

5 慢性肝疾患の リハビリテーション (肝臓リハビリテーション)

Rehabilitation for Chronic Liver Diseases (Hepatic Rehabilitation)

水田敏彦*

Toshihiko Mizuta

Key Words

C型肝炎／肝硬変／サルコペニア判定基準／運動療法／肝発がん

要旨 肝疾患領域におけるリハビリテーション（以下、リハ）の概念ははまだ確立していない。しかし高齢化、生活習慣関連肝疾患の増加、サルコペニアへの関心の高まりなど、運動療法への注目度は増している。慢性肝疾患ではさまざまな代謝異常を背景として、蛋白エネルギー低栄養やサルコペニアが起こりやすい。C型慢性肝炎や肝硬変患者に適切な栄養と運動療法を行うことにより、インスリン抵抗性や耐糖能異常が改善し、発がんリスクを低下させ得る可能性がある。心不全、呼吸不全、腎不全など他の臓器不全ではリハがすでに日常臨床で行われており、肝不全（慢性肝疾患）においても患者の予後やQOL改善のためリハ学の確立を急ぐ必要がある。

はじめに

肝臓領域においてはリハビリテーション（以下、リハ）という概念はまだ確立されておらず、残念ながらまだ議論の緒にも就いていない状況である。それにはいくつかの理由があり、「リハ」という言葉に患者本人が感じる不自由さや不具合を改善させるというイメージが強いため、自覚症状の乏しい肝臓病においてはその必要性が認識されにくいこと、肝臓は自己再生能

力を有するため肝炎ウイルスなどの原因治療に研究の重点が置かれていること、さらに肝臓病には安静神話（肝臓病には安静臥床が第一）が以前から根強く、肝臓専門医であっても運動させることへの懸念や恐怖心がなかなか払拭できないこと、などが挙げられる。

しかし近年、肝疾患患者が高齢化していること、肝硬変や肝がんが肝炎ウイルス由来のものから、非アルコール性脂肪性肝疾患やアルコール性などの生活習慣関連由来にその原因がシフトしてきていること¹⁾、また筋肉量減少症（サルコペニア）が肝臓病の予後に影響することが明らかになってきたことなどを背景に、慢性肝

* 伊万里有田共立病院内科（〒849-4193 佐賀県西松浦郡有田町二ノ瀬甲 860）
E-mail : mizuta1221@gmail.com

疾患に対する食事療法や運動療法への関心が高まりつつあることは確かである。

肝臓病における運動療法の位置付けを考えるうえで、脂肪肝などに対する原因治療としての運動と、慢性肝疾患に対する進行予防や予後改善のための運動を区別する必要がある。前者における運動療法の、メタボリック症候群に対して行うものとその意義や方法は同様であり、「リハ」という概念にはなじまないと考え、本稿では後者の運動療法について述べることにする。まず慢性肝疾患に起こる代謝異常について解説し、その代謝異常に対する運動療法の意義を考察する。

慢性肝疾患における代謝異常

肝臓は代謝の中心臓器であるので、ウイルス性肝炎や肝硬変などの病態ではさまざまな代謝異常が生じる。特にC型肝炎ウイルス(HCV)は慢性肝炎を起こすのみでなく、ウイルスそのものがインスリン抵抗性による耐糖能異常、脂質代謝異常による脂肪肝、鉄代謝異常による鉄過剰沈着を惹起し、これらの代謝異常はいずれも線維化や発がんリスクを高めることが知られている。HCV感染に加え、肥満、内臓脂肪蓄積などの宿主因子が重なることによりインスリン抵抗性が増幅され、肝線維化や発がんの危険性はさらに増加する²⁾。

