

令和 4 年 8 月 25 日現在

機関番号：25502

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17930

研究課題名(和文) 座位行動から身体活動への置換がNAFLDに与える影響：客観指標による縦断疫学研究

研究課題名(英文) The effect of reallocating sedentary behavior to physical activity on non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study based on objectively measured behaviors

研究代表者

角田 憲治 (TSUNODA, Kenji)

山口県立大学・社会福祉学部・准教授

研究者番号：90718909

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：横断調査では、中高強度活動が約1800 MET-分/週に達するまで非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)の有所見率が大幅に減少し、その後も緩やかに減少し続けることを見出した。一方、座位行動は肥満を介してNAFLDを促進させることがわかった。また、組成データ解析により、1日60分の座位行動を中高強度活動に充てることでNAFLDである可能性が22%減少することがわかった。4年間の追跡調査では、総身体活動がNAFLDの新たな発症を有意に抑制する一方で、座位行動は有意に促進することがわかった。また、座位行動を中高強度活動に置換することが、NAFLD予防において最も期待できる行動置換であると試算された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

身体活動は非アルコール性脂肪肝疾患(NAFLD)の発症リスクを減少させる一方で、座位行動は同リスクを増加させることがわかった。活動種類別の検討により、NAFLDの予防効果は、特に中高強度活動に期待されることがわかったが、一日の行動時間に占める同活動の割合は5.4%とわずかであり、大半を座位行動が占めていた。行動置換に着目した分析では、NAFLDの予防においては、座位行動を減らし中高強度活動に充てるのが最も有効な行動置換であり、1時間の置換では同リスクが約2割減ることが期待された。NAFLDの予防では、少しずつであっても中高強度活動を生活に取り入れることが重要であると示唆された。

研究成果の概要(英文)：In a cross-sectional analysis, the odds of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in moderate- to vigorous-intensity physical activity (MVPA) rapidly decreased to approximately 1800 MET-min/week and then moderately declined. Although sedentary behavior (SB) was significantly associated with NAFLD in the body mass index (BMI)-unadjusted model, a significant association was not observed in the BMI-adjusted model. These results suggest that part of the association between SB and NAFLD was mediated or confounded by obesity. The compositional isotemporal substitution revealed that reallocating 60 min/day of SB to MVPA decreased the odds of NAFLD by 22%. In a 4-year follow-up study, total physical activity significantly decreased the incident risk of NAFLD, whereas SB significantly increased it. A reallocating model estimated that replacing SB with MVPA is the most promising behavioral replacement for the prevention of NAFLD.

研究分野：疫学 スポーツ科学

キーワード：運動 座位行動 脂肪肝 非アルコール性脂肪肝 肥満 加速度計 人間ドック 健診

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) は、肝疾患の主要な入口であり、最終的には肝硬変や肝細胞がんに行進する (Estes et al., 2018; Younossi et al., 2018)。また、これに加え、心血管疾患の危険因子にもなり得ることで知られている (Sookoian and Pirola, 2017; Targher et al., 2016)。米国の NAFLD に関する推計モデルでは、NAFLD がこのまま蔓延していった場合、NAFLD に起因した重度肝疾患や死亡が増加することが報告されている (Estes et al., 2018)。現在、世界における NAFLD の有病率は 24% に達し (Younossi et al., 2018)、NAFLD の予防は世界共通の公衆衛生上の課題となっている。

