

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：26201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01795

研究課題名(和文)経時的栄養介入による非アルコール性脂肪性肝疾患患者のサルコペニア改善効果

研究課題名(英文)Effects of longitudinally nutritional intervention on sarcopenia in patients with nonalcoholic fatty liver disease

研究代表者

樋本 尚志(Himoto, Takashi)

香川県立保健医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：20325343

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：非アルコール性脂肪性肝疾患患者46例(男性24例,女性22例)でプレサルコペニアと診断されたのは男性3例(13%),女性4例(18%),サルコペニアと診断された症例は女性に1例(5%)のみであり,サルコペニア肥満はみられなかった。骨格筋指数と相関する因子は,男性でBMI,IGF-1,エネルギーおよび脂肪摂取量,女性はBMIと骨密度のみであった。半年後に2回目の食事指導を行った男性6例は,蛋白質と脂質の摂取量が低下してエネルギー摂取量が低下し,骨格筋量が低下していた。女性13例は,炭水化物と脂質の摂取量の低下によりエネルギー摂取量が低下したが,骨格筋量は変化なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)患者における四肢骨格筋量の低下は,非肥満者で体脂肪率の高い(いわゆる“隠れ肥満”)患者に多くみられ,NAFLD患者にはサルコペニア肥満がみられないことを明らかにした。また,四肢骨格筋量を規定する因子は男女で異なり,性別を考慮して治療介入しなければならないことも明らかとなった。さらに,非肥満者のNAFLD患者に栄養介入する際には,脂肪肝が改善しても四肢骨格筋量が低下することがあり,四肢骨格筋量にも注意しながら栄養介入しなければならないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to reveal the frequencies of pre-sarcopenia, sarcopenia and sarcopenic obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to determine the biochemical and nutritional factors associated with skeletal muscle index (SMI) in those patients. Three of the 24 (13%) male and four of the 22 (18%) female NAFLD patients fulfilled the criteria for pre-sarcopenia, and one (5%) female NAFLD patient was in the criteria for sarcopenia. None of the patients were in the criteria for sarcopenic obesity. The factors associated with SMI in the males were body mass index (BMI), IGF-1, total energy intake and lipid intake, but only BMI and bone mineral density in females. The diet intervention decreased the skeletal muscle mass in the 6 males by decreasing the total energy intake via lower protein and lipid intakes. In the 13 females, a decrease in total energy intake via lower carbohydrate and lipid intake did not change the skeletal muscle mass.

研究分野：総合診療医学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患 サルコペニア サルコペニア肥満 栄養介入 四肢骨格筋量 体脂肪量

## 1. 研究開発当初の背景

サルコペニアは四肢骨格筋量の低下とともにその機能が低下した状態として位置づけられており、日本肝臓学会より具体的に四肢骨格筋量の低下とその機能の低下として、握力の低下でもって定義された。また、サルコペニアに肥満を合併した状態（いわゆる“サルコペニア肥満”）に陥ると、サルコペニアや肥満が単独にみられる時と比較して著明に予後が不良になることも報告されている。

また、加齢以外にインスリン抵抗性や男性ホルモン、insulin-like growth factor-1 (IGF-1)、ビタミンD3や亜鉛やセレン等の微量元素が四肢骨格筋量に影響を及ぼすことが明らかになってきた。肝疾患においては、肝硬変患者でサルコペニアがしばしば観察され、多数の研究報告が散見される。海外からは非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 患者からもサルコペニアがみられることが報告された。そこで、我々はしばしば肥満を合併する NAFLD 患者においてサルコペニア肥満が存在するのではないかと考えた。

NAFLD の治療は食事療法と運動療法が主体となるが、食事療法が四肢骨格筋量に与える影響については、十分な検討がなされていない。蛋白質、特にアミノ酸であるロイシンの摂取が四肢骨格筋量の維持に必要であることが報告されているが、NAFLD 患者における蛋白質摂取の重要性については確立されていない。

## 2. 研究の目的

本研究の主たる目的は、NAFLD 患者におけるサルコペニア、サルコペニアおよびサルコペニアの前段階であるプレサルコペニアの頻度を明らかにすることである。次に、四肢骨格筋量を規定する生化学的および栄養学的因子を明らかにしていく。さらに、栄養介入することによってどのように体組成（四肢骨格筋量や体脂肪量）に影響を与えるかについても検討を行うこととした。

