

(3) 週1回もしくはそれ以上実践している対象者

【継続期間】「健康のため」または「楽しむため」の運動を何年くらい続けていますか。

(A) 10年以上, (B) 5—9年, (C) 3—4年, (D) 1—2年, (E) 半年—1年未満, (F) 半年未満, (G) わからない。

【運動を始めたきっかけ】「健康のため」または「楽しむため」の運動を始めたきっかけはなんですか。あてはまるもの(番号)にいくつでも○をつけてください。また、もっとも当てはまるもの(番号)に◎をつけてください。

(A) 楽しみや気晴らしのため, (B) 体力を向上させるため, (C) 家族とふれあうため (D) 仲間を増やすため, (E) 肥満解消・美容のため, (F) 健康を保持・増進するため, (G) からだを動かすのが好きなため, (H) 時間があるため, (I) 運動する施設が近くにあるため, (J)

興味があるため, (K) 周りの人たちがしているため, (L) 運動教室や健康行事があったため, (M) 医師・保健師・家族などに勧められたため, (N) わからない, (O) その他(具体的に)。

【継続できた理由】「健康のため」または「楽しむため」の運動を続けることができた理由は何ですか。あてはまるものにいくつでも○をつけてください。また、もっとも当てはまるものに◎をつけてください。

(A) 楽しいから, (B) 体力が向上したから, (C) 健康になったから, (D) 仲間ができたから, (E) 時間があったから, (F) 運動する施設が近くにあるから, (G) やめると太るから, (H) 運動教室や健康行事があったから, (I) 医師, 保健師, 家族などに続けるように言われていたから, (J) 指導者が良かったから, (K) わからない, (L) その他(具体的に)。

中高齢者における高感度CRPと運動耐容能の関連 および運動トレーニング効果

鯉坂隆一¹⁾ 村上晴香¹⁾ 前田清司¹⁾ 久野譜也¹⁾ 田中喜代次¹⁾ 渡辺重行¹⁾
青沼和隆¹⁾ 山口 巖¹⁾ 大槻 毅²⁾ 家光素行²⁾ 曾根博仁³⁾

§ はじめに

血清高感度CRP濃度の上昇は従来の冠危険因子とは独立した冠危険因子であるとされている¹⁾。血清高感度CRP濃度は多くの因子と関連し、身体活動量とも有意の負の関連があることが報告されている²⁾が、血清高感度CRP濃度と運動耐容能とが関連を有するか、運動トレーニングが血清高感度CRP濃度を低下させ得るかについては必ずしも明らかではない^{3)~5)}。

本研究の目的は、定期的服薬をしていない中高齢者において、1) 運動耐容能が血清高感度CRP濃度と関連を有するか、2) 運動トレーニングが血清高感度CRP濃度を低下させ得るか、を明らかにすることである。

§ 方法

対象は以下の除外条件に該当しない中高齢者であり、運動耐容能の検討は270名(67.4±6.6歳, 48~86歳, 中年者182名, 高齢者88名, 男/女: 103/167), 運動トレーニング効果の検討は169名(65.9±6.4歳, 48~85歳, 中年者70名, 高齢者99名, 男/女: 59/110)に対して行った。

除外条件は定期的服薬, 定期的運動習慣, 測定時に急性炎症が疑われる, 心疾患・呼吸器疾患, 肝機能障害(血清ALT濃度 200 IU/L以上), 合併症を有する高血圧および糖尿病を有する, である。

測定項目は身体特性(身長, 体重, 体格指数(BMI)), 血清高感度CRP濃度であり, 運動耐容能は症候限界漸増自転車エルゴメータ運動負荷試験にて最高酸素摂取量(86名)またはdouble product breaking point

(DPBP)⁶⁾時仕事率(152名)を測定した。また, 多メモリー加速度センサー付歩数計(ライフコーダーEX, SUZUKEN社製)を用いて身体活動量を評価した。

運動トレーニングは自転車エルゴメータを用い, DPBPにおける仕事率の80%強度で30分の運動を週5回の頻度で実施するものとした。また, 週5回低強度の6種目(squat, trunk curl, back extension, leg extension, hip extension, leg curl)の筋力トレーニングを併用し, それぞれ自体重を用い, 1セット10回反復・3セット行った。トレーニング期間は6ヵ月間であり, トレーニング前後に上記測定を反復し, トレーニング効果を評価した。

§ 結果

トレーニング前の血清高感度CRP濃度は中年群 0.489±0.693mg/L, 高齢群 0.708±0.717mg/Lであり, 高齢群が有意に高値であった(p=0.0015)。

中年群においては, 血清高感度CRP濃度は身体活動量とは有意の関連を認めなかったが, 最高酸素摂取量(r=-0.541, p<0.01)およびDPBP時仕事率(r=-0.447, p<0.01)とは有意の負の相関を認めた。一方, 高齢群においては, 血清高感度CRP濃度は身体活動量(r=-0.174, p<0.05), 最高酸素摂取量(r=-0.285, p<0.05)およびDPBP時仕事率(r=-0.249, p<0.05)のいずれとも有意の負の相関を認めた。

中年群では, 運動トレーニングにより身体活動量および運動耐容能指標が有意に改善したが, 体格指数は低下せず血清高感度CRP濃度も低下しなかった(表)。一方, 高齢群では, 運動トレーニングにより運動耐容能指標は有意に改善しなかったが, 身体活動量が有意に増加し体格指数が有意に低下し, 血清高感度CRP濃度も有意に低下した(表)。

中年群, 高齢群いずれにおいても, 運動トレーニン

¹⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科

²⁾ 筑波大学先端学際領域研究センター

³⁾ お茶の水女子大学生生活科学部

表 血清高感度CRP濃度, 体格指数, 身体活動量, および運動耐容能に対する運動トレーニング効果

	被験者数	トレーニング前	トレーニング後	p値
中年群	70			
hs-CRP (mg/L)	70	0.443 ± 0.596	0.398 ± 0.316	p = 0.9999
BMI (kg/m ²)	70	23.2 ± 2.5	23.2 ± 2.3	p = 0.4660
DPA (kcal/日)	70	196.4 ± 97.8	249.4 ± 111.3	p < 0.0001
VO ₂ peak (mL/kg/分)	27	21.9 ± 3.1	23.6 ± 3.4	p = 0.0066
	30	53.4 ± 11.3	60.0 ± 14.3	p = 0.0157
高齢群	99			
hs-CRP (mg/L)	99	0.745 ± 0.721	0.604 ± 0.568	p = 0.0281
BMI (kg/m ²)	99	23.6 ± 2.6	23.4 ± 2.6	p = 0.0093
DPA (kcal/日)	99	166.4 ± 80.0	209.5 ± 162.4	p = 0.0228
VO ₂ peak (mL/kg/分)	26	19.7 ± 3.9	20.0 ± 4.4	p = 0.6203
	37	54.7 ± 16.9	56.2 ± 16.3	p = 0.5117

hs-CRP : 血清高感度C反応性蛋白濃度, BMI : body mass index ; 体格指数, DPA : 身体活動量, VO₂ peak : 最高酸素摂取量, WR at DPBP : DPBP (double-product break point)における仕事率.

グ前の血清高感度CRP濃度と運動トレーニングによるその変化量 (ΔCRP) との間には有意の負の相関を認めた(中年群 : r = -0.849, p < 0.01, 高齢群 : r = -0.694, p < 0.01).

§ 考察

Okitaら³⁾ は中年女性において血清CRP濃度と最高酸素摂取量に有意の負の関連があることを報告している。われわれの成績は同様の関連が男性を含む中高齢者においても認められることを示した。また, Abramsonらの研究²⁾ で認められた身体活動量との関連は高齢群においてのみ認められたが, これは中年群の被験者数が少なかったためかもしれない。

運動トレーニングにより, 血清高感度CRP濃度はBMIの低下した高齢群においてのみ低下し, BMIの低下しなかった中年群では低下しなかった。Duncanら⁴⁾ は健常中年成人において血清高感度CRP濃度が持久性トレーニングにより有意に変化せず, BMIが減少しなかったことがその理由ではないかと述べており, 本研究の結果と合致する。しかし, 高齢群におけるBMIの低下はごく軽度であり(表), 減量が血清高感度CRP濃度の低下をもたらしたとはいえない。Youらは閉経後の肥満女性においてカロリー制限のみとカロリー制限+持久性運動トレーニングを施行し血清高感度CRP濃度の低下効果を検討し, カロリー制限のみでは血清高感度CRP濃度の低下を認めず, 運動トレーニングを併用した場合のみ血清高感度CRP濃度の低下を認めたと報告している⁵⁾。Okitaらは健常中年女性に

おいて持久性運動トレーニングにより血清高感度CRP濃度が低下したが, 血清高感度CRP濃度のトレーニングによる変化率とBMIの変化率に関連が無いことを報告している³⁾。以上から, 運動トレーニングが血清高感度CRP濃度を低下させる効果において減量効果が必須かどうかは今後さらに検討が必要と考えられる。

運動トレーニングの血清高感度CRP濃度低下効果はトレーニング前値に影響を受けることが認められた。したがって, 高齢群が中年群より血清高感度CRP濃度のトレーニング前値が高値であったことから高齢群においてのみ運動トレーニングによる有意の低下効果を認めた可能性がある。

最近, 血清高感度CRP濃度が冠動脈プラークの不安定性と関連する可能性が報告されている⁷⁾。したがって, 運動療法による血清高感度CRP濃度の低下効果は冠危険因子の改善のみならず, 急性冠症候群の発症を抑制し, 冠動脈疾患の一次・二次予防に有益である可能性がある。

§ 文献

- 1) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH : Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 973-979
- 2) Abramson JL, Vaccarino V : Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 :

1286-1292

- 3) Okita K, Nishijima H, Murakami T, et al : Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels ? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; **24** : 1868-1873
- 4) Duncan GE, Perri MG, Anton SD, et al : Effects of exercise on emerging and traditional cardiovascular risk factors. *Preventive Medicine* 2004 ; **39** : 894-902
- 5) You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ : Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; **89** : 1739-1746
- 6) Tanaka H, Kiyonaga A, Terao Y, et al : Double product response is accelerated above the blood lactate threshold. *Med Sci Sports Exerc* 1997 ; **29** : 503-508
- 7) Takano M, Inami S, Ishibashi F, et al : Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; **45** : 652-658

