

低酸素環境下の8回の運動トレーニングが 糖尿病予備群女性の間質液中グルコース濃度に及ぼす影響 ：ランダム化比較試験

Effect of eight sessions of hypoxic exercise on interstitial glucose levels in women with prediabetes ：A randomized controlled trial

矢部 哲也¹⁾ 小山 勝弘¹⁾

Yabe Tetsuya¹⁾ Koyama Katsuhiko¹⁾

キーワード：低酸素, 運動, 血糖値, 持続血糖測定, 経口ブドウ糖負荷試験

【要 約】

国内外の糖尿病患者数の増加とそれに伴う社会的負担が深刻化している。特に女性糖尿病患者は、心血管疾患の合併症発症リスクが高まりやすいとされている。本研究では、糖尿病予備群の女性10名を常酸素運動群4名、低酸素運動群6名に分け、低酸素環境下の運動トレーニングが血糖応答を改善させるか否かを、間質液中グルコース濃度の7日間の連続測定によって検討した。介入した運動トレーニングは1回30分間、週2-3回、22日間で合計8回実施された。低酸素運動群では常酸素運動群と比較し、介入前後の最高間質液中グルコース濃度の変化が有意に低値を示した。このことから低酸素環境下の運動が、常酸素環境と比べて効果的にインスリン抵抗性の改善に寄与して血糖応答を改善させる可能性が示唆された。すなわち低酸素曝露と運動の組み合わせが、わずか8回という短期間の運動トレーニング介入でも、日常生活における間質液中グルコース濃度の上昇を抑制する可能性があると考えられる。

I. 緒言

世界の糖尿病患者数は増加傾向であり、WHO (2023年)によると、1980年に成人の4.7%が糖尿病患者であったのに対し、2014年には8.5%に増え、また、2000年から2019年の間に糖尿病に起因する死亡率は3%も上昇したと報告されている¹⁾。さらに、2021年の糖尿病に関する医療費は全世界で140兆円に達するとされており²⁾、これに伴う社会的負担も大きくなりつつあり、糖尿病発症を積極的に予防することが極めて重要と考えられる。日本では、糖尿病が強く疑われる者の割合は年齢とともに増加し、50歳以上の国民の約20%に達する³⁾。また、糖尿病の女性は、男性と比べ心血管疾患等の合併症発症リスクが高まり易いことから⁴⁾、女性に対する糖尿病発症予防策の構築は喫緊の課題である。

食後に上昇する血液中のグルコース (血糖, blood glucose, BG) は速やかに細胞内へ移行するが、糖尿病患者では、細胞内に取り込まれにくくなること (インスリン抵抗性) で高BG状態が維持される。これが喉の

渇き、頻尿、目のかすみ、疲労感、体重減少等の症状を生み、毛細血管損傷による失明や腎機能障害、脳卒中、壊疽による下肢切断のリスクを高める。一方、運動はBGの骨格筋細胞内への移行を促進するという報告がある⁵⁾。BGの上昇に伴い膵臓から分泌されるインスリンは、細胞膜に存在するインスリン受容体と結合することで、BGを細胞内へ取り込ませるグルコース輸送体 (glucose transporter, GLUT) 4の細胞膜上へのトランスロケーション (細胞質から細胞膜への移行) を増加させるが、運動はこれらの機能を高めてインスリン抵抗性を改善する。また、低酸素曝露自体がインスリン抵抗性を改善させることも報告されている⁶⁾。低酸素環境では、細胞のエネルギー生成能は一時的に低下するため、代償性の応答が生じると示唆されており⁷⁾、運動と低酸素曝露の組み合わせが相乗効果をもたらす可能性がある。