## 3. 研究の方法

### 3.1. 対象

対象は、2016年9月から2019年6月までの間、地域医療機能推進機構りつりん病院内科でNAFLDと診断された46例（男性24例、女性22例）である。

対象患者の体組成と握力を測定した。体組成は生体電気インピーダンス法 (Inbody470) で体重、骨格筋量、体脂肪量および体脂肪率を測定し、それぞれの症例に骨格筋指数 (SMI: 四肢骨格筋量を身長<sup>2</sup>で除したものを) を算出した。サルコペニアは、日本肝臓学会の提唱している診断基準を採用し、男性は SMI < 7.0 kg/m<sup>2</sup>、握力 < 26 kg を満たすもの、女性は SMI < 5.7 kg/m<sup>2</sup>、握力 < 18 kg とし、SMI のみ低下している症例を「プレサルコペニア」とした。また、体格指数 (BMI) ≥ 25 であるサルコペニア症例を「サルコペニア肥満」と定義した。登録時および栄養介入6か月後に、骨格筋量、脂肪量および体脂肪率を測定した。

### 3.2. 実験プロトコール

本研究は横断的研究と継時的研究によって行われた。患者登録時に生化学的および栄養学的因子を解析した。また、患者登録時に栄養指導を行って栄養学的因子の解析を行った。さらに、30分程度の有酸素運動およびレジスタンス運動を週3回行うよう指示した。6か月後に再度栄養指導を行い、栄養介入による体組成の変化と栄養素の変化との関連を検証した。

### 3.3. 生化学的および栄養学的評価項目

血液生化学的因子として、患者登録時の空腹時血糖およびインスリン値、ALT、総コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪、遊離型テストステロン、insulin-like growth factor-1 (IGF-1)、25-OH ビタミン D3、亜鉛、分岐鎖アミノ酸/チロシン比 (BTR) を測定した。インスリン抵抗性は HOMA-IR 値 (空腹時血糖値 × 空腹時インスリン値/405) を算出して評価した。対象患者の肝線維化は FIB-4 index (年齢 × AST 値/血小板数 × √ALT 値) を算出して評価した。また、骨密度は DEXA 法で第2～第4腰椎を測定した。

一方、栄養学的な評価項目として、同意の得られた対象患者に3日間の聞き取り調査を行い、日本食品成分表に基づいてエネルギー摂取量、蛋白、脂質、炭水化物およびロイシン摂取量を算出した。肥満の評価として、対象者の体格指数 (BMI) を算出した。

## 4. 研究成果

### 4.1. 患者背景

登録時の患者の年齢は、女性で高い傾向にあった(56.3±9.4歳 vs. 50.4±14.0歳, p=0.1037)。併存する肥満の合併は、男性15例(63%)、女性11例(50%)であった。生活習慣病の合併は、2型糖尿病が男性5例、女性6例、脂質異常症が男性10例、女性13例、高血圧症が男性4例、女性3例であり、それらの合併頻度は男女間で有意差を認めなかった。

インスリン抵抗性は男性10例中4例、女性9例中4例に認められた。亜鉛およびビタミンD欠乏症の頻度は、それぞれ男性3例、女性4例と男性16例、女性18例であった。FIB4-indexについては、肝硬変のcut off値とされる2.67を超えた症例が女性に2例認められたが、男女間に有意差はみられなかった。骨粗鬆症と診断された症例は女性で1例みられた。

### 4.2. プレサルコペニア、サルコペニアおよびサルコペニア肥満の頻度

男性3(13%)例、女性4例(18%)がプレサルコペニアと診断された。サルコペニアと診断されたのは、女性1例(5%)のみであった。なお、サルコペニア肥満に該当する症例は今回の検討でみられなかった。

四肢骨格筋量の低下した8例について詳細に検討すると、1例を除いてBMIが25未満であった。この7例の体脂肪率はいずれも男性で25%以上、女性で30%以上あり、いわゆる“隠れ肥満”の状態であった。

#### 4.3. SMI と相関する血液生化学的および栄養学的因子

次に、登録時に SMI と相関する血液生化学的因子の検索を行った。男性においては、血清 IGF-1 値が SMI と有意に正の相関を示した ( $r=0.5426$ ,  $p=0.0212$ )。血清 ALT, Zn, 25-OH-vitamin D3 および遊離型テストステロン値, HOMA-IR 値, BTR や FIB-4 index との相関はみられなかった。栄養学的には BMI ( $r=0.657$ ,  $p=0.0016$ ), エネルギー摂取量 ( $r=0.6429$ ,  $p=0.0162$ ) および脂肪摂取量 ( $r=0.5429$ ,  $p=0.0422$ ) と有意に正の相関を示した。骨密度や蛋白・ロイシン・炭水化物摂取量とは相関がみられなかった (表 1)。

