

令和3年度厚生労働省科学研究費補助金
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リスクの評価ツールの開発及び臨床応用のための研究(20FA1002)」2021年度分担研究報告書

13. 愛知職域コホート

研究分担者 八谷 寛 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 教授
研究協力者 李 媛英 藤田医科大学医学部公衆衛生学 助教
松永眞章 藤田医科大学医学部公衆衛生学 講師
太田充彦 藤田医科大学医学部公衆衛生学 教授
江 啓発 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 講師
平川仁尚 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 准教授
玉腰浩司 名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻 教授

研究要旨

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。愛知職域コホート研究の対象は愛知県の自治体職員で、本事業による共同研究には2002（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名が参加している。2019年3月末において、2,179名が在職、4,252名が退職し、うち1,999名は退職後調査にて追跡中、2,253名は追跡打ち切り（33.9%）、207名が死亡した。164例の心血管疾患発症を確認しており、内訳は冠血管疾患74、脳卒中102（重複12）例である。また心房細動の新規発症が60例、糖尿病の発症は610例であった。2021年度は、2020年度末頃に実施した標的疾患発症の有無を調べるために病歴自己申告調査の結果の詳細に関する採録調査（詳細に関する主治医へ調査）を実施した（2021年11月末現在実施中）。病歴自己申告調査に導入したオンライン調査の形式を主治医への調査にも導入した。さらに、2020年度に引き続き、標的疾患発症の有無を調べるために病歴自己申告調査を対象職域を退職した者に対して実施する。

A. 研究目的

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明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、対象職域の全従業者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。令和 3 年度には、そのデータベースを用いた統計解析を実施し、長期的なアルコール摂取と不眠症状の関連について Fujita Med J に公表した (in press、個別研究結果参照)。

また、令和 2 年度に対象職域を通して実施した病歴に関する自己申告調査のデータベースを作成し、その結果に基づき、病歴新規申告者の発症の詳細に関する主治医に対する調査も実施した (令和 3 年 11 月末現在実施中)。さらに、退職者に対する病歴自己申告調査をそれに引き継ぎて実施した (令和 3 年 11 月末現在実施準備中)。主治

医および退職者に対する調査のいずれも利便性、調査の効率化を目指し、オンラインでの回答を可能とした。

(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。

今年度の病歴調査実施にあたっても倫理審査承認を経た。

C. 研究結果

2019 年 3 月末において、2,179 名が在職、4,252 名が退職し、うち 1,999 名は退職後調査にて追跡中、2,253 名は追跡打ち切り (33.9%) で、207 名が死亡した。164 例の心血管疾患発症を確認しており、内訳は冠血管疾患 74、脳卒中 102 (重複 12) 例である。また心房細動の新規発症が 60 例、糖尿病は 610 例であった。

ベースラインの有病率は高血圧で 1,700 (25.6%)、脂質異常症 2,473 (37.3%)、高尿酸血症 840 (12.7%) であった。その後、2018 年度末までに確認されている高血圧が 1,938 (4,938 名の 39.2%)、脂質異常症が 1,775 (4,165 名の 42.6%)、高尿酸血症が 1,322 (5,798 名の 22.8%) であった。

2018 年度末までの追跡結果を用いて、

LDL コレステロールと冠血管疾患、脳梗塞、脳内出血との関連性を検討した。その結果、LDL コレステロール高値は冠血管疾患とは統計学的に有意な正の関連を認めたが、脳梗塞、脳出血とは有意な関連は認めなかつた。ただし、160mg/dl 以上の高 LDL コレステロール血症は脳梗塞と統計学的には有意ではなかつたが、正の関連を示した。

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。今後、ベースライン情報、繰り返し調査の健診情報などを用いた統計解析を実施していく予定である。

E. 結論

愛知職域コホート研究では17年間の追跡により 164 例の心血管疾患、60 例の心房細動、610 例の糖尿病、207 人の死亡を観察している。LDL コレステロールは冠血管疾患と有意な正の関連を示すことがプレリミナリーな解析により明らかになった。今後、統計解析により都市部勤労者における心血管疾患危険因子等を明らかにしていくことが期待される。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

○Terabe M, Kitajima T, Ota A, Yatsuya H, Iwata N. Association between long-term alcohol consumption and insomnia symptoms in civil servants: Aichi Workers' Cohort Study. *Fujita Med J* (in press)
doi: 10.20407/fmj.2021-015

○Shimoda M, Kaneko K, Nakagawa T, et al. Relationship between fasting blood glucose levels in middle age and cognitive function in later life: The Aichi Workers' Cohort Study [published online ahead of print, 2021 May 22]. *J Epidemiol.* 2021;10.2188/jea.JE20210128. doi:10.2188/jea.JE20210128

○Li Y, Yatsuya H, Tanaka S, et al. Estimation of 10-Year Risk of Death from Coronary Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Disease in a Pooled Analysis of Japanese Cohorts: EPOCH-JAPAN. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(8):816-825. doi:10.5551/jat.58958

○Eshak ES, Baba S, Yatsuya H, et al. Work and Family Conflicts, Depression, and "Ikigai": A Mediation Analysis in a Cross-Cultural Study Between Japanese and Egyptian Civil Workers. *J Epidemiol.* (Epub ahead of print)
doi: 10.2188/jea.JE20210338.

