

令和4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）」 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 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  
松永真章 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  
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。161例の心血管疾患発症を確認しており、内訳は冠血管疾患67、脳卒中102（重複9）例である。また心房細動の新規発症が61例、糖尿病の発症は610例であった。2022年度は、2021年度末頃に当該職域を退職した対象者に対して実施した標的疾患発症の有無を調べるための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（318件）。病歴自己申告調査、採録調査においてはオンライン形式の登録方法を併用した。健診は新型コロナウイルス感染拡大下においても実施されてきたが、当該職域における事後指導（集団指導教室）は2021年度に引き続き2022年度もオンラインによる実施となった。

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。

<http://koei-nagoya.blogspot.com/>

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。追跡調査として、令和2年度（令和3年2月）に職域在職者に、令和3年度（令和4年1月）に退職者に対して病歴に関する自己申告調査を実施した。自己申告内容に基づく主治医に対する詳細調査をそれらに引き続き実施した。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。

追跡調査結果に基づくデータベースを用いた統計解析を継続して実施し、令和4年度には、LDL コレステロールと心血管疾患発症（J Atheroscler Thromb）、食事パターンとメタボリックシンドローム発症（Nutrients）、血圧変動と糖尿病発症（Hypertens Res）についての検討結果を公表

した（いずれも詳細は個別研究結果参照）。

#### （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は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67、脳卒中102（重複9）例である。また心房細動の新規発症が61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。

#### 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継続して実施していく予定である。また令和5年度には第6次コホートの設立となるベースライン調査を実施する予定となっている。

#### E. 結論

愛知職域コホート研究では17年間の追跡により161例の心血管疾患、61例の心房細動、610例の糖尿病、207人の死亡を観察している。今後、追跡調査及び統計解析を継続し、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（分担研究者に下線）

##### 1. 論文発表

Matsushita K, Kaptoge S, Hageman SHJ, Yatsuya H, Coresh J (他54名、53番目). Including measures of chronic kidney disease to improve cardiovascular risk prediction by SCORE2 and SCORE2-OP. *Eur J Prev Cardiol.* 2023 Jan 11;30(1):8-16. doi: 10.1093/eurjpc/zwac176.

○Song Z, He Y, Chiang C, Al-Shoaibi AAA, Saif-Ur-Rahman KM, Mamun MR, Aoyama A, Hirakawa Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Li Y, Yatsuya H. Long-term variability and change trend of systolic blood pressure and risk

of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese individuals: findings of the Aichi Workers' Cohort Study. *Hypertens Res.* 2022 Aug 18. doi: 10.1038/s41440-022-00993-2. Online ahead of print.

○Latief OKAE, Eshak ES, Mahfouz EM, Iso H, Yatsuya H, Sameh EM, Ghazawy ER, Baba S, Emam SA, El-Khateeb AS, Hassan EE. A comparative study of the work-family conflicts prevalence, their sociodemographic, family, and work attributes, and their relation to the self-reported health status in Japanese and Egyptian civil workers. *BMC Public Health.* 2022 Aug 5;22(1):1490. doi: 10.1186/s12889-022-13924-0.

○Al-Shoaibi AAA, Li Y, Song Z, Chiang C, Hirakawa Y, Saif-Ur-Rahman KM, Shimoda M, Nakano Y, 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. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Jul 13. doi: 10.5551/jat.63519. Online ahead of print.

○Li Y, Yatsuya H, Wang C, Uemura M, Matsunaga M, He Y, Khine M, Ota A. Dietary Patterns Derived from Reduced Rank Regression Are Associated with the 5-Year Occurrence of Metabolic Syndrome: Aichi Workers' Cohort Study. *Nutrients.* 2022 Jul 22;14(15):3019. doi: 10.3390/nu14153019.

