満を生じるため、肥満を介したイ

ンスリン抵抗性が関与した可能性もある。また、肥満度を考慮しても脂肪摂取の効果は有意であり、高脂肪食が直接血液中の脂肪酸を増加させインスリン抵抗性を増悪したとも考えられる。ところが興味深いことに、中等度以上の運動を一定量以上行なっている者では高脂肪食の影響は弱かったという⁸¹⁾。運動で脂肪を消費させることで脂肪の過剰摂取の効果が相殺されるものと考えられるのである。

6. 運動のエネルギー消費効果と低脂肪食併用の必要性

前説でみたように、運動のエネルギー消費効果と食事(の脂肪)制限は等価な効果をもち、相補的に作用する。このことを逆に見れば、運動のエネルギー消費効果は食事因子、とくに食事の脂肪摂取量に大きく左右されることを意味する。運動のエネルギー消費効果を最大限に引き出すためには食事の脂肪摂取をコントロールする必要がある。

運動はそれ自体のエネルギー消費だけでなく、基礎代謝や食後の熱産生に影響し、これらを増加させる可能性がある。有酸素運動をおこなった後は基礎代謝が増加し、これはおもに脂肪利用の増加によっている。

アスリートでは、基礎代謝が高く、しかもより多くのエネルギーを脂肪に依存しているとされている。この現象は糖質の消費を抑えるための適応として合目的に説明されている。糖質は体内の貯蔵量が少なく、しかも強い強度での運動時に依存度が高い基質であるからである。アスリートでは、骨格筋の LPL 活性の上昇が指摘されており^{82,83)}、これによって筋肉内の脂肪蓄積が増加し⁸⁴⁾運動時に多く利用されるという⁸⁵⁾。さらに、酸化の律速酵素である 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase (HADH) についてもトレーニングによって活性が上昇する⁸⁶⁾が、これら骨格筋 LPL⁸⁷⁾や HADH⁸⁸⁾の活性が 24 時間の呼吸商と逆相関することから、アスリートにみられる安静時の脂肪動員の増加も、これらの酵素の活性亢進によるト

表 基礎代謝，基礎代謝中の糖質・脂肪の酸化量と体組成の相関 (n=54)

	基礎代謝	糖質酸化量	脂肪酸酸化量	糖質酸化量 / 基礎代謝	脂肪酸酸化量 / 基礎代謝
体重	0.458*	-0.087	0.452*	-0.294*	0.342*
BMI	0.372*	-0.163	0.488*	-0.353*	0.405*
体脂肪率	0.198	-0.194	0.374*	-0.330*	0.380*
体脂肪量	0.352*	-0.167	0.464*	-0.357*	0.413*
除脂肪体重	0.360*	0.034	0.237	-0.099	0.118
内臓脂肪面積	0.352*	0.123	0.140	-0.023	0.058
皮下脂肪面積	0.168	-0.214	0.338*	-0.335*	0.318*

*p<0.05

レーニング効果とも考えられる。

しかし一方で、鍛錬者でも3日のトレーニング中断でこれらの効果は消失し24時間の呼吸商の値が上昇すること⁸⁹⁾から、アスリートにみられる脂肪動員の増加は、運動の繰り返しによる急性効果の積み重ねによる要素も少なくないものと考えられる。すなわち、アスリートは3日とあけずに運動するため、急性効果による脂肪動員の増加が、つねに認められるというわけである。運動後あるいはトレーニングによる基礎代謝の変化をみた成績が必ずしも一致せず、運動後の基礎代謝の反応に遺伝的因子が関与している可能性が指摘されていること^{90,91)}も、運動後の基礎代謝（および脂肪動員）の増加が急性効果であることを支持するものかもしれない。運動後は糖質の酸化が低下し脂肪利用の増加が認められる⁹²⁾が、この脂肪利用の少なくとも一部は、運動後筋肉内のGlycogen synthetase 活性が上昇し⁹³⁻⁹⁵⁾、糖質がグリコーゲンの再合成にまわる⁹⁾ことによっており、交感神経の活性化を介したものであるとされている^{8,97)}。

さて、運動後、運動で消費された糖質を補うために食事の摂取量が増加すると考えられるが、食事の内容が運動のエネルギー（脂肪）消費の効果を大きく左右する。すなわち、運動後脂肪の比率の高い食事を摂取すると、糖質が補われ食欲が満足するまでに多くの脂肪を摂取することになり、結果として総エネルギー摂取量も多くなるからである^{51,98)}。