健常中高齢者における運動トレーニングの血清高感度 CRP 濃度に対する効果

鯉坂隆一¹⁾ 田辺 匠¹⁾ 大槻 毅²⁾ 村上晴香¹⁾
前田清司¹⁾ 田中喜代次¹⁾ 曾根博仁¹⁾ 久野譜也¹⁾

EFFECT OF EXERCISE TRAINING ON SERUM HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN CONCENTRATION IN HEALTHY MIDDLE-AGED AND ELDERLY SUBJECTS

RYUICHI AJISAKA, TAKUMI TANABE, TAKESHI OTSUKI, HARUKA MURAKAMI,
SEIJI MAEDA, KIYOJI TANAKA, HIROHITO SONE and SHINYA KUNO

Abstract

High-sensitivity C-reactive protein (CRP) is a novel risk factor for coronary artery disease. It is well known that body weight loss is effective in reducing serum CRP concentration; however, the effect of exercise training on serum CRP concentration has not been fully elucidated. The purpose of this study was to examine the effect of a 24-week exercise training program on serum CRP concentration in 169 healthy middle-aged and elderly subjects (65.9 ± 6.4 years). Each subject underwent baseline testing (peak oxygen uptake, daily physical activity, body weight, and serum CRP levels), and repeated these tests on completion of the training program. The subjects were classified into 2 groups based on initial CRP levels: normal < 1.0 mg/L, n = 139, and high ≥ 1.0 mg/L, n = 30. On completion of the program, both daily physical activity and peak oxygen uptake increased significantly (+33.9 ± 72.4%, p < 0.0001, +5.4 ± 14.7%, p = 0.014, respectively). However, body weight did not change significantly. In addition, CRP levels of the entire group did not change significantly. However, CRP levels significantly decreased among the high baseline CRP group (from 1.82 ± 0.81 mg/L to 0.98 ± 0.59 mg/L, p < 0.0001). It was concluded that serum CRP levels are reduced without body weight loss in response to exercise training in healthy middle-aged and elderly subjects with high initial CRP levels.

(Jpn. J. Phys. Fitness Sports Med. 2007, 56 : 179-190)

key word : body weight loss, C-reactive protein, elderly, exercise training

I. 緒 言

動脈硬化の進展およびそれによる疾患の発症は高齢者の生命予後に大きく影響する。最近、動脈硬化の進展に当該血管における慢性炎症が重要な役割を果たすことが明らかになり、炎症のマーカーである血清高感度C反応性蛋白(CRP)濃度上昇が他の危険因子とは独立した冠動脈疾患の危険因子であることが多くの疫学的研究により証明されている^{1,2,3)}。CRPは炎症に呼応して pro-inflammatory cytokines とりわけインターロイキン6(IL6)を介して、その産生が促進されることが知られている⁴⁾。また、炎

症の部位に非特異的に産生される蛋白であり、従来は急性炎症の鋭敏な指標として臨床的に用いられてきた⁵⁾。CRPの主な産生部位は肝臓であるが⁶⁾、最近、動脈硬化血管においても産生される可能性のあることが報告されており⁷⁾、また、単に動脈硬化の指標であるだけでなく、動脈硬化進展に直接的に関与する可能性が示唆されている^{7,8)}。

運動療法が肥満、高血圧、糖尿病、高脂血症などの確立された動脈硬化危険因子に対して改善効果を有することはよく知られている。しかし、運動療法が血清高感度CRP濃度の低下に有効であるか否かについては一定の見解が得られていない⁹⁻¹⁷⁾。一

¹⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科
〒305-8577 茨城県つくば市天王台1-1-1

Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of
Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki305-8577, Japan

²⁾ 筑波大学先端学際領域研究センター
〒305-8577 茨城県つくば市天王台1-1-1

Center for Tsukuba Advanced Research Alliance, University of Tsukuba,
1-1-1 Tennodai, Tsukuba-shi, Ibaraki305-8577, Japan

方, 肥満に伴い脂肪組織における IL6 の産生が亢進することが知られており¹⁸⁾, それに伴い肝臓における CRP 産生が促進されることから血清高感度 CRP 濃度はメタボリックシンドロームと密接な関連を有し¹⁹⁾, 肥満の是正により脂肪組織における IL6 の産生が低下し血清高感度 CRP 濃度が低下することが報告されている²⁰⁻²¹⁾. 運動療法はしばしば体重減量効果を伴うが, 運動療法が減量効果と独立して血清高感度 CRP 濃度を低下できるか否かについては一定の見解が得られていない⁹⁻¹⁷⁾.

本研究の目的は, 1) 健常中高齢者において運動トレーニングが血清高感度 CRP 濃度を低下できるか, 2) それが減量効果と独立した効果として認められるかについて明らかにすることである.

II. 方 法

A. 対象者

対象は, 茨城県つくば市, 大洋村, 埼玉県小栗野町において, 地域広報誌などを用いて募集し, われわれが主宰する運動教室(SATプロジェクト)へ参加した中高齢者のうち, 定期的運動習慣を有さず, メディカルチェックにて運動教室参加に問題が無く, 運動教室開始6ヶ月前から運動教室終了までの

間に, 感冒薬などの短期間の服薬以外に定期的な服薬を全くしていない被験者である.

問診表および健康診断データなどをもとにメディカルチェックを行い, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙習慣などの血清 CRP 濃度に影響を及ぼす可能性のある項目の有無を調査した. これらの項目の有無の評価は循環器病の診断と治療のガイドライン合同研究班報告1999-2000年度版²²⁾に準拠した. 本研究では体格指数(BMI; body mass index)が25以上を肥満とし, 総コレステロール 220 mg/dl 以上, LDL コレステロール 140 mg/dl 以上, HDL コレステロール 40 mg/dl 未満, トリグリセリド 150 mg/dl 以上のいずれかを満たす場合, 高脂血症として一括して扱った. 運動教室から除外した基準は心疾患・呼吸器疾患, 合併症を有する高血圧および糖尿病を有する場合とし, CRP は肝臓で産生され, 肝機能障害により血中濃度に影響があることが報告されている²³⁾ので, 血清 ALT 濃度 200 IU/L 以上の者も対象から除外した. また, 運動トレーニング前後の測定時に発熱などの症候があり急性炎症の影響が否定できない被験者も検討から除外した. 以上の条件にすべて合致した169名を以下の検討の対象とした.

Table 1. Physical and clinical characteristics of the subjects.

	Men	Women	Total
Subject's number	59	110	169
Age (years)	69.1±5.2	64.2±6.3	65.9±6.4
Height (cm)	162.3±6.5	151.7±5.9	155.4±7.9
Body weight (kg)	62.4±7.1	53.4±6.4	56.6±7.9
BMI (kg/m ²)	23.7±2.2	23.3±2.7	23.4±2.5
Obesity	14 (21.9%)	22 (19.1%)	36 (20.1%)
Hypertension	3 (5.1%)	5 (4.3%)	8 (4.7%)
Hyperlipidemia	17 (26.6%)	51 (44.3%)	68 (38.0%)
Diabetes	3 (5.1%)	5 (4.3%)	8 (4.7%)
Smoking habit	12 (20.3%)	1 (0.9%)	13 (7.7%)

BMI : body mass index

Values are means±SD.

Obesity was defined as the BMI≥25. Hyperlipidemia consisted of increased serum triglyceride level or increased total- or low-density lipoprotein-cholesterol level or lowered high-density lipoprotein cholesterol level. Criteria of hypertension, hyperlipidemia, diabetes, and smoking habit were based on the guidelines for diagnosis and treatment of cardiovascular diseases of the Japanese Circulation Society²²⁾.

本研究は筑波大学体育科学系研究倫理委員会の承認のもとに行い、被験者全員に口頭および文書で研究の詳細を説明し承諾書による同意を得た上で行った。

被験者のプロフィールを表1に示す。年齢は65.9 ± 6.4(48~85)歳、性別は男性59名、女性110名であり、中年者(48~64歳)70名、高齢者(65~85歳)99名であった。被験者から医療機関で治療中の者を除外したので、この年代に多い高血圧および糖尿病罹患者は少数にとどまったが、表1に示したように肥満、高脂血症などの生活習慣病の保有者は多く含まれていた。

B. 身体特性および血液生化学検査

早朝空腹時に身長、体重を測定し、BMIを算出した。

早朝安静空腹時に採血し、血清CRP濃度および糖・脂質代謝関連項目を測定した。CRPは高感度法であるラテックスネフェロメトリー法にて測定した。

C. 身体活動量

身体活動量は、多メモリ加速度センサー付歩数計(ライフコーダーEX, SUZUKEN社製)を用いて評価した。ライフコーダーは連続した2週間において、睡眠中および入浴、水泳などのライフコーダーの測定が困難な活動以外のすべての時間帯に装着した。身体活動量は装着開始後4日間を装着に慣れる期間とし、それ以降の連続1週間分を用いて1日当たりの平均値をもって評価した。この方法の妥当性はFlex HR法を基準として検討され、総消費エネルギー量を過少評価する傾向があるものの良好な感度を有すると評価されている²⁴⁾。

D. 運動耐容能

運動耐容能は、座位自転車エルゴメータを用い、最高酸素摂取量またはDPBP(double-product break point)における仕事率を評価した。最高酸素摂取量は53名で評価した。被験者は座位にて15分以上の安静を保持した後に自転車エルゴメータ(エアロバイク800, コンビ社製)に座り、さらに2分間の安静をとり、ウォーミングアップ運動(10 W・2分間)に引き続き、ランプ負荷運動(10 W/分)を行った。運

動の中止基準は胸痛、呼吸困難感、心電図上の虚血性変化(J点より0.08秒の点での0.1 mV以上のST下降もしくはJ点より0.04秒の点での0.1 mV以上のST上昇)、危険な不整脈の出現、高度の血圧上昇(収縮期血圧>250 mmHg)、自転車のペダル回転数を40/分以上に維持できない強い下肢疲労の出現、年齢別予測最大心拍数(220-年齢)到達のいずれかとした。負荷試験中、呼気ガス分析装置(AE 300 S, ミナト医科学社製)を用いて酸素摂取量を1呼吸毎に測定し、運動終了前30秒間の平均値から最高酸素摂取量を求めた。運動トレーニング強度の決定のためV-slope法²⁵⁾による嫌気性代謝閾値の同定も行った。67名の被験者においてはDPBPにおける仕事率を評価した。DPBPはTanakaらの方法²⁶⁾に準じて決定し、DPBPを確実に超えたことを確認して自転車エルゴメータ運動を中止した。