○Eshak ES, Baba S, Yatsuya H, Iso H, Hirakawa Y, Mahfouz EM, Chifa C, Sakaniwa R, El-Khateeb AS. Work and Family Conflicts,

Depression, and "Ikigai": A Mediation Analysis in a Cross-Cultural Study Between Japanese and Egyptian Civil Workers. *J Epidemiol.* 2022 Feb 12. doi: 10.2188/jea.JE20210338. Online ahead of print.

○ Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, Li Y, Yamagishi K, Tanabe N, Wada Y, Ota A, Tamakoshi K, Tamakoshi A. Impact of Body Mass Index on Obesity-Related Cancer and Cardiovascular Disease Mortality; The Japan Collaborative Cohort Study. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Oct 1;29(10):1547-1562. doi: 10.5551/jat.63143. Epub 2021 Dec 8.

○ 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* 2022; 8(4): 103-107. doi: 10.20407/fmj.2021-015

## 2. 学会発表

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 (名古屋).  
2022 年 3 月 25-26 日.

Song Z, He Y, Chiang C, Al-shoaibi A, Saif-Ur-Rahman KM, Mamun MR, Matsunaga M, Ota A, Li Y, Yatsuya H. Long-term variability and change trend of systolic blood pressure and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese.

第 58 回日本循環器病予防学会学術集会 (オンライン). 2022 年 6 月 11-12 日.

洪英在, 宋澤安, 霜田真子, He Yupeng, 李媛英, 松永眞章, 中野嘉久, 江啓発, 平川仁尚, 太田充彦, 玉腰浩司, 八谷寛.

中年期の牛乳摂取と老年期フレイル発症の関連.

東海公衆衛生学会総会 (鈴鹿、三重). 2022 年 7 月 2 日.

洪英在、江啓発、平川仁尚、太田充彦、玉腰浩司、八谷寛

中年期男性の 20 歳からの体重変化と老年期フレイル発症の関連

第 81 回日本公衆衛生学会総会 (甲府、山梨).  
2022 年 10 月 7-9 日.

Song Z, He Y, Chiang C, Al-Shoaibi AAA, Saif-Ur-Rahman KM, Mamun MR, Aoyama A, Hirakawa Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Li Y, Yatsuya H. Measures of long-term systolic blood pressure variability and their associations with the risk of incident type 2 diabetes mellitus. The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (Kyoto, Japan). 2022 年 10 月 14 日.

洪英在、吉田裕子、Razib Mamun、Zean Song、Yupeng He、李媛英、松永眞章、中野嘉久、江啓発、平川仁尚、大塚礼、太田充彦、玉腰浩司、八谷寛

20 歳から中年期までの体重変化は、中年期から老年期までの体重変化から独立したフレイル発症関連要因である

第 33 回日本疫学会学術総会 (浜松)  
2023 年 1 月 25 日

市村秀俊、李媛英、山田宏哉、鈴木康司、内藤久雄、太田充彦、玉腰浩司、八谷寛

2 型糖尿病罹患者における代謝関連遺伝子の DNA メチル化解析:愛知職域コホート研究

第 33 回日本疫学会学術総会 (浜松)

2023 年 1 月 25 日

Yatsuya H, Song Z, Hong YJ, Mamun MR, Yoshida Y, Akter T, Nuamah G, Tajima R, Lin J, Al-shoaibi A, Chiang C, Nakano Y, Li Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K.

Predictive Value of Long-term Systolic Blood Pressure Variability for The Development of Type 2 Diabetes Mellitus

EPI | Lifestyle 2023 Scientific Sessions (米国、

ボストン)

2023 年 3 月 1 日

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】

### 長期的な収縮期血圧の変動と糖尿病発症リスクとの関連

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：宋 澤安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

Song Z, He Y, Chiang C, Al-Shoaibi AAA, Saif-Ur-Rahman KM, Mamun MR, Aoyama A, Hirakawa Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Li Y, Yatsuya H. Long-term variability and change trend of systolic blood pressure and risk of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese individuals: findings of the Aichi Workers' Cohort Study. *Hypertens Res*. 2022. doi: 10.1038/s41440-022-00993-2.

