

令和元年度厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「生涯にわたる循環器疾患の個人リスクおよび集団のリスク評価ツールの開発を目的とした大規模コホート統合研究（H29-循環器等-一般-003）」2019年度分担研究報告書

1.4. 愛知職域コホート研究

研究分担者	八谷 寛	藤田医科大学医学部・教授
研究協力者	玉腰浩司	名古屋大学大学院医学系研究科・教授
	平川尚仁	名古屋大学大学院医学系研究科・准教授
	李 媛英	藤田医科大学医学部・助教
	金子佳世	名古屋大学大学院医学系研究科・大学院生
	加藤綾子	藤田医科大学大学院医学研究科・大学院生

要旨

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生活習慣病の発症要因を明らかにすることを目的としている。平成14年の第2次ベースライン調査参加者のうち、非協力の意思を表示しなかった6,638名が本共同研究に参加している。平成30年3月末現在の追跡状況は、死亡189名、生存6,449名で、生存者のうち在職者が2,294名、退職者が4,115名である。在職者と退職者の一部(1,925名)である4,219名について発症追跡を行っており、167名の心血管疾患(急性冠動脈疾患及び脳卒中)、603名の糖尿病発症を確認している。

解析に必要な変数が揃った、急性冠血管疾患については5,376名(発症者59名)、脳卒中は5,394名(発症者75名)について2002年ベースラインの危険因子と追跡期間中の発症との関連を調べた(表)。その結果、性年齢調整モデルでは喫煙、糖尿病、高血圧、肥満が急性冠血管疾患と統計学的に有意な関連を示した。これらの変数は相互に調整した多変量調整モデルでも冠血管疾患発症と関連した。人口寄与危険割合は喫煙で34.3(10.1, 52.1)%,高血圧26.6(5.9, 42.7)%であった。一方、脳卒中については性年齢においても肥満のみが $P<0.05$ の有意水準で、また喫煙と高血圧は $P<0.1$ の有意水準で正の関連を示したが、多変量調整モデルでは肥満のみが統計学的有意な正の関連を示した。脳卒中の人口寄与危険割合は、肥満で14.0(-1.7, 27.2)%であった。

A. 目的

日本の循環器疾患の病型別構成(case mix)の特徴は、虚血性心疾患に比べ脳血

管疾患の罹患率・死亡率が高いことであるが、その差は縮小しており、特に都市部の中壮年期男性において、虚血性心疾患罹患

率の増加傾向が報告されている。より有効で効率的な循環器疾患予防対策を立案していくためには、都市部男性における循環器疾患発症に寄与する因子についてのさらなる検討が必要と考えられる。

愛知職域コホート研究は、都市部ならびに都市近郊に居住する勤労世代における生活習慣病の発症要因を明らかにするために、平成9年に発足し、継続的な曝露要因の調査、生体試料の分析、追跡調査が実施されてきている。

## B. 研究方法

愛知職域コホート研究の対象は愛知県の自治体職員で、平成9年に第1次のベースライン調査、以後約5年ごとに対象者を追加した、第2～5次のベースライン調査(平成14、19、25、30年)を実施した。

本共同研究の概要ならびに協力拒否の意思表示方法を具体的に示した説明文を、第2次ベースライン調査対象者に送付するとともに、ホームページにも同様の内容の説明文と、研究参加に協力しない場合の同意撤回方法を掲載した。

それらの結果非協力の意思を表明した10名の者を除外した、6,638名を愛知職域コホート研究事務局である名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学教室から統合研究事務局(滋賀医科大学アジア疫学研究センター)に提供した。

また、さらなる統合研究対象者の追加を意図して、平成29年度には、その他の年度のベースライン調査対象者のデータ提供が可能となるよう、対象職域の全従業員に研究参加に関する説明文を配布し、ホームページ上にも同様の説明文を提示し、オプトアウトの

機会を保証した。

平成30年度の第5次コホートには、生活習慣アンケート(n=5,519)、病歴アンケート(n=5,325)、健診情報提供(n=5,515)、寄付血液の保存(n=3,472)について同意取得とそれぞれについて調査収集を実施した。

また、平成30年には、2002年の在職時に生活習慣アンケートに回答した元愛知県職員で、2016年の病歴アンケート調査にも回答した1,376名から60-69歳、70-74歳、75-79歳の3層から730名を無作為抽出し、協力が得られた276名に対して、愛知県内5会場で超音波、体力、血液、認知機能検査などを実施した。

