

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

肝疾患患者に対する運動プログラム有用性の検討

研究分担者 川口 巧 久留米大学医学部 内科学講座消化器内科部門 教授

研究要旨

【背景】運動療法は非アルコール性脂肪性肝障害を含む様々な肝疾患に対する基本的な治療である。本研究の目的は、肝疾患患者に対する運動療法の普及を目指して、肝炎 Co の養成および患者指導に有用な運動のプログラムを作成することである。また、本運動プログラムを用いて肝炎 Co が非アルコール性脂肪性肝障害患者を指導し、我々が考案した運動プログラムが予後因子である肝線維化におよぼす影響を検討することである。

【方法】佐賀大学ならびに久留米大学の肝臓専門医・リハビリテーション医/整形外科医・理学療法士・看護師が、臥位・立位・座位で可能な様々な強度の運動プログラムを検討した。また、我々が考案した運動プログラムを用いて肝炎 Co が非アルコール性脂肪性肝疾患患者に対して運動指導を行い、運動療法施行 60 週後までの糖・脂質代謝異常および肝線維化指数の変化を検討した。また、肝線維化に関わる血小板由来成長因子（platelet-derived growth factor-BB; PDGF-BB）の変化を検討した。

【結果】多職種検討会を開催し、37 種類の運動を選定した。37 種類の運動を体位別および運動強度に分類した（臥位 [8 種類]、座位 [16 種類]、立位 [13 種類]/ウォーミングアップ [4 種類]、初級 [20 種類]、上級 [13 種類]）。非アルコール性脂肪性肝疾患患者（70 歳代・女性）に対して、考案した運動プログラムを用いて肝炎 Co が運動指導を行った。血清中性脂肪値およびインスリン値が低下した後に ALT 値および GGT 値は低下した。また、FIB-4 index や血清 Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) は 60 週後に改善を認めた。さらに、これら肝線維化 index が改善する前の 33 週後には血清 PDGF-BB 値が低下していた。

【結語】肝疾患患者に対する運動療法の普及を目的に、肝炎 Co の養成および患者指導に有用な運動のプログラムを作成した。また、本運動プログラムは、肝線維化の改善が期待できるプログラムであることも明らかとなった。肝炎 Co が本研究で作成した運動プログラムを用いて指導を行うことで、肝疾患患者の病状が改善しうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

運動療法は非アルコール性脂肪性肝障害を含む様々な肝疾患に対する基本的な治療である。運動療法が非アルコール性脂肪性肝障害の予防や改善に有用であることは広く認知されているが、運動療法は未だ十分

には普及していない。その一因として、非アルコール性脂肪性肝障害に対する具体的な運動プログラムが存在しないことが挙げられる。

肝線維化は非アルコール性脂肪性肝障害を含む様々な肝疾患の独立予後因子である。

これまでに、運動療法により体重減少は脂肪肝が改善しうるとは報告されているが、運動療法が肝線維化やその病態におよぼす影響は未だ明らかでない。

本研究の目的は、肝疾患患者に対する運動療法の普及を目指して、肝炎 Co の養成および患者指導に有用な運動のプログラムを作成することである。また、本運動プログラムを用いて肝炎 Co が非アルコール性脂肪性肝障害患者を指導し、運動療法が糖・脂質代謝異常および予後因子である肝線維化と肝線維化の進展に関わる血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor-BB; PDGF-BB) におよぼす影響を検討することである。

B. 研究方法と結果

1) 運動プログラムの作成

佐賀大学と久留米大学の肝臓専門医 (7 名)・リハビリテーション医/整形外科医 (2 名)・理学療法士 (2 名)・看護師 (1 名) からなる多職種チームにて、様々な患者の状況に対応可能な運動プログラムを検討した。

非アルコール性脂肪性肝障害に対する運動療法のシステマティックレビュー (Hashida R, Kawaguchi T et al. J Hepatol. 2017;66:142-152.) を元に、広い場所を必要とせず、臥位・立位・座位で可能な様々な強度の運動プログラムを検討した。

2) 運動プログラムの安全性と有効性の評価

非アルコール性脂肪性肝疾患患者に対し、我々が作成した運動プログラムを用いて肝炎 Co が運動指導を行なう。

運動療法施行前から開始 60 週後まで肝機能検査、糖・脂質代謝異常の変化を検討した。また、肝線維化の程度を FIB-4 index および Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi) を評価した。さらに、肝線維化の進