#### 1. 背景と目的

血圧の変動とは、複数回測定した血圧がばらつくことで、秒や時間の単位でのばらつき（短期的変動）と月や年単位の長期的変動があり、短期的変動と2型糖尿病の発症との関連を報告している研究もあるが、長期的変動と2型糖尿病の発症リスクとの関連を調査した研究はほとんどない。そこで、収縮期血圧の長期変動と、その後約10年間の追跡期間中の2型糖尿病発症リスクとの関連を調べた。

#### 2. 方法

研究開始時に糖尿病のない3,017人を対象とした。血圧の長期変動の指標として（二乗平均平方根誤差「Root Mean Square Error: RMSE」）を用いた（図1）。収縮期血圧の変動（RMSE）の3分位と追跡期間中の2型糖尿病の発症率との関連は性別、年齢、喫煙及び運動習慣、食塩摂取量、肥満度、糖尿病の家族歴、追跡開始時の血糖値等の交絡因子を調整したCox比例ハザードモデルにより検討した。隣り合う2回の測定値の差の絶対値を平均した平均実変動「Average Real Variability: ARV」を用いた検討も実施した。

#### 3. 結果

約10年間の追跡期間中に135名が2型糖尿病を発症した。収縮期血圧の変動（RMSE）が大きい群は小さい群よりも2型糖尿病発症リスクが1.79倍高いことが示された（図2）。平均実変動「ARV」を用いて血圧変動の大きさを評価した場合も、2型糖尿病発症リスクとの間に同様の関連性が認められた。

