

高温環境下でのスポ - ツに必要な知識

山崎 元，木下訓光，勝川史憲，大西祥平

1. はじめに

夏にみられるスポーツ事故のうち、内科的疾患として代表的なものに熱中症がある。“無知と無理”が引き起こす、死にもつながる疾患である。慶應義塾大学スポーツ医学研究センターにおいて、熱中症、なかでも最も重篤な熱射病によって意識障害を来したため緊急治療の対象となる学生・生徒が毎年夏4 - 5名いる。その数は当センター発足以来9年間減ることがない。また、当センター発足の前のことではあるが、塾の大学体育会の部員が熱射病で死亡し、その事故が新聞にとりあげられた。7月の試験が終わって北関東で合宿に入った日に芝の上をランニングし何人かが熱射病で倒れ、うち1年生の一人が死亡した。マスメディアの質問に対して筆者は、当日の高温と前日の雨による芝の上での高湿度しかも不馴れな1年生という悪条件が重なったためであると説明した。しかし、新聞では1年生がしごきによって死亡した疑いがあると勝手な判断をして、大きな記事にした。いまでも悲しい事故として筆者の胸に深く刻まれている。

一方、信濃町にある大学病院においては熱射病を診察する機会がめったにない。熱射病を診たことがない医師が多い。それは、環境の違い、つまり当センターがスポーツ医学の実践の施設であり体育会などの運動部の活動の拠点である日吉キャンパス内に位置することによる。当センターの任務である事故防止の教育を塾生に対して機会あるたびに行なっているつもりであるが、徹底できていないことは極めて残念である。

すべての人が持つべき認識は、熱射病は処置が

遅ければ死に至るが、速やかな対処をすれば後遺症も残らず完全に直る疾患であり、生死を別ける時間は発症後おおよそ30分、放置したまま救急車に乗せて病院へ運んでから治療をしたのでは遅いということである。よって、スポーツにかかわる現場の者の知識と実行力が生死を別けることになる。極度に暑い日にマラソン大会を施行すると、参加者の半数近くが熱中症の治療を要する事態にもなるという報告もある。

本稿は、医療関係者のみならずアスリートならびにその指導者たちへの教育と啓蒙のために、熱中症に関する最近の知識を解説することを目的とした。まず、身体生理と体温調節に関してテキストブックの載っているような基礎的知識^{1,2)}を述べ、つぎに臨床の場で必要な熱中症の対策について述べる。

2. 身体の水分布と出納バランス

ヒトの体重のおおよそ60%が水分である。身体組織によって水分の含有量が異なる。骨格筋は65-75%が水であり、脂肪組織では25%弱と水分が少ない。また、水分を細胞の内外の分布で表現すると、全水分の60%が細胞内にあり、細胞外には40%が存在する。細胞外の水分とは血漿、リンパ液、胃腸管内の消化液などである。たとえば、70kgの人では42kg(70 × 0.6)が水分であり、細胞内には26リットル(42 × 0.6)、細胞外液として16リットル(42 × 0.4)が存在する。循環血漿量は細胞外液の20%を占めることから3リットル強となる。発汗による脱水は細胞外液、とくに血漿量に直接影響を与える。

普通の生活をしていると、毎日おおよそ 2.5 リットルの水の出納がある。

概算としては、

INPUT の内訳は

水分そのもの	1200cc
食物に含まれている水分	1000
代謝によって産生される水分	350

OUTPUT としては

尿	1250
便	100
皮膚から	850
気道から	350

という概算値になる。

そのうち、代謝による水分の産生とは、炭水化物と脂肪がエネルギー源として使われ酸素とともに燃焼した時発生する水分である。すなわち、

炭水化物は、 $C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O$

脂肪は、 $C_{16}H_{32}O_2 + 23O_2 \rightarrow 16CO_2 + 16H_2O$

と反応してできた水である。100gの炭水化物が完全燃焼すると計算上 55gの水が産生され、同様に 100gの脂肪では 107gの水が生ずる。加えて、1gのグリコーゲンには 2.7gの水となる水素イオンを有していることから、グリコーゲン 1gがエネルギー源として消費されると 2.7gの水分が産生される。これらが代謝による水分産生である。

3. 運動時の体温上昇と水分バランス

身体活動、つまり骨格筋活動に伴って起こる熱産生は血流によって深部体温を上昇させる。深部体温が上昇すると、体温調節中枢からの指令で皮膚血流量が増加し、皮膚温が上昇する。その結果、放射 (radiation)・伝導 (conduction)・対流 (convection) などの機序によって熱は体外に放散される。さらに体表面に分布する汗腺から汗が分泌され、蒸発 (evaporation) による熱放散も起こる。つまり、放熱は皮膚温と外界温で規定される放射・伝導・対流、そして発汗によって促進されしかも湿度によっても効率が異なる蒸発により深部体温を調節する。低温環境では前 3 者が、30 度を越すような高温環境下では蒸発による熱放散が

主役をつとめ、発汗が特に重要な因子となる。

深部体温 = 身体発生熱 - 蒸発熱 - (放射熱 + 対流熱 + 伝導熱)

という式が成り立つ。

皮膚からの蒸発による水分は、激しい長時間の運動時では 1 時間に 1 リットル、1 日に 8-10 リットルの発汗もありうる。よって長時間の運動では水分補給が重要な課題になる。California Death Valley における 55miles ランで、2 日間に 13.6kg の発汗量があったにもかかわらず、水分補給を上手に行なって、体重減少をわずかに 1.4 kg の押さえたアスリートの報告例もある。気道からの水分の喪失も運動時に増加する。激しい運動時には 3.5 cc/min、1 時間に 210cc になる。

具体的に発汗量と熱の放散量の関係を説明すると、水 1g が蒸発すると気化熱として 0.585Kcal/g の熱を奪う。ヒトの身体の比熱を 0.83 とすると、体重 70kg のヒトでは 100g の発汗によって体温が 1 度低下する。1 リットルの発汗は 600kcal の熱エネルギーを逃がす働きがあることになる。この関係からも発汗がいかに体温調節に役立っているかがわかる。一方で、身体の熱発生のみを考えると、安静時の 15-20 倍の強度の運動を行なった際には、計算上では 5 分間に深部体温は 1 度上昇することになる。

また、一般に体重の 2% の水分喪失で循環血漿量の減少が起こるとされている。しかし、暑さに馴れる、つまり暑熱に馴化 (acclimatization) すると汗の塩分濃度が低下する。その結果、血漿浸透圧が上昇し、細胞内から細胞外へと水分移動が起こる。血漿量の減少を押さえる有利な反応である。運動に伴って体温は上昇するが、どの程度までが正常でどこから異常であるというはっきりした境界はない。身体のどの部位で測定したかによっても差が生ずる。一般には深部体温は直腸で測定する。鼓膜あるいは食道温も深部体温の測定に用いられることがあるが、運動直後では信頼性は乏しいと言われている³⁾。腋窩や口腔温は全く当てにならない。実際に同一例で腋窩と直腸の温度を同時に測定して、前者で 35.5 なのに後者が 42 度あった例も報告されている。

4. 熱中症とは

英語の heat injury が、熱中症に該当する。熱疲労(heat exhaustion)と熱射病(heat stroke)はWHOの疾病分類でも用いられている用語であるが、その境界は明瞭ではない。

熱疲労とは、熱気の中で高温や脱水のために循環系が運動の継続に対応出来なくなった状態を意味し、疲労感・吐き気・軽い神経症状・多量の発汗・血圧低下と立ちくらみ、頻脈などの症状が出現した場合を言う。ただし、熱疲労という言葉は一過性であり継続的なものを意味しない。一方、熱射病の病態は、熱疲労の延長線上にあるとは限らない。熱射病は深部体温が異常に上昇し、多臓器の障害を起こすような重篤な状態を意味し、当然意識障害で倒れる。もう一つ、筋肉のけいれんや痛みを主症状とする熱けいれん(heat cramp)も熱中症に含まれる。多量の発汗を伴う仕事などを続け水分のみしか摂取しなかった場合に起こり、主たる因子はナトリウム欠乏によるものである。しかし、スポーツの現場で熱けいれんを起こすか否かは疑問視されている。スポーツ中には熱疲労を診る機会がもっとも多い。

意識障害の程度のような臨床所見と深部体温とが一致すると熱中症の分類あるいは治療方法などの対処が明快になるのであるが、実際にはばらつきがある。39で循環不全で倒れるものがある一方で、42の体温で何ら症状を呈さない者もいる。長距離レース後に意識不明に陥ったランナーの深部体温(直腸温)は42-43であったのに対して、意識が明瞭なランナーでも40.6以上の深部体温が記録されたとする報告もある。深部体温の上昇の程度だけが予後を規定するのではなくして、高い体温の持続時間や意識障害の時間の方が生命予後を左右するとも考えられている。

5. 熱中症の発症因子—個体因子と環境因子—

熱中症の発症には、気温・湿度といった環境因子と不馴れ・疾病などの個体側の因子が関与する。

A. 環境因子—暑熱指標とは？

熱中症を発症しやすい環境を定量的に評価する試みがある。アメリカスポーツ医学会(ACSM)が長距離走時における環境を評価する見解を1987年に発表し⁴⁾、日本体育協会でもほぼ同じ内容で1994年に指針を出している⁵⁾。さらにACSMでは1996年暮に再確認の意味を含めて見解を明らかにしている⁶⁾。

それらによると、暑熱ストレスはの評価は外気温の測定だけでは不十分であり湿度を重視する必要があることから、暑熱指標として湿球黒球温 wet bulb globe temperature (WBGT)を提唱している。すなわち、

$$WBGT = 0.7 \times Twb + 0.2 \times Tg + 0.1 \times Tdb$$

という式で表す。Twbとは湿球温度(wet bulb temperature)を意味し、普通の乾球温度計を直接水には浸けず常に湿った布で覆った状態で直射日光下で測定したものである。Tgは黒球温度(black globe temperature)であり、乾球温度計を黒い金属球に入れ直射日光下で測定した温度である。Tdbは乾球温度(shaded dry bulb temperature)であり一般的な乾球温度計によって直射日光を避けた所で測定した温度である。式からもわかるように、湿度に70%の重み付けをした指標であり、温度が28でも湿度が100%ならば、温度35、湿度40%と同じ暑熱ストレスになる。WBGTが28を越すとリスクは極めて高い(very high risk)ために長距離走の大会などは中止すべきであることをACSMでは提起している。high riskとは23-28であり、熱中症が誰に起こってもおかしくない環境、moderate riskとは18-23、low riskとは18未満をいう。このWBGTを測定する機器はわが国でも一般に商品化市販されている。

B. 個体因子

シドニーのCity-to-Surf fun runは温度・湿度ともに恵まれた環境で行なわれるために、熱中症の発症には環境因子少なく個体因子が大きく関与する。そのような環境において熱中症を起こす予測因子としては、無理な速さで走ったり、発熱・肥

満・不馴れ・睡眠不足・アルコールの摂取など熱代謝を亢進させる因子や気道感染や下痢・嘔吐などの消化器症状やレース前やレース中の水分摂取が不十分の場合を挙げている⁷⁾。

近年、この City-to-Surf fun run において熱中症を起こした者たちにとって、発症の原因となりうる心理的因子や参加の動機などに関するアンケート調査結果が論文として発表された⁸⁾。熱中症を発症した 79 名と対照群 310 名を比較すると、レースへの意気込みが強かった者、慣れていなかった者、レース中の水分補給が充分でなかった者、そして過去にも熱中症を起こしたことがある者、が主たる危険因子であり、発症者の 52% が 2 つ以上の危険因子を、36% が 1 つの危険因子を持っていたという。熱中症にならなかった対象者では、それぞれ 17%、42% であったという。これらの成績は、ACSM が挙げた熱中症の危険因子とほぼ一致している。ACSM でも、肥満者・体力の劣る者・若者・高齢者・脱水を起こす者・暑熱に慣れていない者・熱中症の既往のある者・病気をしておして無理して出場する者、が熱中症に陥りやすいと注意を促している。

熱射病のような septic shock に似た重篤な病態に内因性毒素 (endotoxin) が関与しているとする考え方が最近出てきている²⁾。内因性毒素はグラム陰性細菌の細胞壁から抽出される lipopolysaccharide-protein 複合体 (LPS) であり、tumour necrosis factor (TNF) や interleukin-1 (IL-1a) の活性を高める。その結果、菌血症とともに発熱、ショック、組織破壊が起こるとする考え方である。運動が引き金となって起こったのではない、熱波によって起こる古典的な熱射病では、これらリットルPS, TNF, IL-1a の血中濃度が著しく高値を示すことが知られ、しかも体温を下げることによって血中濃度も下がることが知られている。運動によって起こった熱射病についてはまだ明らかにされていないが、考え方として面白い。それでは内因性毒素の由来はどのように考えられているのだろうか。図 2 に示すように腸管内には細菌が多いが、体温が上昇すると腸管粘膜の細菌に対する