また原因の如何にかかわらず、慢性肝疾患の終末像である肝硬変においては、肝細胞の壊死、脱落による肝細胞数の減少や門脈大循環シャントにより、空腹時や夜間の低血糖、食後の高血糖などの糖代謝異常や、尿素サイクルの機能低下のため高アンモニア血症となる蛋白不耐症などの代謝異常が起こる。これらの糖・蛋白代謝異常により、いわゆる蛋白エネルギー低栄養となり³⁾、さらに表に示すような肝硬変特有の病態も相まって、サルコペニアを起しやす

表 肝硬変におけるサルコペニアの要因

- ・ 摂食不良
 - － アルコール依存、腹水など
- ・ 食欲低下
 - － 代謝・ホルモン異常、投薬、肝性脳症、炎症性サイトカインなど
- ・ 蛋白・エネルギー低栄養
 - － 肝機能低下に伴う糖新生能の低下、蛋白・エネルギー必要量の増加、骨格筋由来アミノ酸の利用増加
- ・ 筋蛋白異化亢進
 - － ロイシン欠乏、テストステロン欠乏(男性)、ミオスタチン、活性酸素、炎症性サイトカインなど
- ・ 消化・吸収障害
 - － 消化管運動・腸内細菌の異常など

い^{4,5)}。さらにサルコペニア状態にある患者は、肝硬変^{6,7)}、肝がん^{8,9)}、肝がん切除後¹⁰⁾および生体肝移植後¹¹⁾の予後が不良であることが報告されている。

2016年7月に日本肝臓学会が肝疾患におけるサルコペニアの判定基準を示した(図1)。サルコペニアの基準に関しては複数の国際的なワーキンググループにより提唱されているが、日本肝臓学会サルコペニア判定基準はAGWS(Asian Working Group for Sarcopenia)の基準をもとに作成されている。本基準の特徴としては、①肝疾患では非高齢者でもサルコペニアの合併が認められるため年齢制限を撤廃したこと、②歩行速度は採用していないこと、③筋量測定に肝疾患診療で撮影されることが多い腰椎L3レベルの筋肉量(L3SMI)を採用したこと、である。本基準は基盤となるデータ不足や日常診療で簡便に評価できることを優先して作成されていることから今後改訂される可能性が高いが、肝疾患におけるサルコペニアや運動療法の位置付けを議論する土台ができたことは重要である。

