

令和6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

運動療法が肝硬変患者の重篤なイベントにおよぼす影響：
ランダム化比較試験を用いたメタ解析

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：運動、特にレジスタンス運動は肝硬変患者のサルコペニアの予防や改善に有用な治療法である。本研究の目的は、運動療法が肝硬変患者における重篤なイベントにおよぼす影響をランダム化比較試験（RCT）のメタ解析にて検討することである。文献検索の結果、11件のRCTがメタ解析の対象として選定された（運動群：232名、対照群：193名）。重大なイベントは、原著論文に基づき死亡または重大な合併症と定義した。重大なイベントの発生率は運動群で5.6%、対照群で12.3%であった。しかし、メタ解析では両群間で重大なイベントの発生率に有意差は認められなかった（リスク差 [RD] -0.03、95%CI -0.07～0.02）。有酸素運動とレジスタンス運動の組み合わせに基づく層別解析では、重大なイベントの発生率は、組み合わせ運動群で6.25%、対照群で24.7%であった。メタ解析では、組み合わせ運動群で重大なイベントの発生率が有意に減少した（RD -0.12、95% CI -0.21～-0.03）。以上の結果より、レジスタンス運動と有酸素運動の組み合わせは、肝硬変患者における重大なイベントの発症率を減少させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

サルコペニアは、肝硬変患者に高頻度に認められるだけでなく、肝不全や肝発がんなど重篤なイベント発症や予後に関わる重要な病態である。また、サルコペニアを包含する概念に身体的フレイルがあり、その指標である6分間歩行距離も、肝硬変患者の予後に関わることが明らかになっている。

運動療法はサルコペニアやフレイルに対する基本的な治療である。肝硬変患者においても、運動療法はサルコペニアやフレイルの改善に有用であることが報告されている。運動療法はウォーキングなどの有酸素運動と筋力トレーニングなどのレジスタンス運動に大別される。特に、筋力増強や筋肥大効果を有するレジスタンス運動はサルコペニアの改善に有効な治療法である。

運動療法はサルコペニアやフレイルに対

する有効な治療であることから、肝硬変患者の重篤な有害事象の発症抑制に対しても有用であることが期待される。しかし、運動療法は門脈圧亢進を助長し、静脈瘤破裂のリスクを高める可能性や腎機能の悪化に関わる可能性が指摘されている。このように、運動療法が肝硬変患者の重篤な有害事象におよぼす影響は未だ一定の見解が得られていない。

本研究の目的は、運動療法、特にレジスタンス運動が肝硬変患者の重篤な有害事象におよぼす影響をランダム化比較試験のメタ解析にて検討することである。

B. 研究方法

本研究は、ランダム化比較試験を用いたメタ解析である。我々は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews

and Meta-Analyses 2020 statement に基づき本研究を行った。

データベースと検索用語

2022年1月30日にPubMed、Ovid MEDLINE、Scopus、Cochrane Library literature databasesを用いて解析対象候補となる論文検索を行った。

組入基準と除外基準

本研究では、解析対象候補論文から、下記の組入基準と除外基準を満たす論文を解析対象とした。

＜組入基準＞

1. 肝硬変患者を対象としている。
2. 原著英文論文である。
3. ランダム化比較試験である。
4. 運動プロトコールに関する記述がある。
5. 重篤な有害事象に関する記述がある。

＜除外基準＞

1. 非肝硬変患者である。
2. 症例報告、基礎研究、総説、レター、コメント、速報、会議録のいずれかである。
3. 非ランダム化比較試験である。

主要評価項目と副次評価項目

主要評価項目は重篤な有害事象であり、死亡もしくは肝不全、腹水、感染、肝癌、肝外悪性腫瘍のいずれかを発症した場合と定義した。副次評価項目は、Child-Pugh scoreと6分間歩行距離の変化である。

統計解析

すべての統計解析はバイオ統計士がReview Manager Software (Review Manager 5.3; Cochrane Collaboration, Oxford, UK)を用いて行った。P<0.05を統計学的有意差とした。

