

総合健診・予防医学センター

センター長 銭谷 幹 男

教授：銭谷 幹男 肝臓病学
 教授：和田 高士 予防医学, 先制医療
 教授：加地 正伸 航空医学
 (内科より出向)
 講師：高橋 宏樹 肝臓病学
 講師：岩永 正子 血液病学
 講師：野木 裕子 乳腺外科学
 (外科より出向)

教育・研究概要

I. 教育

教育面では医学科3年生のヒトの時間生物学のユニットで、成人の加齢変化について系統講義を行っている。また、看護学科1年生には、地域保健学のユニットで人間ドックの体験実習を行っている。看護学専攻修士課程では、がん治療の代替医療について講義を行っている。

II. 研究

1. 高尿酸血症の発症予防

総合健診・予防医学センターでは基本的な健康習慣の「スローガン」として「一・二・三多（無煙、少食、少酒、多動、多休、多接）」を提唱してきた。この6つの習慣の実践数が多いほど、メタボリックシンドローム、高血圧、脂質異常など生活習慣病の発症予防に有用であることを発表してきた。基本的な生活習慣として、一・二・三多のほかに森本の8つの健康習慣、ブレスローの7つの習慣がある。これらの3種類の習慣の中でどれを実践することが高尿酸血症発症抑制にもっとも有効かを明らかにすることを目的とした研究を行った。2004年から2010年までに2回以上人間ドックを受診した8,989名のうち、データ欠損、降尿酸薬使用者、30歳未満ならびに60歳以上を除いた5,049名を対象にした。男性での高尿酸血症発症ハザード比は一・二・三多では0.604 [95%CI: 0.168-0.779] で森本、ブレスローはそれぞれ、0.682 [0.484-0.962], 0.696 [0.528-0.916]であった。女性の場合は、それぞれ0.534 [0.302-0.944], 0.660 [0.414-1.052], 0.765 [0.429-1.365]であった。一・二・三多の6つの健康習慣を実践することが、他の健康習慣を実践するこ

とよりも高尿酸血症発症抑制にもっとも有効であることが明らかにされた。

2. 特定保健指導

平成26年度厚生労働科学研究補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業に対して、「標準的な健診・保健指導プログラム（改訂版）及び健康づくりのための身体活動基準2013に基づく保健事業の研修手法と評価に関する研究」の研究分担として、和田高士が前年に引き続き、研究分担者として受け持った。テーマは「特定保健指導の指導者研修における職種別特徴」と「特定保健指導の指導者・施設の課題、指導者教育訓練手法の分析」である。メタボリックシンドロームを改善するために特定保健指導が開始され7年が経過した。これまでの画一的な講演形式ではスキルアップの向上が見込めないといった問題があった。そこで、東京慈恵会医科大学と日本人間ドック学会がタイアップして、特定保健指導の実演ビデオを作成し、特定保健指導者育成の研修会に使用した。研修会後のアンケートで従来にない手法に、またその内容に対してきわめて高い評価を得ることができた。

3. サルコペニアの予防

平均寿命の延長すなわち高齢化社会を迎え、筋肉の衰えを主たる原因として発生するサルコペニアが注目されている。とくに下肢筋力の低下により転倒しやすくなり、その結果骨折から寝たきりになることは、介護が発生するといった家族をも巻き込む大きな問題である。近年、インピーダンス法を用いた身長・体重・体脂肪率の自動測定装置の飛躍的な向上により、下肢筋肉量の推定も可能となった。まず加齢による変化を人間ドック受診者（男性5,197名、52±11歳、女性2,237名、50±11歳）を対象に調査した。男性についての平均値は、20歳代は6.5±0.6 (kg/m²)であった。30歳代6.6±0.7, 40歳代6.5±0.7, 50歳代6.4±0.7, 60歳代6.2±0.7, 70歳代5.8±0.5, 80歳代は5.8±0.8であった。次に、危険域の設定を行った。日本人のサルコペニアの診断基準値は、18歳から40歳の健常な日本人男女529名の平均値の-2SDの値を算出されている。四肢筋量が男性で6.87 (kg/m²)以下、女性で5.46以下をサ