展に関わる血清 PDGF-BB 濃度の変化も評価した。

C. 研究結果

1) 運動プログラムの作成

佐賀大学と久留米大学の合同多職種検討会を開催した (肝臓専門医・リハビリテーション医/整形外科医・理学療法士・看護師)。検討の結果、広い場所を必要としない 37 種類の運動を選定した (表 1)。

表 1. 非アルコール性脂肪性肝障害に対する運動 (体位、部位、強度分類)

体位	運動	部位	強度
臥位	下腿三頭筋ストレッチング	下肢	warming-up
臥位	肩関節可動域運動	上肢	warming-up
臥位	上肢挙上(タオルを引いて肘屈伸)	上肢	basic
臥位	膝の蹴り上げ	下肢	basic
臥位	ブリッジ	下肢	basic
臥位	腹筋運動	体幹	basic
臥位	グーチョキパー	下肢	basic
臥位	足関節底屈運動	下肢	basic
臥位	四つ這いで腕立て	上肢	advance
臥位	片脚ブリッジ	下肢、体幹	advance
臥位	側臥位での股関節外転運動	体幹、下肢	advance
臥位	膝タッチ	体幹	advance
座位	腕振り運動	上肢	warming-up
座位	タオル引き(頭の後ろへ)	上肢	basic
座位	タオル引き(胸の前へ)	上肢	basic
座位	膝伸展運動	下肢	basic
座位	足底背屈運動	下肢	basic
座位	膝タッチ	体幹、下肢	basic
座位	タオルギャザー	下肢	basic
座位	下腿三頭筋ストレッチング	下肢	basic
座位	タオル引き運動	上肢	advance
座位	膝伸展 resistance	下肢	advance
座位	膝タッチ resistance	体幹、下肢	advance
座位	踵上げ+徒手抵抗	上肢、下肢、体幹	advance
立位	足踏み運動	上肢、下肢、体幹	warming-up
立位	グッドモーニング	体幹	basic
立位	タオル引き	上肢	basic
立位	スクワット or 椅子からの立ち上がり	下肢	basic
立位	カーフレイズ	下肢	basic
立位	下腿三頭筋ストレッチング	下肢	basic
立位	股関節外転運動	下肢、体幹	basic
立位	フラミンゴ体操	下肢	basic
立位	バックランジスクワット	下肢	advance
立位	カーフレイズ 足趾を意識をして	下肢	advance
立位	膝タッチ	体幹	advance
立位	バンザイスクワット with タオル	上肢、下肢、体幹	advance
立位	片脚立ち座り	下肢	advance

37 種類の運動を体位別に臥位（8 種類）、座位（16 種類）、立位（13 種類）に分類した。各体位の代表的な運動を図 1、2、3 に示した。

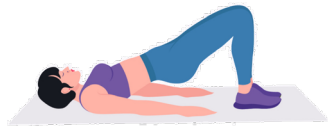


図 1. 臥位：ブリッジ。両膝を立てた姿勢から、お尻を持ち上げる。

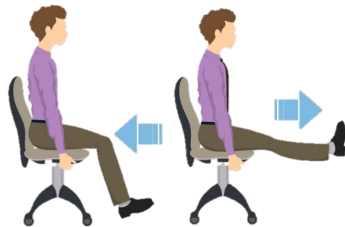


図 2. 座位：膝伸展運動。踵を前に押し出すように片方の膝を伸ばし、つま先を立てる。左右交互に実施する。



図 3. 立位：足踏み運動。腕を大きく振りながら高く足踏みを行う。

また、運動強度により、ウォーミングアップ（4 種類）、初級（basic 20 種類）、上級（advance 13 種類）に分類した（表 1）。

2) 運動プログラムの安全性と有効性の評価

本運動プログラムを開始後、関節痛や筋肉痛などの症状は認めなかった。また、黄疸

や腹水といった肝不全を示唆する身体所見も認めなかった。

運動療法開始 16 週後から血清中性脂肪値、およびインスリン値は低下した（表 2）。血清 AST 値、ALT 値および GGT 値の低下は 60 週後に認められた。

表 2. 運動療法が肝機能、糖・脂質代謝におよぼす影響

	運動前	16 週後	60 週後
BMI	28.2	26.2	25.4
AST (U/L)	41	46	26
ALT (U/L)	49	43	30
GGT (IU/L)	50	44	33
中性脂肪 (mg/dL)	130	75	66
インスリン (μ U/mL)	20.1	11.2	11.9