令和元年度は、第5次コホートより得られた情報のデータベース化を行った。次に、平成30年度の在職者を対象とした病歴アンケート結果で、新規発症の自己申告があり、主治医調査への協力が得られ、かつ必要な情報の提供がなされた239件について、主治医調査を実施した(11月22日時点での回収率約85%)。また、第2次コホート以降、平成30年度末までに退職した者のうち、退職後の追跡調査に同意した本統合研究対象者2,165名に対し、病歴調査および簡易な生活習慣・健康状態に関するアンケートを送付し、回収次第、集計、データベースを作成し、新規発症者情報のアップデートを行う。

### (倫理面への配慮)

上述の第5次コホートの設立を含む各ベースライン調査ならびに本共同研究への参加の倫理的事項については名古屋大学医学部生命倫理審査委員会において審査承認されている。共同研究参加について具体的には、個別に説明書を配布し、本共同研究参加に協

力しない場合に連絡してもらうこととした。連絡が不可能な場合には、同様の説明文、同意しない場合の連絡方法をホームページに記載し、連絡を受け付けた。本共同研究に提供されるデータに個人識別情報は付されない。連結表は、研究事務局内で施錠された保管室内の鍵のかかる保管庫にて保管している。また、研究資料も施錠された保管室内の鍵のかかる保管庫にて保管している。

### C. 研究結果

追跡期間中の疾病・死亡の発生状況は、職域の健康管理部門で把握される情報の提供を受ける他、発症疑いを概ね2年おきに実施する自己申告質問紙調査によってスクリーニングしている。今までに平成16、19、23、24、25、26、27、28、30年と9度の自己申告質問紙調査を実施した。自己申告のあった者のうち、同意のある者については、主治医への依頼に基づくカルテ採録調査を実施して、診断を確定している。また、糖尿病や高血圧などの疾患発症については、健診成績の経年把握によっても行っている。

#### 【追跡状況】

平成30(2018)年3月末時点で189名が死亡、4,115名が退職した。退職者のうち、1,925名(45%)の発症追跡は継続している。令和元年11月には、その時点での退職者で発症追跡を行えている者2,165名に対して病歴調査を実施している。さらに発症調査ができない退職者についても、訃報等を活用した生存調査は実施できている。

(心筋梗塞・狭心症)平成31年3月末までに69例の急性冠動脈疾患(累積発症率:0.023)、141名の虚血性心疾患の新規発症

(累積発症率:0.046)を確認した。

(脳卒中)平成31年3月末までに98例の脳卒中の新規発症(累積発症率:0.020)を確認している。

(糖尿病)平成31年3月末までに603例の脳卒中の新規発症(累積発症率:0.146)を確認している。

解析に必要な変数が揃った、急性冠血管疾患については5,376名(発症者59名)、脳卒中は5,394名(発症者75名)について2002年ベースラインの危険因子と追跡期間中の発症との関連を調べた(表)。その結果、性年齢調整モデルでは喫煙、糖尿病、高血圧、肥満が急性冠血管疾患と統計学的に有意な関連を示した。これらの変数は相互に調整した多変量調整モデルでも冠血管疾患発症と関連した。人口寄与危険割合は喫煙で34.3(10.1, 52.1)%,高血圧26.6(5.9, 42.7)%であった。一方、脳卒中については性年齢調整モデルにおいては肥満のみが $P<0.05$ の有意水準で、また喫煙と高血圧は $P<0.1$ の有意水準で正の関連を示したが、多変量調整モデルでは肥満のみが統計学的有意な正の関連を示した。脳卒中の人口寄与危険割合は、肥満で14.0(-1.7, 27.2)%であった。

### D. 考察

愛知職域コホート研究では、都市部の勤労者集団を対象とし、心血管疾患の発症要因の特徴を明らかにし、予防対策に資する知見を創出することを目的としている。そのため、本研究では特に中年男性において増加が指摘されている肥満及び肥満に関連する代謝異常に着目し、それらの関連性を脳血管疾患と虚血性心疾患と比較検討し、さらにその人