われわれはL3SMIを指標として、HCVによる肝がんの根治治療後の再発に対するサルコペニアの影響を検討したところ、サルコペニアを

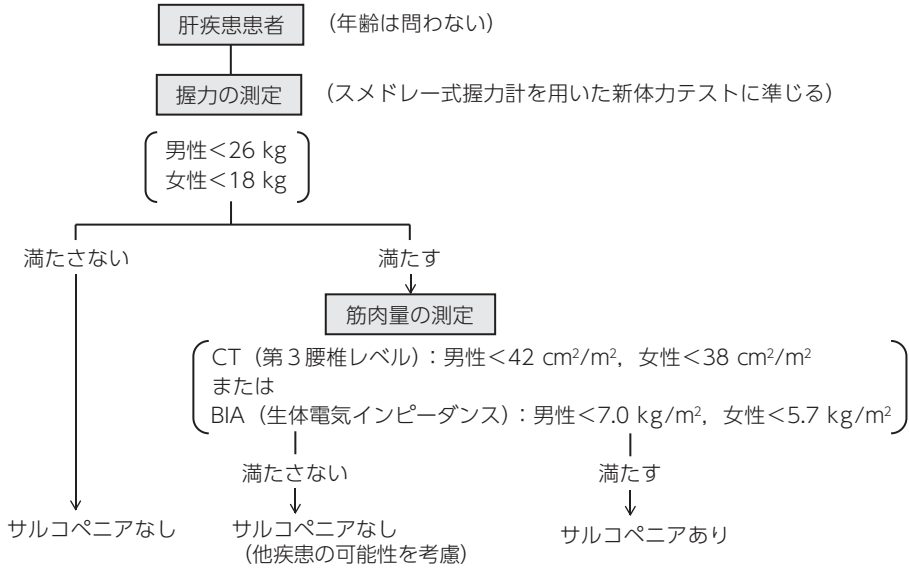


図1 肝疾患患者のサルコペニア判定基準

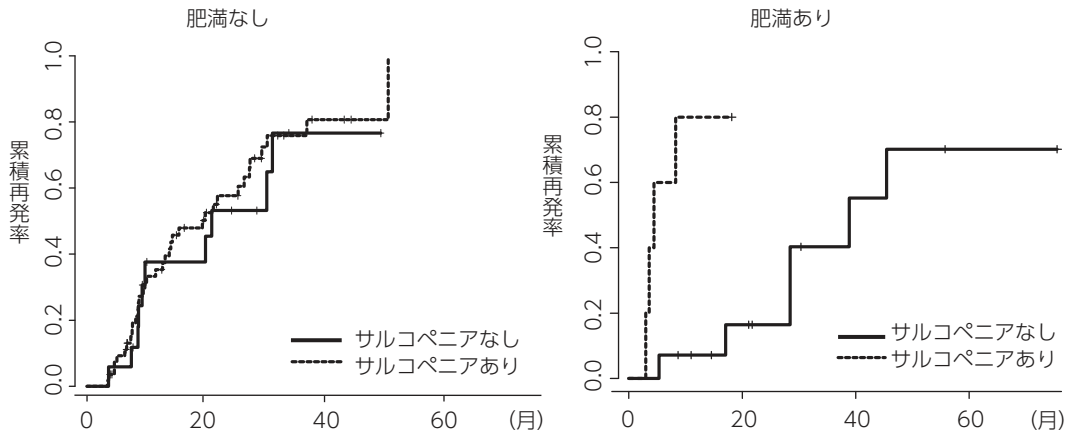


図2 肝がん再発におけるサルコペニア肥満の影響

有する群では有意に肝がんの再発が多く、特に body mass index (BMI) > 25 のサルコペニア肥満の症例では顕著であることが明らかであり (図2)、やはり肝発がんの抑制にはサルコペニアへの運動介入が必要であることが強く示唆された¹²⁾。

C型肝炎に対する食事運動療法

C型肝炎は前述のようにさまざまな代謝異常

を生じるが、それに対する運動の効果については過去にほとんど報告がない。われわれはHCV感染および内臓脂肪蓄積により惹起されるインスリン抵抗性に着目し、HOMA-Rが2以上のインスリン抵抗性を有するC型慢性肝炎患者26人に対し5%の体重減量を目標に3カ月間以上の食事運動療法を行い、インスリン抵抗性や発がん危険因子とされるαフェトプロテイン(AFP)への影響を検討した。その結果、

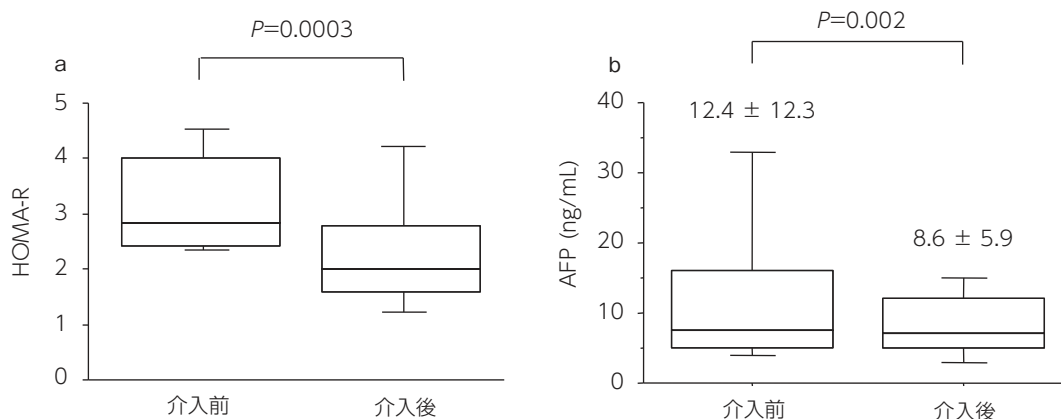


図3 C型慢性肝炎に対する食事運動療法の効果 (n=26)