関門 (barrier) 機能が低下して、門脈血へ細菌が流出する。肝臓でも同じように関門機能の低下がおけると敗血症となりショックに陥るとする仮定的な発想である。結果として、多臓器障害をもたらすことになる。あくまで仮説であるが、興味深い考え方である。

6. 熱中症の救急処置

競技アスリートではなくマラソン愛好者のみを対象とした前述のシドニー City-to-Surf fun run における 1977 年から 1979 年までの 3 年の調査では、熱中症に対するいくつかの処置の効果を比較している。熱中症で倒れ直腸温が 38 以上あった 56 名を対象としたものであり、それまで一般に用いられていた躯幹・四肢を ice-wet タオルで冷やす方法を、他の手段と比較したものである。つまり、1) 躯幹・四肢の ice-wet タオルのみによる冷却治療、2) ice-wet タオルに加えて点滴による治療、3) ice-cold パックによる大血管頸部・腋窩・兪径部を冷却してさらに点滴による治療、4) 点滴のみの治療、の 4 群に分けて検討している。直腸温が 38.0 まで下がるまでに要した時間で効果判定をしている。死亡者はなく全員回復したが、冷たい濡れタオルのみによる 1) 群で回復時間が最も遅く冷却効果に乏しかったという成績であった。結論として、点滴が有効でありそれに加えてアイスパックによる大血管表在部位の冷却を勧めている。しかしこの論文で注意を要することは、かなりの軽症例を多く対象としている点である。すなわち、深部体温が 42 を越す例は少なく、むしろ脱水が主体と思われる collapse であった点は注意を要する。それゆえに点滴が有効であったとも考えられるからである。また、retrospective な検討なので治療開始前の直腸温は 4 群間に差があり、3 群で平均 41.2 と最も高く、2 群 (40.9)、1 群 (40.2)、4 群 (39.6) の順であった。3 群に対して濃厚治療を行なっている理由がそこにあると思われる。

今日まで、身体を速やかに冷やすことが重要であることは誰でもわかっているが、その最も有効

な方法についての見解は一致していない。

空中にハンモックを吊るして患者を寝かし、生温い温度の水分をスプレーで全身に吹きかけ、扇風機で風を当てる方法を提唱している者がいる。サウジアラビアにおいてメッカの巡礼で多発する古典的な熱射病患者に効果があった方法といわれている⁹⁾が、緊急性という点で疑問があり、スポーツの現場での対応方法となると現実性に乏しい。一方、首から下の躯幹・四肢を氷水の入ったバスタブに浸す方法(immersion in an ice-cold bath)は、体温を下げるのに最も有効な手段であるという考えがある。しかし、冷たい水に浸すことで末梢の血管が収縮して熱が逆に逃げにくくなることから効果に疑問があるばかりでなく、点滴や心マッサージなどの蘇生の必要性が起こった際に対処しにくいことで問題視されている方法でもある。

点滴も脱水を前景とした軽症例ならば有効であり、上述のCity-to-Surf runの結果でも効果がみられているが、重症例の単独療法としてはとても充分とは言えない。高齢者では肺水腫を起こす危険もある。点滴のために時間がとられて、体温を下げる処置が遅れてしまうことは避けなければならない。

筆者らは熱射病患者には、床に寝かせて頸部・腋窩・鼠蹊部の大血管を氷を用いて徹底的に冷やし、同時に冷たいタオルを用いて全身、とくに下肢と躯幹をマッサージする方法を用いている。同時に扇風機を用いる(写真)。循環する血液を冷やし、閉じている末梢血管をマッサージすることによって開き、熱を逃がすことを緊急の目的とした手段である。患者の意識が回復して寒いと訴えるまでは続ける。点滴もしくは経口水分補給はその後である。寒いと訴えても再び意識がなくなることもあり、意識が戻ってもしばらくは注意深く観察する必要がある。熱疲労(heat exhaustion)の可能性が高くて熱射病(heat stroke)が否定できなければ積極的な治療をすべきであると考えている。やり過ぎを恐れるより不十分な対処が怖い。ヒトの身体は低温環境に対しては予備が大きく高

温に弱いからである。



熱射病治療の現場

7. 水分補給に必須の知識

水分補給の意義は循環血液量の維持と適切な発汗量の保持にある。飲んだ水分はよって単なる袋の働きをして水分吸収の働きがない胃から、十二指腸そして小腸へと速やかに移動することがのぞましい。小腸から吸収されて初めて水分を補給したことになる。糖分を多く含んだ飲料は胃からの排泄が悪く、糖分40%の飲料だと胃の通過時間は純水の1/4になってしまう。糖分含量と胃からの排泄速度は、糖分が多いと悪くなる。飲料の温度も胃からの排泄時間に関係する。よく言われるのは5位が望ましく、あまり高い温度のものは停滞時間が長くなることである。さらに加えて、冷たい水分はリフレッシュの意味も持つ。またごく僅かではあるが体温低下にも役立つかもしれない。

水分補給の量であるが、マラソンのような継続的かつ強度の高い運動では、運動の開始前、10-20分にあらかじめ水分補給400-600ccの水分を摂取しておくことには意義があり、さらに開始後には250ccを15分間隔で摂取1時間に1リットルの補給と欧米のテキストには書かれている。理論的に

は納得行くが,そのような量は,実際には日本人には多量すぎ,消化器が耐え得ることのできない量と思われる. その半量くらいが適当であろう. ACSMの見解では,長距離走では15分おきに150-300ccとしている. 電解質の補給は,1時間以上にわたり高い強度で運動を継続する際に,少量のナトリウム,カリウムなどを考えるのが一般的である.

おわりに

冒頭でも述べたように,熱中症,なかでも熱射病は暑熱下において“無知と無理”が引き起こす疾患である. 知識と勇気があれば未然に防止ができ,知識があれば治療もでき効果も期待できる. スポーツの指導者と選手にとって,知識を身に付けることは義務であるといっても過言ではない.

文献

1) McArdle WD, Katch FI, Katch VL (Eds): Essentials of Exercise Physiology. Philadelphia: Lea &Febiger ; 1994: pp172-177.

2) Harries M, Williams C, Stanish WD, Micheli (Eds): Oxford Textbook of Sports Medicine. New York, Oxford, Tokyo: Oxford Medical Publication; 1994: pp231-238.

3) Roberts WO: Assessing core temperature in collapsed athletes. Physician Sportsmed.1994; 22: 49-55.

4) American College of Sports Medicine. Position stand: The prevention of thermal injuries during distance running. Med Sci Sports Exerc 1987; 19: 529-533.

5) (財)日本体育協会: スポーツ活動中の熱中症予防ガイドブック. 1994.

6) ACSM Position Stand: Heat and cold illnesses during distance running. Med Sci Sports Exerc 1996; 28: i-x.

7) Richard D, Richard R, Schofield PJ, Ross V, Sutton JR: Management of heat exhaustion in Sydney's

The Sun City-to-Surf fun runners. Med J Aust 1979;2: 457-461.

8) Lyle DM, Lewis PR, Richard D, Richard R, Bauman AE, Sutton JR, Cameron ID : Heat exhaustion in Sun-Herald City to Surf fun run. Med J Aust 1994; 161: 361-365.

9) Khogali M: The Makka body cooling unit, in heat strokes and temperature regulation. Academic Press 1983; 139.

炭水化物口 - ディングの最新知見

大西祥平, 木下訓光, 勝川史憲, 山崎 元

はじめに

スポーツ選手の競技力向上に必要な栄養学の知識も経験的な要素が少なくない。また、科学的な検討を加え得られた結論にも必ずしも意見の一致をみないことが多いのが現状である。特にスポーツ競技前の炭水化物ローディングについてもそうである。

本論文において、最近の炭水化物ローディングの見直しについての報告内容を整理し、今後の検討課題を整理する。また、本スポーツ医学研究センターでの競技選手に対する栄養調査での競技選手の栄養摂取の現状と問題点そして指導の結果による変化について、スポーツ医学研究センターにおける栄養指導の取り組みについて報告する。

炭水化物ローディングとは

歴史的背景

1939年、スウェーデンのChristensen氏とHansen氏は運動前の炭水化物の摂取量の多少が持久力に影響を与えることを指摘した。また1960年代において、疲労こんぱいまで運動と炭水化物摂取量の制限を行った後、炭水化物の豊富な食事を与えることで筋肉と肝臓の炭水化物が通常以上に貯蓄されることが報告された。これにより普段の食事と比べ豊富な炭水化物を摂取したほうが短時間運動において長時間運動(75% V02max)でのパフォーマンスがアップする。

現在、筋肉内グリコーゲン貯蔵量より多くする方法として一般的に言われているのは競技1週間前から練習量を徐々に減らしながら炭水化物の豊

富な食事をとることである。

長時間運動以外に關しての効果は認められないとの報告が大半であるが、必ずしも意見の一致を見ていないのが現状である。

運動時間と筋肉内グリコーゲン量との關係について

通常、筋肉内グリコーゲン量は筋肉乾燥重量1kgあたり80mmolである。持久性運動を行い、一般的な食事をとっている場合は125mmolと若干増加する。炭水化物の豊富な食事をとると200mmolまで増加する。運動選手は習慣的に中等度以上の炭水化物(6g/kg以上)を摂取しているが、一般の人と比べて同等の食事してもより多くのグリコーゲンが蓄積する。筋細胞内により多くのグリコーゲンを移動させるグルコーストランスポーターGLUT-4が運動選手には多く存在することが示されている。特に筋肉内のグルコースを枯渇するまで運動を行った後、同等の食事をして一般の人より運動選手の方が筋内グリコーゲン量は多く、GLUT-4も多かったとの報告がなされ、動物実験を指示するものである。

このように運動選手はより多くの筋内グリコーゲン量を蓄積することが証明されたが、運動能力にどのような影響を与えるかの検討において、疲労困ぱいするもでの運動量のばらつきが大きく(変動幅17%)筋内グリコーゲン量の増加の効果を評価するのが困難であるケースが多く、疲労困ぱいまでの運動負荷法に工夫が必要であるとされている。

運動時のエネルギー供給システムについて

高エネルギーリン酸化合物であるATPのエネ

ルギーを利用して筋肉は収縮運動を繰り返し、そして運動強度に見合ったATPの供給が必要となる。ATPを供給する高エネルギーリン酸化合物であるクレアチンリン酸を含めたATP-PCR系は15Kcal/秒の速度でエネルギーを供給できるシステムであり、非常に大きなパワーを生み出すことができるが、筋肉内に蓄積されている量は100Kcal/kgであり7秒ほどの全力運動しかできない。また無酸素にてグリコーゲンを乳酸まで解糖する無酸素性解糖では7Kcal/秒の速度でエネルギーを供給できるが、最終産物である乳酸が0.3モル/kg筋肉内に蓄積すると筋肉は収縮できなくなる。そのため、このシステムで利用できる量はグリコーゲン量は筋肉内の240Kcal/kgほどであり、ATP-PCR系を合わせて40秒間の全力運動が行えることとなる。陸上競技での400m走、スケート500mの競技が相当する。有酸素性解糖によるATPの供給は3Kcal/秒の速度でなされる。肝臓および筋肉内のグリコーゲン量は十分あり90分間程度の運動は可能となる。

炭水化物負荷による最大運動許容量の変化

運動継続が15分から20分以下である非常に高強度の運動に対して

非常に低い炭水化物摂取量という食事の場合は明らかに最大運動許容量は低くなるが、この食事は非日常的であるため参考にはなりえない。通常の食事と高炭水化物食を比較した場合には明らかな運動量に差を認めていないのが多くの報告である。

中等強度の運動の場合

1時間から1時間半の運動の場合における検討の多くは、同様に炭水化物の摂取を増やして、筋肉グリコーゲン量が増えたとしても最大運動許容量の増加は認めたとの報告は無い。