また、運動療法開始 60 週後に、FIB-4 index および血清 M2BPGi 値は基準値へと改善した（図 4）。

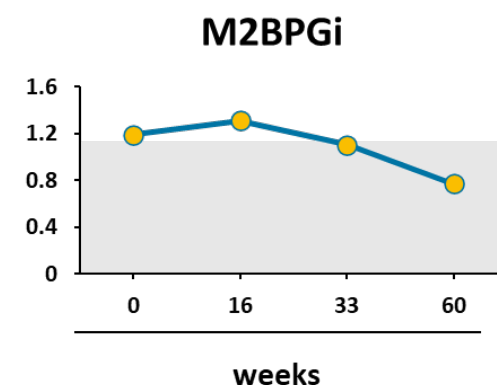
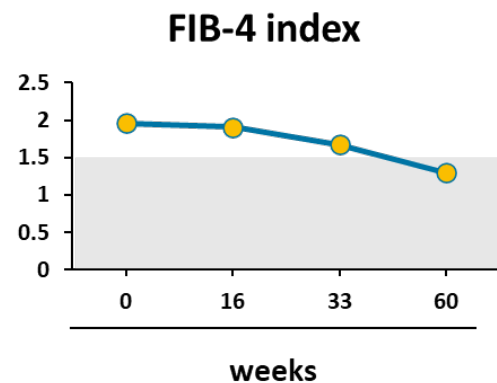


図 4. 肝炎 Co による運動指導後の肝線維化 index の変化

運動療法開始 33 週後より血清 PDGF-BB 値は著明に低下した (図 5)。

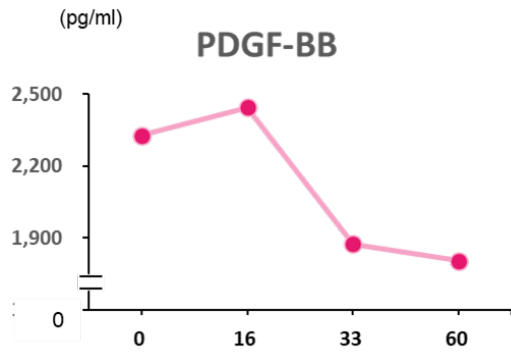


図 5. 肝炎 Co による運動指導後の血清 PDGF-BB 濃度の変化

D. 考察

佐賀大学と久留米大学の多職種検討会 (肝臓専門医・リハビリテーション医/整形外科医・理学療法士・看護師) にて、肝疾患患者に対する運動療法の普及を目的に、広い場所を必要としない 37 種類の運動を選定した。本運動プログラムは場所を問わず運動を行えることから、屋内など限られたスペースでも運動を行えるといった特徴を有する。さらに、各部位の運動に初級と上級を設定したことにより、様々な身体機能の患者に対応できる運動プログラムとなっている。

肝疾患患者は、心肺機能の低下から有酸素運動のアドヒアランスが低い場合がある。そのような患者にも対応できるよう、本運動プログラムは主にストレッチングやレジスタンストレーニングから構成されている。また、肝硬変患者では、サルコペニアが病期進展や予後に関わる重要な病態であることが明らかになっており、肝硬変診療ガイドラインにおいても運動療法が推奨されている。レジスタンストレーニングは有酸素運動と比較して筋肥大効果が大きいことが報

告されている。そのため、本運動プログラムはサルコペニアの予防や改善効果を有する可能性があると考えられる。

本研究により、運動療法による変化は、①糖・脂質代謝異常の改善、続いて②肝線維化改善の順序で起こることが明らかとなった。これらの研究結果より非アルコール性脂肪性肝障害患者の予後因子である肝線維化を改善するためには、糖・脂質代謝異常を制御することが重要と考えられた。

PDGF-BB は肝線維化の進展に関わるサイトカインである。本研究において PDGF-BB 値の著明な低下は、FIB-4 index や M2BPGi の改善前である運動療法開始 33 週後に認められている。これらの結果より、本運動プログラムによる肝線維化 index の改善は PDGF-BB の低下を介している可能性が示唆される。また、PDGF-BB は肝発癌にも関わることから、本運動プログラムによる肝発癌抑制効果も期待される。

E. 結論

肝疾患患者に対する運動療法の普及を目的に、肝炎 Co の養成および患者指導に有用な運動のプログラムを作成した。また、本運動プログラムは、肝線維化の改善が期待できるプログラムであることも明らかとなった。肝炎 Co が本研究で作成した運動プログラムを用いて指導を行うことで、肝疾患患者の病状が改善しうる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