49名は、嫌気性代謝閾値あるいはDPBPに達する前に運動の継続が困難あるいは危険と判断し中止した。中止理由は上記運動中止理由に示したとおりである。これら49名は運動耐容能評価不能とした。

すべての被験者において運動負荷試験で異常の認められた者については、医療機関にて精査を行ったが、以後の運動トレーニング参加には問題ないと判断されたため、運動トレーニングを実施した。

E. 運動トレーニング

運動トレーニングは自転車エルゴメータを用い、嫌気性代謝閾値またはDPBPにおける仕事率の80%強度で30分の運動を週5回の頻度で実施するものとした。また、週5回低強度の筋力トレーニングを併用し、トレーニング期間は6ヶ月間であった。筋力トレーニングの内容は6種目(スクワット、トランクカール、バックエクステンション、レッグエクステンション、ヒップエクステンション、レッグカール)であり、それぞれ自体重を用い、1セット10回反復・3セット行った。運動トレーニングは原則として、各地域の運動施設において、運動指導者の指導・監督のもとで行った。上記の主運動の前後には体操やストレッチングからなるウォーミングアップおよびクールダウンを10分間行った。運動耐容能の評価が不能であった被験者については、家庭でのウォーキング(週5回・30分以上、トレーニング期間開始前に測定した1日の平均歩数よりも2000歩増

やすことから始めて, 最終目標一日9000歩)を指示した. 筋力トレーニングは方法を指導した後, 自体重を用いて, レッグエクステンション, ヒップエクステンション, スクワット, トランクカール, 腕立て伏せを行うよう指示した.

運動トレーニングを実施すべき日数に対する実際の実施日数の比率を算出し, 運動トレーニング実施率とした.

運動トレーニング前後で各測定を行い, その効果を検討した.

減量を目的としなかったため, 食事指導・制限は全く行わなかった.

F. 統計処理

数値は平均±標準偏差で示した. 2変数間の関連の検討には線形回帰による単相関分析を行い Pearson の積率相関係数を求めた. 2群間の差の検定には, Wilcoxon の符号付順位検定, Mann-Whitney U検定または Fischer 直接確率法を用いた. $P < 0.05$ をもって, 有意とした. 統計処理には, Statview ソフトウェア(SAS, USA)を用いた.

Ⅲ. 結 果

A. 運動負荷試験成績, 身体活動量および運動トレーニング実施率

運動トレーニングの実施率は $69.9 \pm 41.0\%$ であった. 身体活動量は平均 33.9% の有意な増加を認めた(表2).

自覚的最大運動負荷試験を行った53名における運動トレーニング前後の運動中止理由は, それぞれ年齢別最大心拍数到達29名(54.7%)→27名(50.9%), 下肢疲労14名(26.4%)→16名(30.2%), 心室性期外収縮多発5名(9.4%)→3名(5.7%), 高度血圧上昇3名(5.7%)→5名(9.4%), 虚血性心電図変化1名(1.9%)→0名(0%), 呼吸困難感1名(1.9%)→1名(1.9%), 上室性期外収縮頻発0名(0%)→1名(1.9%)であった.

最高酸素摂取量および DPBP 時点における仕事率はそれぞれ平均 5.4% および 5.1% と軽度ではあるが有意の増加を認めた(表2).

B. 身体特性および血液生化学検査

運動トレーニング前後の諸測定成績を表2に示す. 体重および体格指数は有意の減少を認めなかった. また, 糖代謝関連指標においてはヘモグロビンA1cのみ有意な変化を認めたが, 脂質代謝関連指標においてはHDLおよびLDLコレステロールがわずかではあるが有意に上昇あるいは低下した.

図1に示すように, 血清CRP濃度は運動トレーニングにより統計学的に有意ではないが低下傾向を認めた(0.62 ± 0.69 mg/L → 0.52 ± 0.49 mg/L, $p = 0.0735$). また, 他の炎症指標である白血球数は有意に減少した($5110 \pm 1329/\mu\text{L}$ → $4781 \pm 1080/\mu\text{L}$, $p < 0.0001$).

血清CRP濃度の運動トレーニングによる変化量と前値の関係を検討した. その結果, 血清CRP濃

Table 2. Physical and metabolic parameters before and after 6-months of exercise training.

Variable	n	Baseline value	6-month value	Variable change (%)	p value
BMI(kg/m ²)	169	23.4±2.5	23.3±2.5	-0.31±3.3	p=0.1476
DPA(kcal/day)	169	182.1±90.6	230.4±138.9	+33.9±72.4	p<0.0001
$\dot{V}O_2$ peak(ml/kg/min)	53	20.8±3.7	21.8±4.3	+5.4±14.7	p=0.0140
WR at DPBP(Watt)	67	54.1±14.6	57.9±15.4	+5.1±17.3	p=0.0342
glucose(mg/dl)	169	102.4±20.7	101.3±13.1	-0.04±8.4	p=0.9993
insulin($\mu\text{U}/\text{ml}$)	169	6.4±4.2	6.4±5.3	-12.4±88.8	p=0.5026
HbA1c (%)	169	5.2±0.8	5.1±0.6	-0.97±4.2	p=0.0025
Tcho(mg/dl)	169	212.3±35.2	209.8±32.0	-0.58±93	p=0.1549
HDL-C(mg/dl)	169	59.0±13.7	61.0±14.1	+4.0±11.0	p<0.0001
LDL-C(mg/dl)	169	129.1±30.8	125.8±28.5	-1.4±13.0	p=0.0272
triglyceride(mg/dl)	169	105.2±58.4	105.1±72.4	-3.2±35.3	p=0.7659

BMI : body mass index, DPA : daily physical activity, $\dot{V}O_2$ peak : peak oxygen uptake, WR at DPBP : work rate at the DPBP, DPBP : double-product break point, Hb : hemoglobin, Tcho : total cholesterol, HDL-C : high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C : low-density lipoprotein cholesterol.

Variable changes = (6-month value - baseline value) * 100 / baseline value.

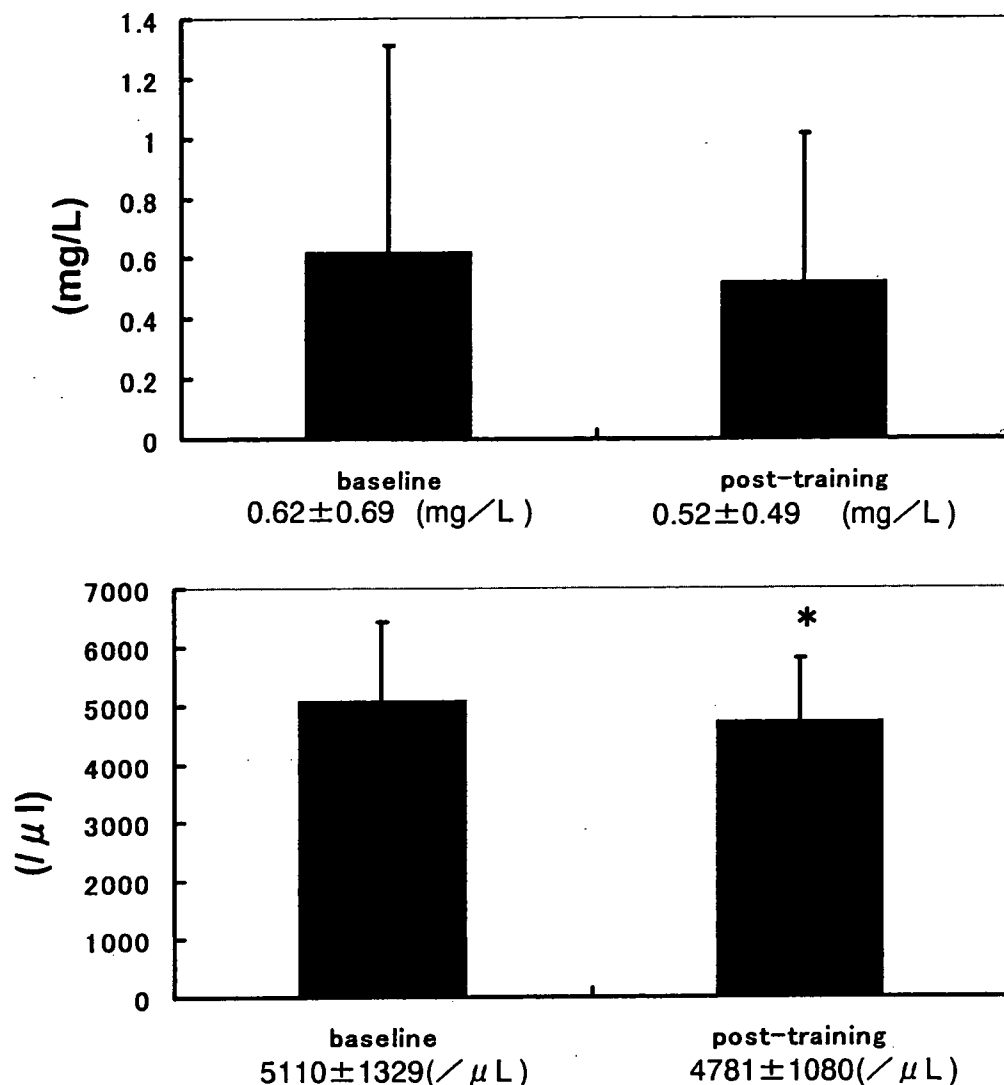


Fig. 1. Effects of exercise training on serum CRP concentration and white blood cell count. In the upper figure, the CRP concentration tended to decrease after exercise training ($p=0.0735$). In the lower figure, white blood cell count significantly decreased after exercise training ($p<0.0001$).
CRP : C-reactive protein. WBC : white blood cell, * : $p<0.0001$.