現在の糖尿病の診断・評価には主に空腹時BG値が用いられ、さらに、経口ブドウ糖負荷試験 (75gのブ

¹⁾ 山梨学院大学スポーツ科学部

ドウ糖を含んだ溶液の飲用前後に BG 値の変化を評価する検査, oral glucose tolerance test, OGTT) やインスリン負荷試験も適用されているものの, いずれも長時間絶食後の測定といった統制された特殊な条件下の生体応答を観察している。つまり, 実際の日常生活での BG 値変化が評価されていないという問題点が指摘されている。これに対し近年, BG が間質液中にも出現する特性を踏まえ, 間質液 (細胞外液を構成する水分, 組織液) 中のグルコース (interstitial glucose, IG) 濃度から BG 値を連続的に推定する方法が確立された^{8,9)}。このアイデアを基に開発されたデバイスの活用によって, 今まで測定できなかった様々な条件下の日常生活での BG 値も連続的に追跡できるようになった。具体的には, 空腹時だけでなく食後の, あるいは運動中の BG 値変化, さらに特定日の平均 BG 値や最大・小 BG 値等の有益な指標も評価でき, 複数日を対象にした包括的検討も可能となった。

そこで本研究は, 糖尿病予備群の女性を対象にした低酸素環境下の短期間の運動トレーニングが, IG 濃度の変動に及ぼす影響を観察し, 運動と低酸素曝露の組み合わせ介入が, 日常生活での BG 応答の改善をもたらすのか否かを検討した。

II. 方法

1. 対象者

特定保健指導の基準値¹⁰⁾とされている空腹時血糖値 100mg/dl 以上, あるいはヘモグロビン A1c (NGSP) 値 5.6 % 以上のいずれかについて, 過去の健康診断等で指摘されたことのある成人女性 10 名を本研究の対象者 (糖尿病予備群) とした。対象者の募集は 2021 年 7 月から 2023 年 1 月の期間に, 口頭での勧誘やチラシの配布によって行った。事前に研究内容, および研究参加に伴うリスク等について十分な説明を行い, インフォームド・コンセントを受けることができた方を対象者とした。本研究は「人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針」に準拠し, 山梨学院大学研究倫理委員会の承認 (承認番号: 22-022) を得て実施した。

2. 研究プロトコル

本研究は, 常酸素環境下に運動を実施する群 (常酸素運動群) と低酸素環境下に運動を実施する群 (低酸素運動群) の 2 群に対象者を割り付けるランダム化比較試験とした (Fig. 1)。各群への割り付けは, 対象者から本研究への参加申し込みを受け付け次第順次行った。運動トレーニング介入前の OGTT の血糖上昇曲線

下面積 (基線をゼロとして算出するもの, area under the curve, AUC; 基線を空腹時 BG 値として算出するもの, incremental area under the curve, iAUC) が, 群間で差異がないように考慮した上で, 対象者 10 名を, 常酸素運動群 4 名と低酸素運動群 6 名に分けた。

22 日間の運動トレーニング介入前後に, それぞれ 7 日間の持続血糖測定 (continuous glucose monitoring, CGM) を実施した。また, 運動トレーニング介入前後には OGTT を行った。OGTT への食事の影響を最小限にするため, 対象者には OGTT 実施前日は, 運動トレーニング介入前後で同様の食事を摂るよう指示した。運動トレーニング介入は常酸素運動群と低酸素運動群で異なる酸素濃度環境下において, 22 日間で合計 8 回の運動を行うものとした。

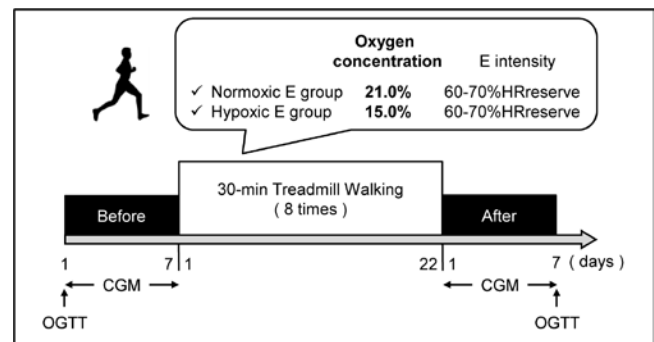


Fig 1. Experimental protocol.

E, exercise; CGM, continuous glucose monitoring; OGTT, oral glucose tolerance test.

