

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650305

研究課題名(和文)非アルコール性脂肪性肝疾患への包括的リハビリテーションの有効性の確立

研究課題名(英文)Effects of comprehensive rehabilitation in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)

研究代表者

伊藤 修 (Ito, Osamu)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00361072

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は肥満の増加に伴い罹患率が増加しているが、有効な治療介入の報告は少ない。本研究では、NAFLD患者に入院の上、運動療法・食事療法(1600-1200 kcal)・栄養指導・日常生活指導による包括的リハビリテーションを行った。対象は男3名と女4名、年齢 $41.4 \pm 16.7$ 歳。介入により、BMIは $38.7 \pm 9.2$ から $34.7 \pm 8.8$ 、血清ASTは $98 \pm 48$ から $31 \pm 21$  IU/l、ALTは $143 \pm 90$ から $49 \pm 47$  IU/lに有意に低下し、HbA1cやHOMA-IRにも改善を認めた。以上の結果から、NAFLDへの包括的リハビリテーションの有効性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a phenotype of metabolic syndrome. Paralleling the increasing prevalence of obesity, NAFLD becomes to be common and potentially serious all over the world. Thus, we examined effects of comprehensive rehabilitation in NAFLD. Seven adults (age  $41.4 \pm 16.7$  years, male/female 3/4), who were diagnosed NAFLD and resistant to regular outpatient treatment, were admitted. They underwent exercise therapy with a bicycle ergometer and an underwater treadmill and mild diet therapy of 1,600-1,200 kcal. After a guidance of life style modification, they were discharged and followed at home for 6 months. After the comprehensive rehabilitation, the BMI, serum AST and ALT were significantly decreased. These clinical courses indicate that the comprehensive rehabilitation has beneficial effects in NAFLD with obesity.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：リハビリテーション 内科 肝臓 脂質 肥満

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 明らかな飲酒歴がないにもかかわらず、アルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害を非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD; nonalcoholic fatty liver disease) と総称する。近年、肝硬変や肝癌にまで進行する重症型 NAFLD である非アルコール性脂肪肝炎 (NASH; nonalcoholic steatohepatitis) の存在が明らかになり、NAFLD が治療を要する疾患であると認識された。NAFLD はメタボリックシンドロームの肝における表現型であると考えられている。肥大化した内臓脂肪からの遊離脂肪酸や TNF- $\alpha$ 、レジスチンなどのアディポサイトカインの分泌と同時に、アディポネクチンの量や作用の低下によりインスリン抵抗性が惹起し、NAFLD の発病や病態に大きく関与している (Hepatology 40: 46-54, 2004)。過剰な脂肪酸異化から活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) が産生され、これがミトコンドリア機能を障害し、さらに多量の ROS が産生される悪循環を生じる。実際、NAFLD では血中や肝組織中の酸化ストレスマーカーが上昇している (Hepatology 37: 1202-1219, 2003)。

(2) 肥満人口の増加に伴って NAFLD の罹患率が増加し、ウイルス性肝炎を追い越して慢性肝疾患の原因疾患の第一位となっているが、薬物療法を含めて NAFLD への有効な治療介入の報告は少ない。NAFLD では内臓脂肪蓄積とそれに伴うインスリン抵抗性がその発症や進展に関与することから、NAFLD への食事療法と運動療法は内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性を改善させ、血中インスリン濃度を低下させることで肝機能改善効果を示すと考えられている。しかしながら、食事単独療法による減量の有効性は示されていない。食事療法と運動療法が非薬物療法として推奨されているものの、システマティックレビューでは減量の有効性は示されておらず、急激な減量や外科治療による減量では肝組織像がむしろ悪化するとの報告もある。その一方で、NAFLD への運動単独療法が有効であった報告もある (J Gastroenterol Hepatol 21: 191-198, 2006)。NAFLD・NASH の発症・進展と運動習慣や運動耐容能の関連については、未だ十分に検討されてはいないが、最高酸素摂取量と NAFLD の罹患率が負の相関があること、最高酸素摂取量は NAFLD の活動スコアや NASH の重症度が増すと低下することが報告されている (N Eng J Med 346: 1221-1231, 2002)。また、週 1 日以上の上身体活動、特にレジスタンス運動の実施が NAFLD 罹患率をより低下させていた (Hepatology 48: 1791-1798, 2008)。したがって、運動耐容能の低下や運動習慣は NAFLD・NASH の病態の発症や進展と関連があるものと考えられる。