このことは、レジスタンス・エクササイズで、除脂肪体重の増加による基礎代謝の増加から減量

をめざす場合にとくに重要である。断面的検討で基礎代謝が除脂肪体重と相関する⁹⁹⁾ことから、レジスタンス・エクササイズによって除脂肪体重が増加すればエネルギー消費量は増加し減量がもたらされると一般的には推測される。しかし、有酸素運動後の基礎代謝が主に脂肪消費の増加であるのに対し、除脂肪体重の増加による基礎代謝の増加は糖質、脂質のいずれの消費が増加するのかが明らかではない。実際に、若年過体重男性54名の基礎代謝に示める糖質、脂質の消費量と体組成の相関を検討した自験の成績でみると、除脂肪体重は基礎代謝の総量とは有意な正相関を示すものの、糖質、脂質の酸化量のいずれとも有意な相関を示さない（表）。除脂肪体重の増加にともなって基礎代謝が増加する場合、糖質消費の増加によって食欲が亢進し食事摂取量が増加する可能性が高いが、この際に摂取する食事の脂肪比率によっては、脂肪消費の増加が相殺されてしまうことも少なくないものと考えられる。すなわち、運動のエネルギー消費の効果を引き出すには食事の脂肪制限を併用する必要があると、とくにレジスタンス・エクササイズでは食事のコントロールを厳重に行なう必要があるといえるのである。

7. 新しい身体活動指針の実践的意義

最後に、CDC / ACSM および NIH の新しい身体活動指針が、身体活動量の増加をめざしながら、中等度の間欠的な運動を支持している意義について考えてみたい。これまでの運動処方、運

動強度を中等度～高度としており，1回20～30分以上運動を持続するよう推奨していた。持続的な運動を提唱した理由としては，1回の運動時間が長くなるほど，運動のエネルギーを脂肪に多く依存するようになり，同じ量の運動を間欠的に行なった場合よりも脂肪の消費量が多くなると考えられるためである。また，運動強度については，強い強度の方がエネルギー消費の面で有利であり，さらには，同量のエネルギー消費の運動でも，強い強度の方が（おそらくは交感神経をより活性化し，運動後の脂肪消費を増加させるため）肥満の改善に有効であることが，断面的および長軸的検討で指摘されている^{70,98)}。したがって理論的には，強い強度の運動の方がエネルギー（脂肪）消費を増すのにより効果的であり，また，持続的に運動する方が有利なはずである。

しかし，中等度の間欠的運動は実際の処方面では考慮する価値があるといえる。運動療法の対象となる者ではフィットネスが低く，強い強度の運動は困難な場合も多く，リスクもとれないやすい。また，長時間の運動で疲労し，運動後身体を動かさなくなればエネルギー消費増大の目的からは逆効果である。このエネルギー消費の代償現象は，男性や小児では起こりにくい⁹⁷⁾が，女性ではアスリートでさえも起こりやすいとされている⁹⁷⁾。したがって，主婦などを対象に運動処方を行なう場合，当初は，10分程度の運動を繰り返しながら，その他の時間も活動的に過ごすよう指示する方が，かえってエネルギー消費が増す可能性がある。また，持続した運動に固執するあまり，間欠的な運動が無効であるかのように理解してしまい，結果的に運動の機会が減少する可能性がある点も注意を要する。実際には，身体活動量の増加によりフィットネスが向上し，より強い強度，かつ長時間の運動がしだいに可能になると思われるので，以上の点を考慮しながら，対象のフィットネス・レベルにあわせた柔軟な運動処方をおこなうことが望ましいだろう。

おわりに

肥満およびSyndrome Xに対する運動の効用を，トレーニング効果とエネルギー消費の効果に分け，とくに後者について概説した。肥満および代謝障害の実際的な対処法としては，まず，十分な運動量の確保と食事の脂肪制限を併用し，その後段階的にフィットネス向上をめざした運動へとシフトしていくことが望ましいと考えられる。このような運動と食事を実践，継続させ活動的，健康的なライフスタイルを新たに確立させるための方策が今後の重要な課題となっている。

文献

- 1) Reaven GM : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595 - 1607.
- 2) DeFronzo RA et al. : Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173 - 194.
- 3) 松沢佑次 : インスリン抵抗性と動脈硬化. *日本内科学会雑誌* 1995; 84: 209 - 212.
- 4) Kaplan NM : The deadly quartet : upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Int Med* 1989; 149: 1514 - 1520.
- 5) Björntorp P : Abdominal obesity and the metabolic syndrome. *Ann Med* 1992; 24: 465 - 468.
- 6) Barnard RJ et al. : Exercise and diet in the prevention and control of the metabolic syndrome. *Sports Med* 1994; 18: 218 - 228.
- 7) American College of Sports Medicine : Guidelines for exercise testing and prescription. (5th ed.) Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.
- 8) Tremblay A et al. : Exercise-training, macronutrient balance and body weight control. *Int J Obesity* 1995; 19: 79 - 86.
- 9) Holm G et al. : Potential importance of the muscles for the development of insulin resistance in obesity. *Acta Med Scand, Suppl* 1988; 723: 95 - 101.
- 10) Wade AJ et al. : Muscle fiber type and aetiology of obesity. *Lancet* 1990; 335: 805 - 808.
- 11) Krotokiewski M et al. : Muscle tissue in obesity

with different distribution of adipose tissue : effects of physical training. *Int J Obesity* 1986; 10: 331 - 341.

12) Lillioja S et al. : Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987; 80: 415 - 424.

13) 押田芳治ほか: 身体トレーニングの相違が末梢組織における insulin action におよぼす影響について : euglycemic clamp法を用いての検討. *体力科学* 40; 589 - 93, 1991.

14) Olefsky JM et al. : Cellular mechanisms of insulin resistance in non-insulin -dependent (type 2) diabetes. *Am J Med* 1989; 85 (suppl 5A): 86 - 105.

15) Beck-Nielsen H : Insulin resistance in skeletal muscle of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989; 6: 487 - 493.

16) Caro JF et al. : Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without noninsulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 1330 - 1337.

17) Arner P et al. : Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1987; 30: 437 - 440.

18) Wake SA et al. : Effects of exercise training and dietary manipulation on insulin-regulatable glucose transporter mRNA in rat muscle. *Diabetes* 1991; 40: 275 - 279.

19) Goodyear LJ et al. : Glucose transporter number, function and subcellular distribution in rat skeletal muscle after exercise training . *Diabetes* 1992; 41: 1091 - 1099.

20) Goodyear LJ et al. : Skeletal muscle plasma membrane glucose transport and glucose transporters after exercise. *J Appl Physiol* 1990; 68: 193 - 198.

21) Hughes VA et al. : Exercise increases GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol* 1993; 264: E855 - E862.

22) Houmard JA et al. : Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. *Am J Physiol* 1993; 264: E896 -

E901.

23) Houmard JA et al. : Elevated skeletal muscle glucose transporter levels in exercise-trained middle-aged men. *Am J Physiol* 1991; 261: E437 - E443.

24) Goodyear LJ et al. : Glucose transporter number, activity and isoform content in plasma membranes of red and white skeletal muscle. *Am J Physiol* 1991; 261: E556 - E561.

25) Treadway JL et al. : Effect of exercise on insulin receptor binding and kinase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1989; 256: E138 - E144.

26) Krotkiewski M et al. : Muscle tissue in obesity with different distribution of adipose tissue : effects of physical training. *Int J Obesity* 1986; 1: 331 - 341.

27) Oshida Y et al. : Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or VO₂ max. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2206 - 2210.

28) Lamarche B et al. : Is body fat loss a determinant factor in the improvement of carbohydrate and lipid metabolism following aerobic exercise training in obese women ? *Metabolism* 1992; 41: 1249 - 1256.

29) Krotkiewski M et al. : Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. *Metabolism* 1979; 28: 650 - 658.

30) Despres JP et al. : Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women. *Am J Physiol* 1991; 261: E159 - E167.

31) Wood PD et al. : Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Eng J Med* 1988; 319: 1173 - 1179.

32) Randle PJ et al. : The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; i: 785 - 789.

33) Saloranta C et al. : Interactions between glucose and FFA metabolism in man. *Diabetes Metab Rev* 1996; 12: 15 - 36.

34) Groop LC et al. : Insulin action and substrate competition. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 1007 - 1032.

35) Perriello G et al : Non-esterified fatty acids in non-

insulin-dependent diabetes : a critical update. *Diabetes Annual* 1995; 9: 91 - 106.

36) Kruszynska YT : The role of fatty acid metabolism in the hypertriglyceridemia and insulin resistance of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Annual* 1995; 9: 107 - 139.

37) Boden G : Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19: 394 - 395.

38) Kissebah AH et al. : Biology and regional body fat distribution : relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 83 - 109.

39) Pedersen O : The impact of obesity on the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus : a review of current hypotheses. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 495 - 509.