長時間運動の場合

1時間半を越える運動を行うような運動強度では、豊富な炭水化物を摂取し、筋肉グリコーゲン

量を増やしたほうが最大運動量は増加するとの報告がある。筋肉グリコーゲン量と最大酸素摂取量の75%強度のサイクルエルゴメータでの運動量とに相関がみられるとも報告されている。しかし通常以上の豊富な炭水化物を摂取したときの長時間運動に及ぼす効果は筋肉グリコーゲンが20%程度ふえたとしても、せいぜい2-3%程であるのが現状である。しかし、毎日2時間程度の運動を行った場合において炭水化物の摂取量の違いをみると、明らかに数日後には筋肉グリコーゲン量にかなりの差を生じ、長時間運動に支障をきたす程度まで筋肉グリコーゲン量は低下するため、日常の十分な炭水化物の摂取は必要であるとされる。

慶應義塾大学体育会サッカー部の栄養調査並びに栄養指導結果について

平成9年2月、6月そして12月の3回、最大39名において栄養調査を行った。調査法は平日の3日間の食事、朝、昼、間食そして夕食の食事を写真に撮り、また量についての記入を参考にして、撮った写真をもとにしてカロリー計算を行った。

統計学的処理は、各指標の平均と標準偏差、そして第一回目、二回目そして三回目のおおの値の変化については対応のあるT検定を用いて、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。()内は標準偏差値を示す。

調査結果(図)

カロリー摂取量

第一回目は2899(401)kcal、第二回目は3645(637)kcalそして第三回目は3725(539)kcalであり、二回目、三回目は一回目に比べて有意に摂取量は増加した。

体重については第一回目67.1(5.0)kg、第二回目66.4(4.7)、第三回目67.7(4.7)kgと変化はわずかではあるが二回目と三回目との間に有意差を認めた。今回は前年度のデータは無いが、一般的にシーズン前後の体重の変化は多くの選手において減少しているの通常であったことを踏まえると、今回はシーズン前後においてむしろ体重増加がみ

られたこととなる。

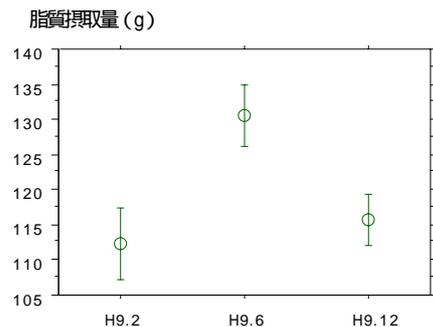
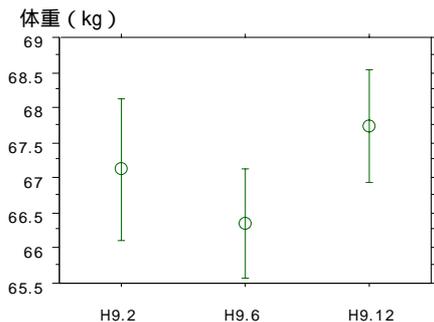
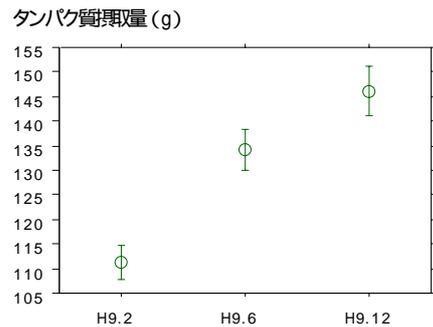
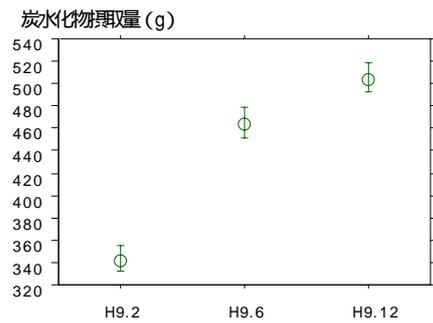
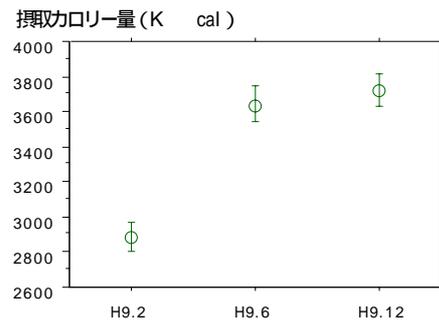
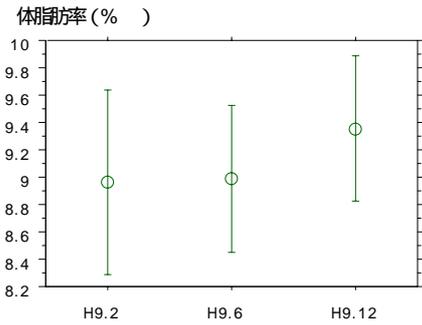
また体のコンディショニングの一つの指標である体脂肪率をみると第一回目9(3.4)%、第二回目9(3.3)%そして第三回目9.4(3.1)%と3群間に差を認めず、シーズンをとおしてコンディショニングは維持できていた。

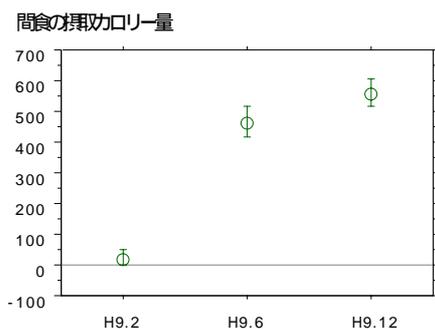
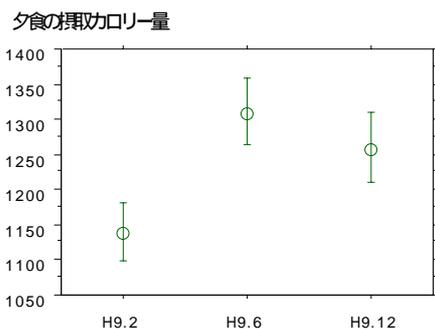
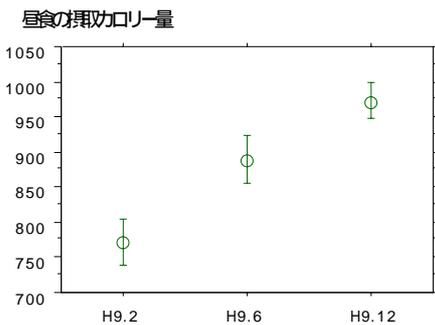
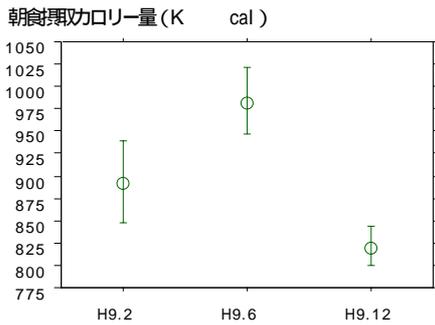
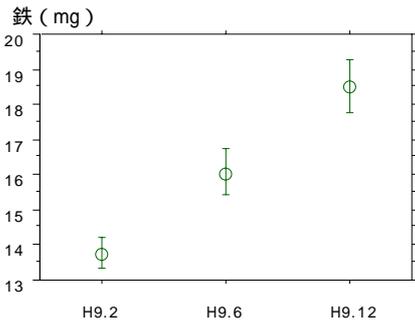
食事の内容についての検討を行ってみると、摂取カロリー量が増加した要因は炭水化物の摂取量が第一回目 343(57)g、第二回目 465(88)g、第三回目 505(75)gと有意に増加しており、またタンパク質においても同様の結果であった。脂質においては第二回目において第一回目と第三回目と比較して多かったが、全体として総カロリー量に占める脂質の割合は有意に減少した。

また一日の食事の内訳をみると、昼食と間食でのカロリー摂取量が増加した。

第一回目および第二回目における栄養指導のポイントについて

非常に運動強度の多い競技であるにもかかわらず、多くの選手の一日の摂取カロリー量が非常に低く、まずこれを増やすことを重点に指導を行った。具体的には昼および間食を増やすこと指導したが、その通りの結果となった。また脂肪の摂取量が多く、全カロリー量の30%を越えていたため、脂肪の摂取量を特に減らさず糖質を増やすこと、主眼におかせた。このような、非常に単純であるが、何が今足りないのかを具体的に説明し、そして運動選手のコンディショニング作りにおける栄養の大切を認識させることが繰り返し行った結果、良い方向に向けた結果が得られたと考える。





文献

- 1) 石河利寛、竹宮隆編：持久力の科学 杏林出版 平成6年
- 2) Clarkson PM: Nutrition for improved sports performance, current issues on ergogenic aids. Sports Med 21:393-401,1996
- 3) Hawley JA, et al: Carbohydrate-loading and exercise performance. Sports Med. 24:73-81,1997
- 4) Walton P and Rhodes EC: Glycaemic index and optimal performance. Sports Med. 23:164-172,1997.
- 5) Hawley JA, et al: Effects of 3 days of carbohydrate supplementation on muscle glycogen content and utilization during a 1-h cycling performance. Eur J Appl Physiol. 75:407-412,1997
- 6) Hargreaves M, et al: Effects of muscle glycogen availability on maximal exercise performance. Eur J Appl Physiol. 75:188-192,1997
- 7) Hickner RC, et al: Muscle glycogen accumulation after endurance exercise in trained and untrained individuals. J Appl Physiol. 83:897-903,1997
- 8) Heigenhauser GJF, et al: Effects of glycogen depletion on the ventilatory response to exercise. J Appl Physiol. 54:470-474,1983
- 9) Gollnick PD, et al: Selective glycogen pattern in human muscle fibres after exercise of varying intensity and at varying pedalling rates. J Physiol. 241:45-57,1974
- 10) Bangsbo J, et al: Muscle glycogen synthesis in recovery from intense exercise in humans. Am J Physiol. 273:E416-E424,1997
- 11) Jeukendrup A, et al: A new validated endurance performance test. Med Sci Sports Exerc. 28:266-270,1996
- 12) Vandenberghe K, et al: No effect of glycogen level on glycogen metabolism during high intensity exercise. Med Sci Sports Exerc. 27:1278-1283,1995

肥満とインスリン抵抗性

長軸的視座の重要性

勝川史憲，木下訓光，大西祥平，山崎元

肥満者では血中インスリンが(空腹時および食後ともに)高値を示す。しかし，高インスリン血症にもかかわらず低血糖を生じないことから，肥満者では，インスリン感受性の低下すなわち「インスリン抵抗性」があると考えられている。

今日，冠疾患リスクが集簇する Metabolic syndrome が注目され，その基盤にインスリン抵抗性の存在が指摘されている。同時に，インスリン抵抗性の機序についても多くの知見が明らかにされ，Metabolic syndrome の克服にはインスリン抵抗性の改善が重要と考えられるに至っている。本稿では，肥満におけるインスリン抵抗性について，その機序を概説すると同時に，インスリン抵抗性の意義，すなわちインスリン抵抗性が因果論的に肥満にどのように関わるかを考察する。その過程で，「インスリン抵抗性」という概念自体の限界と，Metabolic syndrome の克服を目指すときの目標となるものを明らかにしたい。

1. 骨格筋におけるインスリン抵抗性

インスリン刺激による糖取り込みの75%以上は骨格筋によるものである。したがって，筋肉のインスリン感受性の低下は，個体の糖処理に影響する重要な因子である¹⁾。肥満とは体脂肪を過剰に蓄積した状態と定義され，本来，骨格筋の異常の有無は問わない。しかし，肥満者の骨格筋におけるインスリン抵抗性の機序についてさまざまな報告がなされている。

もっとも，その報告の中には肥満型糖尿病患者を対象としたものも多く，肥満それ自体による異常か，糖尿病にともなう異常か判然としない部分

もある。肥満者では高インスリン血症を呈するが，耐糖能は当初正常である。正常耐糖能から境界型，糖尿病への移行はインスリン分泌の低下をともなって連続的に起こり，中高年の肥満者では実際に少なからず糖尿病を合併している。しかし一方で，血糖が顕著に上昇し糖尿病を発症した時点では，肝臓のインスリン抵抗性(肝からの糖放出の増加)など新たな病態も生じている。また，血糖上昇が不可逆的な変化をもたらす可能性(glucose toxicity)もある。したがって，肥満者におけるインスリン抵抗性と，肥満型糖尿病患者に認められるそれとは区別して理解する必要がある。そこでまず，骨格筋レベルでのインスリン抵抗性の機序について，耐糖能正常の肥満者の所見に限定して概説する。

a. インスリン受容体

インスリン受容体は，各々2つのサブユニットからなる4量子体である。細胞膜表面に存在するサブユニットにインスリンが結合すると，サブユニットの tyrosine kinase が活性化される。この kinase は自己の tyrosine 残基をリン酸化する(自己リン酸化)だけでなく，細胞内の他の tyrosine を有する基質もリン酸化する。この反応が，インスリン・シグナルの細胞内伝達の最初のステップである。(図1)

