

令和5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

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

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
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
洪 英在 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
Lin Jingyi 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
Saif-Ur-Rahman KM 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 客員研究者
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 客員研究者
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
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。追跡調査を継続するとともに、2023年には、同対象職域の在職者に対して第6次となる調査を実施した。また、健診成績の経年的なデータベース化も継続して行っている。

今年度は、職場健診のデータを活用し、LDLコレステロール、肥満度（body mass index）のそれぞれと追跡期間中の心血管疾患発症リスクとの関連の他、健診時間診でも簡単に調査することが可能な睡眠の質に関連した単一の質問がその後の糖尿病発症リスクと関連することを公表した。また在職時の生きがいや相談相手の有無が退職後の活動能力に関連することも明らかにした。これらの知見は個人リスクツール開発にも有用な知見と考えられ、今後は予測能の検討なども行っていく予定である。

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。

<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2～6次のベースライン調査（平成14、19、25、30、令和5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、第2次ベースライン調査参加者6,638名を愛知職域コホート研究事務局から統合研究事務局に提供した。

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、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。

令和5年度の第6次コホートには、生活習慣アンケート（n=5,303）の参加が得られ、データベース構築を進めている。また血液

保存には4,799名の協力同意が得られた。本調査に関連し、栄養素摂取計算結果及び循環器・がんリスク推定結果を対象者へフィードバックした（4,971名）。また、がん既往歴のある者に対しては、がん関連疲労に関する追加調査を実施し、75名から回答が得られ、63名に疲労度に関するフィードバックを返却した。

（倫理面への配慮）

上述の第6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。2023年には、経年的健診データを含む新たなデータを東邦大学へ提供する一括審査を受審し、承認された。

本共同研究に提供されるデータに個人を容易に識別できる情報は付されない。対応表は、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

データの確定が済んでいる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%）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。

令和5年度の第6次コホートの自己申告体重、身長から計算したbody mass indexの平均値は男性23.0 kg/m²、女性21.3 kg/m²であった。現喫煙者は男性7.8%、女性1.1%、飲酒する者は男性67.5%、女性53.0%であった。食物摂取頻度調査法から推定した食塩摂取量は男性10.7 g、女性9.1 gであった。

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5年度には、心理的状态と退職後の高齢者活動能力指標との関連(Heliyon)、目覚めた時にすっきりしないことと2型糖尿病発症の関連(Journal of Epidemiology)、肥満度と心血管疾患発症リスクの関連(Obesity Research and Clinical Practice)を公表した(詳細は個別研究結果参照)。また、LDLコレステロールと心血管疾患発症リスクの関連の論文が出版された(Journal of Atherosclerosis and Thrombosis)。さらに、日本循環器病予防学会において肥満度別に見た危険因子集積と心血管疾患の関連、日本睡眠学会において夜型クロノタイプとうつの関連、日本公衆衛生学会において孤食と抑うつの関連、日本生活習慣病・ヒューマンデータ学会において、疲労感と心血管疾患発症の関連、脂肪細胞インスリン抵抗性と2型糖尿病発症の関連、咀嚼障害と血糖値の横断的関連、日本疫学会において若年期体重増加とフレイル発症の関連、アメリカ心臓協会疫学・生活習慣部会年次大会において身体的不定愁訴と心血管疾患発症の関連についてそれぞれ研究発表を行った。

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。

E. 結論

愛知職域コホート研究ではデータ確定済みの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

○Saif-Ur-Rahman KM, Hong YJ, Li Y, Matsunaga M, Song Z, Shimoda M, Al-Shoaibi AAA, He Y, Mamun MR, Hirano Y, Chiang C, Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, Otsuka R, Yatsuya H. Association of psychological factors with advanced-level functional competency: Findings from the Aichi workers' cohort study, 2002-2019. Heliyon 2023; 9(11): e21931.

○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. 2023;30(5):455-66.

○Lin J, Song Z, Li Y, Chiang C, Hirakawa Y, Nakano Y, Hong YJ, Matsunaga

M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Nonrestorative Sleep and Type 2 Diabetes Incidence: the Aichi Workers' Cohort Study. J Epidemiol 2024 Jan 27. doi: 10.2188/jea.JE20230184. Epub ahead of print.

○Al-Shoaibi AAA, Li Y, Song Z, Hong YJ, Chiang C, Nakano Y, Hirakawa Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Associations of overweight and obesity with the risk of cardiovascular disease according to metabolic risk factors among middle-aged Japanese workers: The Aichi Workers' cohort study. Obes Res Clin Pract 2024 Mar 12:S1871-403X(24)00012-7. doi: 10.1016/j.orcp.2024.02.006. Epub ahead of print.

