

高齢社会における運動・身体活動の意義

——運動・スポーツ医学的側面からの考察——

田 中 史 朗

Health Benefits of Exercise or Physical Activity in Our Modern Society

TANAKA Shiro

Abstract

The population aged 65 years and older living in Japan now comprises approximately 21% of the total population and is expected to approach 30% by the year 2030. Accompanying these trends in ageing is the increasing prevalence of lifestyle-related disease, including type 2 diabetes and physical frailty. It is widely accepted that insulin resistance plays a central role in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolic syndrome. Regular physical exercise has beneficial effects such as improving glucose homeostasis and blood lipid profiles, lowering blood pressure, and preventing the onset of type 2 diabetes. The mechanism for these beneficial effects is thought to be attributable to the improved insulin sensitivity and overall glucose homeostasis. There is also substantial evidence demonstrating benefits of physical activity in attenuating aging-related functional decline, even among older people with established chronic disease and frailty.

In this article, current knowledge regarding physical exercise's central role in the pathogenesis and primary prevention of lifestyle-related disease will be discussed.

キーワード：高齢社会，生活習慣病，虚弱老人，運動・身体活動，インスリン抵抗性

Keywords：modern society, lifestyle-related disease, frailty older, exercise / physical activity, insulin resistance

はじめに

急速なスピードで高齢化が進んだわが国では、高齢者人口が総人口の20%を超え、少子化と相俟って近い将来には30%に達することが予想されている。そういった中、生活習慣病とその予備軍が激増しており、その数の大きさや国民医療費の面からもその対策が急務となっている。また、要介護や認知症など的高齢化では避けて通れない課題も山積している。

昨年4月から特定健診、特定保健指導が実施され、そこでは生活習慣病に焦点を合わせた健診が行われている。従来、肥満症、糖尿病などの生活習慣病の予防・治療においては適正な食事や運動習慣を築くことが何よりも重要であるが、今後、さらに進行する高齢化を考えた場合、とくに運動・スポーツの果たす役割には極めて大きいものがある¹⁾。本稿では代表的な生活習慣病である2型糖尿病における運動効果を中心に、高齢化社会における運動・身体活動の意義について運動・スポーツ医学的側面から考察する。

1 高齢社会における医学的課題

1-1 生活習慣病の急増とその重症化

わが国では第二次大戦後、抗生物質の出現や周産期医療の進歩などにより結核などの感染症や乳幼児の死亡率が著しく減少した。また、経済が発展し1970年代には世界第2位の経済大国となり、国民の生活水準も非常に向上した。この間上下水道施設や住宅環境など衛生環境が改善されたほか、国民皆保険制度や第一次、第二次国民健康づくり対策、健康日本21などの国の健康施策が実施され、我が国の平均寿命は大きく延長している。H19年度における厚生労働省の発表によると平均年齢は男性79.2歳、女性86.0歳であり、実に20世紀後半の50年間に男性は27.6歳、女性では30.6歳延びたことになる。その結果、老年人口は現在21.4%と5人に1人が65歳以上の高齢者で占められている。そして2030年には高齢者の占める割合が30%を超え、超高齢社会になると推測されている。

平均寿命の延長はライフスタイルの欧米化とともに、長期にわたる不適切な生活習慣がその発症に関わる生活習慣病を急増させた。生活習慣病という言葉は1996年に公衆衛生審議会が生活習慣に着目した疾患概念を導入するために用いられた行政用語であるが、それによると食生活、運動、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣がその発症、進展に関わる疾患群と定義されている（図1）。生活習慣病には肥満症、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、

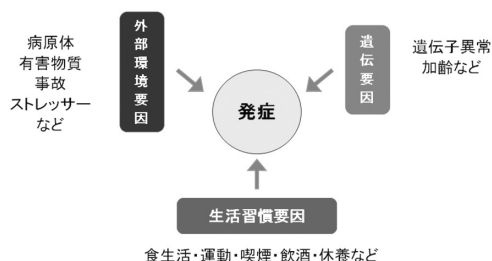


図1 疾病の発症要因（厚生省1996年）

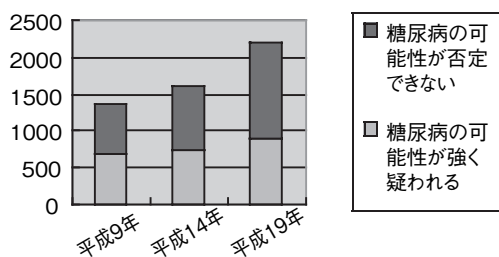


図2 糖尿病とその予備軍

心臓病，がん，肺気腫，アルコール性肝疾患などが含まれ，現代人が罹患している多くの疾患がこれに含まれる。そして，その数の大きさ，将来にわたる医療費の増大問題など，生活習慣病は今や社会的問題化しているといっても過言ではない。