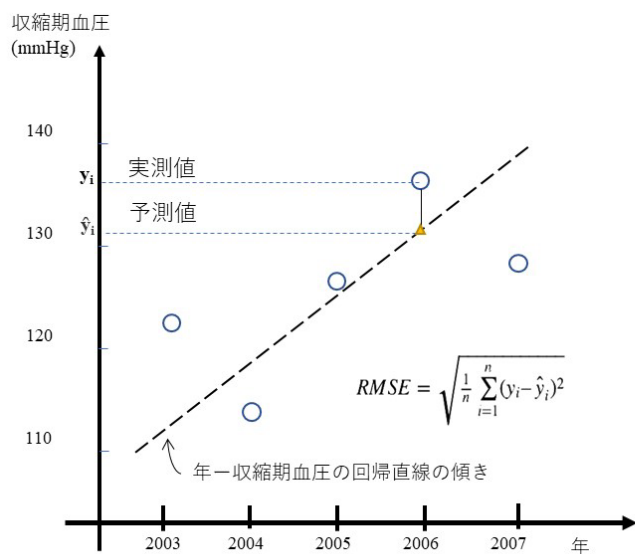


図 1

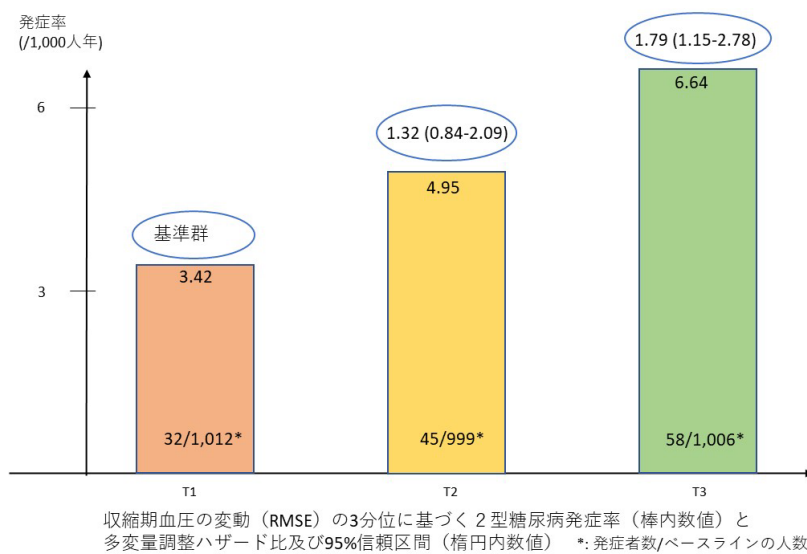


図 2

#### 4. 考察

収縮期血圧の長期的な変動（ばらつき）が、将来の2型糖尿病発症のリスクに関連することを示した本研究の結果は、長期的な収縮期血圧データの蓄積とその変動性の評価の重要性、変動を規定する要因に介入できる可能性を示すものと考えられた。収縮期血圧等の健康に関連するデータを長期的に保存し、解析するツールの開発や、さらなる研究による基準値の検討、また変動及びそれが2型糖尿病発症に繋がるメカニズムの解明、そして介入方法の検討によりリスクの高い個人の同定や予防プログラムの開発が期待される。

## 縮小ランク回帰による食事パターンとメタボリックシンドローム発症の関連

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：李 媛英 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

Li Y, Yatsuya H, Wang C, Uemura M, Matsunaga M, He Y, Khine M, Ota A.

Dietary Patterns Derived from Reduced Rank Regression Are Associated with the 5-Year Occurrence of Metabolic Syndrome: Aichi Workers' Cohort Study.

Nutrients 2022;14(15):3019. doi: 10.3390/nu14153019.

### 方法：対象者

2013年の生活習慣等のアンケートに回答し、かつ経年的な健康診断の成績の提供に同意が得られた2013年時点で30-59歳の対象者4,193名のうち、解析に用いる変数に欠損がある者、2013年健診時に既にメタボリックシンドロームを有していた者、また食生活が変容している可能性がある循環器疾患の既往がある者を除外した2,944名(男性2,103名、女性841人)を解析対象とした。

### 健康的な食事パターン

過去の研究でメタボリックシンドロームの予防に効果があると報告されている食物繊維、β-カロテン、ビタミンC、ビタミンE、ビタミンK、マグネシウム、n3脂肪酸、タンパク質・炭水化物比の8つの栄養素を選択し、それらの摂取に関連する「健康的な食事パターン」を縮小ランク回帰によって同定したところ、野菜、果物、豆類、魚介類、乳製品、漬物などを多めに食べ、ごはんと赤身の肉を食べない特徴があった(図1)。

### 非健康的な食事パターン

また、同じく縮小ランク回帰を用いて、メタボリックシンドロームの中心的な病態である腹囲と空腹時血糖の高値と関係する非健康的な食事パターンも同定した。その結果、野菜、食パン、雑穀、果物などを食べず、漬物、ごはん、麺類、赤身の肉類、加工肉を多めに食べる特徴があるパターンが同定された(図2)。