(3) 平成 22 年度から、肝臓機能障害が身体障害者福祉法における身体障害へ追加さ

れたが、これまで肝疾患に対しては安静が一般的に指示されてきたことも影響して、肝臓機能障害患者へリハビリテーションはほとんど実施されていなかった。ウイルス性肝炎や肝硬変への運動療法が肝機能改善に有効であるとのエビデンスはないが、過度の安静によるディコンディショニングの問題、社会復帰の遅延、QOL の低下が注目され、肝炎や肝硬変の治療においても必要以上の安静を解除し、社会復帰に向けて少しずつ安全に運動の再開を図ろうとする考えに変化してきた。

(4) 研究代表者らは、肥満を伴う小児 NAFLD 患者において軽度の食事制限で減量効果が十分でなくても、運動療法を含む包括的リハビリテーションの施行により血清トランスミナーゼが正常化し、肝脂肪化が改善することを報告してきた (運動・物理療法 20: 82-87, 2009, Jpn J Rehabil Med 47: 214-218, 2010)。これらの結果は、NAFLD への積極的な運動療法による治療介入の重要性を示唆している。

## 2. 研究の目的

治療困難な成人 NAFLD に対して運動療法・食事療法・栄養指導・日常生活指導による包括的リハビリテーションを行い、その有効性を証明すると共に、その中でも特に治療効果のより高い運動療法プロトコルを確立し、その機序を明らかにする。

## 3. 研究の方法

2012 年 4 月～2015 年 3 月に、東北大学消化器内科において肝病理診断と画像診断により NAFLD と診断された成人症例に対して、内部障害リハビリテーション科に 2～4 週間の入院の上、運動療法・食事療法・栄養指導・日常生活指導による包括的リハビリテーションを行った。

食事療法としては、日本肝臓学会編「NASH・NAFLD の診療ガイド」に従い、1 日あたり標準体重 (kg)  $\times$  25kcal/kg の総カロリー食 (1,600-1,200 kcal) に制限した。トレッドミル心肺運動負荷試験により心電図異常が無いことを確認し、嫌気性代謝閾値 (AT) を決定した。運動療法として、この AT レベルでストレングスエルゴメーター (StrengthErgo. 240, 三菱エンジニアリング) や水中トレッドミル (アクアミル HM-200T, 酒井医療) を 60 分 / 日、5 日 / 週で施行した。さらに、栄養指導と日常生活指導を入院中に行った。

身長、体重から Body Mass Index (BMI) を計算し、空腹時の血清 aspartate transaminase (AST)、alanine transaminase (ALT)、トリグリセライド、LDL および HDL コレステロール、インスリン、空腹時血糖および HbA1c を入院時、外来フォロー時に測定した。インスリン抵抗性の評価として、空腹時血糖とインスリンから homeostasis model assessment (HOMA-IR) を算出した。単純 CT による肝 CT 値により肝脂肪化

を診断した。

データは平均値±標準偏差で表記し、2群間の比較にはpaired-Student's t検定にて検討し、危険率5%未満を有意水準とした。

#### 4. 研究成果

(1) エントリー症例は11例あり、その内3症例が脱落した。経過をフォローできた8症例の性別は男4名と女4名、年齢41.4±16.7歳であった。入院時、BMI 38.7±9.2 kg/m<sup>2</sup>、AST 98±48 IU/l、ALT 143±90 IU/lの高トランスアミナーゼ血症があり、5症例に高トリグリセライド血症、3症例に高LDL-コレステロール血症を、3症例に低HDL-コレステロール血症を認めた。6症例に2型糖尿病を認め、全症例にHOMA-IR 4.5±1.1のインスリン抵抗性を認めた。また、全症例にCT画像上肝臓の脂肪化を認めた。

(2) 全症例で有害事象の出現はなかった。包括的リハビリテーションの介入により、BMIは34.7±8.8 kg/m<sup>2</sup>と有意に低下した(P<0.01)。ASTは31±21 IU/l、ALTは49±47 IU/lと有意に低下し(P<0.01)、HbA1cやHOMA-IRにも改善を認めた。

表. 介入前後の検査データプロフィール

Case (No.)	Sex	Age (year old)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	TG (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	HbA1c (%)	HOMA-IR
1	F	43	36.4/33.8	80/24	122/40	155/118	89/56	53/44	6.8/6.4	3.6/ND
2	F	57	40.6/36.2	46/23	61/19	90/47	130/122	59/88	6.9/5.7	4.0/2.4
3	M	48	45.8/41.5	45/25	75/35	117/84	105/107	43/36	7.0/6.1	7.8/3.1
4	F	18	50.6/46.3	137/45	182/62	192/224	144/97	35/33	10.8/9.0	13.8/11.1
5	F	49	38.7/29.7	64/13	60/15	253/184	110/92	37/32	9.4/5.9	8.8/3.1
6	M	57	29.1/28.3	117/22	149/19	162/162	165/131	50/49	5.8/5.3	3.4/2.6
7	M	18	28.2/26.9	100/45	231/89	619/874	47/63	25/33	8.4/6.7	8.9/ND