40) Stephens JM et al. : The metabolic regulation and vesicular transport of GLUT 4, the major insulin-responsive glucose transporter. *Endocrin Rev* 1995; 16: 529 - 546.

41) Hotamisligil GS et al. : Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha. *Science* 1993; 259: 87 - 91.

42) Hotamisligil GS et al. : Through thick and thin : wasting , obesity and TNF alpha. *Cell* 1993; 73: 625 - 627.

43) Hotamisligil GS et al. : Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. *J Clin Invest* 1994; 94: 1543 - 1549.

44) Hotamisligil GS et al. : TNF-alpha inhibits signaling from insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4854 - 4858.

45) Kern PA et al. : The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111 - 2119.

46) Hotamisligil GS et al. : Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409 - 2415.

47) 勝川史憲ほか : 何で摂ってもカロリーはカロリー ,か? : 脂肪 ,タンパク質摂取と肥満の関係 . 1994年慶應義塾大学スポーツ医学研究センター紀要 1995: 28 - 49.

48) Acheson KJ et al. : Glycogen synthesis versus lipogenesis after a 500 gram carbohydrate meal in man. *Metabolism* 1982; 31: 1234 - 1240.

49) Acheson KJ et al. : Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 240 -247.

50) Blundel et al. : Dietary fat and the control energy intake of fat on meal size and post meal satiety. *Am J Clin Nutr* 1993; 57, 772S - 777S.

51) Tremblay A et al. : Impact of dietary fat content and fat oxidation on energy intake in humans. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 799 - 805.

52) Stubbs RJ : Macronutrient effects on appetite. *Int J Obesity* 1995; 19 (suppl.5): S11 - S19.

53) Flatt JP : Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 683: 122 - 140.

54) Flatt JP : Effects of dietary fat on postprandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balance. *J Clin Invest* 1985; 76: 1019 - 1024.

55) Astrup A et al. : Obesity as an adaptation to a high-fat diet : evidence from cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 350 - 355.

56) Astrup A et al. : Carbohydrate and obesity. *Int J Obesity* 1995; 19 (suppl.5): S27 - S37.

57) Lillioja S et al. : Free fatty acid metabolism and obesity in man : in vivo and in vitro comparisons. *Metabolism* 35; 505 -514, 1986.

58) Coppak SW et al. : Adipose tissue metabolism in obesity : lipase action in vivo before and after a mixed meal. *Metabolism* 41; 264 - 272. 1992.

59) Ravussin E et al. : Metabolic predictors of obesity : cross-sectional versus longitudinal data. *Int J Obesity* 1993; 17 (suppl.3): S28 - S31.

60) Ruderman NB et al. : The 'metabolically-obese' normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1617 - 1621.

61) Flatt JP : Role of the increased adipose tissue mass in the apparent insulin insensitivity of obesity. *Am J Clin Nutr* 1972; 25: 1189 - 1192.