ルコペニアと診断している。本研究で用いた手法は下肢筋肉量であるため、上記の値とは異なっていたが、簡便にかつ多くの人数を計測でき有用性が高いため、同様に平均値と標準偏差から危険域を設定した。20～39歳の平均-1標準偏差値は5.8、平均-2標準偏差値は5.1であった。そこで、男性のボーダーライン域は5.1～5.8、危険域は5.1未満と設定した。一方、女性については、20歳代は 5.1 ± 0.5 (kg/m^2)であった。30歳代 5.1 ± 0.4 、40歳代 5.1 ± 0.4 、50歳代 5.1 ± 0.4 、60歳代 4.9 ± 0.4 、70歳代 4.9 ± 0.4 、80歳代 4.8 ± 0.5 であった。20～39歳の平均-1標準偏差は4.6、平均-2標準偏差は4.1であった。そこで、女性のボーダーライン域は4.1～4.6、危険域は4.1未満と設定した。男女とも、60歳以降でボーダーライン域に入るものが増加することが確認できた。以上のことから、50歳代から筋力トレーニングとくにスクワットなど手短かにできる運動を日常生活に取り入れ、筋肉量を維持することがサルコペニア発症予防に肝要であると推察された。

4. 肝線維化の予防

従来、脂肪肝は体重や飲酒量を減らすことで改善する良性疾患である、という見解でとくに注目はされてこなかった。しかし近年、非アルコール性脂肪肝炎 (NAFLD) は、放置により肝線維化から肝硬変に至る例が少なくないことが明らかにされてきた。肝線維化の確定診断は生検で確認することが必要であるが、NAFLD 全員に生検を施行することは不可能である。それは受検者にとっては侵襲的であり、施行者側については人件費、医療費の観点から問題があるからである。そこで、非侵襲的とくに血液検査から推定する指標がいくつか考案されてきた。その中でも、通常の間ドックで追加検査をすることなく算出できる FIB-4 index に注目した。これは年齢、血小板数、AST、ALT 値から算出するものである。この指標を用いて 9,255 名の人間ドック受診者の事態を解明した。超音波検査により脂肪肝と診断された者は 2,750 名であった。アルコール摂取量が 1 週間で 150g 以上、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性を除いた、1,745 名 (男性 1,441 名 50.7 歳、女性 304 名 53.9 歳) を対象とした。これまでの生検所見との対比研究から FIB-4 index 2.67 超が異常高値とされている。1,745 名中、2.67 超は 13 名 (0.9%) であった。2.67 以下群に比べ 2.67 超群では、算出式の因子である年齢、AST、ALT、血小板は有意に高値であった。しかし、腹囲、血圧、FPG、HDL コレステロール、中性脂肪などメタボリックシンドロームの構成因子には差異を認めなかった。

すなわち、脂肪肝と関連するメタボリックシンドロームの指標に注目しては、進行を見逃すことが判明した。そこで肝線維化の先制医療として、FIB-4 index 算出値を人間ドック検査結果画面に表示することにした。

5. 家族介護者の健康問題

新橋健診センターは、看護学科の地域保健学の学生実習の場となっている。介護は、高齢者の多くの家族のための実質的な負担やストレスの原因となっている。介護者の身体的健康に関する正確な情報は、客観的なデータに基づいて評価されてこなかった。そこで、客観的な指標との比較研究デザインを用いて、家族介護者の身体的健康の評価を行い、理解を向上させることを目的とした研究を行った。アンケート調査ならびに血圧測定、LDL コレステロール、HDL コレステロール、AST、ALT、 γ -GTP、尿酸、クレアチニンおよび HbA1c 値について、家族介護者群 149 名と非介護者群 149 名での年齢調整による比較検討を行った。関連社会人口と健康要因を調整した結果、女性の血圧が非介護群よりも介護群で有意に高値であった (調整 OR=2.16, 95%CI [1.14, 4.08])。また、女性の介護群は、非介護群に比べ eGFR が有意に低下していた (調整 OR=6.54, 95%CI [2.38, 17.91])。その他の検討因子には差異を認めなかった。すなわち、女性の家族介護者は非介護者よりも、脳・心血管また腎臓疾患のリスクが高いことを示唆するものである。深刻な病気に発展する前にこれらの危険因子の情報を提供する必要があると考えられた。

「点検・評価」

大学組織として、学内、学外、産学の共同研究、ならびに競争的資金による研究についてそれぞれ点検・評価する。

学内では、総合健診・予防医学センターが多種のコメディカルスタッフで構成されているため、これらの部門との共同研究を行ってきた。中央検査部とは「サルコペニア」との研究を、また看護部とは「特定保健指導の指導者育成」の研究を行った。その成果は前項で述べた。