### メタボリックシンドローム発症の定義

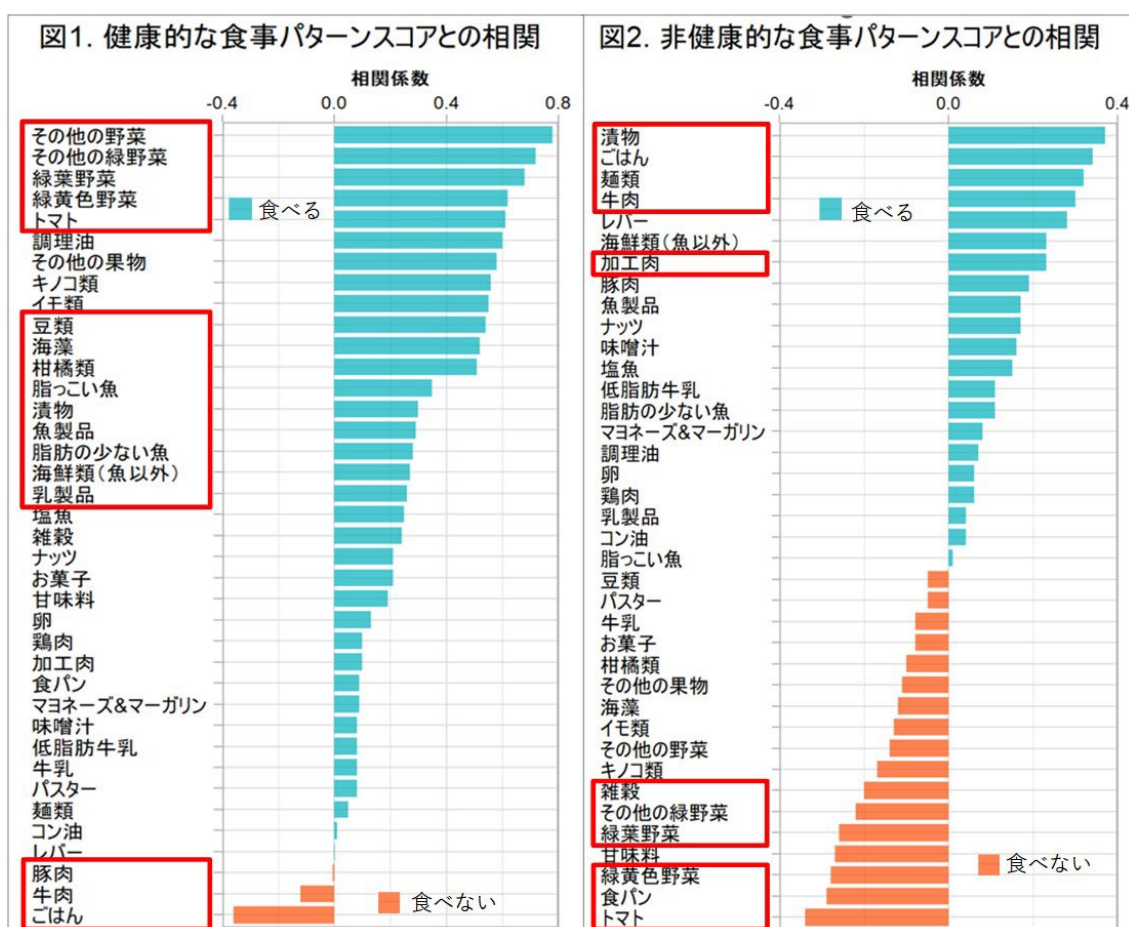
本研究においては、NCEP-ATPIIIのメタボリックシンドロームの基準を用いた。すなわち、血圧高値(収縮期血圧が130 mmHg以上または拡張期血圧が85 mmHg以上または降圧薬使用あり)、低HDLコレステロール(男性では40 mg/dL未満、女性では50 mg/dL未満、男女とも脂質異常症治療薬の使用あり)、高中性脂肪(150 mg/dL以上または脂質異常症治療薬の使用あり)、高血糖(100 mg/dL以上または糖尿病治療薬の使用あり)、腹部肥満(腹囲が男性で90 cm以上、女性では80 cm以上)の5項目のうち



いずれか3項目以上を満たす場合とした。ベースラインから2018年まで5年間の追跡期間中、374名(男性286; 女性88)が、その間の健診でメタボリックシンドロームの基準を満たし、発症とみなされた。

### 統計解析

食事パターンのスコアはそれぞれ4分位に分けて解析に用いた。年齢、性別、総摂取エネルギー、喫煙状態、飲酒量、運動習慣、学歴、職業、5年以内の食習慣の変化、高血圧・脂質異常症・糖尿病の薬物治療状況を調整したCox比例ハザードモデルでメタボリックシンドローム発症との関連を検討した。