2. 学会発表

Al-shoabi AAA, Li Y, Chiang C, Hirakawa Y, Song Z, Saif-Ur-Rahman KM, Shimoda M, Matsunaga M, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, Yatsuya H. Association of low-density lipoprotein cholesterol with risk of coronary heart disease and stroke among middle-aged Japanese workers: An analysis using inverse probability weighting. AHA EPI:LIFESTYLE 2022 Scientific Sessions, Chicago, March 1-4, 2022 in Chicago, Illinois.

中島啓裕、江啓発、平川仁尚、HE Yupeng、霜田真子、玉腰浩司、八谷寛. 職業性ストレスと退職後の認知機能低下に関する縦断的研究:愛知職域コホート研究. 第29回日本産業ストレス学会. 2022年3月25日. 名古屋.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

【個別研究】

中年期の空腹時血糖と高齢期の認知機能との関連

研究分担者：八谷 寛 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学教授
研究協力者：霜田真子名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学大学院生

Shimoda M, Kaneko K, Nakagawa T, et al. Relationship between fasting blood glucose levels in middle age and cognitive function in later life: The Aichi Workers' Cohort Study [published online ahead of print, 2021 May 22]. J Epidemiol. doi:10.2188/jea.JE20210128

背景と目的：人口高齢化に伴う認知症患者の増加は社会的にも負担が大きく、効果的な予防対策の立案が求められている。認知症予防対策として、その前段階の状態とされる軽度認知障害に対する介入に関心が高まっている。軽度認知障害（MCI）は、正常な認知機能と認知症の中間的な段階と考えられている。

糖尿病（DM）は、アルツハイマー型認知症や血管性認知症の危険因子として知られている。45～75歳を対象とした5～10年間の追跡調査のデータを用いたメタ解析では、空腹時血糖値が高い場合は、低い場合に比べて全認知症のリスクが1.2倍高くなることが示された。一方、60歳以上の日本人を対象とした15年間の追跡調査では、空腹時血糖値と認知症発症リスクとの関連は認められなかった。過去のコホート研究では、9つの研究が高齢者のDMとMCIの関連を報告しているが、中年期のDM患者と追跡期間後のMCIとの関連については十分解明されていない。

さらに、MCIスクリーニングに有用な検査であると報告されている日本語版Montreal Cognitive Assessment（MoCA-J）を用いた長期的な疫学研究はまだ少ない。

そこで、日本の長期コホート研究において、非認知症高齢者において、中年期に測定した空腹時血糖値と15年以上の追跡後の認知機能との関連を解析した。

方法：某職域において実施された2002年のベースライン調査に参加し、かつ2018年の退職者調査にも参加した、60-79歳の元自治体職員276名のうち、解析に用いる変数に欠損値のない253名（うち男性206名、平均年齢53.3歳）を対象とした。2002年の空腹時血糖値に基づき、血糖正常群（≤99 mg/dL, 180名）、空腹時血糖異常（IFG）群（100-125 mg/dL, 50名）、糖尿病（DM）群（≥126 mg/dL または糖尿病既往歴の申告のあった者, 23名）に層別化し、MoCA-J総得点との関連を共分散分析により解析した。

共変量には、2002年の年齢、性別、教育年数、喫煙、飲酒、身体活動、body mass index（BMI）、収縮期血圧、推算糸球体濾過量（eGFR）、総コレステロール値を用いた。また、MoCA-J点数が25点以下を認知機能低下とし、空腹時血糖値群別による認知機能低下

の多変量調整オッズ比を、上記共変量を含むロジスティックス回帰分析により解析した。

糖尿病の罹患期間が長いほど認知機能低下のリスクが高まることから、ベースライン時に 54 歳以下と 55 歳以上という年齢別の層別解析も行った。また、自己申告の既往歴を無視して、ベースラインの血糖値のみで正常群、IFG 群、DM 群を定義する追加解析も行った。