学外では、東京医科歯科大学、東京大学と「家族介護者の健康問題」をテーマとした、これまでとは切り口を変えた共同研究を行い、BMJ に原著論文として発表した。

産学共同研究としては、日立製作所中央研究所と行ってきた。総合健診・予防医学センターの健康スローガンである「一無・二少・三多」(無煙、少食、

少酒、多動、多休、多接)の6つの健康習慣の有用性、そして先制医療について研究を行ってきた。今年度は高尿酸血症について後ろ向きコホート研究により検証した。これまでの研究と同様に、0~2種類の少実践群、3~4種類の中実践群、5~6種類の多実践群に分けて調査した結果、男女ともに多実践群では有意に高尿酸血症の発症が抑制されることが確認でき、原著論文で発表した。

競争的資金による研究では、平成26年度厚生労働科学研究補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業に対して、「標準的な健診・保指導プログラム(改訂版)及び健康づくりのための身体活動基準2013に基づく保健事業の研修手法と評価関する研究」の研究分担を平成25年度に開始し、2年目を迎えた。今年度の専門的評価点数は6.8(平均6.5)、行政的評価は7.0(平均5.6)で33課題中3位であった。なお平成27年度の継続実施も認可された。

学会関係では、和田高士が日本肥満学会の「肥満症ガイドライン2015」分担執筆者となった。

総合健診・予防医学センターは「総合健診」という診療の場から、「予防医学」を研究する部門である。慢性疾患の予防の重要性は十分認識されているが、その実現は必ずしも容易ではない。その理由は、従来の「予防医学」は、主に疫学を基礎として発展してきたことにある。たとえば、心筋梗塞の危険因子は、喫煙、脂質異常、高血圧、糖尿病などが知られている。禁煙やこれらの病態を治療することで心筋梗塞を一定の程度、予防できるようになった。しかし、疫学の基盤を成すものは統計学であって、個々の症例にあてはまるものではない。すなわち、危険因子がなくても発症しうるし、多数あっても発症するのは一部にすぎない。言いかえれば従来の予防医学は「個の医学」ではなかった。これからの予防医学は、「個の医学」に根ざしたものでなければならない。平成27年4月の日本医学会総会のメインテーマの一つであった「先制医療」は、ゲノム研究やバイオマーカー(病気の進行の程度を示す指標)などの成果を生かして、種々の病気を発症前に診断し、介入治療することにより、発症を防止ないしは病状を軽減しようとする新しい医療のコンセプト、「個の視点からの予防医学」である。本学の建学の精神である「病気を診ずして病人を診よ」を実践していくには、先制医療を取り入れた「個の医学」を実践していくことが必須であると考えている。

近年注目されている、非アルコール性脂肪性肝炎の線維化予防に焦点を当てて研究を行った。肝硬変

の先制医療として、肝線維化指標であるFIB-4 indexを人間ドックの結果閲覧画面に表示するようにした。これにより脂肪性肝炎というきわめて慢性の経過をとる病態で、線維化進展例をピックアップしえることは先制医療の1つと言えよう。今年度より、2型糖尿病増悪例の先制医療を開始したので、その成果を公表できるようにしていきたい。

研究業績

I. 原著論文

- 1) Torimoto-Sasai Y¹⁾²⁾ (¹The Dia Foundation for Research on Ageing Societies), Igarashi A³⁾, Wada T, Ogata Y²⁾ (²Tokyo Medical and Dental Univ), Yamamoto-Mitani N³⁾ (³Univ of Tokyo). Female family caregivers face a higher risk of hypertension and lowered estimated glomerular filtration rates: a cross-sectional, comparative study. *BMC Public Health* 2015; 15: 177.
- 2) Onji M¹⁾²⁾ (²Imabari Saiseikai Medical-Welfare Center), Zeniya M¹⁾, Yamamoto K¹⁾³⁾ (¹Autoimmune Hepatitis Study Group, ³Okayama Univ), Tsubouchi H (Kagoshima Univ). Autoimmune hepatitis: Diagnosis and treatment guide in Japan, 2013. *Hepatol Res* 2014; 44(4): 368-40.
- 3) Wada T, Hasegawa Y, Osaki T¹⁾, Ban H¹⁾ (¹Hitachi). Among three sets of recommended healthy lifestyle habits which one is most closely associated with prevention of hyperuricemia in Japanese? *Ningen Dock Int* 2015; 2(2): 76-83.
- 4) Wada T, Zeniya M. Background of the FIB-4 index in Japanese non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 2015; 54(2): 127-32.
- 5) Wada T, Kawasaki Y, Inaji J. Establishing borderline and at-risk regions for estimated skeletal muscle mass of legs determined with a body composition meter. *Ningen Dock Int* 2014; 2(1): 14-8.
- 6) Wada T, Nakano T. Verification of the effectiveness of visual field testing in general medical check-ups, particularly in comparison to non-contact intraocular pressure testing. *総合健診* 2014; 41(4): 513-7.
- 7) Zeniya M, Wada T. The therapeutic effect of UDCA is a factor in determining the prognosis of primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2014; 49(10): 1438-9.
- 8) 和田高士, 山門 實(三井記念病院), 秋元順子(こころとからだの元氣プラザ), 奥田友子(京都工場保健会), 佐藤さとみ, 石本裕美(日本赤十字社熊本健

