

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 7日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23660033

研究課題名（和文） 脂肪性肝疾患を有する高齢者のハイブリッド訓練の有効性の検討と看護介入モデル構築

研究課題名（英文） Beneficial effect of hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions on elderly subjects with non-alcoholic fatty liver diseases and the construction of nursing intervention model.

研究代表者

新井 恵美 (ARAI EMI)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：70178713

研究成果の概要（和文）：肥満に関連した非アルコール性脂肪性肝疾患（Non-alcoholic fatty liver disease；NAFLD）は肝臓に脂肪が蓄積することが原因で発症し、その一部は非アルコール性脂肪性肝炎や肝硬変へと進行する慢性肝疾患である。NAFLDの治療法としては食事療法と運動療法以外に有効な治療法が見つかっていない。我々は宇宙ステーション滞在に伴う筋萎縮予防を目的に開発されたハイブリッド訓練に注目した。ハイブリッド訓練とは、筋肉の自発的収縮と電気刺激による電氣的収縮の混合運動による骨格筋訓練である。NAFLD患者に対して6ヶ月間のハイブリッド訓練を施行し、その有用性について検討した。NAFLD患者におけるハイブリッド訓練は、訓練部位骨格筋の筋力増加と筋脂肪化の減少、体脂肪量の減少、さらに、肝機能障害の改善を誘導した。本訓練効果の背景には、異所性脂肪の減少、インスリン抵抗性の改善、酸化ストレスレベルの低下などが推測された。ハイブリッド訓練はNAFLDに対する新しい運動療法として有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：The main cause of hepatic function disorders associated with obesity is considered to be non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD develops because of lipid accumulation in the liver, and it is a chronic disease that can, in some cases, progress to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and liver cirrhosis. Other than dietary and exercise therapies, no effective treatment method for NAFLD has been established. Hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions was developed to prevent muscle atrophy in astronauts spending long periods in space stations. In this study, we aimed to apply hybrid training as a form of exercise therapy for NAFLD patients. The training was continued for 6 months. The results revealed that hybrid training for the lower extremities in elderly subjects with NAFLD exerts an anti-obese effect as well as improves liver dysfunction and insulin resistance in association with an increase in the muscle strength and a decrease in the ectopic fat.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：臨床生理学、臨床看護学

科研費の分科・細目：看護学・臨床看護学

キーワード：生活習慣病、脂肪性肝疾患、高齢者、ハイブリッド訓練、代謝機能

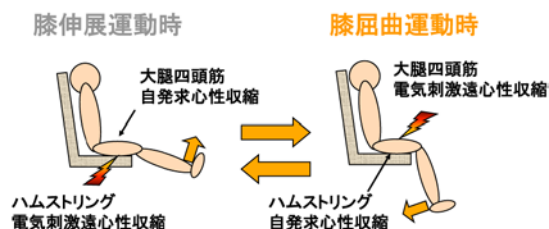
1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化と慢性的な運動不足により、わが国の肥満人口は過去 30 年間で約 1.5 倍に増加している。このような状況下において、日本人間ドック学会より、人間ドックの検査項目のうち最も頻度の高い異常の項目は肝機能障害であると公表されている。肝機能障害の主たる原因には、肥満に関連した非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) が考えられている。NAFLD は肝臓に脂肪が蓄積することが原因で発症し、その一部は非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH), 肝硬変, さらに、肝癌へと進行する慢性肝疾患である。

NAFLD の治療法としては食事療法と運動療法以外に有効な治療法が見つかっていない。NAFLD における運動療法の重要性が広く認知されているが、運動に十分な時間を割くことが難しく、運動を習慣化できない場合が多い。また、肥満者では過体重により膝、股関節に多大な負担がかかるために、運動自体が困難な場合も多い。そこで、安全かつ効率的な運動トレーニング方法の登場が待たれる。

我々は宇宙ステーションにおける長期滞在に伴う筋萎縮予防を目的に開発されたハイブリッド訓練を NAFLD の運動療法として応用することに着目した。ハイブリッド訓練とは、筋の自発的収縮と電気刺激による電氣的収縮の混合運動による骨格筋訓練である(図)。

図



主動筋に対する拮抗筋に電気刺激を与えることで発生する収縮力を運動抵抗として利用する。関節を曲げるときは随意収縮する屈曲筋に対して、伸展筋に電気刺激による収縮力を発生させる。関節を伸ばすときは随意収縮する伸展筋に対して、屈曲筋に電気刺激による収縮力を発生させる。これにより関節運動を伴う筋力トレーニングが可能となる。また、電気刺激による遠心性収縮を用いることより、従来の電気刺激による等尺性や求心性収縮を用いたトレーニング法に比べると、同じ電気刺激でより大きな運動負荷を利用でき、訓練効果が大きいと言える。電気刺激の強さを調節することが出来、電気刺激による不快感や痛みを低く抑えることが出来る。骨格筋の肥大と筋量の増大に伴い、骨格筋代謝の改善も期待される。本訓練は座位の状態ですぐに行うことが可能な訓練であり、高度肥満者や