3. 運動トレーニング

介入した運動トレーニングは, 1回30分間のウォーキングとし, 1週間に2-3回の頻度で, 22日間で合計8回実施した。運動強度は相対強度で統一し, それぞれの環境下の60-70%予備心拍数 (% heart rate reserve, %HRreserve) に相当する歩行速度を維持するように調整した。ウォーキングには自走式トレッドミル (CROSS FIT, Kaesun) を使用し, 常酸素運動群は山梨学院大学スポーツ科学部棟スポーツ生化学実習室 (酸素濃度21.0%, 常圧) で, 低酸素運動群は標高2,500mに相当する酸素濃度 (15.0%, 常圧) に制御されたチャンバー内 (ハイアルチ甲府スタジオ, High Altitude Management) で実施した。

4. 測定項目

ウォーキング中, 5分ごとに心拍数 (heart rate, HR) (polar M430, polar), および経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) (パルスオキシメーター, OX-200, ドリテック) を測定した。OGTTは, 運動トレーニング介入前後の7

日間のCGM 初日に実施した。BG の測定には、自己検査用グルコース測定器（グルテストアクア、三和化学研究所）を用いた。OGTT の結果は AUC、および iAUC を算出して評価した。CGM による IG 濃度測定には、持続血糖測定器（FreeStyle リブレ Pro、Abbott）を用いた。CGM の期間は運動トレーニング介入前後のそれぞれ7日間とし、15分ごとの IG 濃度を全て記録した。7日間の IG 濃度の平均値を平均 IG 濃度、最高値を最高 IG 濃度とした。

5. 統計処理

運動トレーニング介入前（ベースライン）の対象者の年齢、身長、体重、体脂肪率、空腹時 BG 値、および OGTT による AUC と iAUC、またはウォーキング中の HR、%HRreserve、および SpO₂ の群間比較については、対応のない t 検定を用いた。OGTT による AUC と iAUC、または CGM 期間中の平均 IG 濃度と最高 IG 濃度に関しては、運動トレーニング介入後の変化（介

入前値からの比、% of before）を算出し、同様に対応のない t 検定を用いて群間比較した。なお、ウォーキング中の HR、%HRreserve、および SpO₂ は運動トレーニング介入に順応してきたと思われる4回目もしくは5回目のウォーキング中の5-30分間の平均値を用いた。すべての結果は平均±標準誤差で表した。図表の作成には Microsoft Excel、統計処理は js-STAR XR+ release 1.9.5j、および R version 4.3.1 を用いた。平均の差の程度を表す効果量 Cohen's *d* は、0.2以上0.5未満を効果量小、0.5以上0.8未満を効果量中、0.8以上を効果量大とした¹¹⁾。検定はすべて両側検定とし、統計的有意水準は5%未満とした。

Ⅲ. 結果

対象者の特性を Table 1 に示した。常酸素運動群と低酸素運動群を比較したところ、年齢、身長、体重、体脂肪率、空腹時 BG 値、AUC、iAUC に有意差は認められなかった。

Table 1. Baseline characteristics of participants.

	Normoxic E	Hypoxic E	<i>t</i> -value	Mean difference	Cohen's <i>d</i>	<i>p</i> -value
	(<i>n</i> = 4)	(<i>n</i> = 6)		(95%CI)		
Age (years)	59.5 ± 1.8	57.8 ± 2.1	0.50	-1.7 (-9.3, 6.0)	0.32	0.63
Height (cm)	159.0 ± 1.8	161.3 ± 1.2	1.00	2.3 (-3.1, 7.7)	0.64	0.35
Weight (kg)	59.3 ± 2.0	57.1 ± 3.8	0.40	-2.2 (-14.9, 10.5)	0.26	0.70
Body fat (%)	33.2 ± 3.2	36.4 ± 1.0	0.71	-3.2 (-13.4, 7.1)	0.46	0.50
Fasting BG (mg/dl)	108.6 ± 6.5	104.2 ± 3.3	0.60	-4.4 (-21.5, 12.6)	0.39	0.57
AUC (mg·h/dl)	21375.0 ± 1367.1	19452.5 ± 1272.4	0.90	-1922.5 (-6864.6, 3019.6)	0.58	0.40
iAUC (mg·h/dl)	7302.5 ± 1114.4	7815.0 ± 504.9	0.32	-512.5 (-4188.3, 3163.3)	0.21	0.76

Value are means ± SEM.