平成19年度国民健康・栄養調査²⁾によると，生活習慣病の代表的疾患である糖尿病については，糖尿病が強く疑われるものが890万人，糖尿病の可能性が否定できない予備軍1320万人と推定され，両者を合わせた糖尿病の疑いは2210万人に上る。この数値は5年前の同調査に比べ糖尿病が強く疑われるものでは150万人増，糖尿病の可能性が否定できないものについては実に440万人増加していることになる（図2）。また，生活習慣病予備群として注目されているメタボリックシンドローム（MetS）に至っては中高年男性の約半数がこれに該当すると報告されている。このような生活習慣病の増加については世界的な傾向ではあるが，とりわけアジア地区における今後の増加の大きさが憂慮されている。

近年における生活習慣病の急増については不適切な食生活と日常における身体活動の低下がその背景因子として指摘できる。即ち，食生活における脂肪摂取量の増加と車社会，インターネット社会といった現代社会において，肥満者が増加していることが主な原因と考えられる。しかし，国民栄養調査では食事については脂肪過多の傾向はあるものの，摂取エネルギー量はこの数十年間大きな変化がみられない。従って2型糖尿病やMetSの増加については日常における身体活動の減少など，運動不足がより大きく影響していると考えられる。

一方，平均寿命の延長による高齢化は生活習慣病の重症化を招き，そして患者の生活の質（QOL）を低下をさせる。糖尿病の場合，その合併症である糖尿病網膜症による失明者の増加が現在，年間3000人を超え，糖尿病腎症により腎不全に陥り新たに血液透析を導入されている患者が，透析医学会の調査によれば年間13000人を超えている。また，生命予後に影響を与える心筋梗塞についても，最近のスウェーデンにおける報告³⁾では，新規の心筋梗塞が原因で入院した181名の患者のうち，半数以上が糖尿病または耐糖異常者で占

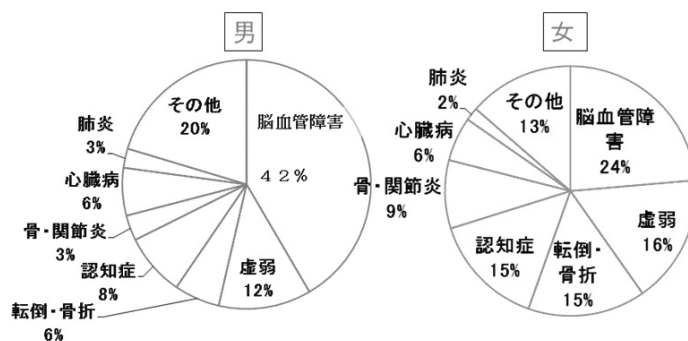


図3 寝たきりの原因（厚労省国民生活基礎調査より）

められていたと述べている。とくに最近増加している2型糖尿病においては虚血性心疾患を合併することが少なくない腹部肥満をベースにしたMetSを呈する例が多く、今後、これらの動脈硬化性疾患の増加が危惧される。

このような生活習慣病の重症化は自立困難をもたらし、患者や患者家族のQOLを大きく低下させる原因となるほか、医療費のさらなる増加にもつながるため⁴⁾、その予防を含めた対策が極めて重要になる。

1-2 要介護者の増加

経済的豊かさと長命は前述したように生活習慣病を増加させたが、高齢化の進行はまた、要介護者を増やすことになる。大阪市においては高齢者人口に占める要介護率は5年前（平成16年度）は19.7%であったが、5年後（平成26年）には22.2%に増加すると推測されている。

図3には寝たきり（要介護）の原因を示したが、女性では脳血管障害とともに老化に伴う筋力低下による転倒や認知症が多いことが特徴として指摘できる。このような要介護に結びつく虚弱者や認知症の頻度は高齢者ほど多くなる。因みに認知症の場合、その頻度は70～74歳3.5%、75～79歳6.8%、80～84歳13.6%、85～89歳22.3%、90～94歳31.5%と加齢に伴い増加する⁵⁾。また、多関節障害をはじめ多くの併発疾患は身体の機能障害を促進させ、要介護者を増やすことになる。Gregg EWら⁶⁾は60歳以上の高齢者6588名を対象に日常生活における身体機能（400m歩行、10階段昇降、家事）障害の頻度について調査したところ、糖尿病患者では対照群の2～3倍多かったと述べている。