介入前/介入後

(3) 症例6として、厳しい食事制限に伴い体力低下を来した非アルコール性脂肪肝(NASH)の症例を経験した。56歳、男性。脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群にて通院中、血液検査で肝機能障害を認め、肝生検でNASHと診断された。体重95.2kg、BMI35.8と肥満3度にて低糖質ダイエットを指導された。3ヶ月半で17kg体重減量に成功し、肝逸脱酵素値も正常化した。が、体力低下や声量低下を自覚し、体力向上のリハビリテーション目的に当科入院となった。入院後、食事療法に加えて運動療法(レジスタンス運動、有酸素運動)を実施した。3週間の入院にて体重2kg、腹囲6cm減少し、体組成では骨格筋量1.1kg増量、体脂肪量3.7kg減量、体脂肪率4.2%減少した。インスリン抵抗性は正常化し、心肺運動負荷試験上、最高酸素摂取量17.4ml/kg/min(5.0METs)から22.1ml/kg/min(6.3METs)へと運動耐容能の向上を認め、自覚症状も改善された。以上の経過から、運動療法は内臓脂肪減少やインスリン抵抗性改善に有効であり、食事制限に伴う骨格筋量の減少や基礎代謝量低下を予防することが明らかになった。

(4) 近年、週あたりの運動消費カロリーが同程度であっても、6MET以上の高強度運動を実施することによりNASHの治療効果がより高いことが報告されており(Am J Gastroenterol 106: 460-468, 2011)、NAFLDに適切な運動療法メニューは一般の肥満や糖尿病へのメニューとは異なる可能性があることが示唆されている。今後は、NAFLDの代謝、肝機能、肝病理を長期的に改善できるより効果的な運動プロトコル(運動様式、強度、持続時間)に関するエビデンスの集積が待たれる。また、包括的リハを実施するためには、肥満に対する自信喪失や罪悪感、リバウンドの不安を抱えている患者の心理を把握し、自己管理に向けて教育や生活指導を行うことも重要である。肝臓疾患の診療において、リハビリテーションの重要性は今後大きくなるものと思われる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計7件)

1. 伊藤 修. 後天性腎・肝疾患. Monthly Book Medical Rehabilitation 175: 39-44, 2014, 査読なし
2. 伊藤 修. 内分泌・代謝科: 全身調整のリハビリテーション. Journal of Clinical Rehabilitation 23: 455-459, 2014, 査読なし
3. Kohzuki M. The significance of comprehensive rehabilitation. Total Rehabilitation Research 1: 1-11, 2014, 査読あり
4. 伊藤 修. 肝臓リハビリテーション. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 51: 33-37, 2014, 査読なし
5. 伊藤 修, 上月正博. 内科医のためのリハビリテーションセミナー11 肝臓疾患. Medicina 50: 338-340, 2013, 査読なし

[学会発表](計17件)

1. Ito O, Suzuki F, Takahashi T, Sakata Y, Mori N, Kohzuki M. Effects of comprehensive rehabilitation in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with obesity. 9th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine 2015.6.19-23, Berlin (Germany)
2. 伊藤 修, 胡 巧尊, 作山晃裕, 三浦平寛, 坂田佳子, 伊藤大亮, 上月正博. 高血圧自然発症ラットの腎酸化ストレスに対するpitavastatin長期投与の効果. 第27回腎と脂質研究会, 2015. 2015.4.18, 金沢市文化ホール(金沢市・石川県)
3. 伊藤大亮, 曹 鵬宇, 柿花隆昭, 須田千尋, 佐藤恵美子, 坂田佳子, 伊藤 修,