肥満者では受容体の親和性は正常で，受容体数の減少による感受性の低下を認めるのが一般的である¹⁾。したがって，高インスリン血症のもとでの糖取り込みの最大反応は正常に保たれており，これは高インスリン血症による down regulation による変化と考えられている。しかし，高度肥満者

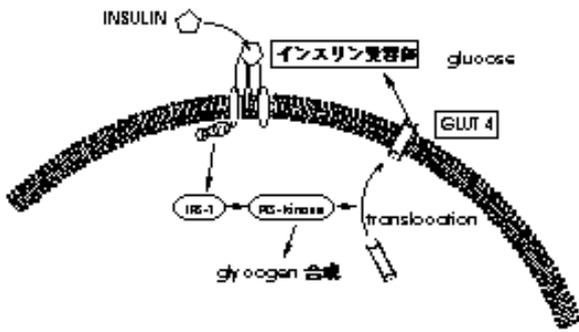


図 1 . 骨格筋のインスリン・シグナルの伝達経路

の中には、受容体数減少だけでなく受容体以下の異常による反応性の低下をとともなう症例もある²⁾。

血糖正常の肥満者の受容体 tyrosine kinase 活性は、脂肪細胞、肝細胞では正常とされているが、骨格筋由来の受容体では見解が一致しない。すなわち、60 ~ 70 歳の高齢肥満者で活性低下を認める報告³⁾の一方で、平均年齢 34 歳の高度肥満者でインスリン刺激による受容体の自己リン酸化は正常であるとする報告⁴⁾もある。(なお、糖尿病患者では一般的に tyrosine kinase 活性の低下が観察されるが、これは高血糖による二次的な変化であるとされている¹⁾。)

運動はトレーニング効果として骨格筋のインスリン感受性を改善するとされているが、インスリン受容体の kinase 活性には(少なくとも運動の急性効果としては)影響しないことが動物実験で示されている⁵⁾。

b . IRS-1 , PI3-kinase

インスリンの細胞内信号伝達系についてみると、肥満者の脂肪細胞の insulin receptor substrate-1 (IRS-1) のリン酸化は正常とされている⁶⁾。しかし、インスリン刺激による骨格筋細胞の IRS-1 リン酸化と phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) 活性化は低下しているという⁷⁾。もっとも、この成績は(おそらくは)軽度耐糖能異常者を一部含む高度肥満者での検討で、受容体の tyrosine kinase 活性低下も認められることから、血糖正常の肥満者の所見とは異なる可能性もある。

c . GLUT4

インスリンによる糖取り込みの(少なくとも一部^{8,9)})は、細胞内の low-density microsome 分画に存在する糖輸送担体が細胞膜表面へ translocate することによって生じる。インスリン感受性の glucose transporter である GLUT4 は、肥満者の脂肪細胞で遺伝子発現の低下が認められる。しかし、骨格筋の GLUT4 遺伝子の発現およびタンパク量は一般的に低下を認めないとされている^{10,11)}(高度肥満者で GLUT4 遺伝子およびタンパク量の低下を認めたとする報告¹⁰⁾もあるが、この報告では減量によって耐糖能が改善しても GLUT4 の異常は改善せず、肥満とは直接関連しない genetic な異常と考えられる。)

一方、GLUT4 の量的変化がなくても糖取り込みは変化することから、GLUT4 自体の活性や細胞膜への translocation の異常が目目されている。肥満者の脂肪細胞¹²⁾および骨格筋¹³⁾では GLUT4 の translocation の障害が認められると報告されている。

運動は、トレーニング効果として、インスリン受容体を介するシグナルとは別経路で GLUT4 を細胞膜へと translocate させる。これが、運動が骨格筋のインスリン抵抗性を改善するひとつの機序であるとされている。しかし、細胞膜表面の GLUT4 はトレーニング終了後すくなくとも 5 日間は増加したままであるのに対し¹⁴⁾、インスリン感受性は 24 ~ 60 時間で低下すること¹⁵⁻¹⁷⁾から、運動のインスリン感受性改善には他の因子が大きく関与していると考えられる。運動によるインスリン感受性改善は、トレーニング効果よりも「急性効果の積み重ね」が重要かもしれない。

d . 筋線維 , 毛細血管密度

骨格筋は組織レベルでは、赤筋と白筋に分類される。赤筋 (type I fiber) は遅筋とも呼ばれ、ミオグロビンに富み強い糖酸化能力を有し、インスリン感受性は高い。安静時の糖の取り込みも盛んである。これに対し、白筋は type IIa と IIb の 2 種類にさらに分類され、速筋とも呼ばれ、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、筋収縮の刺激によってインスリンとある程度無関係に糖を取り込むとされている。

筋線維の毛細血管密度は、インスリンの作用や栄養素の吸収に影響し、インスリン抵抗性やブドウ糖取り込みを決定する重要な因子となる。type IIb fiber では一本の毛細血管によって栄養される面積が type I fiber に比し 20 ~ 30% 大きく拡散距離が延長することも、インスリン感受性低下の原因となる。

骨格筋の組織レベルでは、筋線維の組成、毛細血管密度などのインスリン感受性規定因子と肥満との関連が指摘されている^{1,18)}。すなわち、Wade らは、インスリン感受性の高い type I fiber の比率と体脂肪率との負の相関を報告している¹⁹⁾。また、ウエスト/ヒップ比の高い女性ではこの比が低い女性に比べて type I fiber の比率が少なく、type IIb fiber の比率が高いこと、トレーニングにより type IIb fiber が減少し、よりインスリン感受性の高い type IIa fiber が増加することも報告されている²⁰⁾。さらに、体脂肪分布と毛細血管密度との関連も認められるという¹⁸⁾。

ラットでは、筋線維のちがいによる GLUT4 の活性には差がないが、インスリン受容体数や GLUT4 量が異なることが指摘されている^{7,21)}。前述のようにヒトの肥満者では一般に GLUT4 のタンパク量は低下していないので、肥満者の筋線維組成とインスリン感受性の関連の一部は受容体数の差で説明できるのかもしれない。

なお Wade ら¹⁹⁾は、筋線維の組成と、呼吸商から推定した基質（糖質、脂質）の酸化の比率との関連についても言及し、筋線維組成と肥満の成因果も関連付けている。この部分の Wade らの考察は（多くの総説^{18,22)}で引用される有名なものだが）誤りである。この点については後に詳述する。

2. 体脂肪蓄積と「インスリン抵抗性」

上述のように、インスリン抵抗性に関わる骨格筋レベルの異常の少なくとも一部はすべての肥満者に共通したものではない。また、運動トレーニングによる骨格筋レベルのインスリン感受性改善

の機序が報告されているが、それらの機序は、身体活動レベルの低い集団においてもなお観察される肥満度とインスリン抵抗性の関連を説明し得ない。同様に、運動をまったく加えないでも、適切な食事療法のみによって肥満者が減量すればインスリン抵抗性は改善される。これらの事実は、体脂肪量が肥満者のインスリン抵抗性を規定する重要な因子であることを示している。そもそも、肥満とは体脂肪が過剰に蓄積した病態であることから、体脂肪蓄積と骨格筋レベルの異常との間になんらかの関連が示されなければ、骨格筋の異常の肥満者での普遍的意義は乏しい。体脂肪蓄積に由来してインスリン抵抗性がどのように生じるかをまず考えるべきかもしれない。

a. Randle cycle (glucose-fatty acid cycle) と glycogen synthetase 活性

断面的検討で、体脂肪率や体脂肪量は24時間または安静時の脂肪酸化と一般的に正相関を認め、糖質の酸化比率とは弱い負の相関を認める^{23,24)}。すなわち、肥満者では正常体重者と比べて脂肪の酸化が増加し、糖質の酸化が減少している。

肥満者で脂肪酸化が増加する機序の詳細は未だ不明であるが、脂肪組織から放出される遊離脂肪酸 (FFA) の増加が関係していると考えられている。脂肪細胞の lipolysis はインスリンによって抑制されるが、肥満者では、体脂肪量の増加により（高インスリン血症にも関わらず）脂肪組織から放出される FFA の総量は増加する^{1,25)}。骨格筋は血中 FFA を単に濃度依存性に取り込むわけではないが、実際にはこの FFA の availability の増加によって脂肪酸化が増加すると考えられている^{24,26)}。

この脂肪酸化の増加によって、糖の酸化と取り込みが抑制されるとする仮説が Randle cycle (glucose-fatty acid cycle) である。その機序は、1) 骨格筋での FFA の酸化によって筋肉内で増加した Acetyl CoA が、pyruvate dehydrogenase (PDHC) の活性を抑制し、糖の酸化が抑制される。2) FFA の酸化によって NADH / NAD 比が上昇し TCA 回路が阻害されると、クエン酸が蓄積し、phosphof-

ructokinase が抑制され glucose-6-phosphate (G6P) が蓄積する . そして , G6P の上昇は , hexokinase を抑制し糖の取り込みを阻害する , というものである ^{1,27)} . (図 2)

ところで , 肥満者では , 糖の酸化だけでなく , グリーコーゲン合成に関するインスリン抵抗性が顕著に認められる ¹⁾ . しかし , glycogen synthetase (GS) の遺伝子やタンパク量は一般的に正常で , これは GS 活性の低下によるものである .

Felber ら ^{27,28)} によれば , この GS 活性の低下は , グリーコーゲン蓄積を介する GS 活性への逆行性 (retrograde) の抑制によって生じていると言う . 一般的に , 基質の蓄積はこれを代謝する酵素の活性を亢進させ , 酵素の産物の蓄積は逆にその酵素の活性を抑制する . 肥満者では , 脂肪組織の mass effect によって増加した FFA 酸化が , Randle cycle によって G6P を蓄積させる . G6P は , glycogen phosphorylase を逆行性 (retrograde) に抑制し , グリーコーゲン動員の減少からグリーコーゲンの蓄積を促す . そして , グリーコーゲンは , それ自体を生み出す酵素である GS 活性を抑制するというわけである .

耐糖能正常の肥満者では , このグリーコーゲン合成に対する抵抗性は , 食後の (軽度の) 血糖上昇の遷延と高インスリン血症によって代償されている ^{27,28)} . 高インスリン血症と血糖上昇が同じ G6P を介して順行性 (anterograde) に GS を活性化するため ²⁹⁾ である . こうして , インスリンや高血糖による順行性 (anterograde) の GS 活性亢進と , 脂肪組織由来の FFA によるグリーコーゲン蓄積を介した逆行性 (retrograde) の GS 活性の抑制が , あるレベルでバランスされる ²⁷⁾ .

このバランスには , インスリンの脂肪組織の lipolysis 抑制による FFA の低下も考慮する必要がある . FFA による Randle cycle を介した糖取り込みの低下は , 高インスリン血症をまねき , 逆に , 高インスリン血症は血中 FFA を低下させ , Randle cycle を減弱させる . こうして , FFA , グルコース , インスリンの間である平衡状態が成立する ³⁰⁾ .

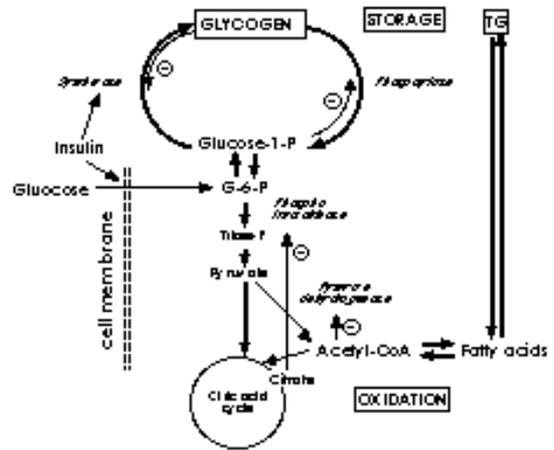


図 2 .Randle cycle と GS 活性に対する retrograde の抑制 ²⁷⁾

b . TNF-

近年 , 脂肪組織から主に分泌されるサイトカインである tumor necrosis factor- (TNF-) の , インスリン抵抗性や脂質代謝異常への関与が注目されている . TNF- は , インスリン刺激によるインスリン受容体や IRS-1 のリン酸化を阻害し , インスリン抵抗性を生じさせる ³¹⁾ . ただし , 血中濃度は肥満者でも低く , 全身の脂肪組織から分泌された TNF- が endocrine の機序によって骨格筋に作用しているとは考えにくい . むしろ , CT スキャンでみた筋肉内の脂肪量と空腹時インスリンの相関が指摘されている ³¹⁾ ことから , 筋肉内に存在する脂肪組織由来の TNF- が paracrine の機序によって作用する可能性がある ³¹⁾ . 筋肉内の脂肪量は内臓脂肪蓄積を示す症例で多く ³²⁾ , 内臓脂肪蓄積がインスリン抵抗性をもたらす一つの機序とも推察される .