62) Campbell PJ et al. : Fat metabolism in obesity. *Am*

- J Physiol 1994; 260: E600 - E605.
- 63) Pate RR et al. : Physical activity and public health : a recommendation from the Centers for Disease Control and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273: 402 - 407.
- 64) NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health : NIH Consensus Conference : Physical activity and cardiovascular health. JAMA 1996; 276: 241 - 246.
- 65) Phillips WT et al. : Lifestyle activity: current recommendations. Sports Med 1996; 22: 1 - 7.
- 66) Lee IM et al. : Do physical activity and physical fitness avert premature mortality? Exerc Sports Sci Rev 1996; 24: 135 - 171.
- 67) Paffenbarger R et al. : The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. N Engl J Med 1993; 328: 538 - 545.
- 68) Lee IM et al. : Exercise intensity and longevity in men : the Harvard Alumni Health Study. JAMA 1995; 273: 1179 - 1184.
- 69) Despres JP et al. : Low-intensity endurance exercise training, plasma lipoproteins and the risk of coronary heart disease. J Int Med 1994; 236: 7 - 22.
- 70) Tremblay A et al. : Effect of intensity of physical activity on body fatness and fat distribution. Am J Clin Nutr 1990; 51: 1153 - 1157.
- 71) Wing RR et al. : Waist to hip ratio in middle-aged women : associations with behavioral and psychosocial factors and with changes in cardiovascular risk factors. Arterioscler Thromb 1991; 11: 1250 - 1257.
- 72) Seidell JC et al. : Body fat distribution in relation to physical activity and smoking habits in 38-year-old European men : the European Fat Distribution Study. Am J Epidemiol 1991; 133: 257 - 265.
- 73) Shimomura I et al. : Marked reduction of acyl-CoA synthetase activity and mRNA in intra-abdominal visceral fat by physical exercise. Am J Physiol 1993; 265: E44 - E55.
- 74) Zamboni M et al. : Effect of weight loss on regional body fat distribution in premenopausal women. Am J Clin Nutr 1993; 58: 29 - 34.
- 75) Leenen R et al. : Visceral fat accumulation in obese subjects : relation to energy expenditure and response to weight loss. Am J Physiol 1992; 263: E913 - E919.
- 76) Vansant G et al. : Body fat distribution and the prognosis for weight reduction : preliminary observations. Int J Obesity 1988; 12: 133 - 140.
- 77) Casimirri F et al. : Interrelationships between body weight, body fat distribution and insulin in obese women before and after hypocaloric feeding and weight loss. Ann Nutr Metab 1989; 33: 79 - 87.
- 78) Marshall JA et al. : High fat, low carbohydrate diet and the etiology of non-insulin dependent diabetes mellitus : the San Luis Valley Diabetes Study. Am J Epidemiol 1991; 134: 590 - 603.
- 79) Marshall JA et al. : Low carbohydrate, high fat diet, and the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 1988 (suppl.1); 37: 115A.
- 80) Tsunehara CH et al. : Animal fat and cholesterol intake is high in men with IGT progressing to NIDDM. Diabetes 1991; 40: 427A.
- 81) Marshall JA et al. : Dietary lipids and glucose tolerance : the San Luis Valley Diabetes Study. Ann NY Acad Sci 1993; 683: 46 - 56.
- 82) Simsolo RB et al. : The regulation of adipose tissue and muscle lipoprotein lipase in runners by detraining. J Clin Invest 1993; 92: 2124-2130.
- 83) Kiens B et al. : Lipoprotein metabolism influenced by training-induced changes in human skeletal muscle. J Clin Invest 1989; 83: 558-564.
- 84) Friden J et al. : Muscle fiber type characteristics in endurance trained and untrained individuals. J Clin Invest 1989; 92: 2124-2130.
- 85) Martin WH et al. : Effect of endurance training on plasma free fatty acid turnover and oxidation during exercise. Am J Physiol 1993; 265: E708-E714.
- 86) Tremblay A et al. : Impact of exercise intensity on body fatness and skeletal muscle metabolism. Metabolism 1994; 43:814-818.
- 87) Ferraro RT et al. : Relationship between skeletal muscle lipoprotein lipase activity and 24-hour macro-

- nutrient oxidation. *J Clin Invest* 1993; 92: 441-445.
- 88) Zurlo F et al. : Whole-body energy metabolism and skeletal muscle biochemical characteristics. *Metabolism* 1994; 43: 481-486.
- 89) Tremblay A et al. : Effect of three-day interruption of exercise-training on resting metabolic rate and glucose-induced thermogenesis in trained individuals. *Int J Obesity* 1988; 12: 163-168.
- 90) Saris WHM : Physiological aspects of exercise in weight cycling. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 1099-1104.
- 91) Poehlman ET et al. : Heredity and changes in hormones and metabolic rates with short-term training. *Am J Physiol* 1986; 250: E711-E717.
- 92) Bielinski R et al. : Energy expenditure and postexercise recovery in man. *Am J Clin Nutr* 1985; 42: 69-82.
- 93) Costill DL et al. : Lipid metabolism in skeletal muscles of endurance-trained males and females. *J Appl Physiol* 1979; 47: 787-791.
- 94) Kochan RG et al. : Glycogen synthetase activation in human skeletal muscle : effects of diet and exercise. *Am J Physiol* 1979; 236: E660-E666.
- 95) Sherman WM et al. : Effect of a 42.2-km footrace and subsequent rest or exercise on muscle glycogen and enzymes. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1219-1224.
- 96) Terjung RL et al. : Glycogen repletion in different types of muscle and in liver after exercise. *Am J Physiol* 1974; 226: 1387-1391.
- 97) Bouchard C et al. : Exercise and obesity. *Obesity Res* 1993; 1: 133 - 147.
- 98) Tremblay A et al. : Diet composition and postexercise energy balance. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 975-979.
- 99) Ravussin E et al. : Energy metabolism. In *Obesity: theory and therapy*. 2nd ed. (ed. by Stunkard AJ et al.) Raven Press, New York, 1993.