2. 学会発表

八谷寛

職域における疫学研究の実践（愛知職域コホート研究）。

第 96 回日本産業衛生学会産業疫学研究会（宇都宮、栃木）2023 年 5 月 12 日

田島里菜、宋澤安、洪英在、李媛英、中野嘉久、江啓発、松永眞章、太田充彦、玉腰浩司、八谷寛。

肥満の有無の心血管危険因子集積数と心血管疾患発症リスク及び集団寄与危険割合：愛知職域コホート研究。

第 59 回日本循環器病予防学会学術集会（鹿児島、鹿児島）2023 年 6 月 3 日

石原和侍、北島剛司、太田充彦、八谷寛、岩田仲生。

クロノタイプとうつ状態との関連性～愛知職域コホート研究～。

日本睡眠学会第 45 回定期学術集会・第 30 回日本時間生物学会学術大会合同大会（横浜、神奈川）2023 年 9 月 15 日

洪英在、大塚礼、平川仁尚、太田充彦、玉腰浩司、八谷寛。

孤食は、世帯構成や孤独感とは独立した抑うつ関連因子である—愛知職域コホート研究—。

第 82 回日本公衆衛生学会総会（つくば、茨城）2023 年 11 月 2 日

宋澤安、李媛英、中野嘉久、洪英在、Akter Tahmina、Hamrah Hassan Mohammad、Nuamah Hanson Gabriel、福田知里、He Yupeng、松永眞章、太田充彦、玉腰浩司、八谷寛。 Fatigue is Associated with the Development of Cardiovascular Disease in Middle-age Japanese Workers.

第 8 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会（富山、富山）2023 年 12 月 2 日

Akter Tahmina、Yuanying Li、Young-Jae Hong、Mohammad Hassan Hamrah、Nuamah Hanson Gabriel、Chisato Fukuda、Yoshihisa Nakano、Masaaki Matsunaga、Atsuhiko Ota、Koji Tamakoshi、Hiroshi Yatusya。

Association of Adipocyte Insulin Resistance with Risk of Diabetes Incidents in Japanese Workers.

第 8 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会（富山、富山）2023 年 12 月 2 日

Mohammad Hassan Hamrah、Zean Song、Young-Jae Hong、Tahmina Akter、Nuamah Hanson Gabriel、Chisato Fukuda、Masaaki Matsunaga、Atsuhiko Ota、Yoshihisa Nakano、Yuanying Li、Koji Tamakoshi、Hiroshi

Yatsuya.

Cross-sectional association between fasting blood glucose and chewing difficulty.

第 8 回日本糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ学会年次学術集会（富山、富山）2023 年 12 月 2 日

洪英在、大塚礼、吉田裕子、Zean Song、Akter Tahmina、Hassan Hamrah、Nuamar Gabriel、福田知里、田島里菜、Jingyi Lin、Zhiling Shi、Endale Baruck、日比野瑞歩、小林芽生、松永眞章、太田充彦、中野嘉久、Yuanying Li、玉腰浩司、八谷寛.

20 歳代の体重増加はフレイル発症関連要因である—愛知職域コホート研究—.

第 34 回日本疫学会学術総会（大津、滋賀）2024 年 2 月 1 日

Song Z, Li Y, Nakano Y, Hong YJ, Akter T, Hamrah MH, Nuamah HG, Fukuda C,

Tajima R, Lin J, Shi Z, Hibino M, Tegegn E, He Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Association of Presence of Non-Specific Physical Complaints with Future Development of Cardiovascular Disease in Middle-Aged Japanese Workers: Finding from the Aichi Workers Cohort Study. AHA EPI: LIFESTYLE 2024 (Chicago, USA). 2024 年 3 月 18 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】

心理的要因と高齢者の JST 版活動能力指標との関連： 愛知職域コホート研究の 2002-2019 の追跡結果

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：Saif-Ur-Rahman KM 同客員研究者

Saif-Ur-Rahman KM, Hong YJ, Li Y, Matsunaga M, Song Z, Shimoda M, Al-Shoaibi AAA, He Y, Mamun MR, Hirano Y, Chiang C, Hirakawa Y, Aoyama A, Tamakoshi K, Ota A, Otsuka R, Yatsuya H. Association of psychological factors with advanced-level functional competency: Findings from the Aichi workers' cohort study, 2002-2019. *Heliyon* 2023; 9(11): e21931.

目的: 高齢者の自立生活の維持に重要な活動能力と、中年期の自覚ストレス、生きがい、相談相手の有無との縦断的な関連を検討した。高齢者の高度な活動能力の維持は、高齢者単身あるいは高齢者夫婦の世帯が今後益々増加する超高齢者会の日本社会において特に重要な問題である。

方法: 2002 年に中部地方の自治体に勤務する職員を対象に愛知職域コホート研究のベースライン調査を実施し、心理的要因等を調査した。退職後も追跡調査を継続し、2019 年に実施した質問紙調査では、1692 人の退職者が回答した。高齢者の高度な活動能力の評価には、日本科学技術振興機構 (JST) の活動能力指標 (JST-IC) を用いた。2002 年の心理的要因と 2019 年の活動能力指標 (JST-IC が低いこと) との関連を、同年の抑うつ状態を含む多変数で調整したロジスティック回帰分析で求め、オッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (95% CI) を示した。

結果: 中年期に生きがいの有無が「よくわからない」 (OR: 2.02、95% CI: 1.33-3.08)、相談相手が「いない」 (OR: 2.19、95% CI: 1.52-3.16) は、退職後の JST-IC の低いことと統計学的に有意に関連していた。自覚的ストレスが多いことは、低い JST-IC と有意な負の関連を示した (OR: 0.69、95% CI: 0.50-0.97)。