a: HOMA-Rの変化, b: AFP値の変化

インスリン抵抗性が改善するとともにAFPも有意に低下したことから(図3),生活習慣への介入が発がんリスクを低下させる効果があることが示唆された¹³⁾。

HCVに対する直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antiviral agents, 以下DAAs)の登場により,C型肝炎患者はほぼ全例にウイルス除去が可能となった。しかし,既存の肝病変はしばらく残存し,DAAs治療による発がん抑制効果も限定的であることが明らかとなりつつある¹⁴⁾。さらにC型肝炎患者が高齢化していることも発がんリスクを高める重要な問題である¹⁵⁾。よってC型慢性肝疾患の真の予後改善のためには抗ウイルス治療のみでは不十分であり,その他の発がん危険因子である線維化,肥満,耐糖能異常,さらには抗加齢を目標とした介入が必須である。その意味で運動療法は理にかなった介入法であると考えられる。

肝硬変に対する運動療法

われわれは肝硬変に対する運動療法の効果を検証するため,6例の肝がんを有しない代償性肝硬変患者(全例女性)に対し,分岐鎖アミノ酸(BCAA)の補充を行いながら,嫌気性代謝

閾値(anaerobic threshold,以下AT)の運動強度を基準に週140分を目標としてステップ台昇降運動を自宅で12カ月間行ってもらった。その結果,体重,内臓脂肪量,筋肉量,肝機能などには有意な変化はなかったものの,図4に示すようにATを表す乳酸閾値は全例で上昇し,さらに平均血糖の指標である糖化アルブミンは有意に低下していた¹⁶⁾。これらは,肝硬変患者であっても安全に運動療法は施行可能であること,健常者と同様に有酸素運動能が向上すること,さらには糖代謝異常が改善することを示している。注意すべきことは,肝硬変は低アルブミン血症や蛋白不耐の病態であり,運動により蛋白異化を助長する可能性があるためBCAAの補充は必要不可欠である,ということである。今後,これらの効果が慢性肝疾患の予後にどのような影響を与えるのか,またレジスタンス運動との組み合わせなど,肝疾患における好ましい運動はどのようなものか,非代償性肝硬変など重篤な病状でも安全に施行可能か,など未解決の問題に関する研究が進むことが期待される。

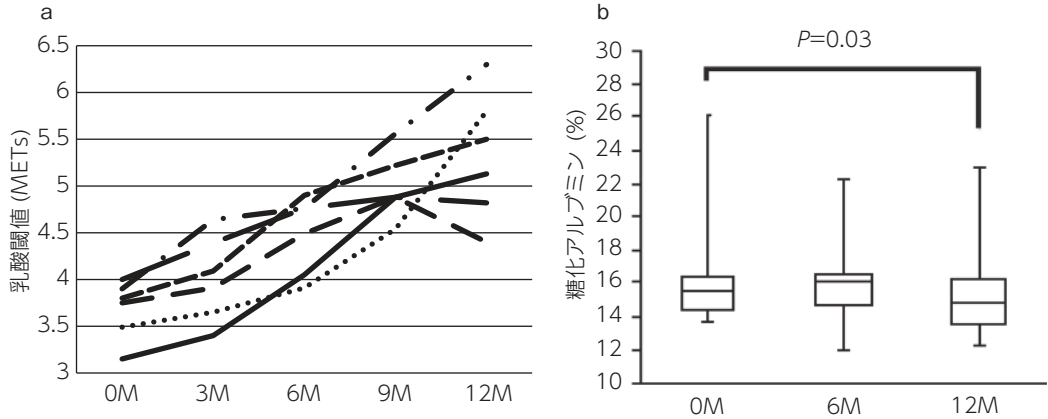


図4 肝硬変に対する運動療法の効果 (n=6)

