

慢性肝疾患患者における肝線維化およびサルコペニア改善のための理学療法プログラム構築を目的とした予備的研究

筆保健一 (PT)¹⁾, 木村浩彰 (MD)²⁾

¹⁾ 広島大学病院診療支援部リハビリテーション部門

²⁾ 広島大学病院リハビリテーション科

キーワード：慢性肝疾患, 肝線維化, サルコペニア

はじめに

肝疾患には安静が第一という昔からの考え方が根深く、肝疾患に対する運動療法は未だ一般的といえない。しかし、近年慢性肝疾患の病態進展に生活習慣が起因することが指摘されており、肝疾患に対する運動療法への需要は増加している。すでに世界消化器病学会は『非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) & 非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic statohepatitis : 以下, NASH)』のガイドラインにおいて治療として運動療法について明記している¹⁾。さらに肝臓癌の多くを占める HCV (hepatitis C virus) 患者においても、インスリン抵抗性が発癌の一因とされ、食事・運動療法により発癌リスクを減少させる可能性が報告された¹⁻³⁾。

慢性肝疾患は自覚症状に乏しく、肝硬変や肝臓癌に進展してから発見されることが少なくない。そのため肝線維化の程度を推測する指標は重要であり、その指標のひとつである APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index)⁴⁾⁵⁾ は一般的な血液検査である血小板数と AST から算出できる。

また、近年フレイルやサルコペニアといった疾患概念の普及に伴い肝疾患がサルコペニアの誘因疾患とされるようになったが、その報告の多くは肝機能障害の重症度を表す基準である Child-Pugh 分類の A, B, C と大きな括りでの検討である。本邦でのサルコペニアの診断には AWGS (Asia Working Group for Sarcopenia) が策定した筋量、筋力および歩行速度の3つのパラメータを用いた基準が一般的だが⁶⁾、日本肝臓学会はその基準に対して歩行速度を省略し対象を65歳未満も含める基準を策定した⁷⁾。また、EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People 2) がサルコペニアの定義および診断基準を見直し、筋力の低下のみ該当するものを probable sarcopenia とした⁸⁾。

当院では以前より慢性肝疾患患者に対する多職種介入を行っており、理学療法士はおもに運動療法の指導を行っている。NASHをはじめとする慢性肝疾患に対して、肝線維化およびサルコペニア改善のための理学療法プログラムの構築は急務である。そこで、今回その予備

的研究として当院で運動療法の指導を目的に介入を行った慢性肝疾患患者を対象に、肝線維化の進展の有無と運動機能の関係を調査し、肝線維化とサルコペニアの関連性を検討したので報告する。

方 法

1. 対象

対象は平成26年4月～平成30年9月まで当院消化器・代謝内科に入院し、理学療法士が介入を行った慢性肝疾患患者147名とした。また、神経筋疾患や過度の疼痛を訴える運動器疾患を有する患者、認知症と診断された者は除外した。対象者には研究の趣旨や目的、測定データの取り扱いなどを十分に説明し同意を得た。なお、本研究は広島大学病院倫理審査委員会の承認（許可番号 第 E-583 号）を得て実施した。

2. 調査項目

患者背景として年齢、性別、BMI (body mass index)、血液データ (PLT, AST, T-BIL, ALB, PT), APRI, Child-Pugh score, 合併症の有無を診療録より抽出した。運動機能の評価として筋量、握力、膝伸展筋力、片脚立位時間、歩行速度を測定した。

1) Child-Pugh score

Child-Pugh score は肝機能を表現する際に用いられる指標である。T-BIL, ALB, PT および腹水ならびに脳症の有無の5項目をそれぞれ点数化し、5～15点の中から医師によって割り付けられた。

2) 運動機能評価

筋量は BIA (Body Impedance Assessment) 法による体成分測定装置 (インボディジャパン社製, InBody720) を用いて測定し、四肢筋量を身長²で除した Sketal Muscle Mass Index (SMI) を用いた⁶⁻⁸⁾。筋力の評価に関しては、握力と膝関節伸展筋力 (knee extention force : KEF) の測定を行った。握力は握力計 (松宮医科精器製作所, 握力計スモドレー式) を、膝伸展筋力はベルト固定式ハンドヘルドダイナモメーター (Anima 社製, μ Tas F-1) を用いた。それぞれ左右各2回測定し、左右それぞれの最大値を平均した値を採用した。片脚立位時間に関しては、開眼で挙上した下肢が地面に触れるまでの時間を測定し、左右各2回実施した。時間は最大60秒間とし、左右それぞれの最大値を平均した値を採用した。歩行速度に関しては、歩行路10mに前後3mを加えた16mを快適速度にて歩行させ、10mにかかる時間を速度に換算した値を採用した。

