

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01382

研究課題名(和文) 非侵襲的陽圧換気を使用した体力・健康増進に有効な運動方法の開発

研究課題名(英文) The development of beneficial exercise under noninvasive positive pressure ventilation for physical activity and health

研究代表者

中村 健 (NAKAMURA, Takeshi)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：80299635

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：若年健常男性に対し、自転車エルゴメーターにより60%最大酸素摂取量の運動負荷で1日30分間の有酸素運動を非侵襲的陽圧換気(NPPV, 12cmH<sub>2</sub>O)下および非NPPV下で連続5日間施行した。NPPV下と非NPPV下でのトレーニングは、3週間のウォッシュアウト期間を置いて実施した。それぞれ、5日間のトレーニングの前後で、最大酸素摂取量(体力)と脳由来神経栄養因子(BDNF)の測定を実施した。最大酸素摂取量は、NPPV下の方が優位に高く上昇し、BDNFはNPPV下でのみ上昇した。NPPV下の有酸素運動トレーニングは、最大酸素摂取量とBDNFの上昇を向上させ、健康に有益な作用がある事が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The subjects of healthy young men exercised on a cycle ergometer at 60% of pretraining maximal oxygen uptake for 30 minutes daily for 5 consecutive days with or without noninvasive positive pressure ventilation (NPPV, 12 cmH<sub>2</sub>O). The 5-day exercise protocol was repeated after a 3-week washout period with or without NPPV. Maximal oxygen uptake and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were measured before and after the 5-day training with or without NPPV. Maximal oxygen uptake significantly increased after the 5-day training with and without NPPV, but the magnitude of increase in maximal oxygen uptake after training under NPPV was significantly higher than after training without NPPV. Serum BDNF significantly increased after the 5-day training with NPPV, but not without NPPV. Aerobic training under NPPV has add-on effects on maximal oxygen uptake and serum BDNF, and exercise-related health benefits in healthy young men.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：非侵襲的陽圧換気 体力 BDNF

### 1. 研究開始当初の背景

厚生労働省の発表によると、2013 年における日本の平均寿命は、男性が 80.21 歳、女性が 86.61 歳であり、世界でも有数の長寿国である。しかし、糖尿病やメタボリック症候群などの生活習慣病も増加しており、平均寿命が延びても健康で生活できる期間が短くなっていると考えられる。つまり、高齢化が進む我が国にとって生活習慣病の予防と健康維持増進は、重要な課題である。

運動が健康増進や生活習慣病予防に有効であることは、一般的に知られている。近年、運動が健康増進や生活習慣病予防を起こす機序に、活動筋より分泌される interleukin-6 (IL-6) が脂質代謝や糖代謝等に作用し身体に有益な作用をしている事が示されている。更に、神経栄養因子の 1 つである Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) が、運動時に上昇し糖代謝やインスリン感受性の増進等に関与している事も報告されている。

非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure: NPPV) 法は、睡眠時無呼吸症候群や COPD (慢性閉塞性肺疾患) 患者に対する非侵襲の有効な治療法の 1 つである。NPPV は、静脈環流を抑制し心拍出量の低下を起こす。COPD 患者において非侵襲的陽圧換気下の運動により、心肺能力が改善するとの報告もある。我々は、NIPPV を利用し、静脈環流量を減少させ体循環に負荷をかけた状態で運動負荷をかける事により、心肺機能改善効果を向上させ、健康増進を促進する事ができると考えている。また、運動時における IL-6 や BDNF の上昇反応に何らかの影響を与える可能性もあると考えている。

### 2. 研究の目的

(1) NPPV 使用下で有酸素運動トレーニングを施行する事により、最大酸素摂取量 ( $V_{O2max}$ 、心肺能力) の増強効果を向上させるとの仮説をたて、この事を検証する目的で研究を実施した。

(2) NPPV 使用下で有酸素運動トレーニングを施行する事により、IL-6 や BDNF に与える影響の有無を検証する目的で研究を実施した。

### 3. 研究の方法

(1) 対象は、若年健常男性 10 名とした。まず、運動に使用する呼気終末陽圧 (PEEP) を決定するため、安静仰臥位で NPPV を使用し PEEP (0 cmH<sub>2</sub>O、4 cmH<sub>2</sub>O、8 cmH<sub>2</sub>O、12 cmH<sub>2</sub>O) をそれぞれ 5 日間行った。PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O (通常安静仰臥位) と比較し、PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O において SV と CO が有意に低値を示したため、負荷する PEEP 値は 12 cmH<sub>2</sub>O とした。つぎに、全ての被験者に対して、自転車エルゴメータを用い  $V_{O2max}$  測定と採血を行った。同時に最大心拍数 (maximal heart rate :