a: 乳酸閾値の変化, b: 糖化アルブミンの変化

おわりに

心不全, 呼吸不全, 腎不全などの臓器不全に関してはリハ学が発展を遂げており, 運動療法の有効性やその位置付けが明確となっている。しかし前述のとおり, 肝不全に関しては運動療法の議論はようやく緒に就こうとしている段階である。肝疾患における最大の病因であった肝炎ウイルスの制御に目途が立った今日, 機能不全となった肝臓をもとの健康な肝臓に回復させ, 肝不全や肝発がんのリスクから少しでも早く回避させるためには, 運動療法によるリハが必要不可欠と考えられ, 今後の研究の発展に期待したい。

文 献

- 1) 日本肝臓学会 編: 肝がん白書 平成 27 年度. 日本印刷, 2015
- 2) Kawaguchi Y, Mizuta T: Interaction between hepatitis C virus and metabolic factors. See comment in PubMed Commons below World J Gastroenterol 2013; **20**: 2888-2901
- 3) Tajika M, Kato M, Mohri H, Miwa Y, Kato T, Ohnishi H, Moriwaki H: Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. Nutrition 2002; **15**: 229-234
- 4) Kachaamy T, Bajaj JS, Heuman DM: Muscle and mortality in cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; **10**: 100-102
- 5) Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW: Review article: sarcopenia in cirrhosis-aetiology, implications and potential therapeutic interventions. Aliment Pharmacol Ther 2016; **43**: 765-777
- 6) Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, Sawyer MB: Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; **10**: 166-173
- 7) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M, Moriwaki H: Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. Nutrition 2015; **31**: 193-199
- 8) Iritani S, Imai K, Takai K, Hanai T, Ideta T, Miyazaki T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M, Moriwaki H: Skeletal muscle depletion is an independent prognostic factor for hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol 2015; **50**: 323-332
- 9) Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, Tateishi R, Taguri M, Watadani T, Nakagomi R, Kondo M, Nakatsuka T, Minami T, Sato M, Uchino K, Enooku K, Kondo Y, Asaoka Y, Tanaka Y, Ohtomo K, Shiina S, Koike K: Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2015; **63**: 131-140
- 10) Harimoto N, Shirabe K, Yamashita YI, Ikegami T, Yoshizumi T, Soejima Y, Ikeda T, Maehara Y, Nishie A, Yamanaka T: Sarcopenia as a predictor of prognosis in patients following hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2013; **100**: 1523-1530
- 11) Kaido T, Ogawa K, Fujimoto Y, Ogura Y, Hata K, Ito T, Tomiyama K, Yagi S, Mori A, Uemoto S:

- Impact of sarcopenia on survival in patients undergoing living donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2013 ; **13** : 1549-1556
- 12) Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, Nakashita S, Ide Y, Miyoshi A, Kitahara K, Eguchi Y, Ozaki I, Anzai K : Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Hepatol Res* 2016 ; **46** : 201-208
- 13) Kawaguchi Y, Mizuta T, Eguchi Y, Sakurai E, Motomura Y, Isoda H, Kuwashiro T, Oeda S, Iwane S, Takahashi H, Anzai K, Ozaki I : Whole-body insulin resistance is associated with elevated serum α -fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. See comment in PubMed Commons below *Intern Med* 2013 ; **52** : 2393-2400
- 14) Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, Lenzi M, Mazzella G, Verucchi G, Andreone P, Brillanti S : Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016 [Epub ahead of print]
- 15) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N : Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010 ; **52** : 518-527
- 16) Nishida Y, Ide Y, Okada M, Otsuka T, Eguchi Y, Ozaki I, Tanaka K, Mizuta T : Effects of home-based exercise and branched-chain amino acid supplementation on aerobic capacity and glycemic control in patients with cirrhosis. *Hepatol Res* 2016 [Epub ahead of print]