3) サルコペニアの基準

本研究では AWGS⁶⁾、日本肝臓学会⁷⁾ および EWGSOP2 が提唱した probable sarcopenia⁸⁾ の3つの基準を用いた。なお本研究では握力が AWGS の基準を下回れば probable sarcopenia と定義した。

表 1 肝線維化進展群と非進展群における患者背景および運動機能の比較

Males	～ 64 歳			65 ～ 74 歳			75 ～ 歳		
	APRI > 1 (n = 14)	APRI < 1 (n = 17)	P 値	APRI > 1 (n = 14)	APRI < 1 (n = 28)	P 値	APRI > 1 (n = 5)	APRI < 1 (n = 8)	P 値
年齢 (歳)	60 (52-63)	59 (53-62)	0.426	68 (67-73)	70 (66-72)	0.668	79 (77-83)	78 (76.3-84.3)	0.824
BMI (kg/m ²)	29.2 (25.4-37.0)	26.1 (24.0-31.1)	0.351	23.4 (21.3-30.2)	23.3 (21.8-25.0)	0.800	23.5 (20.7-28.0)	22.5 (20.5-25.7)	0.341
Child-Pugh score (5/6/7/8/9/10/11/ 12/13/14/15)	7/1/2/1/1/0 /0/0/0/0/0	14/2/0/0/0/0/1 /0/0/0/0/0	0.058	5/3/3/1/1/0/ 1/0/0/0/0	24/2/1/1/0/0 /0/0/0/0/0	0.007	4/1/0/0/0/0/ 0/0/0/0/0	7/1/0/0/0/0/ 0/0/0/0/0	1.000
合併症									
高血圧 (あり/なし)	6/8	7/10	1.000	8/6	17/11	1.000	3/2	6/2	1.000
脂質異常症 (あり/なし)	3/11	4/13	1.000	2/12	7/21	0.693	0/5	0/8	1.000
糖尿病 (あり/なし)	7/7	12/5	0.288	10/4	25/3	0.197	4/1	7/1	1.000
握力 (kg)	36.9 (33.4-39.4)	37.8 (33.0-43.6)	0.525	29.9 (22.3-38.0)	31.5 (25.6-34.6)	0.926	25.3 (17.8-30.9)	27 (21.4-28.9)	0.826
SMI (kg/m ²)	8.53 (7.77-9.65)	7.85 (7.48-9.15)	0.258	7.38 (7.02-8.55)	7.24 (6.54-7.46)	0.081	7.17 (6.37-8.17)	6.89 (6.21-7.42)	0.714
膝伸展筋力 (kgf)	47.1 (34.9-53.8)	50.3 (38.2-54.5)	0.890	35.2 (31.6-46.2)	35.4 (31.0-41.4)	0.584	28.1 (21.5-32.7)	30.5 (19.9-41.3)	0.608
膝伸展筋力体重比 (%)	54.0 (40.8-64.5)	61.0 (49.0-68.5)	0.340	57.5 (53.3-63.3)	59.0 (46.0-64.8)	0.957	41.0 (40.0-49.0)	56.0 (34.0-63.0)	0.339
片脚立位時間 (sec)	53.1 (27.8-60.0)	37.8 (24.0-60.0)	0.787	32.2 (13.6-49.9)	41.3 (12.3-60.0)	0.545	30.4 (17.8-45.1)	6.1 (2.4-18.3)	0.016
歩行速度 (m/sec)	1.19 (1.05-1.33)	1.15 (1.00-1.35)	0.677	1.04 (0.81-1.13)	1.14 (1.05-1.39)	0.014	1.3 (0.96-1.51)	1.09 (0.91-1.28)	0.510
Females	APRI > 1 (n = 11)	APRI < 1 (n = 10)	P 値	APRI > 1 (n = 6)	APRI < 1 (n = 19)	P 値	APRI > 1 (n = 7)	APRI < 1 (n = 8)	P 値
年齢 (歳)	59 (52-61)	57 (50-63)	0.944	69 (68-70)	70 (67-73)	0.405	80 (75-82)	78 (77-81)	0.447
BMI (kg/m ²)	26.9 (24.6-36.7)	28.6 (23.2-34.6)	0.916	29.2 (24.5-30.9)	27.7 (22.8-29.2)	0.546	21.9 (21.6-29.6)	25.3 (22.6-28.7)	0.297
Child-Pugh score (5/6/7/8/9/10/11/ 12/13/14/15)	6/1/1/1/0/1 /1/0/0/0/0	9/1/0/0/0/0 /0/0/0/0/0	0.635	6/0/0/0/0/0/ 0/0/0/0/0	17/2/0/0/0/0 /0/0/0/0/0	1.000	3/1/2/0/0/1/ 0/0/0/0/0	6/0/2/0/0/0/ 0/0/0/0/0	0.648
合併症									
高血圧 (あり/なし)	4/7	4/6	1.000	3/3	12/7	0.653	2/5	5/3	0.315
脂質異常症 (あり/なし)	4/7	6/4	0.395	2/4	7/12	1.000	0/7	1/7	1.000
糖尿病 (あり/なし)	7/4	0/0	0.090	4/2	18/1	0.133	6/1	7/1	1.000
握力 (kg)	23.5 (21.5-28.8)	23.4 (19.2-29.3)	1.000	19 (15.8-20.7)	20 (16.5-23.3)	0.656	16 (14.5-21.0)	19.3 (17.3-21.8)	0.246
SMI (kg/m ²)	7.19 (6.47-7.89)	6.72 (6.10-7.83)	0.504	6.23 (5.67-6.55)	6.15 (5.46-6.92)	0.680	6.04 (5.01-6.73)	6.49 (5.83-6.53)	0.772
膝伸展筋力 (kgf)	31.2 (18.3-39.7)	33.1 (23.4-41.3)	0.805	32.3 (21.3-34.6)	23.1 (18.4-28.2)	0.252	26.1 (18.0-27.3)	26.1 (25.2-29.5)	0.385
膝伸展筋力体重比 (%)	44.0 (37.0-65.0)	46.0 (36.8-60.3)	0.944	50.5 (39.0-56.5)	38.0 (32.0-54.0)	0.265	44.0 (32.0-55.0)	47.0 (42.0-55.8)	0.524
片脚立位時間 (sec)	54.8 (14.9-60.0)	15.1 (4.2-22.3)	0.015	43.3 (26.0-58.6)	25.3 (8.1-47.4)	0.214	4.7 (1.8-9.6)	6.7 (3.9-22.9)	0.224
歩行速度 (m/sec)	1.18 (0.75-1.44)	0.28 (1.09-1.36)	0.400	1.19 (1.09-1.26)	1.02 (0.85-1.18)	0.143	0.81 (0.64-1.20)	1.05 (0.90-1.16)	0.224