口寄与危険度割合を推計することを目指している。今回、急性冠血管疾患 59 例、脳卒中 75 例を対象とした統計解析によって、急性冠血管疾患には喫煙、糖尿病、高血圧ならびに肥満がいずれも統計学的有意な正の関連を有することが示されたが、脳卒中には性年齢調整モデルで統計学的に境界有意 ( $P<0.1$ ) な関連を示した高血圧も、肥満によって説明されるという結果が得られた。肥満のコントロールに加え、糖尿病、高血圧の管理が、冠動脈疾患を含む循環器疾患予防に

重要であることを示した都市部コホートでのこれらの知見は健康日本 21 の NCD 予防対策に資すると考えられる。同時に、虚血性心疾患の帰結の一つである心不全による健康寿命の短縮を防ぐためには、虚血性心疾患の発症予防が重要である。すなわち、虚血性心疾患の罹患率が増加しているとされる都市部中壮年男性における、本研究のような長期間の追跡研究がますます必要とされている。

	急性冠血管疾患				脳卒中			
	性・年齢調整モデル		多変量調整モデル		性・年齢調整モデル		多変量調整モデル	
	ハザード比 (95%信頼区間)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)	P値	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
女性(vs. 男性)			0.14 (0.02-1.05)	0.056			0.85 (0.39-1.84)	0.7
年齢(歳)			1.06 (1.01-1.11)	0.009			1.06 (1.02-1.10)	0.001
喫煙								
現喫煙	2.36 (1.32-4.22)	0.004	2.59 (1.36-4.93)	0.004	1.53 (0.93-2.51)	0.094	1.60 (0.91-2.83)	0.1
過去喫煙	0.95 (0.45-1.97)	0.9	0.99 (0.45-2.19)	1.0	0.95 (0.53-1.70)	0.9	1.12 (0.59-2.11)	0.7
糖尿病	2.24 (1.25-4.04)	0.007	1.49 (0.76-2.91)	0.2	1.12 (0.59-2.13)	0.7	1.12 (0.57-2.20)	0.7
低HDLコレステロール	1.23 (0.63-2.44)	0.5	0.92 (0.45-1.90)	0.8	1.27 (0.68-2.37)	0.4	1.10 (0.57-2.11)	0.8
高LDLコレステロール	1.00 (0.93-1.08)	0.9	1.11 (0.98-1.25)	0.095	1.02 (0.96-1.08)	0.5	0.93 (0.74-1.16)	0.5
高血圧	2.30 (1.35-3.92)	0.002	2.27 (1.32-3.91)	0.003	1.53 (0.94-2.48)	0.086	1.42 (0.85-2.34)	0.2
肥満	2.28 (1.37-3.79)	0.001	1.89 (1.11-3.22)	0.020	1.87 (1.18-2.99)	0.008	1.67 (1.03-2.73)	0.039
糖尿病は空腹時血糖126mg/dl以上または服薬、低HDLコレステロール血症は40mg/dl未満、高LDLコレステロール血症は140mg/dl以上、高血圧は140/90mmHg以上または服薬、肥満はbody mass indexが25kg/m <sup>2</sup> 以上								

## E. 結論

健康日本 21 (第二次) の目標達成、すなわち健康寿命の延伸及び生活習慣病 (NCD) 予防を目的とし、循環器疾患については、健診と保健指導に基づく二次予防対策 (特定健診・特定保健指導) が実施されている。今回の検討では、冠血管疾患、脳卒中いずれの発症についても肥満が有意に関連することが示されたが、冠血管疾患に関しては、糖尿病、高血圧が肥満に独立して有意な正の関連を示した。すなわち、肥満の有無によらずこれら危険因子をスクリーニングしてコントロールすることの重要性が示唆された。この

結果は、非肥満ハイリスク者への介入の重要性を都市部職域対象者においても示したものであるが、今後も、長期追跡を実施して詳しく検討する必要がある。

## F. 健康危機情報

研究代表者による総括研究報告書参照のこと

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

○ (1) Kato A, Li Y, Ota A, Naito H, Yamada H, Nihashi T, Hotta Y, Chiang C,

Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Smoking results in accumulation of ectopic fat in the liver. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019;12:1075-80. doi: 10.2147/DMSO.S212495.