### 健康的な食事パターンと5年間のメタボリックシンドローム発症との関連

5年間のメタボリックシンドロームの発症リスクは最も健康的なパターンに近いQ4、Q3では健康的パターンに最も近くないQ1に比し、それぞれ35% (0.65倍)、32% (0.68倍) 低下していた。健康的な食事パターンは、メタボリックシンドロームの構成要素のうち、血圧高値、さらに高中性脂肪と低HDLコレステロールと予防的に関連する傾向を認めたが、高血糖と腹部肥満については関連を認めなかった (図3-1)。

### 非健康的な食事パターンと5年間のメタボリックシンドロームの発症との関連

非健康的な食事パターンのスコアにより対象者をR1（最も非健康的な食事パターンではない）、R2、R3、R4（最も非健康的な食事パターン）の4群に分類し、メタボリックシンドローム発症との関連を検討した。その結果、普段の食生活が非健康的な食事パターンに近いほど、メタボリックシンドローム及びすべて構成要素の発症と関連した。すなわち、スコアが最も低いR1を基準として、最も非健康的な食事パターンであるR4のメタボリックシンドロームの発症リスクは約150%（約2.5倍）、低HDLコレステロール、腹部肥満の発症リスクが約100%（約2倍）、血圧高値、高中性脂肪、高血糖の発症リスクは約50%（1.5倍）上昇していた（図3-2）。

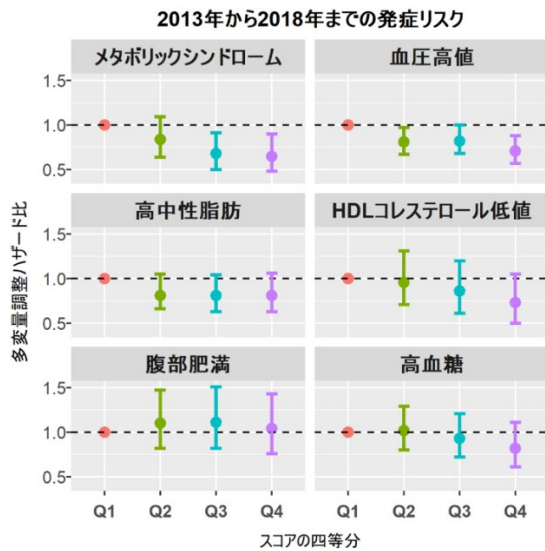


図 3-1: 健康的な食事パターン

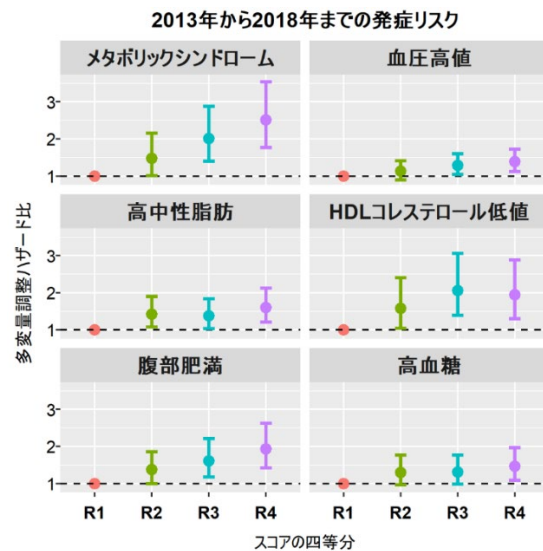


図 3-2: 非健康的な食事パターン

### 考察

本研究において、野菜、果物、豆類、魚介類、雑穀、海藻の摂取が多く、赤身の肉、加工肉、精製された穀物が少ない食事パターンがメタボリックシンドロームの予防と関連する健康的な食事パターンであることが明らかになった。

## LDL コレステロールと心血管疾患発症の関連性

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：Al-Shoaibi AAA 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

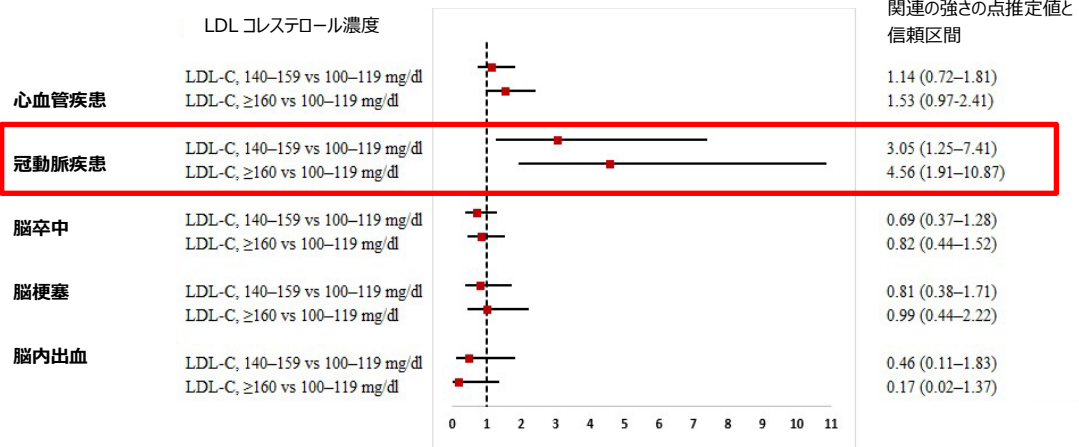
Al-Shoaibi AAA, Li Y, Song Z, Chiang C, Hirakawa Y, Saif-Ur-Rahman KM, Shimoda M, Nakano Y, Matsunaga M, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, Yatsuya H. Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol with Risk of Coronary Heart Disease and Stroke among Middle-Aged Japanese Workers: An Analysis using Inverse Probability Weighting. *J Atheroscler Thromb.* 2022 Jul 13. doi: 10.5551/jat.63519.