結果：ベースライン時の参加者の割合は、男性、教育年数、飲酒量、身体活動頻度、BMI、総コレステロールの各変数について、3 群間で有意差は認められなかった。DM 群では他の 2 群に比べて年齢が有意に高く、現在の喫煙者の割合も低かった。IFG 群では正常群に比べて収縮期血圧と eGFR の低下が有意に高かった。MoCA-J 総得点の平均は、全体で 25.0 点、正常群 25.2 点、IFG 群 24.9 点、DM 群 23.5 点で、DM 群は正常群より有意に低かった($p=0.01$, 傾向性 $p<0.01$)。全ての共変量を調整しても、正常群 25.2 点、IFG 群 24.8 点、DM 群 23.4 点となり、同様の傾向を示した ($p=0.02$, 傾向性 $p<0.01$)。認知機能低下は全体で 49%、正常群で 43%、IFG 群で 58%、DM 群で 74% であった。認知機能低下のオッズ比は、正常群を基準として DM 群で 3.71 倍 (95% confidence interval (CI): 1.40-9.84)、全ての共変量を調整しても 3.29 倍 (95%CI: 1.10-9.80) であった。

また、空腹時血糖値のみに基づいて定義された 3 群（正常群 186 名、IFG 群 59 名、DM 群 8 名）間の MoCA-J 総得点は、正常群 25.2 点、IFG 群 24.4 点、DM 群 22.8 点で、DM 群は正常群より有意に低かった ($p=0.028$)。また、認知機能低下のオッズ比は、正常群を基準として、IFG 群で 2.26 倍 (95%CI: 1.10-4.66)、DM 群で 4.90 倍 (95%CI: 0.51-46.87) だった。

2018 年に調査した MoCA-J 総得点を 2 つの年齢層（40～54 歳および 55 歳以上）に層別化した解析において、40～54 歳の年齢群では、MoCA-J 総得点は、正常群 25.8 点、IFG 群 25.2 点、DM 群 24.2 点だった ($p=0.057$, 傾向性 $p<0.05$)。全ての共変量を調整した MoCA-J の総得点は、正常群 25.7 点、IFG 群 24.7 点、DM 群 24.5 点だった ($p=0.078$, 傾向性 $p=0.095$)。55 歳以上の年齢層での MoCA-J 総得点は、正常群 24.3 点、IFG 群 24.3 点、DM 群 21.5 点だった ($p<0.05$, 傾向性 $p<0.05$)。全ての共変量を調整した MoCA-J の総得点は、正常群 24.0 点、IFG 群 24.4 点、DM 群 21.8 点だった ($p=0.137$, 傾向性 $p=0.072$)。

考察：我々は、日本のコホート研究において、中年期の空腹時血糖値と 15 年以上の追跡後の認知機能との関係を調査し、中年期に糖尿病を発症した人は、空腹時血糖値正常群に比べて、高齢期の MoCA-J 総得点が低く、MCI のリスクが高いことを明らかにした。高齢者における DM と MCI の関係についてはいくつかの研究があるが、私たちの知る限り、日本人の中年期を対象にした将来の MCI リスクに関する研究は行われていない。

今回の研究では、参加者の 49.0% が MoCA-J を用いて評価した認知機能低下を呈していた。この有病率は、地域に住む健康な高齢者を対象とした先行研究 (65.2%) よりも

わずかに低値を示した。この違いは、本研究の平均年齢（69.9歳）が先行研究（76.3歳）よりも低かったためと考えられる。

DM の罹患期間が認知機能に影響を及ぼすことが報告されているため、年齢別に層別解析を行った。その結果、いずれの年齢層においても、DM を持つ人は MoCA-J スコアが低く、DM の期間による関連性の違いはないことが示唆された。

DM と高血糖は、アルツハイマー病の危険因子である老人斑や神経原線維変化の蓄積にも影響を及ぼすことが示唆されている。さらに、DM による慢性的な高血糖は、酸化ストレスを増加させ、神経細胞を損傷し、認知症を引き起こす可能性がある。今回の知見の臨床的意義は、正常群と DM 群の間で MoCA-J 総得点の平均値に 2 ポイントの差が認められたことにあると考えられる。これは年齢に換算すると 8 歳程度の差に相当する。

今回の結果は、中高年の認知機能低下を予防・遅延させるためには、DM の予防・管理が重要であることを示していると考えられる。

この研究にはいくつかの限界がある。まず、参加者は退職しているものの、調査に参加するのに十分な健康状態であった。第 2 に、参加者は追跡調査を受けているコホート全体から無作為に選ばれたが、2018 年の調査に実際に参加したのは、招待された人の約 40% だった。非参加者の年齢や糖尿病有病率などの特性は、参加者の特性と同様だった。第 3 に、参加者数、特に女性の参加者数が少なかったため、男女別の分析結果を示すことができなかった。しかし、持っているデータを用いて男女別に分析を行った。DM が MoCA-J 総得点の低下や MCI リスクの上昇と関連するという主な知見は、男女ともに同様に観察された。第 4 に、IFG および DM の有無を判定するために空腹時血糖値を用いたが、誤分類があった可能性がある。DM の診断は他の方法にも基づいて行われるものであり、本研究では、DM のある参加者が IFG 群に含まれたり、DM でない参加者が DM 群に含まれる可能性がある。しかし、MCI に応じて DM 状態の誤分類が生じたとは考えにくい。今後は、経口ブドウ糖負荷試験や HbA1c を用いた研究が必要かもしれない。最後に、認知機能低下を判定するためのスクリーニングツールとして MoCA-J のみを使用したが、認知機能低下は正式に診断されていないため、他の検査が必要かもしれない。