HRmax)、最大分時換気量 (maximal minute ventilator volume :  $V_{Emax}$ )、最大呼吸数 (maximal respiratory rate : RRmax) を記録した。その翌日から、それぞれの被験者に対して、それぞれの  $V_{O2max}$  の 60% の運動負荷で 1 日 30 分、連続 5 日間自転車エルゴメータ運動を施行した。また、有酸素トレーニングは、通常状態 (non-NPPV 群) と NPPV による PEEP (NPPV 群) いずれかの条件を初日にランダムに決定し、その条件を 5 日間付加した。有酸素トレーニング終了翌日に再び  $V_{O2max}$  を測定した。その後、3 週間の wash out 期間を空け、それぞれの被験者は再び  $V_{O2max}$  測定を行い、その翌日から先に付加した条件と別の有酸素トレーニングを 5 日間行った。有酸素トレーニング終了翌日に再び  $V_{O2max}$  を測定した。有酸素トレーニング前後での採血データから循環血漿量の変化割合 (percent change of plasma volume : PV) を算出した。それぞれの有酸素トレーニング前後と群間のデータ比較は paired t-test を行った。なお、統計学的有意水準は 5% 未満とした。

(2) 対象は、基礎疾患はなく専門的なスポーツ習慣のない健常男性 10 名とした。全ての被験者に対して、それぞれの  $V_{O2max}$  の 60% の運動負荷で 1 日 30 分、連続 5 日間自転車エルゴメータ運動を施行した。また、有酸素トレーニングは、通常状態 (non-NPPV 群) と NPPV による PEEP (NPPV 群) いずれかの条件を初日にランダムに決定し、その条件を 5 日間付加した。その後、3 週間の wash out 期間を空け、先に付加した条件と別の有酸素トレーニングを 5 日間行った。それぞれの有酸素トレーニング前後で採血を行い、IL-6、BDNF、血漿コルチゾール値、血小板数、リンパ球数、単球数の測定を行った。それぞれの有酸素トレーニング前後と群間のデータ比較は paired t-test を行った。なお、統計学的有意水準は 5% 未満とした。

### 4. 研究成果

(1) 有酸素トレーニング前後での  $V_{O2max}$  は、non-NPPV 群と NPPV 群の両群で有意に上昇した。有酸素トレーニング後の  $V_{O2max}$  は、NPPV 群において non-NPPV 群より有意に高かった。有酸素トレーニング前後において  $V_{Emax}$  は NPPV 群で有意な上昇を認めしたが、non-NPPV 群では上昇しなかった。一方、HRmax と RRmax は有酸素トレーニング前後で両群ともに有意な上昇は示さなかった。(グラフ) また、有酸素トレーニング前後の PV は両群間において有意な変化を認めなかった。

今回の研究により、PEEP 12 cmH<sub>2</sub>O 下の有酸素トレーニングは、運動単独よりも  $V_{O2max}$  を有意に上昇させることが判明した。これは、PEEP により静脈還流量が低下した状態での有酸素トレーニングにより、NPPV 群においては心臓への負荷量が増大し、最大 CO の向上

に寄与したことが考えられる。その理由として、相対的な拡張期左室内圧が NPPV 群では低下し、心筋仕事量が増している可能性、

左心房への静脈還流量低下が左心房の容量受容器を刺激し、交感神経活動を上昇させ、相対的に後負荷を上昇させた可能性、などが考えられる。さらに、呼吸器系で考えると PEEP は吸気筋に対しては補助的に働き、呼気筋に対しては抵抗となる。NPPV 下有酸素トレーニングでは、主に呼気筋の強化に働き短期的な効果として、肺泡換気量を増加させ換気効率を上昇させるといわれている。そのため、NPPV 群における有酸素トレーニング後の VEmax が上昇したと考えられる。さらに、動静脈酸素較差を向上させ、VO2max を上昇させた可能性がある。また、PV には有意差がなかったため、両群間の VO2max 上昇差に血漿量は関係しなかったと考えられる。しかし、循環血液量が NPPV 群で有意に上昇した可能性は否定できない。

NPPV を使用した PEEP 12 cmH2O 下 60%VO2max での 30 分間、連続 5 日間の自転車エルゴメータ運動は、運動単独よりも心肺機能向上効果を増大させ、健康増進に有効なトレーニング方法となる可能性がある。

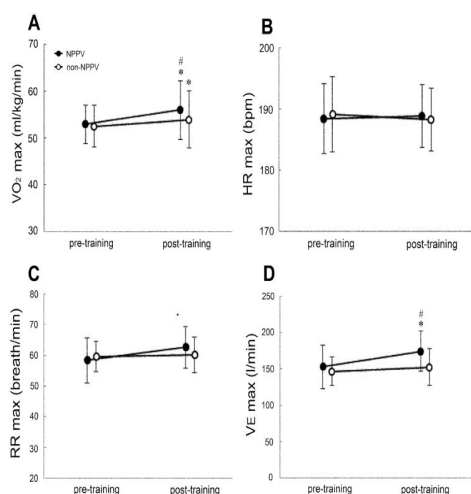


Fig 3. (A) Maximal oxygen uptake ( $\dot{V}O_{2max}$ ), (B) maximum heart rate ( $HR_{max}$ ), (C) maximum respiratory rate ( $RR_{max}$ ), and (D) maximum expiratory minute volume ( $VE_{max}$ ) at 24 hour before the first training (pre-training) and 24 hour after last training (post-training). Data are means $\pm$ SD. \* $P < 0.05$  (compared with pre-training); # $P < 0.05$  (NPPV vs non-NPPV).