**目的：**LDL コレステロールと心血管疾患、特に脳卒中との関連は日本人において結果が一致しない。都市部のコホートである愛知職域コホート研究において LDL コレステロールと 12 年間の心血管疾患発症との関連を検討した。

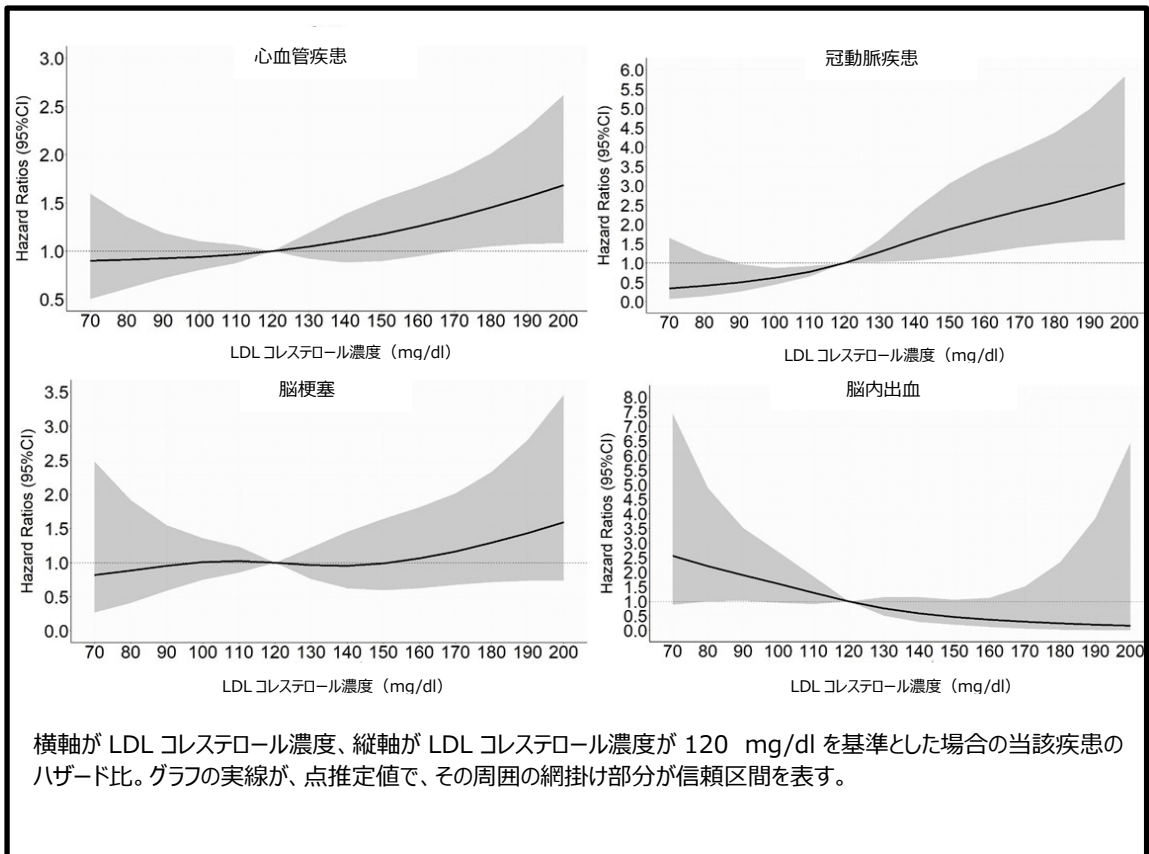
**方法：**2002 年、2005 年、2008 年のいずれかの健診を受診した、心血管疾患の既往歴のない概ね 35 歳から 60 歳の 8,966 人（平均年齢は 45.6 歳）を対象とした。対象者の 79%が男性で、ベースラインの平均 LDL コレステロール濃度は 124.6 mg/dl であった。研究開始時の LDL コレステロール濃度を 100 mg/dl 未満、100-119 mg/dl、120-139 mg/dl、140-159 mg/dl、160 mg/dl 以上の 5 つのグループに分け、追跡期間中の心血管疾患の発症率を求め、100-119 mg/dl の群を基準に各群のハザード比を算出した。解析は年齢、性別、喫煙習慣、飲酒習慣、身体活動、body mass index、トリグリセリド、高比重リポ蛋白コレステロール、高血圧、降圧薬、脂質異常症薬、調査年を傾向スコアの Inverse Probability Weighting により調整した。

**結果：**約 12 年間の追跡期間中に 122 人の脳卒中、82 人の冠動脈疾患が発症した。LDL コレステロール濃度が 100-119 mg/dl の群を基準とした場合、LDL コレステロール濃度が 140-159 mg/dl、160 mg/dl 以上では、可能性のある交絡要因に独立して冠動脈疾患発症リスクが、それぞれ 3.05 倍、4.56 倍高かった（次頁上図）。一方、LDL コレステロール濃度が高いことは脳卒中の発症のしやすさとは関連せず、逆に脳内出血においては LDL コレステロール濃度が高いほど発症リスクが低い傾向が認められた（次頁下図）。

LDL コレステロール濃度 100-119 mg/dl を基準とした際の LDL コレステロール濃度高値群の各心血管疾患の発症のしやすさ



赤の■は、その LDL コレステロール濃度の群が基準群（100-119 mg/dl）に比較して何倍疾患を発症しやすいかの点推定値。■の左右に伸びる直線が推定値の信頼区間。点推定値と信頼区間の実際の値は図の右側の枠外に記載してある。



考察： LDL コレステロール濃度の高値と、冠動脈疾患リスクとの強い関連が確認された。一方、LDL コレステロール濃度低値と脳内出血のリスクが関連する傾向が認められた。この知見は国内外の過去の研究において認められているものと同一であった。