腰椎・膝関節症などを有する者にも施行が可能である。

そこで今回、中年肥満女性の NAFLD 患者を対象として 6 ヶ月間のハイブリッド訓練を実施し、その有用性について、骨格の筋量、筋力と脂肪化、体組成、糖および脂質代謝、肝機能障害、炎症マーカーの改善の観点より予備的検討を行った。

2. 研究の目的

NAFLD 患者に対して 6 ヶ月間のハイブリッド訓練を施行し、その有用性について、骨格の筋量、筋力と脂肪化、体組成、脂質と糖代謝、肝機能障害、炎症マーカーの改善の観点より検討することを目的とした。

3. 研究の方法

筑波大学附属病院に外来通院する NAFLD 患者のうち、3 ヶ月間の生活指導により肝機能障害が改善しなかった NAFLD の中年女性患者 15 名 (年齢 65 ± 6.0 , BMI 27 ± 2.9) を対象とした。両脚大腿部に電極を装着し、座位での屈曲伸展運動でハイブリッド訓練を行った。15 回の屈曲伸展を 1 セットとし、両脚 3 セットずつを 2 回繰り返した。1 回の訓練は約 20 分間で、週 2 回、6 ヶ月間施行した。訓練開始前と 6 ヶ月後における大腿部伸筋および屈筋の筋力、 $^1\text{H-MRS}$ による筋組成、体組成、血液生化学データの比較検討を行った。また、生活指導およびハイブリッド訓練による各項目の改善の程度を、生活指導のみを行った NAFLD の女性患者 7 名における改善の程度と比較した。

4. 研究成果

ハイブリッド訓練開始前と 6 ヶ月後において改善が認められた項目は、大腿四頭筋の筋力 (127.4 ± 10.3 vs. 149.1 ± 11.7 ; $P < 0.01$), 骨格筋細胞内脂肪 (454.7 ± 49.1 vs. 378.9 ± 39.9 ; $P < 0.05$), 体組成では、体重 (64.3 ± 1.9 vs. 63.3 ± 1.9 ; $P < 0.05$), 骨格筋量 (20.9 ± 0.3 vs. 20.8 ± 0.3), 体脂肪量 (25.1 ± 1.6 vs. 24.4 ± 1.7 ; $P < 0.05$), 肝機能では、AST (45.7 ± 6.5 vs. 37.2 ± 5.3 ; $P < 0.05$), ALT (46.8 ± 5.7 vs. 39.3 ± 4.9 ; $P < 0.05$), γ -GT (63.3 ± 24.1 vs. 53.1 ± 21.5 ; $P < 0.05$), 中性脂肪 (120.0 ± 16.4 vs. 112.5 ± 14.4), 遊離脂肪酸 (0.85 ± 0.06 vs. 0.74 ± 0.06), 糖代謝では、空腹時血糖 (138.9 ± 8.8 vs. 138.9 ± 13.7), HbA1c (6.51 ± 0.26 vs. 6.56 ± 0.39), HOMA-IR (4.08 ± 0.8 vs. 3.52 ± 0.5), アディポカインでは、TNF- α (1.59 ± 0.28 vs. 1.41 ± 0.24), IL-6 (2.44 ± 1.35 vs. 1.04 ± 0.25), レプチン (13.8 ± 1.5 vs. 12.9 ± 1.5), アディポネクチン (9.17 ± 1.39 vs. 8.85 ± 1.30), 炎症マーカーでは、TBARS (8.03 ± 2.07 vs.

8.21 ± 2.27), フェリチン (136.6 ± 23.6 vs. 105.1 ± 17.0; $P < 0.05$), 高感度 CRP (0.14 ± 0.03 vs. 0.11 ± 0.03), 肝線維化マーカーでは, ヒアルロン酸 (58.7 ± 29.9 vs. 70.7 ± 37.6), 4型コラーゲン (184.4 ± 16.1 vs. 168.5 ± 10.9), NAFLD fibrosis score (-0.211 ± 0.30 vs. -0.471 ± 0.23; $P < 0.05$)であった。また, 本訓練を受けたNAFLD患者における改善程度は, 生活指導のみを受けた患者の改善程度に比して, 骨格筋細胞内脂肪, 肝機能, インスリン抵抗性, 炎症マーカーの項目において優位性が認められた。

NAFLDにおけるハイブリッド訓練の有用性として, 訓練部位の骨格筋では筋力の増加と筋細胞内脂肪量の減少が認められた。また, 体組成では骨格筋量の増加は認められなかったが筋量は保持されていた。大腿部の骨格筋は人体最大の骨格組織であること, 骨格筋は単なる運動器ではなく代謝臓器として機能していることより, これらの結果は, インスリン抵抗性の病態改善につながる訓練の成果として捉えることが可能である。また, ハイブリッド訓練により肝機能障害の改善が認められた。肝線維化の指標であるNAFLD fibrosis scoreも改善が見られた。これらの結果の背景には, 介入前後において, TBARSの酸化ストレス, フェリチンの炎症マーカーが改善していることより考察して, 骨格筋と同様に, 肝における異所性脂肪の減少とそれに関連する酸化ストレスレベルの改善が生じている可能性が示唆される。インスリン抵抗性の変化も関与していると推測されるが, 詳細な機序は明らかではない。

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 Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J: Exercise training decreases elevated serum ferritin and lipid peroxidation marker levels in middle-aged obese men with non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2013, In press. 査読有
- ② Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J: Exercise reduces inflammation and oxidative stress in obesity-related liver diseases. *MSSE* 2013, In press. 査読有
- ③ Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Gotoh N, Tokushige K, Hashimoto E, Utsunomiya H, Takahashi H, Ishii T, Yamamoto M, Shoda J: Deletion of Nrf2 leads to rapid progression of steatohepatitis

in mice fed atherogenic plus high-fat diet. *J Gastroenterol* 2012, DOI 10.1007/s00535-012-0659-z 査読有

- ④ Okada K, Ma D, Warabi E, Morito N, Akiyama K, Yamagata K, Bukawa H, Shoda J, Ishii T, Yanagawa T.: Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in Peroxiredoxin I-deficient mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 71:503-509, 2012. 査読有
- ⑤ Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H.: Novel Function of Niemann-Pick C1-Like 1 as a Negative Regulator of Niemann-Pick C2 Protein. *Hepatology* 55:953-64, 2012. 査読有
- ⑥ Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Tokushige K, Ueda T, Harada N, Taguchi K, Hashimoto E, Itoh K, Ishii T, Utsunomiya H, Yamamoto M, Shoda J: Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. *J Gastroenterol* 47:924-35, 2012. 査読有
- ⑦ Yamanashi Y, Takada T, Yoshikado T, Shoda J, Suzuki H.: Biliary NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology* 140:1664-1674, 2011. 査読有

[学会発表] (計5件)

- ① 呉 世昶, 田中喜代次, 正田純一: 運動療法は体重減少とは独立して肝病態と代謝異常を改善する. 第16回日本肝臓学会大会(神戸), 2012.10.10-13
- ② 小野塚太郎, 志田隆史, 呉世昶, 田中喜代次, 正田純一: 減量目的の運動療法が肥満者の肝病態に及ぼす影響について 第67回日本体力医学会総会(岐阜), 2012.9.14-16
- ③ 岡本嘉一, 磯辺智範, 小野塚太郎, 志田隆史, 池田 瑛, 南 学, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) における骨格筋脂肪化が肝病態へ及ぼす影響. 第48回日本肝臓学会総会(金沢), 2012.6.7-8
- ④ 丸山 剛, 鈴木康裕, 石川公久, 江口 清, 正田純一: 非アルコール性脂肪性肝疾患に対するハイブリッド訓練法によるインスリン分泌能について. 第49回日本リハビリテーション医学学術集会(福岡), 2012.5.31-6.2

- ⑤ 吳 世昶, 田中喜代次, 正田純一: 減量目的の運動療法が肥満者の肝病態に及ぼす影響について. 第 98 回日本消化器病学会総会(東京), 2012.4.19-21

[図書] (計 3 件)

- ① 正田純一: 漢方薬の有効性と医療科学 インチンコウ湯 漢方薬の薬効と薬理 日本伝統医学テキスト 漢方編 平成 22・23 年度厚生労働科学研究費補助金 地域医療基盤開発推進研究事業「統合医療を推進するための日本伝統医学の標準化」研究班 pp. 295-297, 2012.
- ② Shoda J: Inchinkoto, Clinical efficacy and pharmacology, Textbook of Traditional Japanese Medicine, Health and Labour Sciences Research Grant, Research on the standardization of traditional Japanese Medicine promoting integrated medicine. pp. 230-232, 2012.
- ③ Shoda J & Yamamoto M: Gallbladder Cancer Pathogenesis and Molecular Targeting Strategies for Therapeutic Options. Horizons in Cancer Research. Volume 48. pp.1-24. NOVA Science, 2012.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新井 恵美 (ARAI EMI)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 70178713

(2) 研究分担者

正田 純一 (SHODA JUNICHI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 90241827

川口 孝泰 (KAWAGUCHI TAKAYASU)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 40214613