一方、女性において SMI と有意に相関する因子は BMI ( $r=0.8944$ ,  $p<0.0001$ ) と骨密度 ( $r=0.697$ ,  $p=0.0366$ ) のみであり、栄養学的因子とは相関がみられなかった (表 2)。

#### 4.4. 栄養介入による体組成と栄養素の変化

初回栄養指導を行った男性 15 例のなかから、6 例に 6 か月後の栄養指導を再度行った。初回の栄養指導と比較して、エネルギー摂取量は、 $1,957\pm 401$  kcal から  $1,814\pm 349$  kcal に減少していた ( $p=0.0787$ , 図 1)。この減少は、蛋白質 ( $75.2\pm 16.9$  g vs.  $67.1\pm 11.5$  g,  $p=0.1318$ ) および脂質 ( $64.0\pm 26.0$  g vs.  $52.3\pm 17.7$  g,  $p=0.0721$ ) 摂取量の低下に起因しており、炭水化物の摂取量に変化はみられなかった ( $249.4\pm 25.8$  g vs.  $247.4\pm 26.2$  g,  $p=0.4127$ )。栄養介入により血清 ALT 値は有意に低下 ( $46.2\pm 19.9$  IU/l vs.  $31.0\pm 7.5$  IU/l,  $p=0.0427$ , ) したが、体重は変化しなかった ( $66.0\pm 6.1$  kg vs.  $65.2\pm 6.6$  kg,  $p=0.2588$ )。また、SMI は低下していた ( $7.55\pm 0.70$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $7.37\pm 0.85$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.1238$ ) が、骨格筋量 ( $44.9\pm 6.1$  kg vs.  $44.7\pm 6.7$  kg,  $p=0.3839$ ), 体脂肪量 ( $18.6\pm 2.6$  kg vs.  $18.4\pm 2.0$  kg,  $p=0.3949$ ) および握力 ( $35.4\pm 8.5$  kg vs.  $34.8\pm 8.5$  kg,  $p=0.2412$ ) には変化がみられなかった。興味深いことに、エネルギー摂取量の低下した 4 例は、SMI が低下するかあるいは変化なしであった (図 1)。

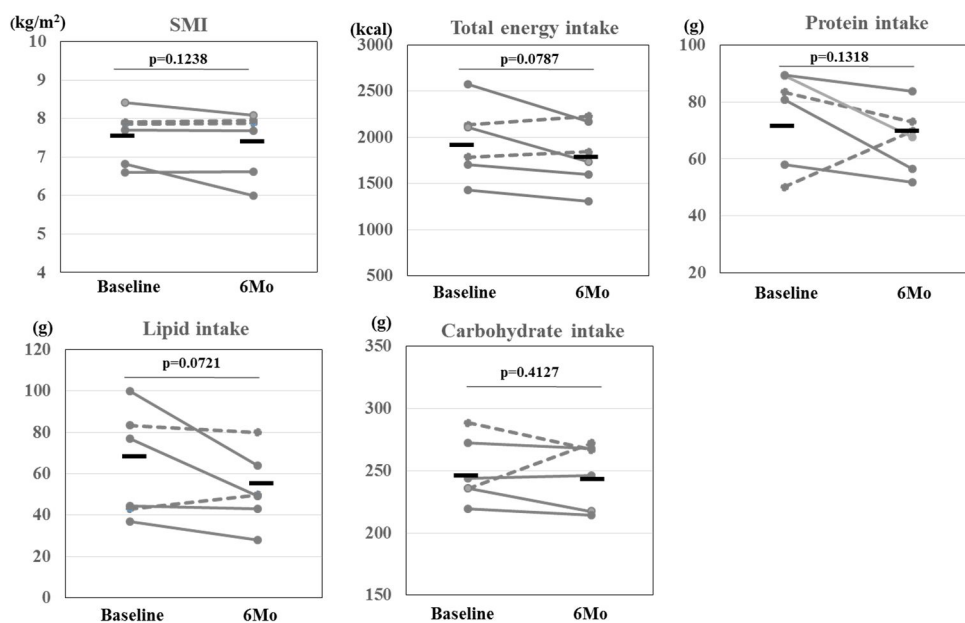
一方、女性は 18 例のなかから 13 例に 2 回目の栄養指導を行った。栄養介入によりエネルギー摂取量は有意に低下していた ( $1,855\pm 331$  kcal vs.  $1,673\pm 325$  kcal,  $p=0.0018$ ) が、この低下は脂質 ( $61.6\pm 15.6$  g vs.  $56.0\pm 15.3$  g,  $p=0.0956$ ) と炭水化物 ( $254.4\pm 44.4$  g vs.  $226.4\pm 38.8$  g,  $p=0.0018$ ) の摂取量が減少していたことに由来していた。蛋白質の摂取量は変化がみられなかった ( $63.6\pm 13.5$  g vs.  $60.7\pm 15.7$  g,  $p=0.2054$ )。栄養介入により血清 ALT 値は有意に低下し ( $38.3\pm 25.0$  IU/l vs.  $27.2\pm 12.8$  IU/l,  $p=0.0266$ ) , 体重 ( $62.6\pm 12.7$  kg vs.  $61.2\pm 11.4$  kg,  $p=0.0607$ ) および体脂肪量 ( $24.88.7$  kg vs.  $23.38.1$  kg,  $p=0.0428$ ) も低下する傾向にあった。しかしながら、SMI ( $6.44\pm 0.87$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $6.41\pm 0.86$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0.3191$ ) , 骨格筋量 ( $35.7\pm 4.7$  kg vs.  $35.74\pm 1$  kg,  $p=0.5278$ ) や握力 ( $22.4\pm 4.0$  kg vs.  $22.1\pm 4.5$  kg,  $p=0.2804$ ) に変化はみられなかった。