度の運動トレーニングによる変化量は、トレーニング前の測定値と有意の負の相関を認めた(図2)。すなわち、前値が高値であるほど、トレーニング効果が大きいことが示唆された。そこで、アメリカ心臓病協会の基準²⁷⁾にしたがい、血清CRP濃度1 mg/L以上を高CRP血症として、被験者を正常および高CRP血症の2群に分類して、運動トレーニング効果を検討した(図3)。なお、アメリカ心臓病協会の基準²⁷⁾では、血清高感度CRP濃度1~3 mg/Lをaverage、>3 mg/Lを高と分類しているが、本研究では1 mg/L以上の該当者が少数であったため、一括して高CRP血症群とした。その結

果、正常CRP血症群139名では血清CRP濃度に有意な変化を認めなかった(0.36 ± 0.24 mg/L \rightarrow 0.42 ± 0.40 mg/L, ns)のに対し、高CRP血症群30名では血清CRP濃度の有意な改善を認めた(1.82 ± 0.81 mg/L \rightarrow 0.98 ± 0.59 mg/L, $p<0.0001$, 図3)。正常CRP血症群と高CRP血症群のトレーニング前の被験者特性を比較すると、BMI(それぞれ 23.1 ± 2.3 kg/m², 25.0 ± 3.2 kg/m², $p=0.0029$)および最高酸素摂取量(それぞれ 21.3 ± 3.3 ml/kg/min, 18.3 ± 4.4 ml/kg/min, $p=0.0736$)において、有意の差異または傾向を認めた。しかし、血清CRP濃度のトレーニングによる変化率と体重および体格指

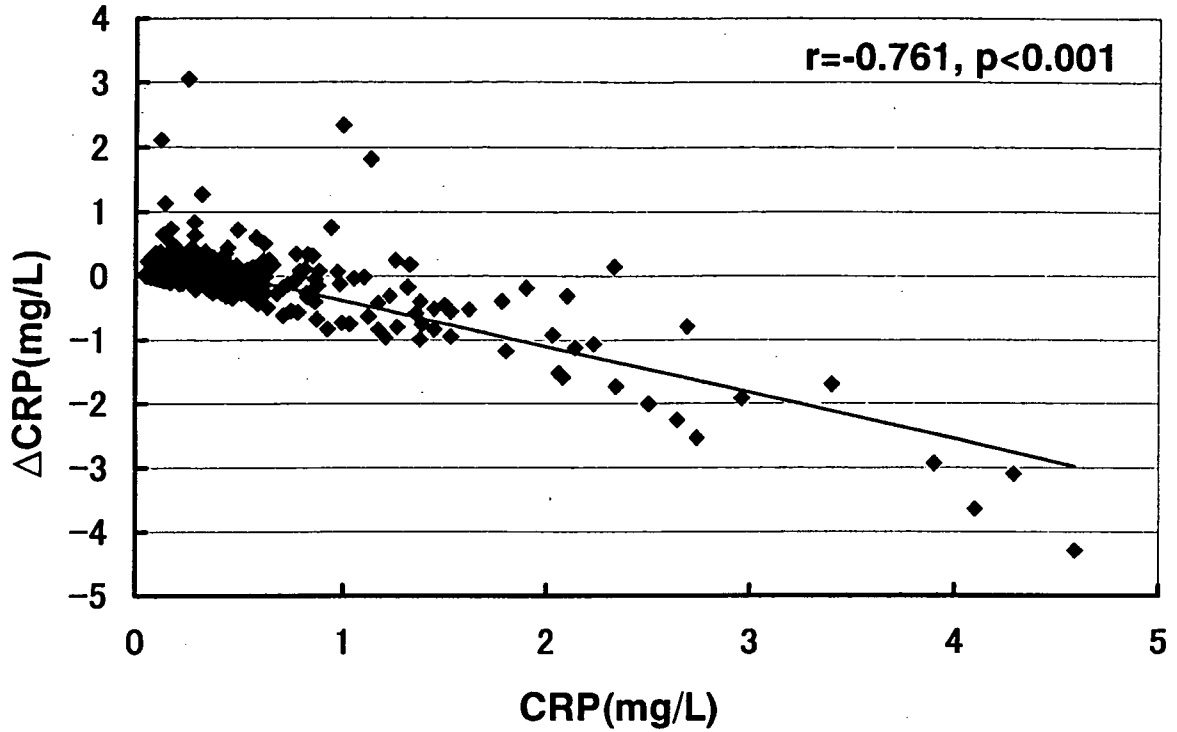


Fig. 2. Relationship between baseline serum CRP concentrations and the changes in serum CRP concentrations from baseline to after training (Δ CRP).

There was a significant negative correlation ($r = -0.761$, $p < 0.001$) between baseline serum CRP concentrations and the changes in serum CRP concentrations from baseline to after training (Δ CRP).

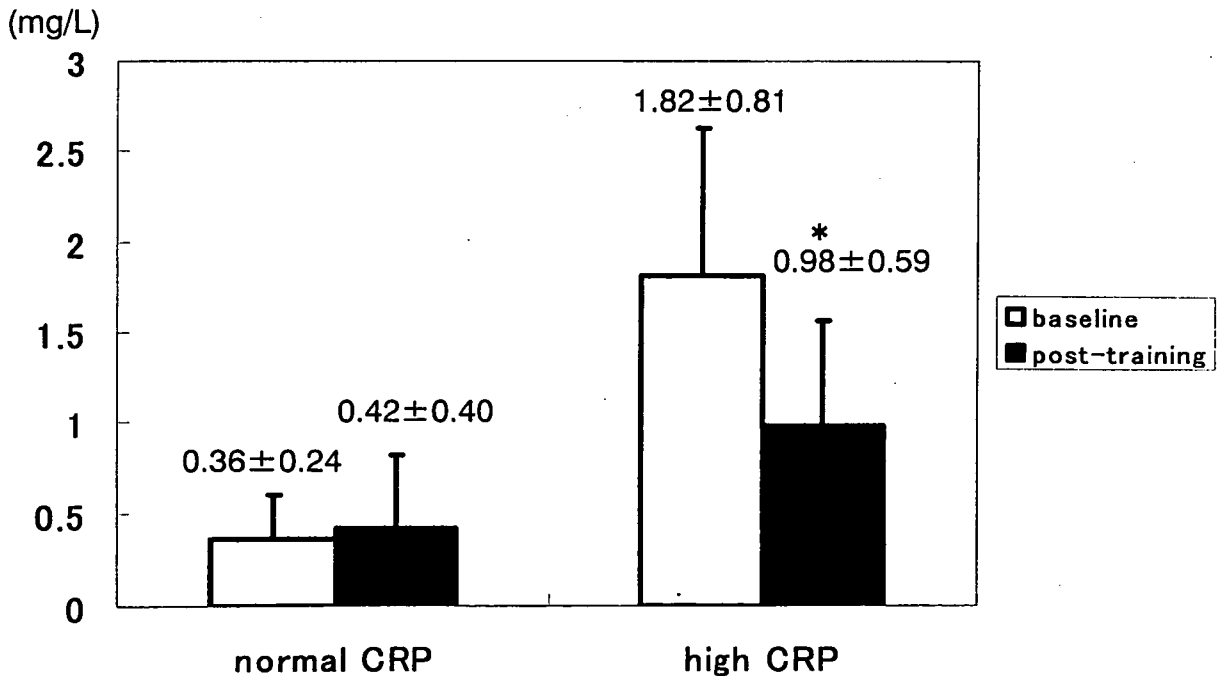


Fig. 3. Different effect of exercise training on serum CRP concentrations between subjects with normal and high serum CRP concentrations at baseline.

The CRP concentration did not change after exercise training in the subjects with normal serum CRP concentrations at baseline. However, the CRP concentration significantly decreased after exercise training ($p < 0.0001$) in the subjects with high serum CRP concentrations at baseline.

*: $p < 0.0001$ vs baseline.

数の変化率とは関連が無かった。体重が減少した91名についてみても、血清CRP濃度は有意の低下を認めなかった。血清CRP濃度が改善した高CRP血症群に限っても、体重および体格指数の有意な変化を認めなかった(体重: $59.4 \pm 7.0 \text{ kg} \rightarrow 58.9 \pm 7.0 \text{ kg}$, ns, BMI: $25.0 \pm 3.2 \text{ kg/m}^2 \rightarrow 24.7 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$, ns)。

IV. 考 察

A. CRPの病態生理的・臨床的意義

多くの疫学的研究により血清高感度CRP濃度上昇は冠動脈疾患の危険因子であるとされている¹⁻³⁾。また、最近、血清高感度CRP濃度と冠動脈疾患の発症・増悪に關与するとされる冠動脈プラークの不安定性との関連を示唆する報告もある^{8,28)}。

したがって、運動療法により血清高感度CRP濃度を低下させられれば冠動脈疾患の1次および2次予防に有益であると考えられる。一方、肥満に伴う脂肪組織におけるIL6の産生亢進によっても肝臓におけるCRP産生が促進されることから、肥満の是正が血清高感度CRP濃度の低下に有効であることが報告されている²⁰⁻²¹⁾。運動療法はしばしば減量効果を伴うが、運動療法が減量効果と独立して血清高感度CRP濃度の改善に有効であるか否かについては一定の見解が得られていない⁹⁻¹⁷⁾。

B. CRPと運動

身体活動量が少ない被験者においては血清高感度CRP濃度が高いことが数多くの研究で示されている²⁹⁻³¹⁾。それらの研究では、身体活動量あるいはフィットネスは血清高感度CRP濃度だけでなく、白血球数などの他の炎症マーカーとも有意の関連があることが示されており³¹⁾、身体活動が何らかの機序で体内の慢性的炎症を軽減させて血清高感度CRP濃度が低下することが示唆される。CRPの産生を促進するとされるIL6の血中濃度も身体活動レベルの高い人で低値を示すことが報告されている³²⁾。

血清高感度CRP濃度と運動耐容能との関連についても報告されている^{11,14,33)}。Lakkaら¹¹⁾、Okitaら¹⁴⁾、Kondoら³³⁾は中年成人において、血清高感度CRP濃度と最大酸素摂取量に有意の負の相関があることを示した。Rawsonら³⁴⁾は血清高感度

CRP濃度がBMIとは相関するが、身体活動量とは相関しないと報告している。逆に、Ford³⁵⁾、Abramsonら³⁶⁾、Churchら³⁷⁾は、血清高感度CRP濃度がBMIあるいはウエスト・ヒップ比とは独立して身体活動量あるいは心臓・呼吸器系のフィットネスと相関すると報告している。したがって、血清高感度CRP濃度と運動耐容能とが体重や体格指数と独立して関連するかどうかをさらに検討する必要があると考えられ、それは運動トレーニングが減量効果を伴わずに血清高感度CRP濃度の改善に有効かという問題にも示唆を与えると考えられる。