- 上月正博, 清元秀泰. 2型糖尿病肥満モデルラットにおける長期的運動の腎一酸化窒素合成酵素および脂質酸化への影響. 第27回腎と脂質研究会, 2015.4.18, 金沢市文化ホール(金沢市・石川県)
4. 伊藤 修, 戎 栄, 作山晃裕, 坂田佳子, 室谷嘉一, 上月正博. ラット腎におけるangiotensin IIによる脂肪酸水酸化酵素 cytochrome P-450 4Aの誘導. 第37回日本高血圧学会, 2014.10.17-19, パシフィコ横浜(横浜市・神奈川県)
  5. 高橋珠緒, 大山千佳, 田澤 泰, 鈴木文歌, 坂田佳子, 森 信芳, 海老原覚, 伊藤 修, 上月正博. 食事制限に伴い体力低下を来した非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の一例. 第51回日本リハビリテーション医学会, 2014.6.5-7, 名古屋国際会議場(名古屋市・愛知県)
  6. Ito O, Sakata Y, Mori N, Kohzuki M. Effect of comprehensive rehabilitation in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). 8th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2014.6.1-5, Cancun (Mexico)
  7. Takahashi T, Suzuki F, Sakata Y, Nagasaka M, Mori N, Ebihara S, Ito O, Kohzuki M. Two contrastive cases of pediatric obesity with or without the early therapeutic intervention. International Symposium for 50th Anniversary of Japanese Association of Rehabilitation Medicine, 2014.4.19, 東京慈恵会医科大学1号館講堂(東京)
  8. 伊藤 修, 戎 栄, 胡 巧尊, 作山晃裕, 坂田佳子, 室谷嘉一, 上月正博. ラット腎におけるangiotensin IIによる脂肪酸水酸化酵素 cytochrome P-450 4A発現への効果. 第26回腎と脂質研究会, 2014.3.8, ウィンクあいち(名古屋市・愛知県)
  9. 伊藤 修, 胡 巧尊, 戎 栄, 徐 斌, 作山晃裕, 坂田佳子, 伊藤大亮, 上月正博. 高血圧自然発症ラットの血圧と腎nitric oxide合成酵素に対するpitavastatin長期投与の効果. 第26回腎と脂質研究会, 2014.3.8, ウィンクあいち(名古屋市・愛知県)
  10. Ito O, Suzuki F, Takahashi T, Sakata Y, Mori N, Nagasaka M, Ebihara S, Kohzuki M. Effect of comprehensive rehabilitation in pediatric non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). 7th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013.6.16-20, Beijing (China)
  11. Takahashi T, Suzuki F, Sakata Y, Nagasaka M, Mori N, Ebihara S, Ito O, Kohzuki M. Two contrastive cases of pediatric obesity with or without the early therapeutic intervention. 7th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2013.6.16-20, Beijing (China)
  12. 伊藤 修. 肝臓リハビリテーション. 第50回日本リハビリテーション医学会, 2013.6.13-15, 東京フォーラム(東京)
  13. 伊藤 修, 鈴木文歌, 高橋珠緒, 坂田佳子, 森 信芳, 長坂 誠, 海老原覚, 上月正博. 小児非アルコール性脂肪性肝疾患への入院型包括的リハビリテーションの効果. 第50回日本リハビリテーション医学会, 2013.6.13-15, 東京フォーラム(東京)
  14. 高橋珠緒, 鈴木文歌, 坂田佳子, 長坂 誠, 森 信芳, 海老原覚, 伊藤 修, 上月正博. 包括的リハビリテーションの早期介入の有無により対照的な臨床経過をとった小児肥満の2例. 第50回日本リハビリテーション医学会, 2013.6.13-15, 東京フォーラム(東京)
  15. 鈴木文歌, 伊藤 修, 高橋珠緒, 坂田佳子, 森 信芳, 長坂 誠, 海老原覚, 上月正博. 包括的リハビリテーションにより肝機能, ADLが改善した非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の1例. 第50回日本リハビリテーション医学会, 2013.6.13-15, 東京フォーラム(東京)
  16. Sakuyama A, Ito O, Tan L, Sakata Y, Rong R, Kohzuki M. Effects of atorvastatin and exercise on xanthine oxidase in the kidney and liver of Zucker fatty rats. WCN 2013 Satellite Symposium: Kidney and Lipids, 2013.6.5-7, ヒルトン福岡シーホーク(福岡市・福岡県)
  17. 高橋珠緒, 鈴木文歌, 坂田佳子, 長坂 誠, 森 信芳, 海老原覚, 伊藤 修, 上月正博. 包括的リハビリテーションの早期介入の有無により対照的な臨床経過をとった小児肥満の2例. 第32回日本リハビリテーション医学会東北地方会, 2012.10.20, 霞城セントラル(山形市・山形県)
- 〔図書〕(計0件)
- 〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)
- 名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:  
取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 修 (ITO OSAMU)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号：00361072

### (2) 研究分担者

森 信芳 (MORI NOBUYOSHI)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：50464790

上月 正博 (KOHZUKI MASAHIRO)  
東北大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：70234698

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：