E, exercise; CI, confidence interval; BG, blood glucose; AUC, area under the curve; iAUC, incremental area under the curve.

ウォーキング中の HR、%HRreserve、および SpO₂ を Table 2 に示した。常酸素運動群と低酸素運動群を比較したところ、HR、および %HRreserve に有意差は認め

られなかった。SpO₂ においては、常酸素運動群と比較し低酸素運動群で有意な低値を示した。

Table 2. Cardiorespiratory response during exercise.

	Normoxic E	Hypoxic E	<i>t</i> -value	Mean difference	Cohen's <i>d</i>	<i>p</i> -value
	(<i>n</i> = 4)	(<i>n</i> = 6)		(95%CI)		
HR (bpm)	135.6 ± 2.3	137.0 ± 3.1	0.29	-1.4 (-12.4, 9.7)	0.19	0.78
%HRreserve (%)	62.3 ± 3.2	63.2 ± 3.9	0.14	0.8 (-13.1, 14.8)	0.09	0.90
SpO ₂ (%)	94.3 ± 0.7	88.3 ± 1.8	2.40	6.0 (0.2, 11.9)	1.55	0.04 *

Value are means ± SEM.

* *p* < 0.05 between Normoxic E and Hypoxic E. E, exercise; CI, confidence interval; HR, heart rate; %HRreserve, % heart rate reserve.

OGTTによるAUC, およびiAUCの, 運動トレーニング介入後の変化をFig. 2に示した. 常酸素運動群と低酸素運動群を比較したところ, AUC, およびiAUCに有意差は認められなかった (AUC, $t(8) = 0.74$, $d =$

0.48 , 平均差 (95% 信頼区間 [confidence interval, CI]) = $4.9 (-10.4, 20.2)$, $p = 0.48$; iAUC, $t(8) = 0.42$, $d = 0.27$, 平均差 (95%CI) = $-7.3 (-47.8, 33.2)$, $p = 0.69$).

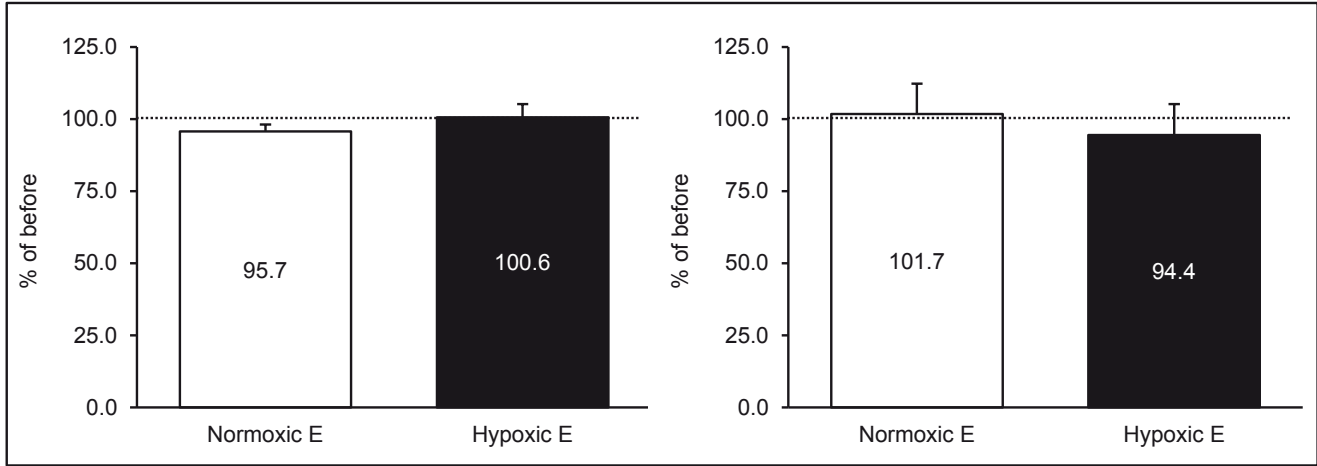


Fig. 2. Changes in the AUC (left) and iAUC (right) of glucose concentration in blood. E, exercise.

CGM 期間中の平均 IG 濃度, および最高 IG 濃度の, 運動トレーニング介入後の変化を Fig. 3に示した. 平均 IG と最高 IG とともに, 低酸素運動群では運動トレーニング介入で低下する傾向を示した (平均 IG, 介入前 106.0 ± 3.3 mg/dl, 介入後 101.5 ± 2.6 mg/dl; 最高 IG, 介入前 215.3 ± 12.9 mg/dl, 介入後 191.0 ± 11.0 mg/dl). 常酸素運動群と低酸素運動群の変化を比較したとこ

ろ, 平均 IG 濃度には有意差が認められなかったが ($t(8) = 1.42$, $d = 0.92$, 平均差 (95%CI) = $7.1 (-4.4, 18.6)$, $p = 0.19$), 最高 IG 濃度においては, 常酸素運動群と比較し低酸素運動群で有意な低値が観察された ($t(8) = 2.59$, $d = 1.67$, 平均差 (95%CI) = $17.8 (1.9, 33.7)$, $p = 0.03$).

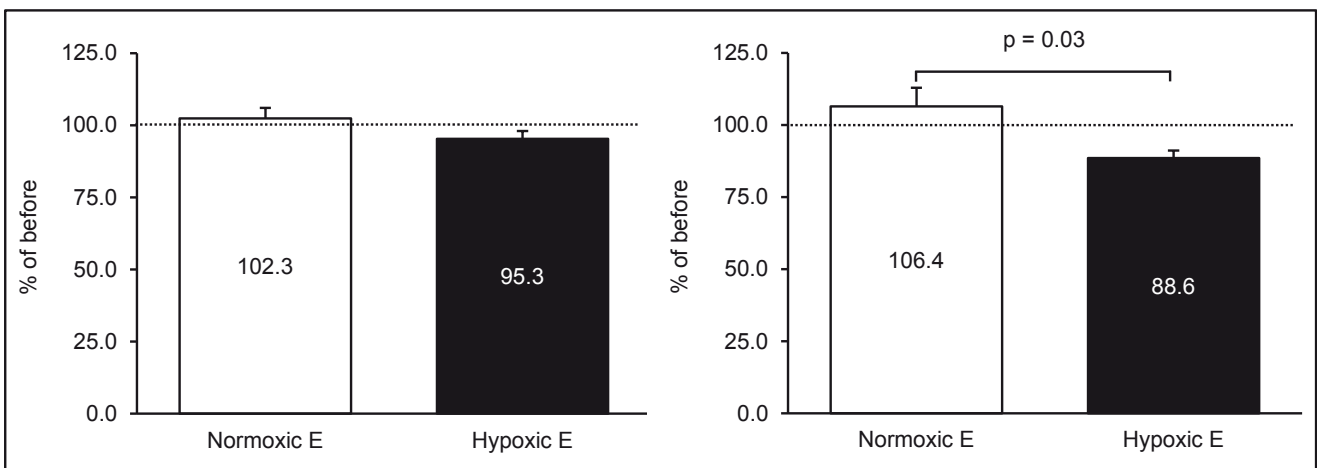


Fig. 3. Changes in the mean (left) and peak (right) values of glucose concentration in interstitial fluid. E, exercise.

IV. 考察

本研究は, 糖尿病予備群女性を対象に低酸素環境下で運動トレーニング介入 (30分間ウォーキング, 8回) を行い, IG 濃度の変動を連続的に観察し, 日常生活での BG 応答を改善することができるか否かを検討した.

常酸素運動群と低酸素運動群のウォーキング中の HR, および % HRreserve に有意差が見られなかったことから, 運動トレーニングで介入した運動強度は群間で大きな差はなく, ほぼ同程度であったと考えられる. 低酸素運動群の SpO₂ は, 常酸素運動群と比較して

有意に低く、意図する低酸素刺激が生体に加わっていたことが確認された。

運動トレーニング介入後の OGTT による AUC と iAUC の変化には、常酸素運動群と低酸素運動群の間で有意な差は認められなかった。低酸素環境下の運動トレーニング¹²⁾ や、低酸素曝露単独¹³⁾ 介入による BG 濃度の変動が確認されている先行研究では、ほとんどが8週間程度の介入期間となっている。一方、本研究の介入期間はおおよそ3週間と短く、行った運動もわずか8回であったため、運動トレーニングや低酸素曝露による BG 濃度の改善効果が表れにくかった可能性がある。

インスリン抵抗性の診断・評価に多く用いられる OGTT は、長時間絶食後という特殊な条件に加え、特定の時点の評価に限定されることから、日本糖尿病学会やアメリカ糖尿病学会が提唱する OGTT 等を用いた糖尿病の診断基準では、別の日に実施した2回の測定結果から判断すべきとされている^{14, 15)}。この課題に対し本研究では、CGM デバイスを用いることで、食事や睡眠、身体活動等の影響も含めた日常生活の IG 濃度の変動を、7日間連続測定した。その結果、わずか22日間の運動トレーニング介入であったにも関わらず、低酸素運動群では CGM 中の最高 IG 濃度が介入後に低下し、その変化は常酸素運動群と比較して有意に低値となった。最高 IG 濃度の低下は、食後等の BG 値上昇局面における糖取り込み機能の改善を反映していると推定され、短期間の運動トレーニング介入と低酸素曝露の組み合わせが奏効した成果と考えられる。近年、糖尿病合併症を引き起こす血管変性や神経障害は、空腹時 BG 値では検出できない BG 値スパイク（食後 BG 値の急上昇と急降下）によって進行すると指摘されており、これを抑制する可能性を示唆した点で大変意義深い。一方、平均 IG 濃度の変化には群間で有意な差を認めなかった。平均 IG 濃度は、糖取り込み機能が活性化されにくい BG 値変動の少ない時間帯を含めた、日常生活の全ての測定データ（1日あたり96サンプル）から算出されるものであり、理論上、影響が希釈されやすいと考えられ、介入効果を鋭敏に反映する指標ではない可能性がある。

最高 IG 濃度が低下する機序として、インスリン抵抗性の改善等が挙げられる¹⁶⁾。運動や低酸素曝露は、インスリンとインスリン受容体との結合によるプロテインキナーゼ B (protein kinase B, PKB/Akt) や AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMP-activated protein kinase, AMPK) 等の酵素を活性化し、インスリン刺激に対する感受性を高め、GLUT4 の細胞膜上へ移行量が増大す

ることでインスリン抵抗性が改善されると考えられている¹⁷⁾。先行研究によると、糖尿病患者では、低酸素刺激によって誘導される hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) の核内移行による解糖系に関連する酵素活性の亢進が妨げられていると考えられており¹⁸⁾、本研究では低酸素刺激に運動が付加されることでその妨害が解除され、骨格筋や肝臓の細胞における糖取り込みが改善した可能性も考えられる。しかしながらこれらの機序に関しては推定の域を出ず、今後の研究で解明されていくべきものと思われる。いずれにしても、本研究のように短期間の運動トレーニング介入でも、運動と低酸素曝露を組み合わせることで、OGTT 等には反映されない、日常生活の最高 IG 濃度の低下を捉えたことは大変意義深く、同様の介入プログラムの社会実装を目指す上で極めて有益な成果であったと考えられる。

本研究の限界として3点が挙げられる。1点目は、サンプルサイズが少ないことである。2点目は、常酸素条件、および低酸素条件において、運動を実施しない対照群を設定していない点である。つまり本研究では、各群の運動トレーニング介入前後の変化を比較する研究デザインで低酸素条件下の運動の有益性を示したが、運動による影響について検討しなかった。3点目は、運動トレーニング介入研究の限界とも言えるが、参加者への盲検が困難であったことである。これらの限界点を踏まえて、さらなる検討が必要である。