○ (2) Kaneko K, Yatsuya H, Li Y, et al. Risk and population attributable fraction of metabolic syndrome and impaired fasting glucose for incidence of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Japanese: Aichi Worker's Cohort Study. *J Diabetes Investig*. 2020;10.1111/jdi.13230. doi:10.1111/jdi.13230

## 2. 学会発表

(1) 金子佳世、八谷寛、李媛英、上村真由、江啓発、平川仁尚、内藤久雄、太田充彦、玉腰浩司、青山温子. 特定保健指導レベルと2型糖尿病発症の関連およびその臨床疫学的指標：愛知職域コホート研究. 第92回日本産業衛生学会、名古屋、2019年5月

(2) 金子佳世、八谷寛、李媛英、江啓発、平川仁尚、太田充彦、玉腰浩司、青山温子. メタボリックシンドローム、空腹時血糖、腹囲身長比による6年後の2型糖尿病発症予測能：愛知職域コホート研究. 第78回日本公衆衛生学会総会、高知、2019年10月

(3) 金子佳世、八谷寛、太田充彦、李媛英、上村真由、江啓発、平川仁尚、玉腰浩司、青山温子. 特定保健指導レベルと空腹時血糖異常有無による2型糖尿病発症リスク：愛知職域コホート研究. 第30回日本疫学会学術総会、京都、2020年2月

(4) 霜田真子、八谷寛、加藤綾子、金子佳

世、中川威、河野直子、大塚礼、太田充彦、内藤久雄、李媛英、市野直浩、山田宏哉、江啓発、平川仁尚、玉腰浩司、青山温子. 中年期の空腹時血糖と高齢期の認知機能との関連：愛知職域コホート研究. 第30回日本疫学会学術総会、京都、2020年2月

H. 知的所有権の取得状況  
(特記すべきものなし)

## 喫煙と脂肪肝の関連

研究協力者： 加藤綾子 藤田医科大学 医学部 公衆衛生学

研究分担者： 八谷 寛 藤田医科大学 医学部 公衆衛生学

【背景】 喫煙と非アルコール性脂肪性肝疾患が関連することは既に報告されているが、Magnet Resonance Spectroscopy (MRS : 核磁気共鳴スペクトロスコピー)で測定した肝内脂肪量を用いた検討は非常に少ない。さらに喫煙がそのような異所性脂肪蓄積を来す機序を疫学的に解明しようとする試みは今までになされていない。喫煙は脂肪細胞機能を反映すると想定されるアディポネクチン血中濃度低値と関連することが報告されている。そこで、喫煙により脂肪細胞の機能が低下し、本来脂肪組織に蓄積されるはずの中性脂肪 (TG) が異所性に蓄積するのではないかと推察した。そこで本研究では、アディポネクチンと TG の血中濃度が脂肪機能を反映する指標となる可能性に着目し、MRS で測定した肝内脂肪量と喫煙習慣との関連を横断的に調べ、アディポネクチンと TG の血中濃度によって、この関連性が説明されるか検討することを目的とした。

【方法】 愛知県内の公務員を対象に実施しているコホート研究の対象者のうち、調査時点で退職しており本研究に同意した 37-69 歳の男性 47 名を対象としたが、実際に MRS 測定が可能でデータが得られた 45 名を本解析の対象とした。