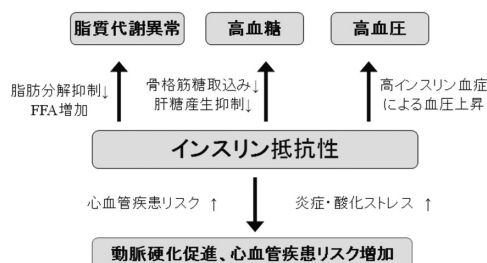


図4 インスリン抵抗性とメタボリックシンドローム

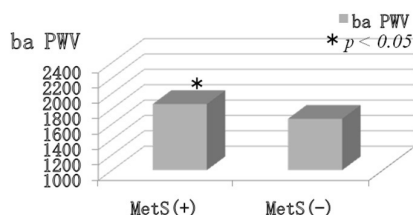


図5 2型糖尿病におけるMets合併の有無と脈波伝搬速度（baPWV）

2 生活習慣病と運動の意義

2-1 生活習慣病とインスリン抵抗性

近年急増する肥満、中でも腹部肥満をベースに心血管病のリスクを併せ持つMetSでは、その病態基盤としてインスリン抵抗性の存在が重要視されている⁷⁾。インスリンは本来、糖代謝に関わるホルモンであり、その作用不足は糖尿病を発症させる。即ち、糖尿病は膵臓からのインスリン分泌低下とその作用を発揮するのに通常以上のインスリンが必要となる、いわゆるインスリン抵抗性とが相俟ってインスリン作用不足をきたし、慢性の高血糖状態を呈する疾患である⁸⁾。近年、インスリン作用は糖代謝だけにとどまらず、脂質代謝や血圧調節などにも関わることが明らかにされ、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などの心血管病のリスクが集積するMetSの成因としてインスリン抵抗性が注目されている（図4）。また、インスリン抵抗性はそれ自体が炎症や酸化ストレスを介して動脈硬化の発症・進展にも関与することも最近明らかにされており^{9,10)}、動脈硬化性疾患を合併することが少なくないMetSの病態基盤としてのインスリン抵抗性の重要性を示唆するものと思われる。

図5はこの点に関して2型糖尿病においてMetSを呈するもの有無で動脈硬化の進行度を検討した筆者らの成績である。動脈硬化の指標である動脈壁硬化度の評価に用いた上肢・足関節脈波伝搬速度（baPWV）はMetS合併群ではMetS非合併群よりも有意に大きく、インスリン抵抗性の強いMetS群では動脈壁の硬化度が高い傾向を認めた¹¹⁾。同様にAlexanderら¹²⁾は2型糖尿病の中でもMetSを合併する例では心血管病の発症が2.5倍多くみられたと述べている。一方、インスリン抵抗性改善薬はインスリン抵抗性の改善と比例して、2型糖尿病患者の頸動脈の内膜中膜複合体肥厚度を有意に低下させる¹³⁾。このようにインスリン抵抗性を改善させることは生活習慣病の病態の改善とともに動脈硬化性疾患の発症・進展防止にも繋がることになる。