(2) NPPV 群では、5 日間の有酸素運動トレーニングにより血清 BDNF 値は、有意な上昇を認めた。しかし、non-NPPV 群における有酸素トレーニングでは、BDNF 値の有意な上昇は認めなかった。一方、IL-6 については、BPPV 群、non-NPPV 群ともに有酸素運動トレーニングにより有意な変化を認めなかった。血漿コルチゾール、血小板数、リンパ球数は NPPV の有無にかかわらず変化は認めなかった。単球は non-NPPV 群でトレーニング後に有意な低下を認めたが、NPPV 群では変化を認めなかった。(表)

今回の結果より、NPPV 下における 5 日間の有酸素トレーニングにより血清 BDNF 値の上昇を認め、運動単独では認めなかったことが

ら、有酸素運動トレーニングを NPPV 下で行うことは血清 BDNF 値の上昇効果を高めることが示唆された。つまり、NPPV を使用した 60%VO2max での 30 分間、連続 5 日間の自転車エルゴメータ運動は、運動単独よりも血清 BDNF を上昇させる事により、健康増進に有効なトレーニング方法となる可能性がある。

Table 1  
Effects of aerobic training on BDNF and cortisol levels, and platelet, lymphocyte and monocyte counts

|                                    | No NPPV        |                | NPPV           |                 |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                                    | Pretraining    | Posttraining   | Pretraining    | Posttraining    |
| BDNF (ng/mL)                       | 21.2 $\pm$ 1.1 | 22.7 $\pm$ 1.4 | 20.9 $\pm$ 2.0 | 24.2 $\pm$ 2.1* |
| Cortisol ( $\mu$ g/mL)             | 18.4 $\pm$ 1.2 | 17.2 $\pm$ 1.3 | 18.8 $\pm$ 1.6 | 18.7 $\pm$ 1.0  |
| Platelets ( $\times 10^3/\mu$ L)   | 22.3 $\pm$ 0.8 | 21.8 $\pm$ 1.3 | 21.8 $\pm$ 1.0 | 22.2 $\pm$ 1.0  |
| Lymphocytes ( $\times 10^3/\mu$ L) | 23.4 $\pm$ 1.4 | 22.0 $\pm$ 1.5 | 22.5 $\pm$ 1.8 | 24.1 $\pm$ 2.4  |
| Monocytes ( $\times 10^2/\mu$ L)   | 2.6 $\pm$ 0.2  | 2.2 $\pm$ 0.1* | 2.5 $\pm$ 0.2  | 2.6 $\pm$ 0.2   |

Data are mean  $\pm$  standard error of the mean.

NPPV = noninvasive positive-pressure ventilation; Pretraining = 24 hours before first day of exercise; Posttraining = 24 hours after last day of exercise; BDNF = brain-derived neurotrophic factor.

\*  $P < .05$ , compared with pretraining.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Kawazu T, Nakamura T, Moriki T, Kamijo YI, Nishimura Y, Kinoshita T, Tajima F. Aerobic Exercise Combined with Noninvasive Positive Pressure Ventilation Increases Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Healthy Males. *PM R*. 査読有. 2016 8(12):1136-1141.

DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.05.004

Moriki T, Nakamura T, Kamijo YI, Nishimura Y, Banno M, Kinoshita T, Uenishi H, Tajima F. Noninvasive positive pressure ventilation enhances the effects of aerobic training on cardiopulmonary function. *PLoS One*. 査読有. 2017 12(5): e0178003.

DOI: 10.1371/journal.pone.0178003

〔学会発表〕(計 2 件)

中村 健、非侵襲的陽圧換気下の有酸素トレーニングは体力増強効果を向上させる、第 65 回日本体質医学会総会、2015

Takeshi Nakamura, Noninvasive positive pressure ventilation improves the effects of aerobic training on cardiopulmonary function, ISPRM2016, 2016

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

中村 健 (NAKAMURA, Takeshi)  
横浜市立大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 8029935

(2) 研究分担者

西村 行秀 (NISHIMURA, Yukihide)

和歌山県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：20464117

坂野 元彦 (BANNO, Motohiko)  
和歌山県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号：70512127

(4)研究協力者

森木 貴司 (MORIKI, Takashi)

河津 隆三 (KAWAZU, Takamitsu)

木下 利喜夫 (KINOSHITA Tokio)