なお , TNF- を抗体で中和すると (おそらくは脂肪細胞の lipolysis が抑制され) 血中の FFA が低下する . したがって , TNF- の作用の一部は , FFA の上昇を介して Randle cycle によって生じている可能性もある ³¹⁾ .

c . PPAR

近年開発されたインスリン抵抗性を改善する薬物である thiazolidinedione は , おもに脂肪細胞に存

在する核内受容体の peroxizome proliferator-activated receptor (PPAR) に結合する。このため、PPAR のインスリン抵抗性に対する作用が注目されている。thiazolidinedione は PPAR の作用を介して前脂肪細胞を分化させ、TNF α 、FFA、および(後述の) leptin の分泌の少ない未成熟の小さな脂肪細胞を増加させることにより、インスリン抵抗性を改善すると推測されている³³⁾。しかしその詳細はなお不明である。

細胞肥大型の脂肪蓄積を示す内臓脂肪は、カテコラミン刺激に対し容易に lipolysis を起こし FFA を放出しやすい。一方、leptin の血中濃度は、細胞増殖型の脂肪蓄積を示す皮下脂肪の量と相関が高く、mRNA の発現も皮下脂肪組織で高い³³⁾。また前述のように、インスリン抵抗性に関与する TNF- α は骨格筋周囲の脂肪組織に由来すると考えられる。したがって、PPAR の作用の脂肪組織の部位別の特異性も今後明らかにされる必要があるだろう。

3. インスリン抵抗性は肥満の原因か結果か?

肥満者で認められるインスリン抵抗性が、肥満の原因なのか結果なのかは、議論の分かれるところかもしれない。骨格筋のインスリン抵抗性に注目する立場では、インスリン抵抗性が肥満の原因であると論じられることも多いからである。ここでは、インスリン抵抗性が肥満の結果であるとする立場から、インスリン抵抗性が肥満の成因となるという考え方の問題点を指摘する。

a. Thrifty genotype 仮説

インスリン抵抗性が肥満の結果であると論じられる一つのコンテキストは、Thrifty genotype 仮説である。骨格筋のインスリン抵抗性は代償性に高インスリン血症をまねき、脂肪の沈着を促す方向に作用する。インスリン抵抗性の遺伝子は、人類の長い歴史の中で狩猟採集生活で食料が大量にとれた際に、筋肉への糖質の取り込みを低下させ、血糖上昇によって生じた高インスリン血症が体脂肪を蓄積させる。こうして、食料不足の時期をし

のぎ生存に有利に働いたとしている訳である³⁵⁾。

狩猟採集の生活では、野性の動植物を食料とするため脂肪の摂取は非常に少なかったとされており³⁵⁾、体脂肪蓄積は、糖質やタンパク質から脂肪への変換 (de novo lipogenesis) が関与していたと考えられる。ところが、近年の macronutrient balance に関する研究によれば、自由摂食下では糖質やタンパク質は摂取量と消費(酸化)量は厳密にバランスされていて、脂肪への変換は無視できるほど小さいことが明らかにされている^{25,36)}。脂肪への変換は体内の glycogen 貯蔵が飽和してはじめて生じる³⁷⁾ことから、glycogen 貯蔵能の低下があれば脂肪への変換に有利にはたらくと考えられる。その意味で、骨格筋の GS 活性低下などのインスリン抵抗性は体脂肪を蓄積する方向に作用すると言える。

しかし、インスリン抵抗性と高インスリン血症があったとしても、自由摂食下で低脂肪食を摂る状況では体脂肪の蓄積は生じにくく、食料が取れたときに食欲を無視して大量に摂食する食行動³⁵⁾がまず重要であったと言える。またそもそも、狩猟採集生活ではつねに食料は不足気味であった、肥満を生じるまでの脂肪蓄積は生じなかったというのが事実である。北米のピマ・インディアン、オーストラリア原住民のアボリジニ、太平洋に点在する小島の住民などで、ライフスタイルの西洋化とともに肥満や糖尿病が急増したこと、同時にこれらの民族が著明なインスリン抵抗性を示すことが報告されている。しかし、これらの民族でも狩猟採集や農耕などの伝統的生活を営む者では肥満は少なく、実際問題として骨格筋のインスリン抵抗性が肥満をもたらしたことはなかったと言ってもよい。

ピマ・インディアン³⁸⁾やその他の民族^{39,40)}を対象とした後述の prospective study では、いずれも高インスリン血症やインスリン抵抗性は肥満の発症にむしろ防御的であることが示されている。ピマ・インディアンでは、baseline ですでにインスリン抵抗性を認めるが、後述のように、インスリン抵抗性の程度が相対的に弱い症例の方が肥満しやすく、肥満の増強によってインスリン抵抗性は

急激に増悪する。この時点で観察されるインスリン抵抗性は肥満の結果生じたものである。

b. 筋線維組成と基質酸化

前述のように、Wade ら¹⁹⁾ は筋線維組成と呼吸商からみた基質酸化比率の関連に注目し、筋線維組成が一義的にインスリン抵抗性と肥満の原因になると考察している。つまり、インスリン感受性の低い筋線維の比率が高いことが肥満の原因になると考えている訳である。その問題点をここで検討する。

Wade らは、筋生検によってもとめた筋線維の組成と体脂肪率との関係をまず検討し、インスリン感受性の高い type I fiber の比率と体脂肪率が負の相関を示すことをまず明らかにしている。ついで、呼気ガス分析から求めた呼吸商と体脂肪率、筋線維組成の関連を検討している。そして、呼吸商が体脂肪率と正相関、type I fiber の比率と負の相関を認めるとし、肥満者では脂肪の利用が低下し、インスリン感受性の低い筋線維の比率が多いことが脂肪利用の低下から肥満発症の原因となっているとしているのである。Wade らが誤っているのは、この後半の部分である。インスリン感受性が低く糖質の取り込みが低下しているのであれば、むしろ糖質の利用の方が低下してよいはずであり、実際に、肥満者ではむしろ脂肪の酸化量が増加し、糖質の酸化の比率が低下している^{24,26)}。

Wade らの手技的な誤りは呼吸商の測定条件にある。呼吸商は二酸化炭素排泄量と酸素摂取量の比を表わし、エネルギーを糖質に 100% 依存する場合には 1.0、脂肪に 100% 依存する場合には 0.7 を呈する。この 2 つの値の間で変動する呼吸商 (non-protein RQ) は糖質と脂肪の酸化の比率を表わす。一方、運動中にも呼吸商が測定されるが、運動強度を増していくと嫌氣的解糖が始まり、乳酸産生により呼気ガス中の二酸化炭素排泄量が増加し、しだいに呼吸商は 1.0 を越えていく。したがって、運動中の呼吸商は相対的な運動強度を示す指標となる。

Wade らが用いた呼吸商は、自転車エルゴメー

タによる一定負荷 (100Watt) の運動中のもので、その値は 0.82 ~ 1.08 の範囲に分布している。一定の運動強度で各症例が示した呼吸商は、症例間のフィットネスを比較する指標であり、同じ運動負荷では一部の症例 (体脂肪率の高い者) で無酸素性作業閾値を越えてしまう、つまり「体脂肪率の高い者は一般的にフィットネスが低い」ということを意味するにすぎない。肥満の成因としての基質の酸化の比率を議論するには、そもそも、1 日の時間の中のごく一部を占めるにすぎない運動中の呼吸商を用いるべきではなく、安静時あるいは 24 時間の呼吸商で議論するべきである。

Geerling ら⁴¹⁾ は、体脂肪率のより高い症例 (体脂肪率 12 ~ 37%、Wade らの症例は 4 ~ 23% で 1 例のみ 27%) で、Wade らと同じプロトコールで追試を行ない、体脂肪率と運動中の呼吸商は全く相関しなかったとし、体脂肪率の非常に少ない対象を中心とした Wade らの成績が、フィットネス・レベルに強く影響されたものであると考察している。Geerling らは、症例間でのフィットネス・レベルの差を考慮し、運動の相対的強度を揃えたプロトコール (45% VO₂max) でも検討しているが、運動中の呼吸商は体脂肪率によらずほぼ一定であった。きわめて妥当な成績と言えよう。

Wade らの成績は、その手技的な誤りもさることながら、肥満に関連する断面的および長軸的検討での所見。肥満者に認められる特徴と、肥満の成因つまり prospective にみて体重増加をきたしやすい特徴を混同したところにより本質的な問題がある。断面的所見と長軸的所見は同一のもではなく、むしろ次に述べるように、それらはまったく逆の所見を呈することも多い。

c. 肥満のインスリン抵抗性：断面的検討 vs. 長軸的検討

断面的検討において、肥満者は正常体重者と比べて、高インスリン血症を呈し、「インスリン抵抗性」があるとされている。また、基礎代謝や総エネルギー消費、およびこれに占める脂肪消費 (脂肪酸化) が高値を示す^{36,42)}。

しかし、長軸的検討で prospective にみて肥満を

きたしやすい症例では、1) 安静時または24時間の総エネルギー消費⁴³⁾、2) これに占める脂肪の消費量が少なく⁴⁴⁻⁴⁶⁾、3) 血中インスリンが低値でインスリン・クランプ法でみたインスリン抵抗性の程度が弱い³⁸⁻⁴⁰⁾。(表1)

表1. 肥満に関連する代謝因子^{42, 49)}

	断面的検討 (肥満に伴う)	長軸的検討 (体重増加を予測する)
エネルギー - 消費量	normal or high	high
24時間の呼吸商 (i.e. 脂肪消費)	low high	high low
インスリン抵抗性	high	low
血中インスリン	high	low
レプチン	high	low

こうした素因を持つ者が肥満し体脂肪を蓄積する過程で、これらの代謝因子は逆転し、エネルギーおよび脂肪消費は急激に増加し、インスリン抵抗性は急激に増悪する。こうして、肥満者では断面的検討で脂肪の酸化が高値を示し、インスリン抵抗性を呈するのである。(図3)

肥満を発症する過程で、これらの代謝因子は、肥満度の異なる症例を対象とした断面的検討から予測されるよりもはるかに急激な変化を示す。このことは、肥満者で観察されるインスリン抵抗性が、体脂肪の蓄積の結果として出現したものであることを示している。また、肥満の結果として単に肥満に付随するだけでなく、体脂肪蓄積にともなう脂肪酸化によって体脂肪のさらなる増加を抑制する防御機構として作用していることを意味している^{36,42)}。体脂肪蓄積にともなう脂肪酸化の増加によってRandle cycleやFelberらの指摘するGS活性のretrogradeな抑制が生じ、これら一連の変化がインスリン抵抗性として観察されているからである。

Metabolic syndromeにおけるさまざまな代謝異常とインスリン抵抗性との関連が注目されているが、インスリン抵抗性が体脂肪蓄積の結果として生じ、体脂肪の増加に対する防御機構であるとすれば、代謝異常の改善には、インスリン抵抗性の改善に加えて、体脂肪蓄積をきたす要因(高脂肪

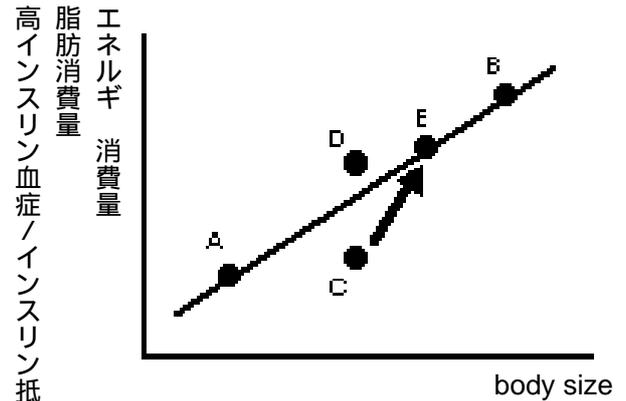


図3. 肥満者のエネルギー - 消費、インスリン抵抗性と体組成^{36,42)}

症例Bは症例Aに比べてエネルギー - 消費の絶対量が多い。しかしAとBは断面的検討から得られた回帰直線の上であり、body sizeに見合った正常なエネルギー - 消費をしていると言える。一方、同じbody sizeでも症例Cと症例Dでは、エネルギー - 消費が異なり、Cは体重増加のリスクが高い。Cはbody sizeの増加にともなう、急激にエネルギー - 消費が増加し(C → Eへと移行)、エネルギー - 消費は「正常化」する。縦軸を脂肪消費量、高インスリン血症、インスリン抵抗性にとっても同様の変化を示す。