血清高感度CRP濃度に対する運動トレーニング効果に関する研究には不変、改善の異なった報告⁹⁻¹⁷⁾があり、一定していない。Duncanら⁹⁾、Hammettら¹⁰⁾は健常成人において6ヶ月間の持久性トレーニングが血清高感度CRP濃度を改善しなかったことを報告し、その理由としてBMIが減少しなかったことを挙げている。一方、Youら¹⁶⁾は閉経後の肥満女性においてカロリー制限のみとカロリー制限+全身持久性運動トレーニングを施行し血清高感度CRP濃度の改善効果を検討した。その結果、カロリー制限のみでは血清高感度CRP濃度の改善を認めず、運動トレーニングを併用した場合にのみ血清高感度CRP濃度の改善を認めたと報告している¹⁶⁾。一方、Okitaら¹⁴⁾は中年健常女性において全身持久性運動トレーニングにより血清高感度CRP濃度が改善したことを報告しているが、血清高感度CRP濃度のトレーニングによる変化率とBMIの変化率に關連が無いことを指摘している。その理由として、体重の減少が軽度ないし中等度の場合には血清高感度CRP濃度が低下したのに対し、体重の減少が高度になると血清高感度CRP濃度が有意に改善しないことを挙げている¹⁴⁾。そして、その理由として短期間に高度の体重減少を伴う運動トレーニングは運動トレーニングの強度が高すぎる可能性があり、炎症を逆に亢進させた可能性を推察している¹⁴⁾。実際、Fallonら³⁸⁾は高度のトレーニングによりアスリートの血清CRP濃度が有意に上昇することを報告している。一方、Tomaszewskiら³⁹⁾は、ウルトラマラソンランナーにおける血清高感度CRP濃度が非常に低値を呈し、それは体脂肪が少ないことでは説明できず他の因子が關与していると述べている。

脂肪組織における IL6 の産生亢進によって肝臓における CRP 産生が促進され, 肥満の是正がその改善に有効であることが報告されており¹⁸⁻²¹⁾, 運動トレーニングにより血中 IL6 濃度が低下することが報告されている³²⁾. しかし, You ら¹⁶⁾, Okita ら¹⁴⁾の報告は肥満の是正が必ずしも慢性炎症の改善をもたらさない可能性があること, 運動トレーニングには肥満の是正以外の機序による慢性炎症改善効果があることを示唆している.

本研究の特筆すべき成績は体重減少を伴わなくても血清高感度 CRP 濃度が改善しうることを示したことにある. 体重減少を伴わずに血清高感度 CRP 濃度が改善する機序については, 明らかではないが, 以下のように推論しうる. CRP 産生を促進する pro-inflammatory cytokines は, 主に脂肪組織で産生されるが, 筋肉⁴⁰⁾や血管内皮^{7,41)}から産生される可能性も報告されている. したがって, 運動トレーニングによってこれらの部位における pro-inflammatory cytokines 産生が低下する可能性がある. 実際, 慢性心不全患者において, 運動トレーニングが骨格筋における IL6 を含む pro-inflammatory cytokines の産生を低下させることが報告されている⁴⁰⁾. 健常人における検討はまだなされていないが, 本研究では筋力トレーニングも行っており, pro-inflammatory cytokines の産生の低下により CRP 産生が低下する可能性が推定される. また, 運動トレーニングが血管内皮機能を改善することは良く知られている. それに伴い, pro-inflammatory cytokines の産生が低下する可能性も考えられる.

本研究では, 健常中高齢者において, 運動トレーニングにより血清高感度 CRP 濃度は低下傾向にはあったがそれは有意な変化ではなかった. しかし, 運動トレーニング前の血清高感度 CRP 濃度により, 正常および高 CRP 血症群に分類して検討すると, 後者のみで血清高感度 CRP 濃度の有意の改善が認められた. この結果は被験者の年齢層や高 CRP 血症のレベルには差異があるが, Lakka らの報告¹¹⁾と合致している.

C. 研究の問題点

本研究では, 運動トレーニングにより体重の減少を認めなかった. しかし, 体重が変化しなくても, 体組成の変化(筋力トレーニングによる筋量の増加

と体脂肪量の減少)が生じた可能性は否定できない. このような体組成の変化が血清高感度 CRP の減少に関与する可能性は十分考えられる. 今後, 体組成変化からみた研究が必要である.

血清高感度 CRP 濃度は多くの因子に影響される. 薬剤とくに多くの抗高脂血症薬(スタチンなど), 降圧薬, 抗炎症薬(アスピリンなど)が血清高感度 CRP 濃度を低下させることは良く知られている^{42, 43)}. このことを考慮して本研究では種類の如何にかかわらず服薬者を対象から除外した. このため, 高齢者に多い高血圧および糖尿病罹患者の多くが除外された.

本研究では, 対照群を設定していない. 血清 CRP 濃度は自然変動することが日本人を対象とした研究で示されているが⁴⁴⁾, 自然変動で有意の増加あるいは減少を示すことは考えにくい.

本研究では, 運動トレーニングにより有意な体重減少を認めなかった. その理由はおそらく, 食事のコントロールをしなかったためであろう. すなわち, 運動トレーニングによりエネルギー消費量は増えたが, 食事からのエネルギー摂取量も同程度に増えて体重減少を生じなかったと考えられる. 運動トレーニングにより体重が減少することも多いので, 今後, 体重減少を伴うとともに血清高感度 CRP 濃度の改善が顕著になるか検討する必要がある.

本研究における全身持久性体力指標の改善は非常に軽度にとどまった. その理由としては, 高齢者の運動トレーニングによる全身持久性体力の改善度は同程度の強度・期間で行った場合, 若年者に比べ小さいとされていること⁴⁵⁾, 今回の運動トレーニングは安全性を考慮して低強度で行い, かつ実施率が平均約70%にとどまったこと, 運動負荷試験が年齢別最大心拍数到達以外の理由で中止された者がトレーニング前後でそれぞれ45.3%, 49.1%存在したため, 全身持久性体力の改善が過少評価された可能性があることなどが挙げられる. しかし, このような非常に低強度の運動トレーニングであっても血清 CRP 濃度が改善されたことは注目すべきことであるといえるであろう.

V. 結 論

健常中高齢者に対する運動トレーニングは体重の減少なしに血清高感度 CRP 濃度を低下させる傾向

にあり、トレーニング前に高値を呈する者では有意に低下させた。

謝 辞

本研究は科学技術振興調整費生活・社会基盤研究「高齢者の生活機能の維持・増進と社会参加を促進する地域システムに関する研究」のなかで行われた。本研究に参加した共同研究者および学生諸君に感謝の意を表す。

(受理日 平成18年11月13日)

参 考 文 献

- 1) Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J. Tracy, R. P., Hennekens, C. H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.*,(1997), **336**, 973-979
- 2) Danesh, J., Wheeler, J. D., Hirschfield, G. M. Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., Lowe, G. D. O., Pepys, M. B., Gudnason, V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*,(2004), **350**, 1387-1397
- 3) Cushman, M. C., Arnold, A. M., Psaty, B. M. Manolio, T. A., Kuller, L. H., Burke, G. L., Polak, J. F., Tracy, R. P. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women. *The Cardiovascular Health Study. Circulation*,(2005), **112**, 25-31
- 4) Armani, A., Becker, R. C. The biology, utilization, and attenuation of C-reactive protein in cardiovascular disease : Part I. *Am. Heart J.*,(2005), **149**, 977-983
- 5) Pepys, M. B., Baltz, M. L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv. Immunol.*,(1983), **34**, 141-212
- 6) Castell, J. V., Gomez-Lechon, M. J., David, M., Fabra, R., Trullenque, R., Heinrich, P. C. Acute phase response of human hepatocytes : regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*,(1990), **12**, 1179-1186
- 7) Calabro, P., Willerson, J. T., Yeh, E. T. H. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*,(2003), **108**, 1930-1932
- 8) Ishikawa, T., Hatakeyama, K., Imamura, T., Date, H., Shibata, Y., Hikichi, Y., Asada, Y., Eto, T. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *Am. J. Cardiol.*,(2003), **91**, 287-292
- 9) Duncan, G. E., Perri, M. G., Anton, S. D., Limacher, M. C., Martin, A. D., Lowenthal, D. T., Arning, E., Bottiglieri, T., Stacpoole, P. W. Effects of exercise on emerging and traditional cardiovascular risk factors. *Preventive Medicine*,(2004), **39**, 894-902
- 10) Hammett, C. J. K., Oxenham, H. C., Baldi, J. C., Dougherty, R. N., Ameratunga, R., French, J. K., White, H. D., Stewart, R. A. H. Effect of six month's exercise training on C-reactive protein levels in healthy elderly subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.*,(2004), **44**, 2411-2413
- 11) Lakka, T. A., Lakka, H. M., Rankinen, T., Leon, A. S., Rao, D. C., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Bouchard, C. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults : the HERITAGE Family Study. *Eur. Heart J.*,(2005), **26**, 2018-2025
- 12) Mattusch, F., Dufaux, B., Heine, O., Mertens, I., Rost, R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int. J. Sport Med.*,(2000), **21**, 21-24
- 13) Obisesan, T. O., Leeuwenburgh, C., Phillips, T., Ferrell, R. E., Phares, D. A., Prior, S. J., Hagberg, J. M. C-reactive protein genotypes affect baseline, but not exercise training-induced changes, in C-reactive protein levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*,(2004), **24**, 1874-1879
- 14) Okita, K., Nishijima, H., Murakami, T., Nagai, T., Morita, N., Yonezawa, K., Iizuka, K., Kawaguchi, H., Kitabatake, A. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*,(2004), **24**, 1868-1873
- 15) Wegge, J. K., Roberts, C. K., Ngo, T. H., Barnard, R. J. Effect of diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in postmenopausal women on hormone replacement therapy and at risk for coronary artery disease. *Metabolism*,(2004), **53**, 377-381
- 16) You, T., Berman, D. M., Ryan, A. S., Nicklas, B. J. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*,(2004), **89**, 1739-1746
- 17) Hammett, C. J. K., Prapavessis, H., Baldi, J. C., Varo, N., Schoenbeck, U., Ameratunga, R., French, J. K., White, H. D., Stewart, R. A. H. Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. *Am. Heart J.*,(2006), **151**, 376.e7-367.e16
- 18) Kern, P. A., Ranganathan, S., Li, C., Wood, L., Ranganathan, G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol.*,(2001), **280**, E745-E751
- 19) Ridker, P. M., Burning, J. E., Cook, N. R., Rifai, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*,(2003), **107**, 391-397
- 20) Greenfield, J. R., Samaras, K., Jenkins, A. B., Kelly, P. J. Spector, T. D., Gallimore, J. R., Pepys, M. B., Camp-