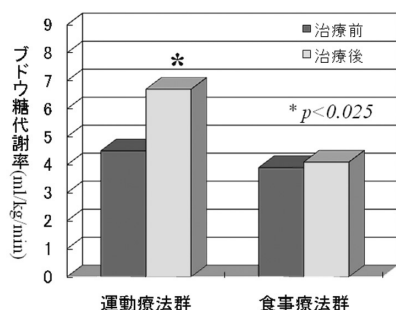


図6 有酸素運動とインスリン感受性

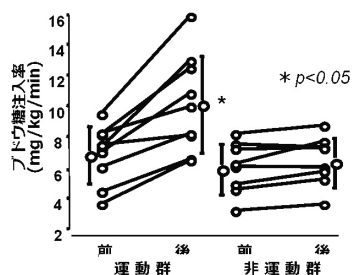


図7 レジスタンス運動とインスリン感受性

2-2 生活習慣病の治療としての運動

1) 運動継続とインスリン感受性

運動療法の継続，すなわち身体トレーニングの効果として，これまで耐糖能異常や脂質代謝異常の改善，減量，降圧効果などが明らかにされ，運動療法是生活習慣病の治療法の一つとして不可欠のものとなっている¹⁴⁾。図6は2型糖尿病について入院の上，食事療法と運動を実施させた運動療法群と食事療法のみで経過をみた食事療法群について，4～6週間の治療前後で正常血糖クランプ法を用いてインスリン感受性の変化をみたものである¹⁵⁾。両群とも食事療法は1日摂取カロリーを30kcal/kg体重とし，また，運動療法群では1日少なくとも50～60分の速歩やジョギングを中心とした40～60% VO₂maxの有酸素運動を実施させた。両群とも治療後には血糖値は同程度に改善したが，インスリン感受性（ブドウ糖代謝率）は運動療法群でのみ有意に増加した。このように速歩，ジョギングなどの有酸素運動を継続することにより，インスリン抵抗性状態にある2型糖尿病においても約50%のインスリン感受性の改善が認められた。有酸素運動によりインスリン感受性の改善効果が認められることについては，健常中高年者や肥満症患者を対象に検討した報告¹⁶⁾でも明らかにされている。

図7は同じく2型糖尿病を対象にレジスタンス運動のインスリン感受性に及ぼす効果をみた筆者らの成績¹⁷⁾である。運動療法群の対象者には上・下半身の9種目レジスタンス運動を実施させた。負荷は約60% 1-RM相当の負荷で，反復回数は上半身では10回，下半身は20回とし，1分以内の休憩を挟んで2セット実施させた。4～6週間の治療後にはインスリン感受性の指標としたブドウ糖注入率は，食事療法のみ非運動群では有意の変化がなかったのに対して，レジスタンス運動を実施させた運動群では全例で上昇し，その平均値も前6.85mg/kg/minから治療後には10.12mg/kg/minへと有酸素運動に匹敵

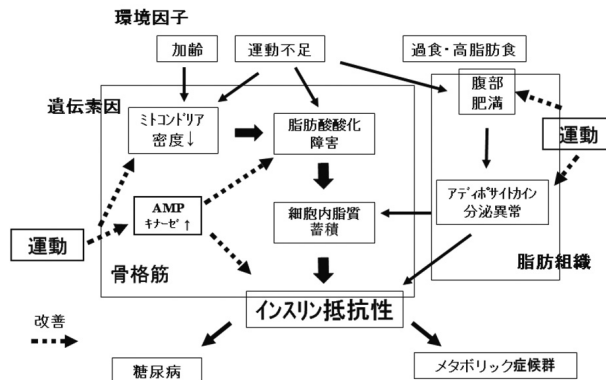


図8 骨格筋におけるインスリン抵抗性

する上昇を認めた。しかも、運動療法によるインスリン抵抗性の改善効果はインスリン抵抗性改善薬のそれを上回るものであった¹⁸⁾。このように運動の継続はその種類を問わず、インスリン抵抗性状態にあるものにおいても、その抵抗性を改善させる極めて有効な治療手段であると考えられる。

2) 運動継続のインスリン感受性改善機序

インスリンのシグナル伝達はインスリン受容体と結合することで受容体 β サブユニットのチロシンキナーゼが活性化されることで始まる。その後、細胞内のインスリン受容体基質をチロシンリン酸化することで伝わる。そして、インスリンの糖取り込み作用は、インスリンのシグナルに反応して糖輸送蛋白（GLUT）が細胞内から形質膜へ移動することにより行われる。一方、2型糖尿病やMetSにおけるインスリンの細胞内へのシグナル伝達障害、すなわちインスリン抵抗性については、骨格筋内に脂肪代謝産物が過剰に蓄積すること¹⁹⁾や脂肪細胞の肥大に伴うアディポサイトカインの分泌異常²⁰⁾（アディポネクチンの低下など）が主な原因とされている（図8）。そして、骨格筋細胞内に脂肪代謝産物が蓄積する機構として、過食・運動不足といった環境因子のほか、加齢に伴うインスリン抵抗性や2型糖尿病子孫のインスリン抵抗性についてはミトコンドリア機能異常が関与することが最近、明らかにされ²¹⁾注目されている。

一方、運動の継続によるインスリン感受性改善に代表されるトレーニング効果の発現には筋性要因と脂肪組織性要因が関与している。Houmardら²²⁾は中高年を対象に4週間にわたり有酸素運動を行わせたと、インスリン感受性が2倍に上昇し、生検で得られた骨格筋標本において糖取り込みに関わる糖輸送（GLUT4）蛋白が1.8倍増加したと述べ、トレーニング効果としてのインスリン感受性改善機序の一つに糖輸送蛋白の増加が関与していることを指摘している。高齢者を対象に検討したCoxらの報告²³⁾や2型糖尿病を対象に検討したDelaらも運動の継続により骨格筋の糖輸送蛋白が増加することを報告している²⁴⁾。