食の摂取と身体活動量の減少によって生じる正の脂肪バランス)への取り組みが必要となる。インスリン抵抗性を改善することが最終の目標ではない。

(なお、Wadeら¹⁹⁾の報告した体脂肪率と筋線維組成との関連は、肥満度とインスリン抵抗性の断面的な関連とは一致するものの、肥満の発症にともなうインスリン抵抗性の増悪というダイナミックな変化をも説明し得るものか否かは明らかでない。筋線維組成が肥満の発症に伴って変化するものでなければ、肥満者でのインスリン抵抗性に対する筋線維組成の関与は実際は小さいと考えるべきであろう。

また、体脂肪蓄積に由来するインスリン抵抗性のメカニズムとしてTNF- α が注目されているが、前述のようにこのTNF- α は筋肉内に存在する脂肪組織に由来するとされている。TNF- α についても、肥満の発症にともなうインスリン抵抗性のダイナミックな変化を考えると、筋肉内脂肪の増加と全身の体脂肪蓄積との関連が明らかにされる必要がある。))

4. システムは破綻しているのか? : 「インスリン抵抗性」という概念の限界

断面的検討と長軸的検討の比較は、肥満にとってインスリン抵抗性が原因であるか結果であるかを明らかにするだけではない。実は「インスリン抵抗性」という概念自体が、断面的観察にその出発点をおいていることにその限界がある。その限界は長軸的所見を検討することにより明らかとなる。

肥満者を正常体重者と比較した場合、肥満者では高インスリン血症とインスリン抵抗性が観察される。それはインスリン抵抗性という negative な意味合いを持つ用語が示すように、「異常」所見として目にうつる。構造的に決定された単体に異常が認められるとき、我々は異常がその構造のどこにあるのだと当然のように考える。全体を部分へと解体し、その「異常」を理解しようとするのである。これは、異常を認めずノーマルに作用している単体を我々が描写するとき、全体のシステムに注目するのは対照的だ(47)。

インスリン抵抗性という概念は「一定量のインスリンに対するインスリン作用の不足」として定義される。したがって、骨格筋細胞などインスリン標的臓器の内部の量的、機能的異常を議論する限りにおいて、インスリン抵抗性という「概念」とそれらの異常という「実体」はよく対応する。「インスリン抵抗性測定」の gold standard がインスリン・クランプ法である」とされるのも、インスリン抵抗性の概念とクランプ法の測定系が対応することから、当然のことといえる。しかし、むしろこれは論理的に矛盾した言説であって、クランプ法の測定系で観察されるものが「インスリン抵抗性」であるというべきかもしれない。インスリン抵抗性もクランプ法も、一定濃度のインスリンを前提として出発している。生体で代償的に生じる高インスリン血症が、インスリン抵抗性そのものを変化させることは想定していない。いわば、インスリン抵抗性やクランプ法が想定するシステムにとって、インスリンは外部のものでしかない。

肥満者では、脂肪組織の増加により、血中の

FFAは増加する。FFA酸化の増加から Randle cycle や retrograde の GS 活性抑制を介して高インスリン血症を呈する過程においては、すでに述べたことから明かなように、骨格筋や脂肪細胞のインスリン感受性の低下は必ずしも措定しなくて良い。たとえインスリン抵抗性が存在しなくても、肥満者では体脂肪の蓄積によって高インスリン血症が生じる。そこにあるのは脂肪組織の mass effect だけであると Flatt は言う(25)。もちろん、この状態で insulin clamp を行なえば、糖取り込みの低下が認められ、「インスリン抵抗性」が観察される。しかし、体脂肪蓄積から高インスリン血症にいたる一連の過程は、FFA、グルコース、グリコーゲン、インスリンのバランスによって決定され、インスリン濃度の変動が切り離すことのできないシステムの一部をなす。一定のインスリン濃度を想定する「インスリン抵抗性」という概念の器は、体脂肪蓄積に由来する一連の事態をうまくすくい取ることができない。それは、動いている物体の一瞬の姿をスナップ写真で写しとったようなものだ。

長軸的に見れば、体脂肪量と高インスリン血症の程度は互いに変動しながら、あるバランスを保っている。インスリン感受性が欠落しているのではなく、感受性が変動しながらシステムを維持しているのだとも言えるだろう。(システムは破綻していない。)「インスリン抵抗性」の存在が、結果としてその個体に破滅的な結末をもたらすとしても、そのことはインスリン抵抗性自体の正常性とは別の次元の問題だ。インスリン抵抗性それ自体は、生体を維持するための正常なシステムであると言えるだろう。

(肥満 ob 遺伝子タンパクの leptin についても、インスリン抵抗性と同様のことが言えるかもしれない。leptin は、マウスにおいて摂食量の低下と熱産生、運動量の増加を促し、体脂肪量の調節に関与することが知られている。ヒトの肥満者では、肥満にも関わらず leptin は一般に高値を示す。この事態のひとつの説明として、肥満者では leptin に対する感受性の低下 (leptin 抵抗性) があるとされている。しかし、体脂肪を増加させる他の因子の影響を抑えるために、肥満者では leptin が代

償的に増加しているとする考え方もある⁴⁸⁾。prospective にみて肥満をきたす者では, leptin の相対的な低値を示すことが報告されており⁴⁹⁾, 肥満者で見られる高 leptin 血症は, 体脂肪の増加を抑える代償機序として, 体脂肪蓄積にともなう安静時脂肪消費の増加やインスリン抵抗性と連動している可能性もある(表1)。

5. Metabolic syndrome 克服のために

Syndrome X の病態が Reaven によって提唱されて10年が経過する。当初は骨格筋のインスリン抵抗性の機序が主に検討されていたが, 近年, 脂肪組織に由来するインスリン抵抗性のメカニズムも注目されるようになってきた。同時に, インスリン抵抗性という概念自体の「ほころび」もしだいに明らかになっている。

「インスリン抵抗性」それ自体が, 安静時の体脂肪消費を増加させ体脂肪の増加を防ぐ生体維持の正常なメカニズムであると考えられれば, インスリン抵抗性を「改善」するという発想はそもそも起こり得ない。むしろ, このようなメカニズムが作動せざるを得ないところに問題がある。高脂肪食や身体活動量減少などの体脂肪蓄積をきたす要因の改善が重要となるゆえんである。

また, 体脂肪量の減少とは別に, 運動で糖質を消費し筋肉内グリコーゲン量が低下すれば, GS 活性の抑制は解除され, やはりインスリン抵抗性は改善する^{50,51)}。この場合, 運動後に摂取した糖質はグリコーゲンの再合成に動員される。運動後の脂肪消費は増加し, インスリン抵抗性が改善しても体脂肪の蓄積は起こらない。運動療法によって体重減少と無関係にインスリン感受性^{20,52)}や脂質プロファイルの改善⁵³⁾, 血圧低下⁵³⁾をみとめたとする報告があり, 骨格筋のトレーニング効果によると考えられてきたが, これらは運動による糖質消費の効果によるものかもしれない。運動のトレーニング効果から, 運動のエネルギー消費効果(急性効果の積み重ね)の重要性がますます認識されつつある。

文献

- 1) Seely BL and Olefsky JM : Potential cellular and genetic mechanisms for insulin resistance in the common disorders of diabetes and obesity. In *Insulin resistance* (ed. by Moller DE) pp.187-252, John Wiley, Chichester, 1993.
- 2) Kolterman OG et al. : Mechanisms of insulin resistance in human obesity. *J Clin Invest* 1980; 65: 1272-1284.
- 3) Arner P et al. : Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 437-440.
- 4) 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.
- 5) Treadway JL et al. : Effect of exercise on insulin receptor binding and kinase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1989; 256: E138-E144.
- 6) Thies RS et al. : Insulin-receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1990; 39: 250-258.
- 7) Goodyear LJ et al. : Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 1995; 95:2195-2204.
- 8) Katz EB et al. : Cardiac and adipose tissue abnormalities but not in diabetes in mice deficient in GLUT 4. *Nature* 1996; 377: 151-155.
- 9) Ren JM : Evidence from transgenic mice that glucose transporter is rate-limiting for glycogen deposition and glycolysis in skeletal muscle. *J Biochem* 1993; 268: 16113-16115.
- 10) Shepherd PR et al. : Cellular defects in glucose transport: lessons from animal models and implications for human insulin resistance. In *Insulin resistance* (ed. by Moller DE) pp.187-252, John Wiley, Chichester,

1993.

11) Cooney GJ and Storlien LH : Insulin action, thermogenesis and obesity. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1994; 8: 481-507.

12) Garvey WT et al. : Pretranslational suppression of a glucose transporter protein causes insulin resistance in adipocytes from patients with non-insulin dependent diabetes and obesity. *J Clin Invest* 1991; 87: 1072-1081.

13) Kelley DE et al. : The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle. *J Clin Invest* 1996; 97: 2705-2713.

14) Goodyear LJ et al. : Glucose transporter number, function, and subcellular distribution in rat skeletal muscle after exercise training. *diabetes* 1992; 41: 1091-99.

15) Ivy JL et al. : Exercise training and glucose uptake by skeletal muscle in rats. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1393-1396.

16) Horton ES : Role and management of exercise in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988; 11: 201-211.

17) Goodyear LJ et al. : Effect of exercise training on glucose homeostasis in normal and insulin-deficient diabetic rats. *J Appl Physiol* 1988; 65: 844-851.

18) Krotkiewski M : Role of muscle morphology in the development of insulin resistance and metabolic syndrome. *Presse Med* 1994; 23: 1393-1399.

19) Wade AJ et al. : Muscle fiber type and aetiology of obesity. *Lancet* 1990 ; 335: 805-808.

20) Krotkiewski M et al. : Muscle tissue in obesity with different distribution of adipose tissue : effects of physical training. *Int J Obesity* 1986; 1: 331-41.

21) 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.

22) Bassett DR : Skeletal muscle characteristics : relationship to cardiovascular risk factors. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 957-966.

23) Schutz Y et al. : Role of fat oxidation in the long-

term stabilization of body weight in obese women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 670-674.

24) Astrup A et al. : Carbohydrate and obesity. *Int J Obesity* 1995; 19(suppl.5):27-S37.

25) Flatt JP : Substrate utilization and obesity. *Diabetes Rev* 1996; 4: 433-449.

26) Schutz Y et al. : Role of fat oxidation in the long-term stabilization of body weight in obese women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 670-674.

27) Golay A et al. : Obesity and NIDDM: the retrograde regulation concept. *Diabetes Rev* 1997; 5: 69-82.

28) Felber JP et al. : Metabolic origin of insulin resistance in obesity with and without type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 1221-1229.

29) Lawrence JC et al. : New insights into the role and mechanism of glycogen synthetase activation by insulin. *Diabetes* 1997; 46: 541-547.

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

31) Hotamisligil GS et al. : Tumor necrosis factor : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-1278.

32) Dugas S et al. : Skeletal muscle fat content assessed by CT: associations with the insulin resistance syndrome in women. *In J Obesity* 1997; 21(suppl.2): S35.

33) 奥野明ほか : チアゾリジン誘導体とインスリン抵抗性の解除 . *最新医学* 1997; 52: 1153-1160.

34) Montague T et al. : Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression : implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes* 1997; 46: 342-347.

35) O'Dea K : Obesity and diabetes in "the land of milk and honey". *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 373-388.

36) Ravussin E and Swinburn BA : Energy expenditure and obesity. *Diabetes Rev* 1996; 4: 403-422.