- 健康管理センター), 山下眞理子 (同友会), 津下一代 (あいち健康の森健康科学総合センター). 特定保健指導の指導者・施設の課題, 指導者教育訓練手法の分析. 人間ドック 2014; 29(3): 509-14.
- 9) 松尾真稔¹⁾, 岩永正子 (帝京大), 対馬秀樹 (佐世保市立病院), 波多智子¹⁾, 近藤久義¹⁾, 宮崎泰司¹⁾ (長崎大). 長崎原爆被爆者に発生した骨髄異形成症候群の予後 予備的調査結果. 広島医 2014; 67(4): 401-3.
- 10) 松尾真稔¹⁾, 岩永正子, 波多智子¹⁾, 近藤久義¹⁾, 宮崎泰司¹⁾ (長崎大). 長崎原爆被爆者に発生した骨髄異形成症候群の追跡予後調査 中間解析結果. 長崎医会誌 2014; 89(特集): 281-3.
- 11) 吉方佑美恵, 石氏陽三, 松尾光馬, 穂苺厚史, 高木一郎, 銭谷幹男, 田尻久雄, 中川秀己. テラプレビル (テラビック) を併せた3剤併用療法によるC型肝炎治療での皮膚症状の発現について. 臨皮 2014; 68(7): 550-4.
- 12) 井上由紀子¹⁾, 守田麻衣子¹⁾, 後藤信代¹⁾, 相良康子¹⁾, 入田和男¹⁾, 矢持忠徳²⁾, 渡邊俊樹²⁾ (東京大), 岩永正子, 浜口 功 (国立感染症研究所), 清川博之¹⁾ (日本赤十字社九州ブロック血液センター). HTLV-1感染に伴う産生される抗体と末梢血中のプロウイルス量の解析. 日輸血細胞治療会誌 2014; 60(6): 592-9.

II. 総 説

- 1) 和田高士. 高LDL-C血症, 低HDL-C血症, 高HDL-C血症の臨床疫学. 最新医 2015; 別冊(診断と治療のABC 101: 高LDL-C血症・低HDL-C血症): 22-9.
- 2) 銭谷幹男. 【C型肝炎治療 update】治療 特殊な病態におけるC型肝炎治療 透析症例. 日臨 2015; 73(2): 304-11.
- 3) 銭谷幹男. 【最新のウイルス肝炎の実地日常診療 経口抗ウイルス薬をどう使っていくか】最新の実地診療のポイントの整理と活用 DAA時代におけるHCV感染腎機能低下患者の実地マネージメント. Med Prac 2015; 32(3): 469-73.
- 4) 中川 良, 銭谷幹男. 【肝臓病診療のアップデート】原発性胆汁性肝硬変. 診断と治療 2014; 102(11): 1707-13.
- 5) 阿部雅則 (愛媛大), 銭谷幹男, 大平弘正, 松崎靖司. 自己免疫性肝炎診療ガイドライン. たんじゅうさん 2014; 13(2): 3-14.

III. 学会発表

- 1) Wada T, Nakamura N, Hayashi K, Ichirizuka T. Changes with aging of % skeletal muscle mass rate of legs determined using a body composition meter

and correction with metabolic syndrome component. Biennial Conference of International Health Evaluation and Promotion 2014. Taipei, Oct.

