

令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
「多様な病態に対応可能な肝疾患のトータルケアに資する人材育成及びその活動の質の向上等に関する研究」 分担研究報告書

## 非ウイルス性肝疾患に対する肝 Co 等の人材育成とスキルアップ手法開発

研究分担者：川口 巧  
学校法人久留米大学 医学部内科学講座消化器内科部門 教授

**研究要旨：**不顕性肝性脳症は、慢性肝疾患患者の転倒や交通事故と関連する重要な合併症である。また、身体的フレイルも患者予後や健康関連の生活の質（HRQoL）に関わる重要な合併症である。本研究では、不顕性肝性脳症の実態と病態を明らかにするとともに、メタ解析にて肝疾患患者に対する運動療法の安全性と有効性を検討することである。慢性肝疾患患者を対象に、管理栄養士が stroop test を用いて不顕性肝性脳症を評価し、決定木解析を用いて不顕性肝性脳症に関わる病態を検討した。理学療法士とともに文献検索を行い、該当する論文を用いて forest plot にて運動療法の安全性と有用性を検討した。慢性肝疾患患者 100 名を対象に stroop test を実施した結果、44% が不顕性肝性脳症と診断された。不顕性肝性脳症に関わる病態を決定木解析にて検討したところ、肥満と高アンモニア血症が第一・第二分岐因子であった。メタ解析の結果、運動療法は肝硬変患者における重篤な有害事象のリスクを高めることはなかった。また、運動療法は慢性肝疾患患者の 6 分間歩行テストを有意に改善した。本研究により、慢性肝疾患患者における不顕性肝性脳症の実態と病態を明らかになった。また、肝硬変患者に対する運動療法の安全性と有効性も明らかになった。管理栄養士と理学療法士が肝 Co として活動することで、患者予後や HRQoL 改善を見据えたより良い肝疾患のマネジメントが行えると考えられる。

### A. 研究目的

慢性肝疾患患者は、患者予後や健康関連の生活の質（HRQoL）に関わる様々な合併症を発症する。不顕性肝性脳症は、慢性肝疾患患者の転倒や交通事故と関連する重要な合併症である。不顕性肝性脳症は明らかな臨床症状を呈さず、stroop test などの神経生理学的検査でのみ診断が可能であることからその実態と病態は未だ明らかでない。

身体的フレイルも慢性肝疾患患者に高頻度に認められるだけでなく、患者予後や HRQoL に関わる重要な病態である。運動療法は身体的フレイルに対する基本治療であるが、肝硬変患者における運動療法の有効性に関するエビデンスは未だ十分ではない。

本研究の目的は管理栄養士とともに stroop test を用いて慢性肝疾患患者における不顕性肝性脳症の実態と病態を検討することである。また、理学療法士とともに、肝硬変患者に対する運動療法の安全性と有効性をメタ解析にて検討することである。

### B. 研究方法

#### 1) 不顕性肝性脳症の実態と病態

当院に入院した慢性肝疾患患者を対象に、入院初日に管理栄養士が stroop test を用いて不顕性肝性脳症を評価した。また、決定木解析を用いて不顕性肝性脳症に関わる病態を検討した。

2) 運動療法が肝硬変患者の重篤な合併症におよぼす影響

理学療法士とともに肝硬変患者に対して運動療法を行ったランダム化比較試験を行った研究報告について文献検索を行った。該当する論文を用いて forest plot を行い、運動療法の安全性と有用性を検討した。

C. 研究結果

1) 不顕性肝性脳症の実態と病態

慢性肝疾患患者 100 名を対象に stroop test を実施した結果、44% (44/100 名) が不顕性肝性脳症と診断された (図 1)。

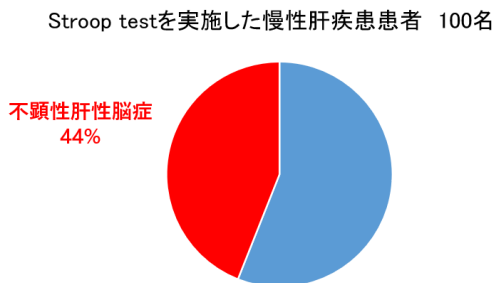


図 1. 慢性肝疾患患者における不顕性肝性脳症の実態

不顕性肝性脳症に関わる病態を決定木解析にて検討したところ、肥満 (BMI $\geq$ 25) と高アンモニア血症 (アンモニア $\geq$ 80  $\mu$ g/dL) がそれぞれ第一・第二分岐因子であった (図 2)。肥満かつ高アンモニア血症を認める慢性肝疾患患者の 90.9%に不顕性肝性脳症が認められた。