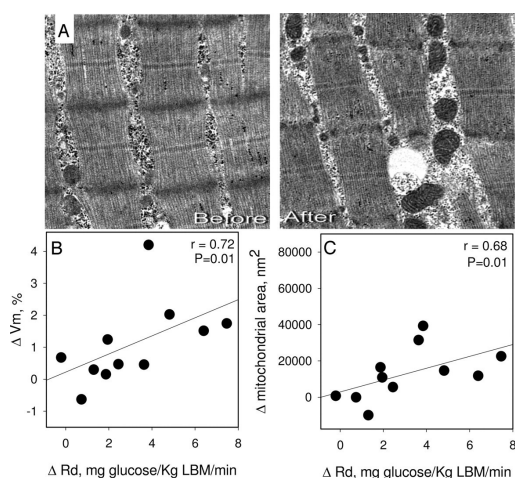


図9 運動によるインスリン感受性改善と骨格筋ミトコンドリアの変化：A. 介入前後における骨格筋の電子顕微鏡像（介入後には筋線維間におけるミトコンドリアの増生とサイズの増大を認める）B. ミトコンドリア密度の変化とインスリン感受性改善 C. ミトコンドリアサイズの変化とインスリン感受性改善

表1 身体トレーニングと骨格筋の適応

- ・インスリン感受性↑
- ・脂肪酸酸化↑
- ・細胞内脂質蓄積低下
- ・GLUT4蛋白発現増加
- ・糖代謝関連酵素活性の増加(GS, HKなど)
- ・ミトコンドリアの数・サイズの増加
- ・毛細血管数・密度の増加
- ・筋線維組成の変化(IIb→IIa)

運動は骨格筋のAMP(アデノシン1リン酸)キナーゼを活性化させ、ミトコンドリアにおける脂肪酸酸化を促進させる。従来、身体トレーニングはこのようなエネルギー源としての脂肪利用をより高めることが知られている²⁵⁾。この点に関してToleroら²⁶⁾はインスリン抵抗性肥満者について、食事カロリーの制限と速歩などやや強い運動を16週間にわたり実施させたところ、インスリン感受性の改善と共に、その前後の筋生検標本においてミトコンドリアのサイズの増大と量の増加を認め、両者に一定の相関を認めたと報告している(図9)。ミトコンドリアの密度が増えることは、運動時の脂肪酸利用をより促進させ、骨格筋内の脂肪蓄積の減少、ひいてはインスリン抵抗性を改善させることに繋がる。いずれにしても2型糖尿病やMetSにおけるインスリン感受性の改善をはじめとする運動のトレーニング効果については、減量に伴う脂肪組織におけるアディポサイトカイン分泌異常の改善とともに、GLUT4蛋白の増加やミトコンドリア密度の増加など、表1に示した骨格筋の種々の適応現象が関与している。

2-3 生活習慣病予防と運動

1) 運動習慣とメタボリックシンドローム

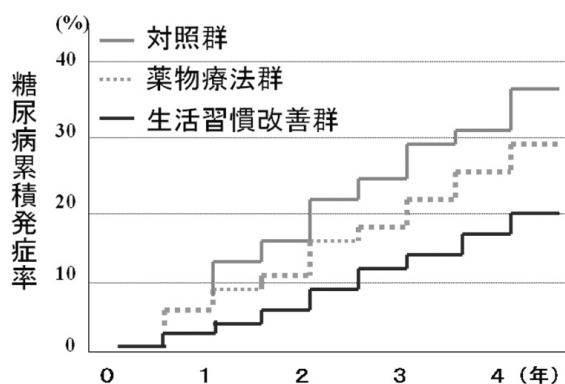


図10 糖尿病発症に及ぼす生活習慣，薬物療法の影響（DPP²⁸⁾より）

糖尿病など生活習慣病の予防についても住民や団体・グループを対象に検討した疫学調査が報告されている。Laaksonenら²⁷⁾は612名のフィンランド人の中年男性を対象に，体力や余暇の身体活動度と将来におけるMetS発症との関連を検討している。対象のうち4年間の経過観察中に107名がMetSを呈したが，全身持久力の高い群では低い群に比べその頻度は少なかった。そして，全身持久力が低い群，中でも余暇の身体活動が少ない例ではMetSへの進展が最も多かったと報告し，生活習慣病の予備軍であるMetSへの対策として日常における運動習慣の重要性を指摘している。