- 2) 和田高士. 生活習慣病の予防と治療における生活習慣の意義生活習慣病予防のための基本的な生活習慣「一無・二少・三多」. 第21回日本未病システム学会. 豊中, 10月. [日未病システム会抄集 2014; 21回: 55]
- 3) 中村憲子, 銭谷幹男, 和田高士, 稲次潤子, 川崎優子, 一里塚敏子, 林 京子, 滝本千恵子. 脚性の性別による加齢変化. 第55回日本人間ドック学会学術大会. 福岡, 9月. [人間ドック 2014; 29(2): 293]
- 4) 稲次潤子 (藤沢市保健医療センター), 和田高士, 中村憲子, 林 京子, 一里塚敏子. 体組成計から計測される推定脚部筋肉量の危険域, 注意域の設定. 第55回日本人間ドック学会学術大会. 福岡, 9月. [人間ドック 2014; 29(2): 293]
- 5) 佐伯千里, 中川 良, 銭谷幹男. (ワークショップ4: 自己免疫性肝障害の病態と治療をめぐる問題点) 肝内, 末梢血CD4細胞の網羅的miRNA発現プロファイル解析結果に基づく自己免疫性肝疾患の病態解析. 第50回日本肝臓学会総会. 東京, 4月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A89]
- 6) 中川 良, 加藤直也 (東京大), 銭谷幹男. (パネルディスカッション4: 自己免疫性肝疾患: 病態解析と治療の工夫) 自己免疫性肝炎におけるCD4⁺T細胞のmRNAと長鎖non-codingRNAの発現の解析. 第18回日本肝臓病学会大会. 神戸, 10月. [肝臓 2014; 55(Suppl.2): A537]
- 7) 中川 良, 高橋宏樹, 室山良介, 高野啓子, 後藤 覚, 中野真範, 佐伯千里, 松原康郎, 加藤直也, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変のCD4⁺T細胞における発現遺伝子の網羅的解析. 第50回日本肝臓病学会総会. 東京, 5月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A190]
- 8) 高橋宏樹, Assis D, 高野啓子, 中川 良, 小幡和彦, 石田仁也, 中野 真範, 佐伯千里, 国安祐史, Boyer J, 銭谷幹男. MIF-173遺伝子多型は人種差を越えて自己免疫性肝炎の疾患活動性に関与する. 第50回日本肝臓病学会総会. 東京, 5月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A193]
- 9) 石川智久, 五味優子, 萩原雅子, 小幡和彦, 水野雄介, 石田仁也, 横須賀淳, 佐伯千里, 相澤摩周, 北原拓也, 佐藤憲一, 天野克之, 穂苺厚史, 銭谷幹男, 田尻久雄. インスリン抵抗性と肝疾患の囲い込みの可能性 企業集団健診における試み. 第56回日本消化器病学会大会. 神戸, 10月. [日消誌 2014; 111(臨増大会): A913]
- 10) 石田仁也, 原田 徹, 石川智久, 穂苺厚史, 銭谷幹男, 二上敏樹, 竿代丈夫, 羽野 寛, 田尻久雄. 原発

性胆汁性肝硬変の診断時組織学的所見と治療反応性の検討. 第18回日本肝臓学会大会. 神戸, 10月. [肝臓 2014; 55(Suppl.2): A675]

- 11) 高野啓子, 高橋宏樹, 中川 良, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 小池和彦, 田尻久雄, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変に対する副腎皮質ステロイド治療の効果および適応症例の検討. 第50回日本肝臓病学会総会. 東京, 5月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A192]
- 12) 高野啓子, 高橋宏樹, 中川 良, 中野真範, 佐伯千里, 鳥巢勇一, 小池和彦, 田尻久雄, 銭谷幹男. 原発性胆汁性肝硬変の治療前 ALT 値は ALP 値, 治療反応性ととも重要な予後規定因子である. 第50回日本肝臓病学会総会. 東京, 5月. [肝臓 2014; 55(Suppl.1): A192]
- 13) 横須賀淳, 石川智久, 相澤摩周, 水野雄介, 石田仁也, 佐伯千里, 北原拓也, 佐藤憲一, 天野克之, 原田徹, 穂苅厚史, 銭谷幹男, 羽野 寛, 田尻久雄. B型慢性肝炎における組織学的病勢病期と臨床背景との乖離. 第100回日本消化器病学会総会. 東京, 4月. [日消誌 2014; 111(臨増総会): A337]

V. その他

- 1) 和田高士. 日本人間ドック学会による報告①. 標準的な健診・保健指導プログラム(改訂版)及び健康づくりのための身体活動基準2013に基づく保健事業の研修方法と評価に関する研究:平成26年度総括・分担研究報告書 2015;117-21.
- 2) 和田高士. 日本人間ドック学会による報告②. 標準的な健診・保健指導プログラム(改訂版)及び健康づくりのための身体活動基準2013に基づく保健事業の研修方法と評価に関する研究:平成26年度総括・分担研究報告書 2015;122-3.