- 37) Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 240-247.
- 38) Swinburn BA et al.: Insulin resistance associated with lower rates of weight gain in Pima Indians. *J Clin Invest* 1991; 88: 168-173.
- 39) Valdez R et al. : Predictors of weight change in a bi-ethnic population : the San Antonio Heart Study. *Int J Obesity* 1994; 18: 85-91.
- 40) Hoag S et al. : High fasting insulin levels associated with lower rates of weight gain in persons with normal glucose tolerance : the San Luis Valley diabetes Study. *Int J Obesity* 1995; 19: 175-80.
- 42) Geerling BJ et al. : Fatness in relation to substrate oxidation during exercise. *Int J Obesity* 1994; 18: 453-59.
- 42) Ravussin E and Swinburn BA : Metabolic predictors of obesity : cross-sectional versus longitudinal data. *Int J Obesity* 1993; 17(suppl.3): S28-S31.
- 43) Ravussin E et al. : Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1998; 318:467-72.
- 44) Zurlo F et al. : Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain : study of 24-hr RQ. *Am J Physiol* 1990; 259: E650-E657.
- 45) Seidell JC et al. : Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain : the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Int J Obesity* 1992; 16: 667-74.
- 46) Astrup A et al. : Defects in substrate oxidation involved in the predisposition to obesity. *Proc Nutr Soc* 1996; 55: 817-828.
- 47) Maturana H and Varela F : *El árbol del conocimiento.* (Editorial Universitaria, 1984.) 「知恵の樹」(管啓次郎訳, 朝日出版社, 1987)
- 48) Matson CA et al. : Leptin and the regulation of body adiposity: a critical review. *Diabetes Rev* 1996; 4: 488-508.
- 49) Ravussin E et al. : Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nature Med* 1997; 3: 238-240.
- 50) Bak JF et al. : Exercise-enhanced activation of glycogen synthase in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1990; 258: E957-E963.
- 51) Bak JF et al. : In vivo insulin action and muscle glycogen synthase activity in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus : effects of diet treatment. *Diabetologia* 1992; 35: 777-784.
- 52) 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: 2206-10.
- 53) 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: 1249-56.
- 54) Krotkiewski M et al. : Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. *Metabolism* 1979; 28: 650-58.

心肥大発現のメカニズム (2) hormonal factor と心肥大

木下訓光, 山崎 元, 大西祥平, 勝川史憲

心筋や心筋細胞と液性因子, ホルモンとの関係についての報告は多い。カテコラミンや甲状腺ホルモン, アルドステロンなどのホルモンを始め, FGF, TGF, PDGF, EGF, IGF-1 など多数にのぼる。カテコラミンは β_1 および β_2 受容体を介して心筋細胞肥大を来すことが知られており, 細胞内情報伝達レベルでの研究報告も多い。またアンジオテンシンIIやアルドステロンが心筋肥大における間質コラーゲン増生に関与していることも事実である。これらの液性因子が心肥大の過程を修飾していることは相違ない。なかでもとりわけ最近注目されているのはアンジオテンシンIIである。アンジオテンシンIIが心不全や心肥大などの予後に大きく関与する要因であることが, 精力的に研究される最大の理由でもある。肥大心の形成過程やその予後を検討する際このような神経液性因子の関与を考慮していくことが不可欠となってきている。

左室肥大が独立した冠危険因子であることが確立されてきていることをふまえ, この左室肥大と冠危険因子を橋渡しをしている可能性のある液性因子について総括する。

1. インスリンと心肥大

以前よりインスリンやインスリン抵抗性と高血圧, あるいは左室肥大の関係は様々な切り口で取りあげられてきている。特にこの関係は糖尿病患者における心臓ということにおいてももちろんだが, 肥満における心肥大という軸の中で論じられることも多い。

疫学的な調査から, インスリン抵抗性やそれに

関連した高インスリン血症は独立した冠危険因子として認識されており, 一方で肥満者におけるインスリン抵抗性や高インスリン血症はその特徴のひとつである上に, 病態に密接に関連しているということが知られている。

初期の研究はインスリンと高血圧の関連性から始まっている。シンドロームXの概念登場の背景には高血圧, 糖尿病, 肥満のいずれかを有する者の70~80%はその他の病態を合併しているという統計学的観察があったことは言うまでもない。これらの病態の関連を解明するための研究は精力的に行われており, 高血圧とインスリン抵抗性の関係についてもしかりである。現在肥満という状態を別に考えても, 高血圧とインスリン抵抗性は密接に関連した病態であるとの見方がなされている。そのメカニズムとしてはインスリンがカルシウム依存性の平滑筋収縮を抑制することからインスリン抵抗性の状態は末梢の血管収縮性を亢進させるという説, インスリンが腎臓におけるナトリウムイオンの再吸収を促進させるという説, あるいはインスリンによる交感神経活性亢進説などがある。

このような背景を受けて肥満, 高血圧, インスリン抵抗性という軸の中で肥満者の左室肥大をとらえる試みもされている。Sharp と Williams¹⁾ は1992年51名の高血圧症患者と51名のコントロールを比較解析し, 高血圧例においては空腹時インスリン値が左室心筋重量の最も強力な予測因子であったことを報告している。さらにインスリン自体が成長因子であることをふまえ, 1993年Sasson²⁾ は肥満者におけるインスリン抵抗性と左室心筋重量の直接的な関連性を指摘している。彼らは

BMIが25kg/m²以上の肥満症例で高血圧、糖尿病、耐糖能異常、不整脈、心筋虚血、妊娠、ステロイド・遮断薬・ACE阻害薬・利尿薬などの投薬歴がある者を除外した40名を対象に、IVGTTによってインスリン抵抗性を評価し心エコー法より求めた左室心筋重量と比較した。その結果インスリン抵抗性(空腹時インスリン値、90分値、インスリン曲線面積、k値にて評価)の高い群で身長補正した左室心筋重量が有意に大きかった。また多重回帰分析の結果、インスリン90分値とk値は左室心筋重量の独立した予測因子であり、BMIと心筋重量の相関は低かった。彼らはインスリン抵抗性および高インスリン血症と左室心筋重量の関係について、インスリンのインスリン受容体あるいはIGF-1受容体を介した同化作用に由来するという考察をしている。

このIGF-1や成長ホルモンと心筋肥大との関連についてはしばしば注目されており、心筋細胞と非心筋細胞(線維芽細胞など)との間でこれら液性因子との相互作用に相違を認めることなどが知られてきている。

2. 成長ホルモンと心肥大

従来成長ホルモン(GH)の心形態や心機能に及ぼす影響は先端肥大症患者やGH欠損症の患者において観察されてきた。先端肥大症の患者の場合、いくつかの心血管系合併症が知られているが、最も多いのが心肥大である。また3分の1の例で高血圧を合併する。この他心室性不整脈や冠状動脈硬化、うっ血性心不全などの合併が報告されている。冠状動脈硬化の合併はその頻度も報告によりまちまちで、十分コンセンサスがあるとは言い難いが、心肥大に関してはほとんど異論は無い。

同疾患患者の心臓は両心室とも求心性肥大をきたすことが、多くの心エコーを用いた研究を通して明らかとなっている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。高血圧を合併する場合、この傾向は顕著となるが、正常血圧の患者においても観察される所見である。当然ながらこの疾患では体格も大きくなるわけであり、心臓を始めとする臓器肥大の所見は、体格の変化に伴う

見掛けの肥大ではないかといった懸念があるものの、左室心筋重量係数を用いた評価においても同様の結果が得られている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

この肥大の質的評価に関しては、ヒトの場合成績は限られたものになる。27例の先端肥大症患者の剖検所見に基づいた研究⁷⁾では、肥大心筋は広範な間質の線維化を伴っており、また多くの症例で心筋炎を思わせるリンパ球浸潤などの炎症所見を認めたという。

このような変化に関連して、先端肥大症患者の心臓には機能的な異常も伴うことが知られている。初期にはGHの心筋への直接効果によって収縮性は亢進し、末梢血管抵抗の低下に相俟って高拍出状態となるが、その後心筋の線維化が進むにつれて安静時の拡張能障害、運動耐用能の低下を認め、最終的には心拡大と駆出率の低下をきたし、うっ血性心不全の状態となる⁸⁾というのが古典的な臨床像である。

さてこの先端肥大症患者の心肥大が、GHの直接効果にもとづくものなのか、あるいは二次的に発生した高血圧や体液量増加などの力学的変化に対する代償なのか、ということであるが、1)高血圧を合併していない患者においても心肥大を来す、つまり収縮期壁応力の増大がなくとも求心性肥大をきたす²⁾、左室のみならず右室においても肥大現象がおきる³⁾⁴⁾、心不全の合併がなければ、循環血液量の増加に伴う左室拡張末期圧の増大は観察されず⁸⁾、また前負荷増大に対する代償は内径拡大という形で起こる(遠心性肥大)。このような臨床的観測から、同疾患における心肥大にはGHの直接効果が影響していると推察される。

in vitroにおいてもこれらを支持する所見が報告されている。例えば心筋におけるGH受容体遺伝子⁹⁾やIGF-1受容体遺伝子¹⁰⁾の発現、下垂体摘出後のGH投与による心筋IGF-1含量の増加¹¹⁾などである。

また動物実験では、GHの心筋線維への生化学的影響についても検討されており、代表的なものでは心筋のATPase活性やミオシン重鎖アイソフォームの変化についての報告がある。Rubinら¹²⁾はGHの細胞株を皮下に移植したラットを用い

て5週間ホルモン過剰下におき、心筋の生化学的特性の変化を検討している。体重、左室重量、右室重量いずれも増加したものの、心筋総重量の体重に占める割合はやや減少、一方心筋の光顕所見では、間質浮腫、線維化、細胞内器官などの変化を認めなかった。全麻下で測定した左室拡張末期圧はわずかながら上昇し、peak dP/dt, peak -dP/dtはともに低下、生化学的所見では抽出したミオシンのATPase活性が低下していたと同時に、ミオシン重鎖アイソフォ-ム β の比率において、V1の低下、V3の上昇を認めた。V3アイソフォ-ムは、ATPase活性が低く、糖尿病や老化にて発現するタイプのミオシンで収縮速度も遅い。しかしいずれの変化も高血圧や大動脈弁逆流症などにおける病的負荷に伴う変化に比して、軽度の変化であったとしている。

これに対してTimsitら¹³⁾は、同様の実験系を用いて18週間GH過剰下においた検討をしている。同ラットでは体重・心筋重量ともに著しく増加したが、その比は変化しなかった。またRubinらの結果と同様、ミオシン重鎖アイソフォ-ム β はV1からV3への移行が見られた。にもかかわらず摘出した左室乳頭筋における非負荷の状態での最大収縮速度は変わらず、最大能動収縮力は増大、力-速度曲線の上方移動が観察された。また凍結切片にて比較した総ATPase活性に差はなかった。

GH過剰によるこのような所見は、いずれにしても甲状腺機能亢進症などの慢性負荷状態ではミオシン重鎖アイソフォ-ム β のV3への移行に比例して、Vmaxや最大能動収縮力が低下をするという事実と相反する結果である。前出のTimsitらは、過剰な成長ホルモンが活性化した酵素反応部位すなわち架橋部位の増加をもたらす、収縮力や収縮効率を改善させるため、と推察している。

このようなGH産生腫瘍を用いた実験の場合、下垂体腫瘍の細胞株を使用しているため、他のホルモンの影響の問題もある。これに対して、GHを外から投与して検討した結果も報告されている。Cittadiniら¹⁴⁾は雌の成熟ラットに、GH、IGF-1、その両方、およびプラセボを4週にわたり投与、その結果、GHを投与したラットではpeak dP/dtが

上昇、 β の短縮を認め、一方摘出心筋の光顕所見ではいずれの群でも心筋線維の径増大を認めたが、間質線維化の所見はなかった。

これらの変化が、GHの直接効果に基づくものなのか、GH過剰による血行動態の変化に基づくものなのかは、これらのin vivoの実験系からは厳密に決定しがたいと思われる。そのためには培養心筋細胞に対する効果を評価しなければならないが、最近の研究は培養細胞についてはIGF-1の影響を検討したものが多く、この背景には、ラットなどの系でGH投与によって心筋IGF-1含量、メッセンジャ- RNAが増加する、ヒトやラットの心筋細胞におけるIGF-1受容体の発現、といった観察事実にもとづくものと思われる、GHの心筋への作用もその他多くの臓器と同様、IGF-1のparacrine, autocrine作用による部分が大きいと考えられている。

もちろんGH受容体の心筋細胞における発現等の所見を始め、GH自体の直接的な効果を示唆するものもあるが、現時点で心筋に対するGHとIGF-1の役割を明確に区別することはできていない。