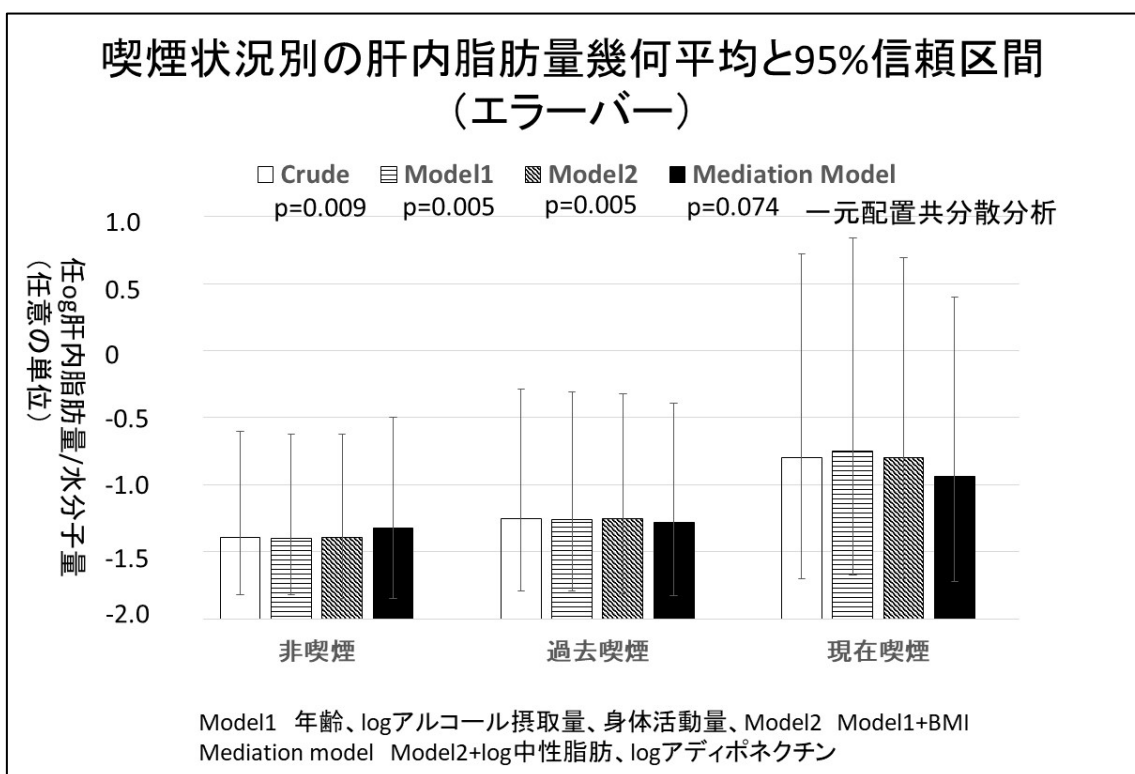
自記式質問紙により喫煙習慣、飲酒習慣に関する情報を、加速度計にて身体活動量を調査した。また身長、体重を測定し、Body mass index (BMI) を算出し、空腹時採血によりアディポネクチンと TG の血中濃度を測定した。肝内脂肪量は、肝右葉に設けた 4×4×4 cm<sup>3</sup> のシングルボクセルのスペクトルを専用解析ソフト LCmodel を用いて測定した。具体的には、0.9 ppm と 1.3 ppm のケミカルシフトのピーク値を定量し、和を求めて肝内脂肪量とした。解析では対数変換した値を用い、喫煙習慣（現在喫煙、過去喫煙、非喫煙の 3 群）による肝内脂肪量の差を、年齢、飲酒量、身体活動量、BMI を調整した一元配置共分散分析にて調べた。次に、アディポネクチン、TG の血中濃度が喫煙習慣と肝内脂肪量の関連を説明するかどうかを、構造化方程式モデリングを用いて検討した。全ての統計解析は SPSSver24.0 を使用して実施した。

【結果および考察】 対象者の平均年齢は 62.3 歳、平均 BMI は 24.2 kg/m<sup>2</sup> で、現在喫煙が 7 名、過去喫煙が 16 名、非喫煙が 22 名であった。現在喫煙群では TG 濃度が他の 2 群に比べ有意に高かった (p=0.02)。現在喫煙群は、若年、飲酒量が少ない、BMI が高い、アディポネクチン濃度が低い傾向があったが、統計学的な有意差は認めなかった。

肝内脂肪量は、現在喫煙群において有意に高値で、その関連は年齢、飲酒量、身体活動量、BMI に独立していた ( $p=0.005$ )。しかし、アディポネクチンと TG を共変量に追加して調整すると、喫煙習慣と肝内脂肪量との関連性は弱まり、統計学的な有意差も減弱した( $p=0.074$ ) (図)

これらの結果から、現在喫煙は肝内脂肪量の高値と関連し、その関連性は現在喫煙群で認められた血中の低アディポネクチン、高 TG によって説明される可能性が示唆された。血中の低アディポネクチン、高 TG が脂肪細胞の機能低下を反映していると考ええると、喫煙によって引き起こされた脂肪細胞の機能低下から、本来脂肪組織に蓄積されるはずの TG が異所性に蓄積し、肝内脂肪量の高値に繋がったと推察された。本研究の限界は、横断研究であり、因果関係の検討ができないことに加え、対象集団が小さいこと、男性のみが対象で、性差の検討ができていないことが挙げられる。

Kato A, Li Y, Ota A, Naito H, Yamada H, Nihashi T, Hotta Y, Chiang C, Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Smoking results in accumulation of ectopic fat in the liver. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019 9;12:1075-1080. doi: 10.2147/DMSO.S212495.