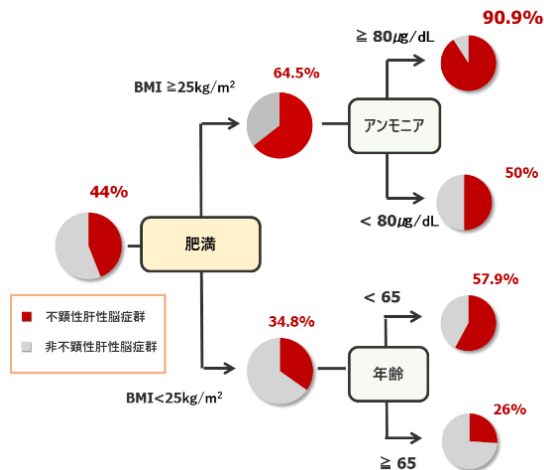


図 2. 不顕性肝性脳症に関わる病態

2) 肝硬変患者に対する運動療法の有効性に関するメタ解析

2022 年 1 月に PubMed、Ovid MEDLINE、Scopus、Cochrane Library literature databases を用いて文献検索を行った。その結果、11 編のランダム化比較試験が本メタ解析の対象となった (図 3)。

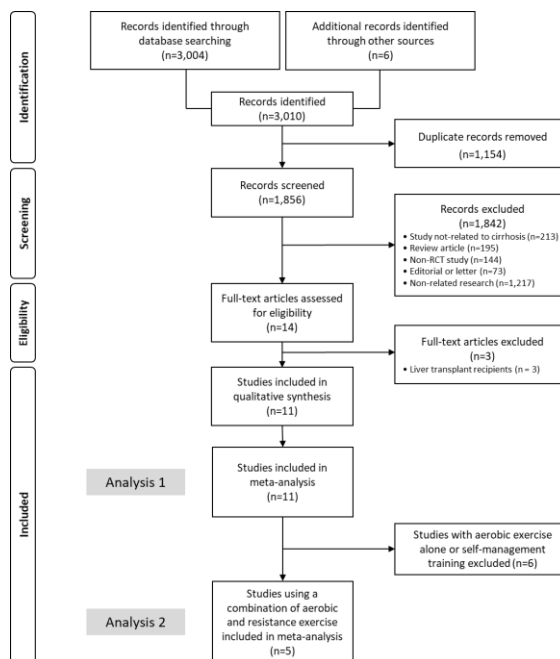


図 3. メタ解析の対象となる論文選定のフロー図

メタ解析の結果、運動療法は肝硬変患者における重篤な有害事象のリスクを高めることはなかった (図 4)。5 つの研究で 6 分間歩行試験が評価されており、メタ解析の結果、運動療法は歩行距離を有意に改善した (図 5)。

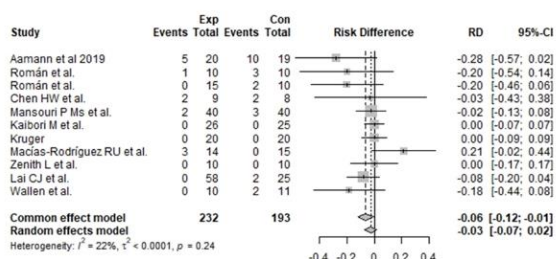


図 4. 重篤な有害事象の forest plot

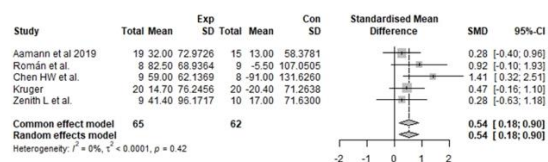


図 5. 六分間歩行テストの forest plot

#### D. 考察

本研究により、不顕性肝性脳症は慢性肝疾患患者の 44%に認められることが明らかとなった。また、その病態には肥満と高アンモニア血症が関与し、いずれも認める慢性肝疾患患者の約 90%に不顕性脳症が認められるとも明らかとなった。