ところで先述したGH過剰における心筋の組織学的変化については、動物実験とヒトにける臨床的観察とはやや異なる結果が得られている。動物実験ではGHによって心筋線維自体の径増大は認めても間質の線維化は認めない。一方Lieら⁷⁾の先端肥大症患者27名の剖検結果では23名に広範な線維化と炎症所見を認めている。生前の高血圧の合併との関連は明らかではないが、高血圧を合併していたものは27名のうち12名であり、正常血圧の先端肥大症患者にも心筋間質の線維化が起きていたことを伺わせる。ヒトとラットの違い、動物実験における短期的調査に基づいたGHの急性効果と剖検対象における年余のGH過剰効果の違いがあるにせよ興味深い所見である。

また先端肥大症患者ではNa貯留をきたすことが知られているが、GHがその他のホルモンに与える影響との関連でも研究されている。すなわちレニン-アンギオテンシン、アルドステロン、心房性ナトリウム利尿ペプチドなどへおよぼす影響

である。現在までのところ過剰なGHはレニン-アンジオテンシンやアルドステロンの分泌亢進を促す¹⁵⁾という成績と、大きな影響はない¹⁶⁾とする成績とがあり、不明である。しかし病的代償破綻の道をたどる先端肥大症患者の心臓と、純粋な成長ホルモンの心筋への効果とには一線を画す過程があることが想像され(スポ - ツ心臓を含め)心肥大におけるGHの役割を考える上で、レニン・アンジオテンシン系との関連は大変興味深い部分である。

3. インスリン様成長因子1 (IGF-1) と心肥大

IGF-1 と心肥大の関係についても、当然 GH と心臓に関する研究を踏襲する形で調査されている。IGF-1 はラットの培養心筋細胞に対して細胞容積の増大、ミオシン軽鎖、トロポニンIなどのメッセンジャ - RNA 発現量の増加をもたらす¹⁷⁾こと、圧負荷によって心筋のIGF-1メッセンジャ - RNA 発現量の増加をきたす¹⁸⁾こと、など心肥大形成におけるIGF-1の役割を示唆する報告は多い。また腎性高血圧においては主に左室心内膜下におけるIGF-1発現量に変化をきたし、右室においてはその変化はほとんど無いとする成績¹⁸⁾や、逆にラットにおける容量負荷によってIGF-1メッセンジャ - RNA 発現量は左室ではなく右室において増加する¹⁹⁾という所見もまた興味深い。つまり機械的負荷における心肥大に関しては、前回指摘したように機械的負荷自体が心筋細胞に対して肥大刺激を引き起こすわけだが、それと同時に心筋局所における成長因子が関与することをうかがわせる事実であり、機械的因子と液性因子の2つの軸で心肥大現象をとらえる視点が必要であるといえる。

4. レニン - アンジオテンシン, アルドステロン と心肥大

心肥大の代表的なモデルとして、また患者数の多さ、合併症の重大性その他の理由から臨床的にも最も精力的に研究されている一つが高血圧であ

り、またその病態におけるレニン - アンジオテンシン系の役割、ACE阻害薬の効果などから、同ホルモンは心肥大研究のなかでも最も注目を浴びている液性因子であることについては周知の通りである。数々の研究成果については枚挙にいとまが無く、優れた総説も多数ある^{20) 21) 22)}ため、これまでの成果の詳細についてはそれらを参照していただきたい。ここでは現在までに知られている事実について簡単に整理する。

心筋細胞膜にはアンジオテンシンII受容体が存在し、培養心筋細胞においては、アンジオテンシンII刺激によってRNA含量タンパク合成が亢進する²³⁾ことから、その直接的作用によって心筋細胞肥大をきたすものと考えられる。またアンジオテンシンIIには交感神経末端や副腎髄質よりのノルアドレナリン分泌促進作用があり、カテコラミンを介した間接的心筋肥大作用を有するとも考えられる。一方、心筋組織内レニン・アンジオテンシン系の存在も証明され、ラットの圧負荷モデル²⁴⁾や、大動脈 - 大静脈シャントによって作った容量負荷による肥大心²⁵⁾においても、心筋内ACEのメッセンジャ - RNA含量が増加するという報告もあり、IGF-1同様局所のレニン・アンジオテンシン系が肥大心形成に関与することが示唆されている。

さらにアンジオテンシンIIは、心筋細胞のみならず、間質の線維芽細胞に対してコラ - ゲン合成促進作用を持つことが知られ、病的肥大心における心機能異常の原因とも関連すると推察される。

またアンジオテンシンII同様、アルドステロンにも心筋間質の線維化促進作用があることが知られており、これはまたアンジオテンシンIIとは独立して作用する系でもある。

5. 心肥大における間質増生

心肥大においては心筋細胞とその他の非心筋細胞(線維芽細胞や内皮細胞)の肥大または増生を別々に考えなくてはならない。それぞれの肥大・増生は独立して生じることが知られ、したがって心肥大という場合、質的には次の3つに分ける

ことができる²²⁾ . 1) 心筋細胞の肥大を伴わない, 非心筋細胞の肥大・増生, 2) 非心筋細胞の肥大・増生を伴わない心筋細胞肥大, 3) 両方の肥大・増生 .

これを間質増生のパターンから考えてみると, まず心筋細胞や間質が平行して増生し, コラ - ゲン濃度が不変である場合, 心筋コンプライアンスは通常変わらないことが多い . スポ - ツ心臓や, 慢性貧血, 動静脈瘻, サイロキシンや成長ホルモン投与などにおける肥大心はこの範疇に入るといわれる . 一方高血圧や弁膜疾患では, 心筋コラ - ゲン濃度は増加, さらにコラ - ゲン線維の配列に異常をきたし, 心筋コンプライアンスの低下をもたらす .

これまでふれてきたように, 心肥大に伴う線維化の過程は決して単純なものではなく, 様々な要素が関連しあって生ずる . したがって必ずしも時間依存性の現象というわけでもなく, また当初適応性に肥大し, 心筋コラ - ゲン濃度が変わらないものであっても, 病的肥大へ移行するということが起こりうる . このような多様性, 複雑性が, 心肥大における heterogeneity を生む原因となっている .

6 . スポ - ツ心臓における考え方

高血圧性心肥大におけるアンジオテンシンIIの役割をみるまでもなく, 現在肥大心やその臨床的予後を考える際, 背景にある複雑な要素を考慮に入れなければ, 一元的な議論はできない . 肥大だから悪いという発想は, もはや短絡的と言わねばなるまい .

スポ - ツ心臓については, 動物実験やヒトにおける観察から, 異常な間質増生をきたす病的肥大とは一線を画していると考えられる . またこの背景には線維化あるいは心筋細胞肥大に関与するホルモン系が複数存在し (レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と GH - IGF1系など), それぞれが異なった関り方をしているという事実があると考えられる (図) .

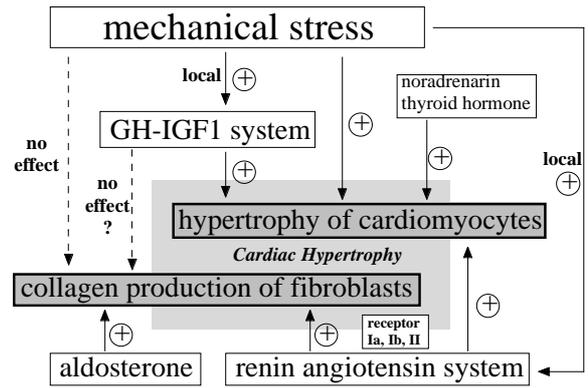


図 Mechanical and Endocrinological Background of Cardiac Hypertrophy

当然, 慢性的な運動負荷によって血中の IGF-1 濃度が上昇するという報告^{26) 27)} は, スポ - ツ心臓形成の機序を解明するうえでも興味深い事実である . それ以外にも例えば, 同じ容量負荷でもスポ - ツ心臓における レニン・アンジオテンシン系の役割は全く不明であり, また GH-IGF-1系と心臓に対してどのような相互作用(抑制や促進といった)を及ぼしあうのかということも考慮に入れねばなるまい . さらにアンジオテンシンIIには3種の受容体が存在するが (typeIa, typeIb, typeII), 心肥大におけるおのこの役割の違いも解明されていない . したがってスポ - ツ心臓における心肥大の差別化は, そのメカニズムの面から考えると未だ十分に知見の得られていない分野と言える .

このようなことは臨床の現場でスポ - ツ心臓の評価・検討・判断を行う際に, これから必要に迫られてくるであろう概念であり, かつスポ - ツ心臓を長期的に観察していく場合にも大切といえ, 常に慎重かつ謙虚な判断をする姿勢が望まれよう . 特に中高年者の長期的運動経験者の心臓を見る際にも必要な視点であろう .

今後この分野での研究が一層盛んになることが期待される .

文献

1) Sharp SD, Williams RR: Fasting insulin and left ventricular mass in hypertensives and normotensive controls. *Cardiology*. 81(4-5): 207-212, 1992

- 2) Sasson Z, et al.: Insulin resistance is an important determinant of left ventricular mass in the obese. *Circulation*. 88: 1431-1436, 1993
- 3) Morvan D, et al.: Cardiac hypertrophy and function in asymptomatic acromegaly. *Eur Heart J*. 12: 666-672, 1991
- 4) Fazio S, et al.: Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J*. 14: 26-33, 1993
- 5) Bertoni PD, et al.: Impaired left ventricular diastolic function in acromegaly: an echocardiographic study. *Acta Cardiol*. 42: 1-10, 1985
- 6) Hradec J, et al.: Long-term echocardiographic follow-up of acromegalic heart disease. *Am J Cardiol*. 72: 205-210, 1993
- 7) Lie JT, et al.: Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J*. 100: 41-52, 1980
- 8) Sacca L, et al.: Growth hormone and the heart. *Endocrine Rev*. 15: 555-573, 1994
- 9) Mathews LS, et al.: Regulation of rat growth hormone receptor gene expression. *J Biol Chem*. 17: 9905-9910, 1989
- 10) Guse AH, et al.: Identification and characterization of insulin-like growth factor receptors on adult rat cardiac myocytes: linkage to inositol 1,4,5-triphosphate formation. *Endocrinology*. 130: 145-151, 1992
- 11) Flyvbjerg A, et al.: Inhibitory effect of octreotid on growth hormone-induced IGF-I generation and organ growth in hypophysectomized rats. *Am J Physiol*. 260: E568-E574, 1991
- 12) Rubin SA, et al.: Cardiac physiology, biochemistry and morphology in response to excess growth hormone in the rat. *J Mol Cell Cardiol*. 22: 429-438, 1990
- 13) Timsit J, et al.: Effects of chronic growth hormone excess on cardiac contractility and myosin phenotype in the rat. *Acta Paediatr Suppl*. 383: 32-34, 1992
- 14) Cittadini A, et al.: Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the rat: a combined in vivo and in vitro evaluation. *Circulation*. 93: 800-809, 1996
- 15) Ho KY, Weissberger AJ: The antinatriuretic action of biosynthetic human growth hormone in man involves activation of the renin-angiotensin system. *Metabolism*. 39: 133-137, 1990
- 16) Møller J, et al.: Expansion of extracellular volume and suppression of atrial natriuretic peptide after growth hormone administration in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 72: 768-772, 1991
- 17) Ito H, et al.: Insulinlike growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation*. 87: 1715-1721, 1993
- 18) Wahlander HM, et al.: Left ventricular insulin-like growth factor I increases in early renal hypertension. *Hypertension*. 19: 25-32, 1992
- 19) Friberg P, et al.: Right but not left ventricular insulin-like growth factor 1(IGF-1) and growth hormone(GH)-receptor levels increase after induction of volume overload. *Hypertension*. 22: 418(A65), 1993
- 20) Dzau VJ: Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med*. 153: 937-942, 1993
- 21) Howard E, et al.: Cardiac hypertrophy: mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation*. 83: 13-25, 1991
- 22) Karl T, et al.: Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. *Circulation*. 83: 1849-1865, 1991
- 23) Baker KM, Aceto JF: Angiotensin II stimulation of protein synthesis and cell growth in chick heart cells. *Am J Physiol*. 259: H610-8, 1990
- 24) Baker KM, et al.: Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rats. *Am J Physiol*. 259: H324-32, 1990
- 25) Iwai N, et al.: Cardiac renin-angiotensin system in the hypertrophied heart. *Circulation*. 92: 2690-2696, 1995
- 26) Kelly PJ, et al.: Somatomedin-C, physical fitness and bone density. *J Clin Endocrinol Metab*. 70: 718-723, 1990
- 27) Poelman ET, et al.: Influence of physical activity on insulin-like growth factor-I in healthy younger and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 71: 1468-1473, 1990