- bell, L. V. Obesity is an important determinant of baseline serum C-reactive protein concentration in monozygotic twins, independent of genetic influences. *Circulation*, (2004), **109**, 3022-3028
- 21) Esposito, K., Pontillo, A., Di Palo, C. Giugliano, G., Masella, M., Marfella, R., Giugliano, D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. A randomized trial. *J. A. M. A.*, (2003), **289**, 1799-1804
- 22) 北島 顕, 板倉弘重, 大内耐義, 小林 正, 近藤和雄, 斎藤宗靖, 斎藤 康, 島本和明, 土居義典, 友池仁暢, 原田研介, 藤島正敏, 堀 正二, 本庄英雄, 松崎益徳, 馬淵 宏, 横山光宏. 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. *Jap. Circ. J.*, (2001), **65**(Suppl. 5), 999-1076
- 23) Kerner, A. K., Avizohar, O., Sella, R., Bartha, P., Zinder, O., Markiewicz, W., Levy, Y., Brook, G. J., Aronson, D. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein. Possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, (2005), **25**, 193-197
- 24) 原田亜紀子, 川久保 清, 李 廷秀, 岩垂 信, 池田千恵子, 茂住和代, 南 伸子. 24時間活動記録, 加速度計による一日消費エネルギー量の妥当性—Flex HR 法を用いた検討—. *体力科学*, (2001), **50**, 229-236
- 25) Beaver, W. L., Wasserman, K., Whipp, B. J. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.*, (1986), **60**, 2020-2027
- 26) Tanaka, H., Kiyonaga, A., Terao, Y., Ide, K., Yamachi, M., Tanaka, M., Shindo, M. Double product response is accelerated above the blood lactate threshold. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (1997), **29**, 503-508
- 27) Pearson, T. A., Mensah, G. A., Alexander, R. W., Anderson, J. L., Cannon III, R. O., Criqui, M., Fadl, Y. Y., Fortmann, S. P., Hong, Y., Myers, G. L., Rifai, N., Smith Jr, S. C., Taubert, K., Tracy, R. P., Vinicor, F. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. *Circulation*, (2003), **107**, 499-511
- 28) Takano, M., Inami, S., Ishibashi, F., Okamatsu, K., Seimiya, K., Ohba, T., Sakai, S., Mizuno, K. Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J. Am. Coll. Cardiol.*, (2005), **45**, 652-658
- 29) LaMonte, M. J., Durstine, J. L., Yanowitz, F. G., Lim, T., DuBose, K. D., Davis, P., Ainsworth, B. E. Cardiovascular fitness and C-reactive protein among a tri-ethnic sample of women. *Circulation*, (2002), **106**, 403-406
- 30) Aronson, D., Sella, R., Sheikh-Ahmad, M., Kerner, A., Avizohar, O., Rispler, S., Bartha, P., Markiewicz, W., Levy, Y., Brook, G. J. The association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, (2004), **44**, 2003-2007
- 31) Ichihara, Y., Ohno, J., Suzuki, M., Anno, T., Sugino, M., Nagata, K. Higher C-reactive protein concentration and white blood cell count in subjects with more coronary risk factors and/or lower physical fitness among apparently healthy Japanese. *Circ. J.*, (2002), **66**, 677-684
- 32) Jankord, R., Jemiolo, B. Influence of physical activity on serum IL-6 and IL-10 levels in healthy older men. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (2004), **36**, 960-964
- 33) Kondo, N., Nomura, M., Nakaya, Y., Ito, S., Ohguro, T. Association of inflammatory marker and highly sensitive C-reactive protein with aerobic exercise capacity, maximum oxygen uptake and insulin resistance in healthy middle-aged volunteers. *Circ. J.*, (2005), **69**, 452-457
- 34) Rawson, E. S., Freedson, P. S., Osganian, S. K., Matthews, C. E., Reed, G., Ockene, I. S. Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. *Med. Sci. Sports Exerc.*, (2003), **35**, 1160-1166
- 35) Ford, E. S. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U. S. adults. *Epidemiology*, (2002), **13**, 561-568
- 36) Abramson, J. L., Vaccarino, V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch. Intern. Med.*, (2002), **162**, 1286-1292
- 37) Church, T. S., Barlow, C. E., Earnest, C. P., Kampert, J. B., Priest, E. L., Blair, S. N. Association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, (2002), **22**, 1869-1876
- 38) Fallon, K. E., Fallon, S. K., Boston, T. The acute phase response and exercise : court and field sports. *Br. J. Sports Med.*, (2001), **35**, 170-173
- 39) Tomaszewski, M., Malgorzata, F. J. C., Crawford, L., Wallace, A. M., Gosek, K., Lowe, G. D., Zukowska-Szczechowska, E., Grzeszczak, W., Sattar, N., Dominiczak, A. F. Strikingly low circulating CRP concentrations in ultra marathon runners independent of markers of adiposity. How low can you go? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, (2003), **23**, 1640-1644
- 40) Gielen, S., Adams, V., Mobius-Winkler, S., Linke, A., Erbs, S., Yu, J., Kempf, W., Schubert, A., Schuler, G., Hambrecht, R. Anti-inflammatory effects of exercise training in skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, (2003), **42**, 861-868
- 41) Devaraj, S., Xu, D. Y., Jialal, I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cell. Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*, (2003), **107**, 398-404
- 42) Plenge, J. K., Hernandez, T. L., Weil, K. M., Poirier, P., Grunwald, G. K., Marcovina, S. M., Eckel, R. H. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days. *An*

- effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation*, (2002), **106**, 1447-1452
- 43) Armani, A., Becker, R. C. The biology, utilization, and attenuation of C-reactive protein in cardiovascular disease: Part II. *Am. Heart J.*, (2005), **149**, 977-983
- 44) Naser-moadeli, A., Sekine, M., Kagamimori, S. Intra-individual variability of high-sensitivity C-reactive protein-Age-related variation over time in Japanese subjects-. *Circ. J.*, (2006), **70**, 559-563
- 45) Woo, J. S., Derleth, C., Stratton, J. R., Levy, W. C. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.*, (2006), **47**, 1049-1057

Even Low-Intensity and Low-Volume Exercise Training May Improve Insulin Resistance in the Elderly

Satoru Kodama^{1,2,3}, Miao Shu^{2,3}, Kazumi Saito^{1,2,3}, Haruka Murakami², Kiyoji Tanaka², Shinya Kuno², Ryuichi Ajisaka^{1,2}, Yasuko Sone³, Fumiko Onitake³, Akimitsu Takahashi¹, Hitoshi Shimano¹, Kazuo Kondo³, Nobuhiro Yamada and Hirohito Sone^{1,2,3}

Abstract

Objective Moderate to high intensity exercise training is known to ameliorate the coronary risk factors in relation to an improvement in body composition. However, the benefit of low-intensity and low-volume training for these risk factors remains unclear in elderly people. Therefore, we investigated the effects of low-intensity and low-volume exercise training on blood lipid values and insulin resistance in the elderly.

Methods A total of 56 healthy elderly individuals (42 females and 14 males) aged 64±6 years participated in a 12-week exercise program, comprising aerobic training and resistance training.

Results After the program, there were no significant changes in high-density lipoprotein cholesterol, triglyceride serum levels, or in peak oxygen uptake on average. However, the homeostasis of minimal assessment of insulin resistance (HOMA-IR) value was significantly reduced by 21%. The participants were categorized into tertiles based on initial Body Mass Index (BMI). The Middle-BMI group (non-obese subjects) showed reduced HOMA-IR (2.0→1.3, $P<0.01$), but this reduction was not associated with the reduction in BMI ($r=0.08$, $P=0.74$), whereas the two reductions were significantly associated in the High-BMI group ($r=0.61$, $P=0.01$).

Conclusion Even low-intensity and low-volume exercise training, which would ordinarily be insufficient for improving mean lipid values or aerobic fitness, was found to be effective in improving insulin resistance in the elderly. The improvement in insulin resistance was independent of the improvement in obesity.

Key words: elderly, exercise training, low-intensity, insulin resistance, aerobic fitness, obesity

(DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0096)

Introduction

Dyslipidaemia [i.e. high serum levels of triglycerides (TG) and/or low serum levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] and insulin resistance are major risk factors for coronary heart disease (CHD) in elderly people (1). It is well known that moderate to high intensity exercise training ameliorates these risk factors for CHD. Additionally, the improvements in blood lipids and insulin resistance are associated with loss of body weight and/or body fat (2-5). By contrast, the improvements in physical fitness achieved by exercise training are not necessarily associated

with a reduction in these risk factors (2-4).

Regular exercise training can also help to reduce CHD risk factors in the elderly (6). Because elderly people have more physical and/or medical limitations than middle-aged people, however, the intensity of the exercise program is usually lower and the amount of exercise undertaken tends to decline with aging (7-9). Although feasible for most elderly people, such low-intensity and low-volume exercise may be insufficient to improve lipid metabolism and/or insulin resistance. Indeed, few studies have investigated whether a low level of exercise training is also effective in improving insulin resistance and/or blood lipid levels (10). Moreover, the relationship between the improvement in metabolic pa-

¹ Department of Internal Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, ² Department of Sports Medicine and Health Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba and ³ Department of Lifestyle Medicine and Nutritional Sciences, Ochanomizu University, Tokyo

Received for publication February 12, 2007; Accepted for publication April 12, 2007

Correspondence to Dr. Hirohito Sone, Sone.hirohito@ocha.ac.jp

rameters and physical fitness remains unknown.