不顕性肝性脳症の診断には stroop test などの神経生理学的検査が必須であるが、検査機器や人的資源などの問題から、慢性肝疾患患者全員に神経生理学的検査を行うことは困難である。本研究の結果から、肥満と高アンモニア血症を認める症例を検査対象とすることで効率的に不顕性脳症をスクリーニングしうると考えられる。また、管理栄養士による肥満と高アンモニア血症に対する栄養指導は、不顕性肝性脳症の予防と改善に有用であると考えられる。

我々はメタ解析を行い、運動療法が肝硬変患者において重篤な有害事象の発症リス

クを高めることは無いことを明らかにした。また、運動療法により肝硬変患者の身体機能が改善することも明らかにした。

これまでに、肝硬変患者では運動療法により食道静脈瘤破裂のリスクや肝腎症候群発症のリスクが上昇することが報告されている。一方、我々の研究結果では、運動療法による有意な有害事象リスクの上昇は認めず、身体機能を改善した。これらの研究結果が異なる理由は明らかでないが、先行研究では中等度の運動強度（最大酸素摂取量の 50%）が有害事象に関連した可能性があると考えられる。身体機能は個人により大きく異なるため、慢性肝疾患患者、特に肝硬変患者に運動療法を行う場合はリハビリテーション科や理学療法士との連携が重要と考えられる。

#### E. 結論

不顕性肝性脳症の実態と病態を明らかになった。また、肝硬変患者に対する運動療法の安全性と有効性をメタ解析にて明らかになった。管理栄養士と理学療法士が肝 Co として活動することで、患者予後や HRQoL 改善を見据えたより良い肝疾患のマネジメントが行えると考えられる。

#### F. 政策提言および実務活動

##### <政策提言>

なし

##### <研究活動に関連した実務活動>

管理栄養士：肝疾患患者に対する神経生理学的検査 (stroop test) と栄養指導

理学療法士：肝疾患患者に対する身体機能評価とリハビリテーション

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kawaguchi T, Kawaguchi A, Hashida R, Nakano D, Tsutsumi T, Kawaguchi M,

Koya S, Hirota K, Tomita M, Tsuchihashi J, Narao H, Matsuse H, Hiraoka K, Ejima K, Iwami S, Yoshio S. Resistance exercise in combination with aerobic exercise reduces the incidence of serious events in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gastroenterol. 2024 Mar;59(3):216-228. doi: 10.1007/s00535-023-02060-0.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他
4. なし

#### 2. 学会発表

- 1) 神谷俊次、斎藤弘道、松瀬博夫、平岡弘二、川口 巧. 特別企画. ADL維持向上等体制加算導入による肝細胞癌患者のフレイル改善効果と課題. SP2-08(消) 第121回日本消化器病学会九州支部例会/第115回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 プログラム・抄録集 p. 74. 2023/5/12
- 2) 永松あゆ、池田真由美、川口 巧. 特別企画 (3-2). 病棟専従管理栄養士による不顕性肝性脳症へのアプローチ. SP3-2-9 肝臓 第59回日本肝臓学会総会 p. A304. 2023/6/15
- 3) 神谷俊次、川口 巧、松瀬博夫. メディカルスタッフプログラム (1). MS1-9指リハビリテーション治療が肝細胞癌患者のフレイルと予後におよぼす影響. 肝臓 第27回日本肝臓学会大会 p. A503. 2023/11/2
- 4) 永松あゆ、池田真由美、川口 巧. ワークショップ (9). 肝W9-12指 チームで取り組む慢性肝疾患患者のアセスメント. 肝臓 第27回日本肝臓学会大会 p. A582. 2023/11/2
- 5) 川口 巧, コントラバーシー4 肝性脳症を伴う肝硬変患者の低たんぱく食の是非. 日本病態栄養学会誌 第27 巻 supplement (2024) 第27回 日本病態栄養学会 p. 43. 2024/1/28