結論: 中年期に「生きがい」「相談相手」「ストレス」を持つことは、高齢期の活動能力の低下の予防に関連するかもしれない。生きがいを改善し、ソーシャルサポートを増やすことは、高齢者の活動能力を改善するかもしれない。生きがいを向上させるにはどうしたらいいのかについてのさらなる研究が必要であろう。

【個別研究】

目覚めた時にすっきりしないことと2型糖尿病発症の関連

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：Lin Jingyi 同大学院生

Lin J, Song Z, Li Y, Chiang C, Hirakawa Y, Nakano Y, Hong YJ, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Nonrestorative Sleep and Type 2 Diabetes Incidence: the Aichi Workers' Cohort Study. *J Epidemiol.* 2024 Jan 27. doi: 10.2188/jea.JE20230184. Epub ahead of print.

背景：目覚めた時にすっきりしないこと（Nonrestorative Sleep：NRS）とは、起床時のすっきりしない感覚を指し、睡眠の質の低さを構成するドメインの一つである。これまでの研究で、NRS が多くの疾患や有害な健康転帰と関連していることが示されているが、NRS と糖尿病との関連については、特に日本人ではあまり知られていない。

方法：2002年から2019年まで追跡調査された愛知職域コホート研究の3665人の中年男性参加者を対象とした。NRSと2型糖尿病（T2DM）発症リスクの関連を潜在的交絡変数で調整したCox比例ハザードモデルにより調べ、ハザード比（HR）および95%信頼区間（CI）を推定した。

結果：中央値14.6年の追跡期間中に421例の2型糖尿病発症を同定した。NRS群のT2DMの粗発症率（11.2/1,000人年）は、非NRS群の粗発症率（9.3/1,000人年）と比し高く、その関連は多変量調整モデルにおいても同様であった（HR：1.36、95%CI：1.10-1.67）。しかし、この関連は50歳未満の対象者でのみ認められ（HR：1.82、95%CI：1.36-2.43）、50歳以上の者では認められなかった（交互作用P=0.025）。一方、交代勤務、肥満、低睡眠時間の有無で層別化した解析では、すべての層で同様の関連が認められた。

結論 NRSは、様々な生活習慣要因や他の睡眠障害とは独立して、中年男性労働者におけるT2DMリスクと関連していた。

【個別研究】

日本人中年勤労者における危険因子有無別の過体重／肥満と心血管疾患リスクの関連

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：Al-Shoaibi AAA 同客員研究者

Al-Shoaibi AAA, Li Y, Song Z, Hong YJ, Chiang C, Nakano Y, Hirakawa Y, Matsunaga M, Ota A, Tamakoshi K, Yatsuya H. Associations of overweight and obesity with the risk of cardiovascular disease according to metabolic risk factors among middle-aged Japanese workers: The Aichi Workers' cohort study. *Obes Res Clin Pract.* 2024 Mar 12:S1871-403X(24)00012-7. doi: 10.1016/j.orcp.2024.02.006. Epub ahead of print.

背景：心血管疾患（CVD）危険因子を有する者における肥満と心血管疾患（CVD）との関連性には不明な点がある。愛知職域コホート研究において、高血圧、高低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール血症、糖尿病の有無で層化して、肥満度と CVD およびその病型別リスクとの関連を検討した。

方法：2002、2005、2008 年をベースライン年とする愛知職域コホート研究対象者 8972 人（男性 7076 人、女性 1896 人）の追跡データについて多変量調整 Cox 比例ハザードモデルを用いて、肥満度（body mass index：BMI）で評価した肥満の程度と CVD およびその病型、すなわち冠動脈性心疾患（CHD）および脳卒中のリスクとの関連を検討した。

結果：12 年間（中央値）の追跡期間中に 197 例（CHD80 例、脳卒中 117 例）の CVD が発症した。BMI ≥ 27.5 は 21.0～22.9kg/m² と比較して、CVD、CHD、全脳卒中のリスク上昇と関連した。高血圧、高 LDL-コレステロール血症、糖尿病は肥満と CVD の関連性のそれぞれ 15.9%、5.8%、8.7%を、それらの組み合わせでは 28.3%を説明した。危険因子の有無で層別化した解析では、BMI < 25kg/m² と比較して BMI ≥ 25.0 （過体重/肥満）は、高血圧ではその有無にかかわらず、高 LDL-コレステロール血症は有する層で、逆に糖尿病のない層においてのみ CVD リスクと関連していた。

結論：過体重／肥満は CVD および CHD、脳卒中リスクと関連していた。リスク上昇の約 30%は高血圧、高 LDL コレステロール血症、糖尿病によって媒介され、特に高血圧は媒介リスクの約半分を説明した。しかし、過体重／肥満は高血圧のない人でも CVD のリスクを上昇させた。これらの知見は、危険因子の有無にかかわらず、過体重・肥満のコントロールと予防の重要性を示したものである。