2) Diabetes Prevention Program

図10は全米の27か所の糖尿病センターが参加した大規模臨床試験（Diabetes Prevention Program: DPP²⁸⁾）であるが，MetSが多く含まれる糖尿病予備軍（耐糖能異常者）3234名を対象に，食事・運動などの生活習慣の改善や薬物療法が糖尿病の発症を防ぐかどうかを検討したものである。3年後の糖尿病発症率は食事や運動のアドバイスだけを行った対照群の28.9%，糖尿病治療薬であるメトフォルミンを投与した薬物療法群の21.7%に対して，生活習慣改善群では14.4%と最も低かった。生活習慣改善群では薬物療法群に比べて約2倍の糖尿病への進展抑制効果を認め，生活習慣病対策としての食事，運動などライフスタイル改善の重要性を示した注目すべき報告である。中国²⁹⁾やフィンランド³⁰⁾においても同様な疫学調査が実施されており，そこでも糖尿病への進展予防には運動などライフスタイルの改善が重要であると述べている。

DPPでは生活習慣改善群は7%減量を目標に食事の脂質を総エネルギー量の25%以下としたほか，運動については速歩を中心に週150分以上の運動を実施させている。これら疫学調査で実施された運動内容や運動量は，今後，生活習慣病予防に必要な運動の一つの目安になるものと思われる。

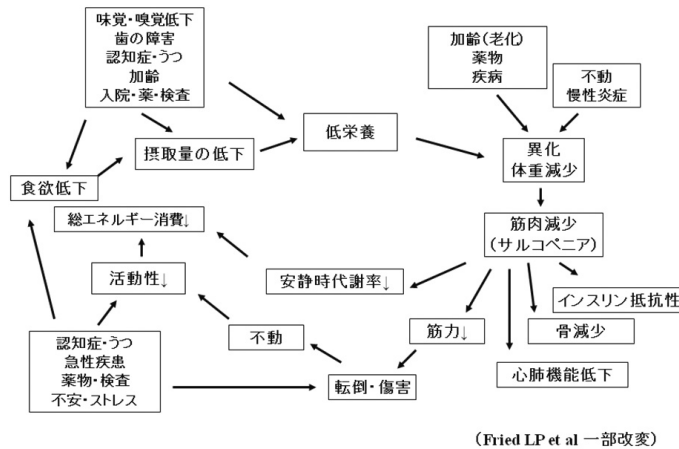


図11 虚弱老人の成り立ち

3 要介護対策としての運動の意義

一般に加齢と共に筋力が低下するが、特に上肢より下肢筋に顕著にみられる。久野らの報告によると、60歳代日本人男性では脚筋力の低下はピーク時（20歳代）の45～50%に達する。そして歩行に重要な大腰筋の断面積は30～40%減少するとしている³¹⁾。このように高齢者に見られる筋力低下は、筋肉量の減少（サルコペニア）と密接に関連しているが、加齢に伴う成長ホルモン（GH）や成長因子（IGF-1）の減少とともに非活動的な生活や低栄養などが影響する。すなわち加齢による味覚や嗅覚の低下、歯の障害さらにはうつ、認知症などは相互に影響し合って食欲の低下をもたらし、摂取量が減少する。摂取不足による低栄養状態は身体活動の低下と相俟って筋肉量の減少をもたらしことになる。

加齢に伴う下肢筋力の低下はバランス機能の低下を伴い、容易に歩行困難や転倒をきたす。また、身体活動の低下は前述したインスリン抵抗性を招き、生活習慣病などの新たな病気を引き起こすことにもなり兼ねず、このような悪循環が脆弱（虚弱）老人を形成する（図11）³²⁾。

虚弱老人の予防にはいろいろな角度からの対策が必要であるが、なかでも栄養摂取とともに運動の果たす役割は非常に大きい。Fonteraら³³⁾は60～72歳の健常男性を対象に12週間にわたり下肢のレジスタンス運動を実施させたところ、膝関節伸展力ならびに膝関節屈曲力はそれぞれ107%、226%上昇し、外側広筋の生検標本ではタイプ1型線維、2型線維の占める面積もそれぞれ33.5%、27.6%増加したとしている。高齢健常女性においても1年間にわたる80% 1-RMのレジスタンス運動により筋力は35～77%増加し³⁴⁾、また、高齢2型糖尿病を対象にレジスタンス運動の効果を6か月に亘り観察したDunstanら³⁵⁾は、糖

代謝の改善とともに筋力が3～4割改善したと報告している。

このように高齢者においても若年者同様、レジスタンス運動が、筋力や筋横断面積を増加させることが明らかにされており、定期的な運動が加齢に基づく虚弱老人への進行を防止する上で非常に大きな力になる。