Thus, here we have investigated the effects of a low-intensity and low-volume exercise program suitable for the elderly on lipid and glucose metabolism in this population. Where exercise resulted in metabolic improvements, we also investigated the association between these metabolic improvements and the exercise-related physical improvements in body composition and aerobic fitness.

Methods

Subjects

A total of 75 older adults (26 males, aged 68±6 years; and 49 females, aged 65±6 years) volunteered to participate in the exercise program through public advertisement. Individuals were excluded if they had 1) cardiovascular disease, renal failure or other serious illnesses; 2) orthopedic problems likely to interfere with exercise participation; 3) resting blood pressure >159/99 mmHg; or 4) plasma total cholesterol >300 mg/dL, and triglyceride concentration >500 mg/dL. Individuals on medication, including antihyperlipidemic or antihypertensive drugs, were included if there was no change in the dose throughout the intervention period. Subjects gave their written consent to participate in the study, which had received the approval of the Ethics Committee of University of Tsukuba.

Measurement of body composition

Body composition was evaluated by BMI and abdominal fat area. BMI was calculated as the weight/(height)²(kg/m²). Abdominal fat area was determined by computed tomography (CT) scan (Aquilion16, Toshiba, Tokyo, Japan) according to the procedure of Tokunaga et al (16), in which the total fat area (TFA) and visceral fat area (VFA) were measured at the level of the umbilicus.

Measurement of aerobic capacity

Aerobic fitness was assessed as peak oxygen uptake (VO₂ peak). The subjects sat quietly on a cycle ergometer (75 XLII, Combi Co, Tokyo, Japan) for 3 min and then warmed up at a rate of 0.5 Kp over 4 min. They then pedaled at the higher rate of 0.5 Kp/min. The air expired was analyzed breath-by-breath by using an automatic expired gas analyzer (AE280, MINATO, Osaka, Japan). The VO₂ peak tests fulfilled at least one of the following three criteria: 1) systolic blood pressure >250 mmHg; 2) heart rate within 10 beats/min of the maximal heart rate predicted for age; 3) volitional fatigue. Ventilatory threshold (VT) was determined by the V-slope method (12), using computer regression analysis of the plot of carbon dioxide production versus oxygen consumption.

Blood sampling

Blood was drawn in the morning after an overnight fast. Total cholesterol (TC), HDL-C, TG, fasting immunoactive

insulin (IRI), fasting plasma glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) were determined. Plasma glucose was measured by the glucose oxidase method. HbA_{1c} was measured by Latex agglutination. Serum TC, TG and HDL-C were determined by enzymatic methods. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated by the Friedewald formula (13). However, LDL-C was not calculated if the TG level was >300 mg/dL. Serum insulin was determined by enzyme immunoassay (EIA). Insulin resistance was evaluated by HOMA-IR [FPG (mg/dL)×IRI (μLU/mL)/405], according to the method developed by Matthews et al (14).

Measurement of blood pressure (BP)

BP was not measured for practical reasons, namely, minimizing the variation across measurements calls for five or more BP measurements to be taken in at least two settings (15) and the reproducibility of within-day BP measurements is known to be poor (16).

Diet evaluation

Dietary intake was estimated on the basis of consecutive three-day (including one weekday) food diaries at the beginning and the end of the program. Each participant was instructed on how to record detailed descriptions of all foods consumed. Total dietary energy and lipid intake were calculated with the PC software 'Food Frequency Questionnaire Based on Food Groups' Ver. 2.3 (Kenpaku Co., Tokyo).

Exercise training program

A 12-week supervised training program was designed to improve the aerobic capacity and strength of large muscle groups (back, abdomen, lower and upper bodies). Two different training elements were employed in the program: low-intensity aerobic training three times a week, and resistance training with body weight alone (no external load) twice a week. Aerobic training was carried out for 30 min at 80% VT (corresponding to 50.2±8.6% of VO₂ peak) on the basis of an initial maximal graded exercise tolerance test. The resistance exercises selected were seated knee extension, hip extension in the standing position, knee flexion while holding onto a wall, calf raise, bent-knee sit up, back extension in the prone position, and bent knee push up (with knees on the floor). The subjects performed three sets of 10 repetitions.

Statistical analysis

The results are expressed as the mean ± standard deviation (SD). Analysis of variance (ANOVA) was used to compare variables between males and females or among stratified groups. Duncan's multiple range test was used to identify the difference across stratified groups if the ANOVA was significant. Pearson's correlation coefficient (r) was used to assess the relationship between changes in physical and metabolic parameters. A P value of less than or equal to 0.05 was considered to be statistically significant. SPSS 13.0

Table 1. Physical and Metabolic Profiles before and after Training

variable	before	after	Mean Relative Changes (%)	Confidence Interval (%)
age (yr)	64 ± 6			
Body mass index (kg/m ²)	23.4 ± 2.4	22.9 ± 2.3	-1.9 ± 2.9 ^b	[-2.7, -1.1]
Total fat area (cm ²)	202 ± 75	187 ± 72	-1.0 ± 3.3	[-10.0, 8.0]
Visceral fat area (cm ²)	72 ± 45	63 ± 40	-1.8 ± 4.9	[-15.2, 11.7]
VO ₂ peak (mL/kg/min)	22.5 ± 4.2	22.8 ± 3.6	2.7 ± 12.4	[-0.7, 6.1]
Triglycerides (mmol/L)	1.20 ± 0.66	1.12 ± 0.58	0.3 ± 33.1	[-8.7, 9.3]
HDL cholesterol (mmol/L)	1.55 ± 0.37	1.59 ± 0.37	3.2 ± 13.2	[-0.4, 6.8]
LDL cholesterol (mmol/L)	3.31 ± 0.70	3.12 ± 0.65	-4.1 ± 14.8 ^c	[8.2, -0.0]
Fasting plasma glucose (mmol/L)	5.81 ± 0.72	5.73 ± 0.78	-0.9 ± 7.2	[-2.9, 1.0]
Fasting plasma insulin (pmol/L)	58.0 ± 36.2	44.5 ± 36.3	-20.6 ± 31.5 ^b	[-29.2, -12.0]
HOMA-IR	2.2 ± 1.5	1.7 ± 1.4	-18.4 ± 34.7 ^b	[-27.7, -9.0]
HbA _{1c} (%)	5.2 ± 0.5	5.1 ± 0.5	-1.0 ± 4.0	[-2.1, 0.1]

Data were mean±SD. ^aRelative changes are post-training to pre-training values. ^b*P*< 0.01, ^c*P*< 0.05

J for Windows software (SPSS Institute, Chicago, IL) was used for the analysis.

Results

Effect of exercise on physical and metabolic profiles

Of the 75 participants enrolled in the trial, 56 (14 males and 42 females; mean age, 64±6 years) who attended more than 85% of the 12-week training program and provided all of the pre- and post-training data were included in the analysis. Dietary intake did not change significantly during the intervention (data not shown). The physical and metabolic characteristics of the subjects at the beginning and the end of the 12-week training program are shown in Table 1. There were no differences between the genders in the baseline values or in the responses to the 12-week exercise program, except that women had significantly higher LDL-C than men (3.46±0.60 mmol/L vs. 2.85±0.81 mmol/L; *P*=0.02). There were no significant changes in TFA, VFA, VO₂ peak, HDL-C, TG, FPG, or HbA_{1c}. The reduction in BMI was small but highly significant (*P*<0.001). A borderline-significant reduction was seen in LDL-C (-4%, *P*=0.05). By contrast, the relative changes in IRI and HOMA-IR were larger (-20% and -21%, respectively) than those in the other variables and were statistically significant (*P*<0.001 for both).

Relationship between physical and metabolic profiles

To investigate whether there was an association between the improvement in insulin resistance and physical changes, we tested for a correlation between the reduction in HOMA-IR and other physical changes. We found a borderline significant correlation between the reduction in HOMA-IR and the reduction in BMI (*r*=0.26, *P*=0.06). However, neither the improvement in VO₂ peak nor that in VFA was significantly related to the reduction in HOMA-IR (*r*= -0.19, *P*=0.17, and *r*=0.06, *P*=0.65, respectively).

To investigate in more detail the relationship between the

reduction in HOMA-IR and the physical changes, we divided the data into tertiles on the basis of the baseline BMI and VO₂ peak values. The data stratified into tertiles by baseline BMI are shown in Table 2. The reduction in BMI was small but statistically significant in all groups. A paired t-test confirmed that there was a significant reduction in HOMA-IR in the Middle- and High-BMI groups (*P*<0.01 and *P*=0.04, respectively). In the High-BMI group, there was a significant correlation between the reduction in HOMA-IR and the reduction in BMI (*r*= 0.61, *P*= 0.01) (Fig. 1), and the association between the reduction in HOMA-IR and the reduction in VFA was borderline significant (*r*= 0.47, *P*=0.06). In the Middle-BMI group, however, the reduction in HOMA-IR was independent of the reduction in BMI (*r*=0.08, *P*= 0.74) (Fig. 1) or VFA (*r*= 0.07, *P*= 0.79).

The data categorized into tertiles by baseline VO₂ peak are shown in Table 3. Exercise training led to a significant improvement in VO₂ peak in the Middle- and Low-VO₂ peak groups (*P*=0.02 and *P*=0.02, respectively), but there was no significant improvement across all three groups (see Table 1) or in the High-VO₂ peak group.

ANOVA did not reveal a difference in the reduction in HOMA-IR among the three groups (*P*=0.69). In the Middle-VO₂ peak group, we did not find a significant relationship between the reduction in HOMA-IR and the improvement in VO₂ peak, as in the overall analysis. In the Low-VO₂ peak group, however, the reduction in HOMA-IR was related to the improvement in VO₂ peak (Fig. 2).

Discussion

Previous reports have noted that exercise training may improve insulin resistance and lipid metabolism in elderly subjects (17-21). However, it is doubtful whether the exercise training programs studied are feasible for most elderly people. Thus, here we implemented a low-intensity (~50% VO₂ peak) and low-volume (90 min/wk in aerobic training) exercise training program that, to our knowledge, has not previously been studied.