値は median (25 ～ 75%) にて表示。

APRI : aspartate aminotransferase to platelet ratio index, BMI : body mass index, SMI : Skelatal Muscle Mass index

3. データ処理解析

本研究では肝線維化の程度を推測するために APRI を用いた。AST および PLT の値から、 $APRI = 100 \times (AST \text{ level}/\text{upper limit of normal})/PLT [10^9/L]$ の計算式によって算出した。肝線維化の進展・非進展について、APRI 1.0 以上を肝線維化進展群、1.0 未満を肝線維化非進展群とした⁵⁾。また本研究においては膝伸展筋力を体重で除すことで膝伸展筋力体重比を算出した。

本研究では肝線維化の有無が運動機能およびサルコペニアに影響を及ぼすか検討するため、性別および世代 (勤労世代: 65 歳未満, 高齢世代: 65 ～ 74 歳, 超高齢世代: 75 歳以上) に分けたうえで検討した。

4. 統計解析

性別および世代で分類した 6 グループそれぞれを、肝線維化進展群および肝線維化非進展群の 2 群に分け、患者背景および運動機能について Mann-Whitney U 検定および χ^2 検定を行った。

さらに、肝線維化がサルコペニアと関連するか否か、各基準のサルコペニアの有無を目的変数、APRI およ

び Child-Pugh score を説明変数として χ^2 検定による単変量解析にてオッズ比を求めた。データ解析には JMP Pro 14 (SAS institute Inc 製) を使用し、有意水準は 5% とした。

結 果

肝線維化進展群および非進展群の 2 群における患者背景および運動機能に関する結果を表 1 に示す。また、AWGS と日本肝臓学会におけるサルコペニア、および probable sarcopenia の有無を目的変数、APRI および Child-Pugh score を説明変数とした単変量解析の結果を表 2 に示す。