おわりに

—高齢社会と運動の効果，今後の課題—

高齢化がさらに進行し近い将来，超高齢社会を達成するとされるわが国においては，生活習慣病や要介護者防止への対策が重要である。これまで述べてきたように運動は生活習慣病の予防，治療さらには高齢者の虚弱化への進展を防ぎ，自立維持に極めて有効に働く（図12）。また，体力不足や運動不足の人は体力の高い人，活動的な人に比べ，死亡率が1.7～2.1倍高い³⁶⁾。しかし，運動療法を含む運動の難しさはその継続とリスク管理を如何にするかという点にある。因みに国民健康・栄養調査において1回30分以上の運動を週2回以上実施し，1年以上継続している「運動習慣者」の比率は，40，50歳代では約20%と少なく，生活習慣病の予防に有効とされる1日1万歩以上歩く者の比率も30%前後に過ぎない。しかも，運動指導の対象者は年齢，性，運動習慣の有無，疾病の有無，重症度の違いなど様々である。メタボリックシンドロームをはじめとする膨大な数の生活習慣病予備群についても，その指導を何処で，誰が行うのか，現状では具体的な姿がみえて来ない。

今後，生活習慣病の予防や病態改善に繋がるインスリン感受性の亢進作用において薬剤以上の効果を発揮する運動を，そのメリットを享受できるすべての人々に広めなければならない。それには疾病治療の一環として実施する運動療法と疾病予防や健康増進を目的とする運動指導に対象者の層別化を図り，それぞれに適した指導システムを構築していくこ

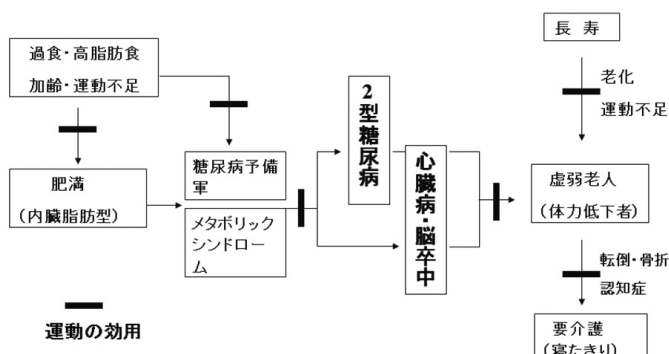


図12 高齢社会と運動の果たす効果

とが必要になる。同時により多くの人々が生涯に亘り運動やスポーツを楽しみ、継続するためにも運動・スポーツを文化として育てていく環境づくりと指導者の育成を図ることが重要である。

参考文献

- 1) 田中史朗, [2000], 「これからの糖尿病診療4: 糖尿病運動療法の実際」『日本医事新報』, 日本医事新報社, 第3952号, pp.21-27.
- 2) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 [2008]: 平成18年度国民健康・栄養調査結果の概要
- 3) Norhammar A, Tererz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K, [2002], "Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study." *Lancet*, vol. 359(9324), pp2140-4.
- 4) 太田祥子, 青木則明, 大石まり子, [2007], 「糖尿病の医療経済」, 門脇孝, 石橋俊, 佐倉宏, 戸辺一之, 野田光彦編集, 『糖尿病学—基礎と臨床—』, 西村書店, pp856-61.
- 5) Ritchie K, and Kidea D, [1995], "Is senile dementia age-related or ageing-related? – evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old." *Lancet*, vol 346, pp931-4.
- 6) Gregg EW, Ensrud KE, Mangione CM, Nevitt MC, Cauley JA, Thompson TJ, Schwartz AV, [2002] "Diabetes and incidence of functional disability in older women." *Diabetes Care*, vol.25, pp61-7.
- 7) Reaven G, [2002], "Clinical Update, Metabolic syndrome.", *Circulation*, vol. 106, pp286-98.
- 8) American Diabetes Association, [2008] "Diagnosis and classification of diabetes mellitus." *Diabetes care*, vol.31, ppS55-S60.
- 9) Kubota T, Kubota N, Moroi N, Terauchi Y, Kobayashi T, Kamata K, Suzuki R, Tobe K, Namiki A, Aizawa S, Nagai R, Kadowaki T, Yamaguchi T, [2003] "Lack of insulin receptor substrate-2 causes progressive neointima formation in response to vessel injury." *Circulation*, vol.107, pp3073-80.
- 10) Ogihara T, Asano T, Ando K, Chiba Y, Sakoda H, Anai M, Shojima N, Ono H, Onishi Y, Fujishiro M, Katagiri H, Fukushima Y, Kikuchi M, Noguchi N, Aburatani H, Komuro I, Fujita T, [2002] "Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling." *Hypertension*, vol. 40, pp872-79.
- 11) 細井雅之, 佐藤利彦, 田中史朗, [2007], 「スポーツ, 運動療法の役割と効果」, 『日本臨床スポーツ医学会雑誌』, 第15巻, 3号, pp316-21.