(倫理面への配慮) 本研究は公開された論文を用いた研究であり、倫理審査を要しない。

C. 研究結果

1. 解析対象者数と重篤な有害事象数

11編の論文を集計した結果、運動療法群は232名、コントロール群は193名であった。運動療法群の総イベント数は13であり、その内訳は死亡0、肝関連イベント6、非肝関連イベント7であった。コントロール群の総イベント数は24であり、その内訳は死亡4、肝関連イベント11、非肝関連イベント9であった。

2. 重篤な有害事象

運動療法群に転倒や骨折は認められなかった。一方、コントロール群では1名が骨折した。また、運動療法群では死亡者は認められなかつたが、コントロール群では4名が死亡した。重篤な有害事象の発症率は運動療法群で5.6% (13/232)、コントロール群で12.3% (24/193) であったが、メタ解析の結果では両群間に重篤な有害事象の発症率に有意差を認めなかつた (risk difference -0.03, 95%CI -0.07 - 0.02)。

3. Child-Pugh scoreと6分間歩行距離

メタ解析の結果、運動療法群とコントロール群の間でChild-Pugh scoreの変化量に有意差は認められなかつた。6分間歩行距離を評価した5編の論文すべてで、運動療法は歩行距離を改善していた。メタ解析の結果、運動療法はコントロール群と比較して、6分間歩行距離を有意に改善した (risk difference 0.54, 95%CI 0.18 - 0.90) (図1)。

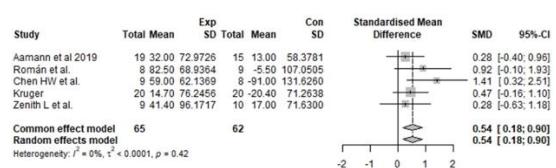


図1. 運動療法が肝硬変患者の6分間歩行距離におよぼす影響

4. レジスタンス運動と有酸素運動の混合運

A. 動が重篤な有害事象におよぼす影響

重篤な有害事象の発症率は混合運動療法群で 6.25% (7/112)、コントロール群で 24.7% (18/73) であった。運動療法群はコントロール群と比較して約 18% 有害事象の発症率が低率であった。メタ解析の結果、混合運動療法群はコントロール群と比較して、有害事象の発症を有意に抑制した (risk difference -0.12, 95%CI -0.12 ~ -0.03) (図 2)。

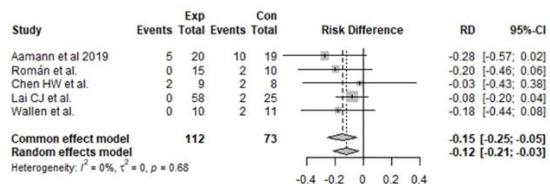


図 2. レジスタンス運動と有酸素運動の混合運動が肝硬変患者の重篤な有害事象におよぼす影響

D. 考察

本研究により、レジスタンス運動と有酸素運動の混合運動は、肝硬変患者の有害事象発症を有意に抑制することが明らかとなった。レジスタンス運動は筋肥大効果を有していることから、サルコペニアの改善を介して有害事象の発症を抑制した可能性が考えられる。また、レジスタンス運動は、筋細胞からマイオカインの分泌を促すことが報告されている。マイカインの中には肝線維化の進展に関わるミオスタチンや、肝発癌に関わるフラクタルカインなどがある。レジスタンス運動により、これらのマイオカインが肝臓に直接影響することで有害事象の発症を抑制した可能性も考えられる。

E. 結論

本メタ解析により、運動療法は、肝硬変患者の重篤な有害事象のリスク、肝予備能や患者報告アウトカムに悪影響をおよぼすことなく、身体機能を改善することが明らかとなった。また、レジスタンス運動と有酸素

運動の混合運動は肝硬変患者の重篤な有害事象のリスクを減少させることも明らかとなった。運動療法、特にレジスタンス運動と有酸素運動の混合運動は、肝硬変患者の予後改善に有用な治療である可能性が示唆された。

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>

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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;59(3):216-228.

2. 学会発表

戸次鎮宗、由雄祥代、川口巧. 有酸素・レジスタンス併用運動療法が肝硬変患者の重篤なイベントにおよぼす影響：ランダム化比較試験を用いたメタ解析. 肝臓 65巻 Suppl.1 Page A148. 2024

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし