

運動プログラムにより非アルコール性脂肪肝の脂肪蓄積と硬さの両方が改善  
～臨床試験による効果的なトレーニング方法の検討～

研究成果のポイント

1. 運動習慣のない中年肥満男性を対象に、1週間に3回、12週間のレジスタンストレーニング(RT)<sup>(注1)</sup>、高強度インターバルトレーニング(HIAT)<sup>(注2)</sup>、中強度持続性トレーニング(MICT)<sup>(注3)</sup>が非アルコール性脂肪性肝疾患(脂肪肝)<sup>(注4)</sup>の肝脂肪蓄積と肝硬度に及ぼす改善効果に関する臨床試験を実施しました。
2. 3種類のトレーニングはいずれも、体重と内臓脂肪の減少を伴わずに、非アルコール性脂肪肝の肝脂肪蓄積を同等に改善させることが明らかとなりました。
3. 3種類のトレーニングのうち HIAT のみが、肝臓の硬さが増している進行した非アルコール性脂肪肝に対して有用な運動プログラムであることがわかりました。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 正田純一教授らの研究グループは、同 体育系 田中喜代次教授らの研究グループと共同で、中年肥満男性を対象に実施した臨床試験により、運動プログラムの種類と強度の違いが、非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD、以下脂肪肝)の肝脂肪蓄積と肝硬度(硬さ)に及ぼす影響について検討しました。

運動習慣がなく脂肪肝を有する中年肥満男性を対象とした運動療法による減量教室を実施し、参加した61名をランダムに3群に分け、1週間に3回の頻度で12週間にわたるレジスタンストレーニング(RT)、高強度インターバルトレーニング(HIAT)、中強度持続性トレーニング(MICT)の前向きランダム化比較試験<sup>(注5)</sup>を行ないました。

解析の結果より、(1)RT、HIAT、MICTの3群のすべてにおいて、体重および内臓脂肪の減少を伴わずに、脂肪肝の肝脂肪蓄積は同等の減少(それぞれ、-14.3%、-13.7%、-14.3%)が認められました。肝脂肪蓄積は運動トレーニングの種類とそれらの強度に依存せずに改善しました。(2)HIATの群においてのみ、脂肪肝の肝硬度の改善(-17%)とクッパー細胞の異物貪食機能<sup>(注6)</sup>の改善(+18%)が認められました。(3)HIATにおいてのみ、末梢血単核球における抗酸化ストレス応答遺伝子(ヘムオキシゲナーゼ-1)の発現増加(+3%)が認められました。HIATは、NAFLDにおける肝の炎症病態を抑える方向に働くものと推測され、HIATは肝硬度が増している進行した脂肪肝に対して有用な運動プログラムであると考えられました。以上のことから、脂肪肝における肝病態の改善を得るためには、規則的な運動を実施し、徐々に運動強度を増加させることが重要であることが示唆されました。

本研究の成果は、2017年 2月22日付でNature Publishing Groupの電子ジャーナル「SCIENTIFIC REPORTS」で公開されました。

\* 本研究は、日本学術振興会が助成する科学研究費補助金事業・研究課題「非アルコール性脂肪性肝疾患の運動療法による肝臓リハビリテーションプログラムの構築」(研究期間:平成26～28年度)およびその他の研究課題によって実施されました。

## 研究の背景

わが国では食習慣の欧米化と運動不足に伴い、肥満人口が増加の一途にあります。最近の人間ドック全国集計の成績によれば、肝機能異常を有する成人の頻度が急増しています。その背景には、内臓型肥満の増加に関連した非アルコール性脂肪性肝疾患の増加が大きく関わっています。脂肪肝の治療の基本は食生活改善や運動実践といった日常生活の指導による肥満治療であり、これ以外に確立された治療法はありません。運動療法に関しては、食事療法に比べ肥満改善効果が小さいことより、脂肪肝の改善策として軽視されてきた現状があります。しかし近年の様々な研究では、運動療法には、体重減少とは独立して、脂肪肝の病態改善効果があることが報告されています。脂肪肝に運動療法を適用することで、肝臓の炎症や線維化を改善し、その進展を抑えられることも明らかになりつつあります。これらのことより、運動療法を実施することが強く勧奨されますが、脂肪肝の病態改善に関する運動療法のエビデンスは多くはありません。特に運動療法の実施において、病態改善に向けた効率的な運動の方法(種類、強度、時間)は十分に解明されていません。

本研究グループはすでに、脂肪肝に対する運動療法に関して多くの臨床試験を実施し、運動が脂肪肝の病態改善効果を有することを明らかにしてきました。具体的には、① 脂肪肝における運動単独療法の効果(文献 1)、② 脂肪肝の治療に対する食事療法に運動療法を加える意義(文献2)、③ 脂肪肝における最適な運動時間(文献 3)、④ 日常的運動が不可能な脂肪肝を有する高度肥満患者や高齢者を対象にした新しい運動トレーニング方法の実施とその有効性(文献 4,5)について検討しました。

本研究では、脂肪肝の日常管理における運動療法の重要性をさらに検証するために、運動療法の種類およびその強度の違いが脂肪肝の肝病態に及ぼす影響について検討を行ないました。

## 研究内容と成果

非アルコール性脂肪肝を有する肥満者(男性のみ)を対象に筑波大学主催の減量教室を開催し、その中で3つの運動プログラムを1週間に3回、12週間にわたって実施し、脂肪肝の肝病態の改善効果および効率的な実施方法について検討しました。61名(年齢:平均49.3歳, BMI:平均28.1kg/m<sup>2</sup>)の男性参加者を、レジスタンス運動(RT)と2種類の有酸素性運動(高強度インターバルトレーニング;HIATと、中強度持続性トレーニング;MICT)の3群に割り付け、運動の種類とそれら強度の違いが脂肪肝の肝病態に及ぼす影響についてランダム化比較試験を行いました。(図1、図2)

解析の結果、(1)脂肪肝の肝脂肪蓄積の減少において、3群(RT、HIAT、MICT)のすべてに同等な減少効果が得られました(それぞれ、-14.3%、-13.7%、-14.3%)。(2)HIATにおいてのみ、脂肪肝の肝硬度の改善(-17%)とクッパー細胞の異物貪食機能の改善(+18%)が認められました。さらに、(3)末梢血単核球における生体の抗酸化ストレス応答にかかわる転写因子であるNrf2関連遺伝子発現を測定したところ、HIATにおいてのみ、他のトレーニングに比較して、抗酸化ストレス応答遺伝子(HO-1)<sup>(注7)</sup>の発現増加(+3%)が認められました。(図3)

以上の結果より、脂肪肝の肝脂肪蓄積は運動トレーニングの種類とそれらの強度に依存せずに改善しました。肝硬度はHIATのみにおいて減少したことより、HIATは脂肪肝の肝臓における炎症と酸化ストレス病態を抑える方向に働くものと推測されました。HIATは肝硬度が増している進行した脂肪肝に対して有用な運動プログラムであると考えられました。従って、脂肪肝の病態改善を得るためには、定期的に運動を実施し、徐々に運動強度を増加させることが有効であることが示唆されました。

## 今後の展開

非アルコール性脂肪肝の予防と治療には、肥満解消を中心に据えた生活習慣の管理とともに、有用性の高い運動療法の構築が急務です。しかし、運動の効果に関するエビデンスは全般的に少ないのが現状で、特に日本人に対するエビデンスは是非とも必要です。

今回、本研究グループは今までの先行研究に続き、脂肪肝のために必要な運動療法の手法(種類や強度)を検討しました。しかし本研究では、運動を行なわないコントロール群が設定されていない、また、肝臓の組織検査(肝生検)が実施されておらず、肝脂肪および肝線維化についての組織学的評価は行われなかったことより、運動トレーニングと脂肪肝の肝病変(炎症・線維化)の改善に関する詳細な検討は行われていない、などさらなる検討が必要な点があります。

さらに、今回の臨床試験のデザインは小さなサンプルサイズで設定されたものです。今後、脂肪肝診療ガイドラインに運動療法の効果を掲載するためには、大規模なサンプルサイズからなる臨床試験の実施とエビデンスに関する再現性の確認が必要であると考えます。最後に、本研究の成果は、今後、本学体育系で開催される減量教室をはじめ、昨年4月に本学附属病院に開設しました「つくばスポーツ医学・健康科学センター」においても、肥満、生活習慣病などによる脂肪肝の患者様への医療支援のツールとして活用していきたいと考えております。

## 参考図

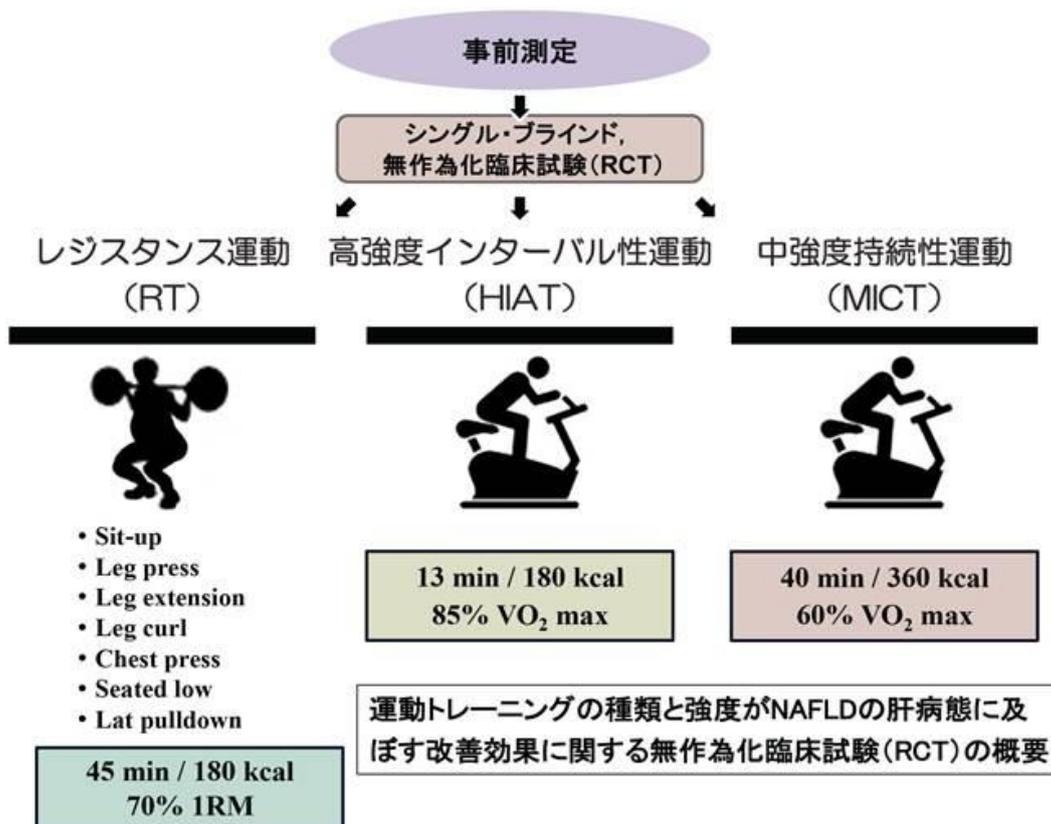


図 1 運動トレーニングの種類と強度がNAFLDの肝病態に及ぼす改善効果に関する無作為化臨床試験(RCT)の概要

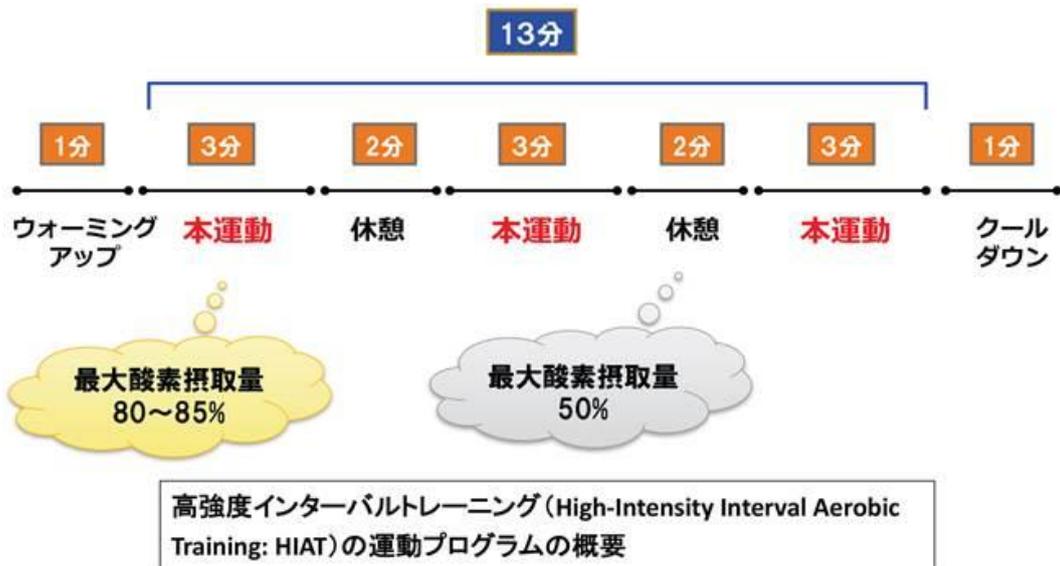


図 2 高強度インターバルトレーニングの運動プログラムの概要

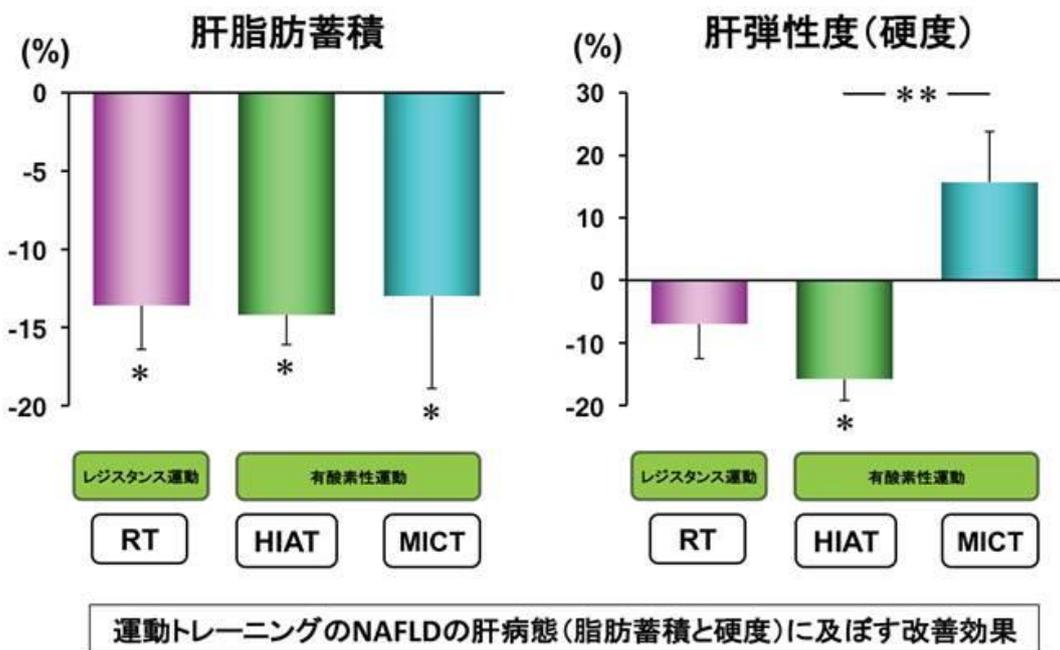


図 3 運動トレーニングの NAFLD の肝病態に及ぼす改善効果

## 用語解説

注1)レジスタンストレーニング(resistance training; RT): 米国スポーツ医学会におけるガイドライン(2009)を参考し、シットアップ、レッグプレス、レッグエクステンション、レッグカール、チェストプレス、シーテッドロウ、プルダウンで構成した。参加者は1RM(ウェイトトレーニングの最大挙上重量)の70-80%を目標に運動を実施した。

注2)高強度インターバル有酸素性トレーニング(high-intensity interval aerobic training; HIAT): JAXAで宇宙飛行士の運動プログラムの目的として考案された自転車による訓練方法である。13分間のインターバルプログラムに構成されており、約180kcalを消費する。「プロトコル:VO<sub>2max</sub> 80-85% (3分)- 50%(2分)- 80-85% (3分) - 50%(2分)- 80-85% (3分)」

注3)中強度持続性トレーニング(moderate-intensity continuous training; MICT): 40分間の持続性の自転車訓練方法である。約360kcalを消費する。「プロトコル:VO<sub>2max</sub> 60-65% (40分)」

注4)非アルコール性脂肪性肝疾患:飲酒歴はなく、糖尿病や肥満などの生活習慣病と関連して、肝細胞に余剰な脂肪が蓄積して肝機能障害を引き起こす病態を非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)という。

注5)ランダム化比較試験(無作為割付臨床試験、RCT:Randomized Controlled Trial):評価のバイアスを避け、客観的に治療効果を評価することを目的とした研究試験の方法である。参加者が「どちらのトレーニングを受けるか」を、研究者の意図ではなくランダムに振り分けることで治療効果をなるべく公平に比較することができる。

注6)クッパー細胞の貪食能:クッパー細胞は肝血管内皮に接着しているマクロファージの一種である。異物や腸管細菌由来の内毒素(エンドキシン)を取込み処理する(貪食)作用を有し、また、自然免疫の機能が発達しており、肝臓の炎症病態の誘導に深く関与する。クッパー細胞の機能亢進状態が非アルコール性脂肪肝炎(NASH)発症に重要であり、クッパー細胞の貪食能低下によるエンドキシンの増加が肝障害の原因として重要であることが指摘されている。

注7)抗酸化ストレス応答遺伝子「HO-1」(heme oxygenase-1): NAFLDの発症および進展に関与する重要な病態因子として、炎症と酸化ストレスがある。HO-1は、生体細胞を酸化ストレスによる障害から守る細胞保護のための誘導酵素である。

## 参考文献

- 1) Sechang Oh, Kiyoji Tanaka, Eiji Warabi, Junichi Shoda, “Exercise reduces inflammation and oxidative stress in obesity-related liver diseases”, *Medicine & Science in Sports & Exercise*, vol.45, pp.2214-2222, Dec, 2013
- 2) Sechang Oh, Kiyoji Tanaka, Takehiko Tsujimoto, Rina So, Takahashi Shida, Junichi Shoda, “Regular exercise coupled to diet regimen accelerates reduction of hepatic steatosis and associated pathological conditions in non-alcoholic fatty liver disease”, *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, vol.12, pp.290-298, Apr, 2014
- 3) Sechang Oh, Takahashi Shida, Kazumasa Yamagishi, Kiyoji Tanaka, Takehiko Tsujimoto, Rina So, Junichi

Shoda, “Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective study”, *Hepatology*, vol.61, pp.1205–1215, Apr, 2015

- 4) Sechang Oh, Takahashi Shida, Tsuyoshi Maruyama, Kiyoshi Eguchi, Tomonori Isobe, Yoshikazu Okamoto, Emi Arai, Junichi Shoda, “Therapeutic effect of hybrid training of voluntary and electrical muscle contractions on middle-aged obese women with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study”, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, vol.11, pp.371–380, Mar, 2015
- 5) Sechang Oh, Takahashi Shida, Tsuyoshi Maruyama, Kiyoshi Eguchi, Tomonori Isobe, Yoshikazu Okamoto, Noriko Someya, Kiyoji Tanaka, Akiko Tozawa, Emi Arai, Junichi Shoda, “Acceleration training for management of obese subjects with non-alcoholic fatty liver disease”, *Therapeutics and Clinical Risk Management*, vol.10, pp.925–936, Dec, 2014

#### 掲載論文

- 【題名】 High-Intensity Aerobic Exercise Improves Both Hepatic Fat Content and Stiffness in Sedentary Obese Men with Nonalcoholic Fatty Liver Disease  
(高強度の有酸素性運動は運動習慣のない非アルコール性脂肪性肝疾患を有する男性の肝臓の脂肪蓄積および硬度を改善する)
- 【著者名】 Sechang Oh, Rina So, Takashi Shida, Tomoaki Matsuo, Bokun Kim, Kentaro Akiyama, Tomonori Isobe, Yoshikazu Okamoto, Kiyoji Tanaka, and Junichi Shoda
- 【掲載誌】 *Scientific Reports – Nature*  
doi:10.1038/srep43029(2017)

#### 問い合わせ先

正田純一(しょうだ じゅんいち)  
筑波大学 医学医療系 教授