- 12) Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM [2003], "NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, vol.52, pp1210-14.
- 13) Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lubben G, Konrad T, Fullert SD, Sachara C, Pfoetzner A, [2005], "Pioglitazone decreases carotid Intima-Media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus." , *Circulation*, vol.111, pp2525-31
- 14) 藤井暁, 田中史朗, [1996], 『糖尿病の運動療法』, 金芳堂。
- 15) Tanaka S, Fujii S, Yamada J, Okada K, Morii H [1988], 「Effects of physical training on glucose tolerance and insulin sensitivity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus.」 『*Pathogenesis and treatment on type II diabetes mellitus*. 』 Medical journal sha, pp64-9.
- 16) Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE, [2003], "Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity." *Diabetes*, vol.52, pp2191-7.
- 17) Ishii T, Tanaka S, Yamakita T, Sato T, Fujii S, [1998] "Resistance training improves insulin sensitivity in NIDDM subjects without altering maximal oxygen uptake. *Diabetes Care*, vol.21, pp1353-55.
- 18) 小田原雅人 [2005], 「高血圧治療薬による糖尿病の発症予防」 『*Diabetes Journal*』, vol. 33, pp46-51.
- 19) Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA [1999], "Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss." , *Am J Physiol*. vol. 277, ppE1130-41.
- 20) 島袋充生, [2005], 「メタボリックシンドロームにおける脂肪毒性の関わり」 下村伊一郎, 松澤祐次編, 『基礎と臨床メタボリックシンドローム病態の分子生物学』, 南山堂, pp56-66.
- 21) Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Schulman GI, [2004] "Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with Type 2 diabetes. *N Engl J Med* , vol.350, pp664-71.
- 22) Houmard JA, Egan PC, Neufer PD, Friedman JE, Wheeler WS, Israel RG, Dohm GL, [1991], "Elevated skeletal muscle glucose transporter levels in exercise-trained middle-aged men." , *Am J Physiol*. vol.261, ppE437-43.
- 23) Cox JH, Cortright RN, Dohm LG, Houmard JA, [1999], "Effect of aging on response to

- exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity.” *J Appl Physiol*, vol.86, pp2019-25.
- 24) Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, Galbo H, [1994] “Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM.” *Diabetes*, vol.43, pp862-5.
- 25) Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Gastaldelli A, Horowitz JF, Edert E, Wolff RR, [1993], *Am J Physiol*, vol. 265, ppE380-91.
- 26) Toledo FGS, Watkins S, Kelley DE, [2006], “Changes induced by physical activity and weight loss in the morphology of intermyofibrillar mitochondria in obese men and women.” *J Clin Endocrinol Metabol*, vol.91, pp3224-27.
- 27) Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA, [2002]. “Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome.” *Diabetes Care*, vol.25, pp1612-8.
- 28) Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, [2002], “Reduction of the incidence of type2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, vol.346, pp393-403.
- 29) Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Lin PA, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV, [1997], “Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, vol.20, pp537-44.
- 30) Tuomilehto J, Lindstrom J, Erikson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, [2001], “Prevention of type2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance.”, *N Engl J Med*, vol.344, pp1343-50.
- 31) 久野晋也, [2002] 「散歩では高齢者の筋力低下は防げない—高齢者の筋力低下のメカニズム—」, 大内尉義編集, 『老人病のとりえかた—眼でみるベッドサイドの病態生理—』 文光堂, pp135-47.
- 32) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. [2001], “Frailty in older adults: evidence for a phenotype.” *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. vol.56, ppM146-56.
- 33) Fontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ, [1988], “Strength

conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function.” *J Appl Physiol*, vol.64, pp1038-44.

- 34) Morganti CM, Nelson ME, Fiatarone MA, Dallal GE, Economos CD, Crawford BM, Evans WJ, [1995], “Strength improvements with 1 yr of progressive resistance training in older women.”, *Med Sci Sports Exerc.*, vol.27, pp906-12.
- 35) Dunstan DW, Courten M, Daly RM, Shaw J, Owen N, Zimmet P, Jolley D, [2002], “High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type2 diabetes.”, *Diabetes Care*, vol.25, pp1729-36.
- 36) Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN, [2000], “Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with Type 2 diabetes.”, *Ann Intern Med*, vol.132, pp605-11