メタボリックシンドローム・空腹時血糖異常有無による  
2型糖尿病発症リスクと人口寄与危険割合：  
愛知職域コホート研究

研究協力者： 金子佳世 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学  
研究分担者： 八谷 寛 藤田医科大学 医学部 公衆衛生学

【背景】 2008年、日本政府は、心血管障害、糖尿病予防のため、メタボリックシンドローム(MetS) 判定基準に準じたスクリーニングおよび特定保健指導プログラムを全国的に導入した。しかし、空腹時血糖値は2型糖尿病の確立した予測因子であるにもかかわらず、空腹時血糖異常(IFG)を示しても非MetSである場合、現行プログラムでは支援対象とはならない。本研究は、MetSおよびIFGの有無による、2型糖尿病発症リスクと人口寄与危険割合(PAF)について検討した。

【方法】 40~64歳の自治体勤務職員を対象とし、2005年および2007年のベースライン調査時に、空腹時血糖126 mg/dl未満かつ糖尿病既往歴がなく解析に必要な変数がそろった、男性3417名、女性714名を、2013年3月まで追跡した。MetSは、腹部肥満に加え、血糖高値、脂質異常、血圧高値、喫煙の4リスク因子のうち2リスク因子以上を有す場合、あるいは肥満に加え3リスク因子以上を有す場合とした。IFGは空腹時血糖100-125 mg/dLとした。統計解析は、性別、年齢、飲酒量(0、0-20、 $\geq 20$ g/日)、週60分以上の運動の有無を調整したCox比例ハザードモデルを用い、得られたハザード比をもとにPAFを推計した。

【結果】 平均6.3年の追跡期間中、240名が2型糖尿病を発症した。「非MetS・IFG無」を基準とした場合の2型糖尿病発症の多変量調整ハザード比(95%信頼区間)とPAFは、「非MetS・IFG有」: 6.0(3.8-9.3), 15.6%、「MetS・IFG無」: 3.0(1.9-4.7), 9.1%、「MetS・IFG有」: 11.1(7.6-16.2), 29.7%であった。

【結論】 「非MetS・IFG有」は、「MetS・IFG無」より、2型糖尿病発症リスクおよびPAFが高かった。日本人は欧米人に比べ、インスリン分泌能が低く、肥満・腹部肥満と判定されない軽度の肥満でも、インスリン抵抗性を来しやすい。IFGを有する場合、他のリスク因子がなくても、2型糖尿病を予防する介入ができるような制度とすべきと考えられる。

Kaneko K, Yatsuya H, Li Y, Uemura M, Chiang C, Hirakawa Y, Ota A, Tamakoshi K, Aoyama A. Risk and population attributable fraction of metabolic syndrome and impaired fasting glucose for incidence of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Japanese: Aichi Worker's Cohort Study. *J Diabetes Investig.* 2020 Feb 5;10.1111/jdi.13230. doi: 10.1111/jdi.13230. Epub ahead of print. PMID: 32022993.



表：メタボリックシンドロームおよび空腹時血糖異常の有無による2型糖尿病発症リスクと人口寄与危険割合

	メタボリックシンドローム (-)		メタボリックシンドローム (+)	
	空腹時血糖異常 (-)	空腹時血糖異常 (+)	空腹時血糖異常 (-)	空腹時血糖異常 (+)
対象者数	2761	380	593	397
2型糖尿病発症者数	74	47	38	81
追跡人年	17557	2211	3681	2202
粗発症率 (1000 人年)	4.2	21.3	10.3	36.8
粗ハザード比		5.0 (3.5-7.3)	2.4 (1.7-3.6)	8.7 (6.3-11.9)
年齢調整ハザード比		4.9 (3.4-7.0)	2.4 (1.6-3.5)	8.2 (6.0-11.3)
多変量調整ハザード比 <sup>†</sup>	基準	4.9 (3.4-7.1)	2.4 (1.6-3.5)	8.3 (5.9-11.5)
多変量調整人口寄与危険割合 <sup>†</sup> (%)		15.6 (10.1-20.7)	9.1 (3.8-14.2)	29.7 (23.0-35.8)

<sup>†</sup>性別、年齢、飲酒量 (0、0-20、≥20g/日)、週 60 分以上の運動の有無を調整