表 1 . SMI と相関する因子の検討 (男性) 表 2 . SMI と相関する因子の検討(女性)

parameter	r	p-value
ALT (n=24)	0.0596	0.7749
IGF-1 (n=19)	0.5426	0.0212
HOMA-IR (n=10)	-0.0182	0.9565
25OH-Vitamin D3 (n=23)	0.1269	0.5518
Zinc (n=23)	-0.2825	0.1851
BTR (n=23)	0.083	0.697
FIB-4 index (n=24)	-0.0509	0.8072
BMD (n= 7)	0.6785	0.0965
Free testosterone (n=13)	0.2418	0.4023
BMI (n=24)	0.657	0.0016
Total energy intake (n=15)	0.6429	0.0162
Protein intake (n=15)	0.1036	0.6984
Leucine intake (n=15)	0.1464	0.5838
Lipid intake (n=15)	0.5429	0.0422
Carbohydrate (n=15)	0.0643	0.8099

parameter	r	p-value
ALT (n=22)	0.1352	0.5355
IGF-1 (n=18)	0.1839	0.4483
HOMA-IR (n= 9)	0.0333	0.9249
25OH-Vitamin D3 (n=22)	0.0877	0.6879
Zinc (n=22)	0.0724	0.7401
BTR (n=22)	-0.1621	0.4577
FIB-4 index (n=22)	-0.3845	0.078
BMD (n=10)	0.697	0.0366
BMI (n=22)	0.8944	<0.0001
Total energy intake (n=18)	-0.1847	0.4463
Protein intake (n=18)	-0.129	0.5948
Leucine intake (n=18)	-0.2817	0.2454
Lipid intake (n=18)	0.0258	0.9152
Carbohydrate (n=18)	-0.2425	0.3173

図 1 . 食事療法による栄養素の変化 (男性)



破線は摂取エネルギー量が増加した症例，水平線は平均値

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takashi Himoto, Keiko Miyatake, Takashi Maeba, Tsutomu Nasaki	4. 巻 35
2. 論文標題 Verification of the hormonal and nutritional factors associated with skeletal muscle volume loss in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 樋本尚志、前場隆志、正木 勉
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患におけるサルコペニアについて
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋本尚志、正木 勉
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患患者における非肥満者の四肢骨格筋量について
3. 学会等名 第54回日本肝臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋本尚志、宮武恵子、前場隆志、正木 勉
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患患者における経時的栄養介入の効果
3. 学会等名 第17回日本病院総合診療医学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋本尚志、宮武恵子、前場隆志、正木 勉
2. 発表標題 栄養介入による非脂肪性脂肪性肝疾患患者の骨格筋量の変化
3. 学会等名 第5回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Himoto, Keiko Miyatake, Takashi Maeba, Tsutomu Masaki
2. 発表標題 Verification of sarcopenia in patients with nonalcoholic fatty liver disease.
3. 学会等名 40th ESPEN congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋本尚志、前場隆志、正木 勉
2. 発表標題 非アルコール性脂肪性肝疾患患者におけるサルコペニアについて
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考