考 察

本研究では慢性肝疾患患者を対象に、肝線維化が運動機能およびサルコペニアに影響を及ぼすかどうか検討した。日本肝臓学会はサルコペニアの診断に 65 歳未満も対象に含んでいることや⁷⁾、日常診療において慢性肝疾患患者が高齢者に限らないことから、今回勤労世代も対

表 2 各基準のサルコペニアに対する APRI および Child-Pugh score のオッズ比

目的変数	説明変数	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
サルコペニア (日本肝臓学会)		0.867	0.496-1.517	0.593
サルコペニア (AWGS)	APRI	0.829	0.457-1.504	0.498
probable sarcopenia		0.887	0.613-1.283	0.505
サルコペニア (日本肝臓学)		1.306	1.000-1.706	0.065
サルコペニア (AWGS)	Child-Pugh score	1.330	1.021-1.734	0.047
probable sarcopenia		1.287	1.018-1.627	0.034

AWGS : Asia Working Group for Sarcopenia

APRI : aspartate aminotransferase to platelet ratio index

象に含めて検討した。当初、肝疾患とサルコペニアはともに慢性炎症を病態の背景に有することなどから、肝線維化の進展の程度が運動機能に影響を及ぼすと考えていたが、本研究の結果においては肝線維化が進展しても筋量および筋力が減弱する結果とはならなかった。これについては今回対象となった理学療法介入を行った慢性肝疾患患者に肥満者が比較的多く身長で調整する筋量にバラつきがあったことや、肝疾患が進展すると浮腫を呈することから BIA 法で測定された筋量が過大評価された可能性が考えられる⁹⁾。

もしくは線維化が進展する程度では筋に対する影響は少なく、本研究の結果からは肝機能が低下するような病態に至ってはじめて筋への影響が現れる可能性が示唆された。ただし、肝硬変が進展し肝機能障害が重度化すると、サルコペニアの改善はきわめて難しいことが考えられるため¹⁰⁾、慢性肝疾患の診断がつき肝機能障害が出現する前、つまり肝線維化が疑われる頃から、減量やインスリン抵抗性の改善を目的とした運動療法とともに、サルコペニアの予防および改善を目的とした介入が重要であることが推察される。

以上より、慢性肝疾患患者における肝線維化およびサルコペニアの改善のための理学療法プログラムの構築は急務であるが、本研究はその予備的研究である。今回の結果から、慢性肝疾患において肝線維化進展よりも肝機能低下がサルコペニアと関連することが示唆された。慢性肝疾患におけるサルコペニア対策は、肝機能低下に至る前段階から重要であることが考えられるため、我々は身体活動量計を用いた、肝線維化の改善とともにサルコペニアの予防および改善を図るための介入研究を進行中である。

文 献

- 1) Review Team, LaBrecque DR, *et al.*: World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic

fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48: 467-473.

- 2) Nkontchou G, Bastard JP, *et al.*: Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. *J Hepatol.* 2010; 53: 827-833.
- 3) Kawaguchi Y, Mizuta T, *et al.*: Whole-body insulin resistance is associated with elevated serum α -fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. *Intern Med.* 2013; 52: 2393-2400.
- 4) Wai CT, Greenson JK, *et al.*: A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38: 518-526.
- 5) 山内徳人, 森川輝久, 他: 潜在的慢性肝疾患および肝硬変症例の拾い上げにおける非侵襲的肝線維化指標 FIB-4, APRI の有用性に関する検討. *肝臓.* 2017; 58: 589-591.
- 6) Chen LK, Liu LK, *et al.*: Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2014; 15: 95-101.
- 7) Nishikawa H, Shiraki M, *et al.*: Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res.* 2016; 46: 951-963.
- 8) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, *et al.*: Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019; 48: 16-31.
- 9) Itoh S, Shirabe K, *et al.*: Skeletal muscle mass assessed by computed tomography correlates to muscle strength and physical performance at a liver-related hospital experience. *Hepatol Res.* 2016; 46: 292-297.
- 10) Hanai T, Shiraki M, *et al.*: Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2016; 46: 743-751.

発表実績

学会発表

Fudeyasu K, Kawae T, Iwaki D, Nakashima Y, Nagao A, Hiramatsu A, Kimura H: Identification of Factors that Influence Weakness of Muscle Strength in Chronic Liver Disease Patients. WCPT Congress 2019. (2019年5月11日)

原著論文: 執筆中