Table 2. Mean Values of the Subjects Stratified into Tertiles of BMI

BMI tertile	Low		Middle		High		Significance (at baseline) ^c
	pre	post	pre	post	pre	post	
No. of participants (women)	19 (15)		19 (13)		18 (14)		
Age (yrs)	66±6		63±6		63±6		NS
BMI (kg/m ²)	20.9±1.1	20.7±1.2 ^a	23.4±0.7	22.7±0.9	26.0±1.3 ^a	25.5±1.6	L<M<H
TFA (cm ²)	146±42	134±50	193±51	181±53	268±75	246±65	L<M<H
VFA (cm ²)	37±21	34±19	70±32	63±34	106±47	88±44	L<M<H
VO ₂ peak	24.2±4.5	23.1±3.5	22.1±2.4	23.9±3.4	21.2±4.9	21.2±3.5	L>H
TG (mmol/L)	0.91±1.42	0.83±0.33	1.22±0.78	1.11±0.71	1.48±0.42	1.42±0.50	L<H
HDL-C (mmol/L)	1.75±0.34	1.81±0.28	1.52±0.42	1.58±0.43	1.36±0.22	1.37±0.24	L>M, H
LDL-C (mmol/L)	3.30±0.60	3.05±0.52 ^a	3.44±0.66	3.22±0.61	3.18±0.84 ^a	3.09±0.82	NS
FPG (mmol/L)	5.81±0.86	5.83±1.12	5.75±0.76	5.63±0.65	5.83±1.12	5.75±0.76	NS
IRI (pmol/L)	45.0±36.6	41.7±53.8	53.7±28.1	34.5±17.1	76.3±38.6	58.8±23.1	L<H
HOMA-IR	1.8±0.6	1.6±2.1	2.0±1.1	1.3±0.7	2.9±1.5	2.1±0.9	L<H
HbA _{1c} (%)	5.3±0.7	5.3±0.8	5.2±0.4	5.1±0.3	5.3±0.8	5.2±0.4	NS

Data were mean±SD^a Significant difference ($P<0.01$) between pre- and post-training value by the paired t test.

^b Significant difference ($P<0.05$) between pre- and post-training value by the paired t test.

^c Analysis of variance (ANOVA) and Duncan's multiple range test was performed to investigate the difference in initial values among tertiles. NS, not significant.

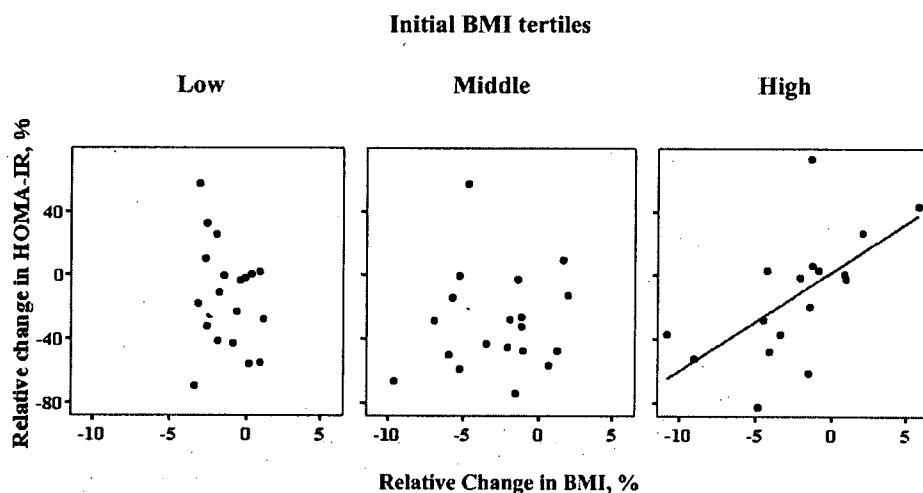


Figure 1. Relationships between relative change in HOMA-IR and relative change in BMI in three groups stratified on the basis of baseline BMI (Low, Middle, High). Low: $y=-18.84+ -5.12x$, $r=-0.24$ ($P=0.33$), Middle: $y=-27.31+0.81x$, $r=0.08$, ($P=0.74$), High: $y=2.25+6.16x$, $r=0.61$ ($P=0.01$).

This exercise training did not result in an improvement in serum HDL-C or TG levels in the elderly. Several studies suggest that there is a dose-response relationship between exercise training volume and blood lipid changes in the general population (22). Our result indicates, however, that low-volume exercise training is not sufficient to alter lipid values in the elderly.

The American College of Sports Medicine (ACSM) has stated that exercise training at an intensity of less than about 50% maximal oxygen uptake (VO₂ max) is generally not sufficient for developing fitness in healthy adults (23). In the present study, the VO₂ peak did not significantly increase after training on average (Table 1) or in those individuals with

an initially high VO₂ peak (Table 3), consistent with the statement by the ACSM. This finding suggests that low-intensity (i.e. 50% of maximal aerobic capacity or less) exercise training is also not necessarily effective in improving aerobic capacity in healthy elderly people. By contrast, a large reduction in mean IRI and HOMA-IR was seen after the exercise training program. This finding indicates that even a low level of exercise that fails to improve lipid values and/or aerobic fitness can improve insulin resistance in elderly subjects.

Several studies have indicated that an improvement in insulin resistance is associated with weight and/or fat loss but not with an exercise-induced improvement in aerobic capac-

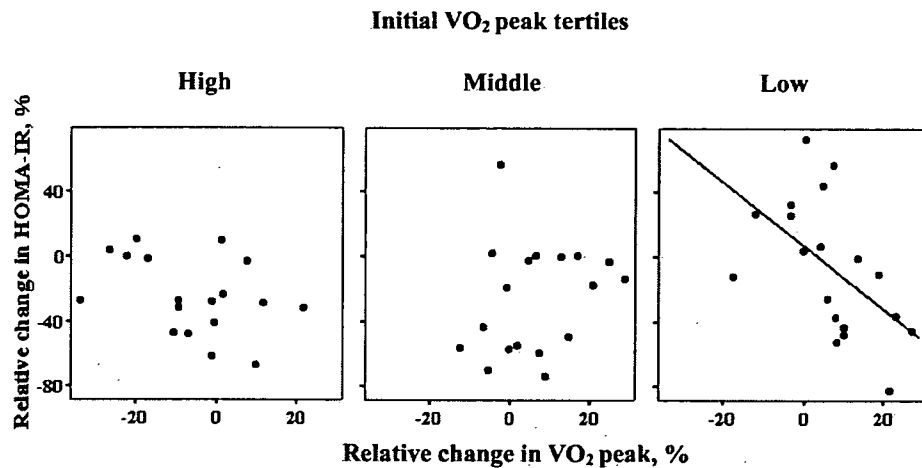


Figure 2. Relationships between relative change in HOMA-IR and relative change in VO₂ peak in three groups stratified on the basis of baseline aerobic fitness (Low, Middle, High-VO₂ peak). Low: $y=7.01+1.97x$, $r=-0.54$ ($P=0.02$), Middle: $y=-29.30+0.63x$, $r=0.21$ ($P=0.40$), High: $y=-27.75+0.61x$, $r=-0.37$ ($P=0.13$).

Table 3. Mean Values of the Subjects Stratified into Tertiles of VO₂ Peak

VO ₂ peak tertile	Low		Middle		High		Significance (at baseline) ^c
	pre	post	pre	post	pre	post	
No. of participants (female)	19 (13)		18 (14)		19 (15)		
age (yrs)	62±5		64±6		66±6		H < L
VO ₂ peak (mL/kg/min)	27.0±3.2	25.1±2.5	22.2±0.8	23.7±2.6 ^b	18.4±1.9	19.7±3.1 ^b	H > M > L
BMI (kg/m ²)	22.8±2.1	22.3±2.0 ^a	22.7±0.9	22.3±1.9 ^b	24.7±2.7	24.2±2.6 ^b	M, H < L
TFA (cm ²)	181±66	175±67	161±43	149±53	255±76	229±71	M < L
VFA (cm ²)	70±45	65±42	54±31	43±24	88±51	76±45	NS
TG (mmol/L)	1.18±0.82	1.06±0.69	1.06±0.58	0.91±0.41	1.36±0.54	1.36±0.54	NS
HDL-C (mmol/L)	1.58±0.41	1.63±0.43	1.60±0.39	1.68±0.36	1.48±0.32	1.47±0.29	NS
LDL-C (mmol/L)	3.26±0.71	3.09±0.65	3.26±0.83	2.97±0.68 ^a	3.41±0.58	3.29±0.61	NS
FPG (mmol/L)	5.98±0.90	5.88±1.12	5.57±0.48	5.50±0.53	5.87±0.69	5.81±0.52	NS
IRI (pmol/L)	55.2±30.6	40.6±24.4 ^a	53.3±33.8	42.7±54.6	65.1±43.4	49.9±23.4	NS
HOMA-IR	2.1±1.4	1.6±1.1 ^a	1.9±1.3	1.5±2.0	2.5±1.7	1.9±0.9	NS
HbA _{1c} (%)	5.2±0.7	5.2±0.8	5.1±0.3	5.1±0.4	5.2±0.4	5.1±0.3	NS

^a Significant difference ($P<0.01$) between pre- and post-training value by the paired t test.

^b Significant difference ($P<0.05$) between pre- and post-training value by the paired t test.

^c Analysis of variance (ANOVA) and Duncan's multiple range test was performed to investigate the difference in initial values among tertiles. NS, not significant.

ity (2, 3, 5). However, the subjects in those studies were obese or overweight (BMI>25). It is not known whether weight and/or fat loss is an important indicator of an improvement in insulin resistance during exercise training in non-obese participants. Therefore, we categorized the participants into three groups based on their obesity level (i.e. BMI). As shown in Fig. 1, for the High-BMI group, the reduction in BMI was significantly associated with the reduction in HOMA-IR, in agreement with the results of previous studies. However, there was no relationship between the reduction in BMI and that in HOMA-IR in the Middle-BMI (non-obese) group. These results suggest that the improve-

ment in insulin resistance after exercise training is independent of weight loss for non-obese elderly people. According to the results of the Japan Diabetes Complication Study Group, Japanese individuals with type 2 diabetes are less obese than their European counterparts (24). Therefore, it will be important to investigate whether exercise training can also improve insulin resistance independent of weight loss in individuals with type 2 diabetes.

By contrast, most studies (2, 5) have found no association between an improvement in insulin resistance and an improvement in aerobic capacity. However, those studies did not consider the effect of the initial fitness levels of the par-