V. 結論

運動トレーニングと低酸素曝露を組み合わせると、常酸素環境での運動トレーニングと比べて、糖尿病予備群中年女性の日常生活の最高 IG 濃度を効果的に低下させることができる可能性が示唆された。

利益相反

共著者の小山勝弘は High Altitude Management 株式会社から研究費を受けた。ただし、本研究の結果解釈や結論に High Altitude Management 株式会社の関与はない。

著者貢献

著者 TY と著者 KK は、研究デザインとプロトコルを概念化し、データ収集、データの分析と解釈のすべてを担当した。草稿は著者 TY が担当した。すべての著者は、原稿を批判的にレビューし、修正し、投稿を承認した。

文献

- 1) World Health Organization, Global report on diabetes, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/diabetes>, 2023. (閲覧日 2023年11月30日).
- 2) International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas - 10th edition, <https://www.diabetesatlas.org/en>, 2021. (閲覧日 2023年11月30日).
- 3) 厚生労働省. 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>, 2019. (閲覧日 2023年11月30日).
- 4) Peters, S. A., Huxley, R. R., Woodward, M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*, 57 (8): 1542-1551, 2014.
- 5) Pan, B., Ge, L., Xun, Y. Q., Chen, Y. J., Gao, C. Y., Han, X., Zuo, L. Q., Shan, H. Q., Yang, K. H., Ding, G. W., Tian, J. H. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 15 (1): 72, 2018.
- 6) Verges, S., Chacaroun, S., Godin-Ribuot, D., Baillieux, S. Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. *Front Pediatr*, 3: 58, 2015.
- 7) Brinkmann, C., Bloch, W. and Brixius, K. Exercise during short-term exposure to hypoxia or hyperoxia - novel treatment strategies for type 2 diabetic patients?! *Scand J Med Sci Sports*, 28 (2): 549-564, 2018.
- 8) Haak, T., Hanaire, H., Ajjan, R., Hermanns, N., Riveline, J. P., Rayman, G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: A multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther*, 8 (1): 55-73, 2017.
- 9) Rebrin, K., Steil, G. M. Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther*, 2 (3): 461-472, 2000.
- 10) 厚生労働省. 標準的な健診・保健指導プログラム (令和6年度版). <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001153018.pdf>, 2017. (閲覧日 2023年11月30日).
- 11) Cohen, J. A power primer. *Psychol Bull*, 112 (1): 155-159, 1992.
- 12) Chacaroun, S., Borowik, A., Vega-Escamilla, Y., Gonzalez, I., Doutreleau, S., Wuyam, B., Belaidi, E., Tamisier, R., Pepin, J. L., Flore, P., Verges, S. Hypoxic exercise training to improve exercise capacity in obese individuals. *Med Sci Sports Exerc*, 52 (8): 1641-1649, 2020.
- 13) Chacaroun, S., Borowik, A., Doutreleau, S., Belaidi, E., Wuyam, B., Tamisier, R., Pépin, J. L., Flore, P., Verges, S. Cardiovascular and metabolic responses to passive hypoxic conditioning in overweight and mildly obese individuals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 19 (2): 211-222, 2020.
- 14) 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂, 東京, pp. 5, 2019.
- 15) American diabetes association. Standards of care in diabetes 2023. *Diabetes Care*, 46: pp. 19-40, 2023.
- 16) Tee, C. C. L., Cooke, M. B., Chong, M. C., Yeo, W. K., Camera, D. M. Mechanisms for combined hypoxic conditioning and divergent exercise modes to regulate inflammation, body composition, appetite, and blood glucose homeostasis in overweight and obese adults: A narrative review. *Sports Med*, 53 (2): 327-348, 2023.
- 17) Mackenzie, R. W., Watt, P. A Molecular and whole body insight of the mechanisms surrounding glucose disposal and insulin resistance with hypoxic treatment in skeletal muscle. *J Diabetes Res*, 2016.
- 18) Bento, C. F., Pereira, P. Regulation of hypoxia-inducible factor 1 and the loss of the cellular response to hypoxia in diabetes. *Diabetologia*, 54 (8): 1946-1956, 2011.