結論：中年期の空腹時血糖値は、高齢期の MoCA-J 総得点と独立した負の関連があることが示された。中年期の血糖コントロールにより、認知機能低下が予防される可能性が示唆された。

公務員における長期的なアルコール摂取と不眠症状の関連について：愛知職域コホート研究

研究分担者：八谷 寛 名古屋大学大学院医学系研究科国際保健医療学・公衆衛生学教授
研究協力者：寺部基 藤田医科大学医学部精神神経科学 大学院生

太田充彦 藤田医科大学医学部公衆衛生学 教授

Terabe M, Kitajima T, Ota A, Yatsuya H, Iwata N. Association between long-term alcohol consumption and insomnia symptoms in civil servants: Aichi Workers' Cohort Study. Fujita Med J (in press) doi: 10.20407/fmj.2021-015

目的：健常者における不眠症状に対する習慣的なアルコール摂取の影響は、未だに解明されていない。本研究では、公務員の長期にわたる具体的な飲酒習慣と不眠症状との関連を、5年間隔で実施した生活習慣アンケートの情報を用いて検証した。

方法：2013年に公務員を対象としたベースライン調査を実施し、5年後に同様のフォローアップ調査を行い、2861人の回答が得られた。不眠症状（入眠困難、中途覚醒、もしくは熟睡障害）にそれぞれについて、自記式質問紙により過去一か月間に週3日以上の頻度で不眠症状を認めると回答した者を「不眠症状あり」とした。飲酒習慣については、飲酒頻度（毎日、もしくは週3日以上）と一日あたりの飲酒量（20g/日以上、もしくは60g/日以上）のそれぞれについて、ベースライン調査、フォローアップ調査とも、同程度の飲酒習慣ありと回答した者を「当該飲酒習慣の継続あり」とした。各不眠症状について、ベースライン調査で不眠症状を認めなかった群を抽出し、前述の各飲酒習慣の継続が、フォローアップ調査時の不眠症状の有無（出現）に与える影響について、年齢、性別、喫煙、身体疾患既往歴、うつ症状、独居の有無を調整したロジスティック回帰分析を用いて評価した。また、飲酒頻度の解析時には飲酒量の継続（20g/日以上または60g/日以上）を調整し、飲酒量の解析時には飲酒頻度の継続（毎日または週3日以上）を調整した解析も行った。

結果：2861名の参加者のうち、男性は71.7%、平均年齢は47.4歳で、60歳以上は6.1%だった。毎日の飲酒の継続は入眠困難の起こり難さと関連し [多変調整オッズ比：0.42； 95%信頼区間：0.20-0.89]、週3日以上の飲酒の継続は中途覚醒のし易さと関連した [多変調整オッズ比：1.48； 95%信頼区間：1.16-1.90]。20g/日、60g/日のいずれの飲酒量の継続も各不眠症状と関連を認めなかった。飲酒頻度の継続の解析で飲酒量を調整しても同様の傾向が認められた。

結論：長期間的な飲酒習慣の継続と不眠症状の関連について検証を行った。1日あたりの飲酒量と不眠症状との関連は認めなかつたが、長期間にわたって一定頻度で飲酒することと不眠症状に関しては有意な関連を認めた。毎日飲酒を継続することは、主観的な寝つきの改善を促すが、週3日以上の飲酒の継続ではこの関連を認めなかつた。反対に、週3日以上の飲酒習慣の継続は中途覚醒のしやすさと関連したが、毎日飲酒の継続ではこの関連は認めなかつた。この結果は、一見すると毎日飲酒する習慣の方が寝つきを改善し、中途覚醒のし易さと関連しないため、良い習慣のように思えるが、週3日以上の飲酒では、飲酒しない日の中途覚醒に関する結果を反映している可能性がある。そのため、毎日飲酒をすることは、睡眠の質の低下に気づくことなく、主観的な睡眠の改善が得られる結果となると考える事も出来る。主観的な睡眠の改善が得られていることから、仮に依存が形成されても気づかない為、毎日の飲酒習慣はアルコール依存症の発症を助長する可能性が示唆される。