先行の疫学研究では、Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) (Kim et al., 2020) や International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Ryu et al., 2015; Zhang et al., 2020) などの身体活動質問票を用い、身体活動は NAFLD に対し抑制的に関連することを報告している。これらの研究により、身体活動が NAFLD の保護因子であることが期待されるが、身体活動の評価が、客観的評価と比較して妥当性の面で劣る質問票で評価されているという点で限界があった。さらに、主要な身体活動質問票は、10 分以上継続する (バウト) 中高強度活動 (3.0 METs 以上に相当する身体活動) しか評価することができない点にも限界を有する。近年、低強度活動 (2.9 METs 以下に相当する身体活動) (Amagasa et al., 2018; Füzéki et al., 2017) や散発的な (非バウト) 中高強度活動を含む全体的な中高強度活動の健康効果が示されている (Jakicic et al., 2019; Saint-Maurice et al., 2018)。加速度計で評価された身体活動と NAFLD の関連を確認した研究は散見されるものの (Gerber et al., 2012; Hallsworth et al., 2015; Schneider et al., 2021)、身体活動の強度別に量反応関係を検討した研究は見当たらない。さらに、加速度計を用いた先行研究においても、サンプルサイズが小さい点や (Hallsworth et al., 2015)、NAFLD が間接的に評価されている点で限界があった (Gerber et al., 2012)。これらの限界を克服したより質の高い知見を得るためには、大規模なサンプルサイズを対象に、加速度計による強度別の身体活動の評価と、画像診断に基づく NAFLD の評価を行い、これらのデータに基づいて量反応関係を検討することが重要である。

また、近年、座っている時間のような行動 (座位行動) が様々な健康問題の危険因子として研究されている (de Rezende et al., 2014; Lavie et al., 2019)。座位行動と NAFLD との関連に関する研究は限られており、質問票評価による座位行動を用いた先行研究において、身体活動とは独立して座位行動が NAFLD と正の関連を示すことが報告されている (Kim et al., 2020; Ryu et al., 2015)。一部の研究では、客観的評価に基づく座位行動と NAFLD との関連性を報告しているが、小規模な研究であり、量反応関係を検証するには至っていない (Hallsworth et al., 2015)。

さらに上述してきた身体活動や座位行動は、現実的な場面では、時間使用上、共依存的性質があり、NAFLD を含む健康アウトカムに対する影響を検証する場合には、この時間的共依性を考慮する必要がある。すなわち、1 日で利用可能な時間は 24 時間であるため、身体活動に時間を費やした場合、他の行動 (座位行動や睡眠など) に費やす時間が等しく影響を受けることになる。この各行動の時間的共依性を考慮する手法として、組成データ解析 (Compositional data analysis: CoDA) を適用した研究が注目されているが (Chastin et al., 2015; Dumuid et al., 2018; Pedisic, 2014; Pelclova et al., 2020)、同手法を用いて、身体活動や座位行動と NAFLD との関連性を検討した研究は、これまで行われていない。

2. 研究の目的

加速度計で評価した座位行動および身体活動と NAFLD との関連性について、量反応関係を 3 次スプライン解析で検証し、加えて、CoDA を用いて 24 時間にわたる各行動の時間的共依性を考慮した検証を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

明治安田新宿健診センター (東京都新宿区) における人間ドックデータを用いたコホート研究「明治安田ライフスタイル研究 (Meiji Yasuda LifeStyle: MYLS Study)」の一環として実施した。

横断的検討

2017 から 2019 年度にかけて、腹部超音波検査と加速度計による行動評価の両方を受けた者のデータを使用した。有効データの採択基準として、加速度計の装着時間が 1 日 10 時間以上の装着が 4 日以上あること、アルコール摂取量が適量 (男性 < 30 g/日、女性 < 20 g/日) であることを設けた。最終的な分析対象には 1914 名を用いた。

縦断的検討

2017 から 2018 年度にかけて MYLS study に参加した者のうち、2021 年度までの追跡データがあった者を対象とした。有効データの採択基準は上述の基準に加え、追跡開始時に、脂肪肝の判定を有さないこととした。最終的な分析対象には 1015 名を用いた。

4. 研究成果

横断的検討

図 1 に 3 次スプライン解析の結果をまとめた。NAFLD に対し、総活動、中高強度活動、バウト (10 分以上のまとまった) 中高強度活動が抑制的な量反応関係を示した。NAFLD に対するオッズは、中高強度活動が約 1800 MET-分/週に達するまで大幅に低下し、その後の低下は緩やかになった。バウト中高強度活動は NAFLD に対し、おおむね直線的な量反応関係を示した。総活動においては、NAFLD に対するオッズは、約 5400 MET-分/週まで大幅に低下し、その後の低下は緩やかになった。座位行動と NAFLD との有意な量反応関係は、BMI 未調整モデル (図 1 [A']) において認められ、NAFLD に対するオッズが約 600 分/日まで大幅な増加が見られた。

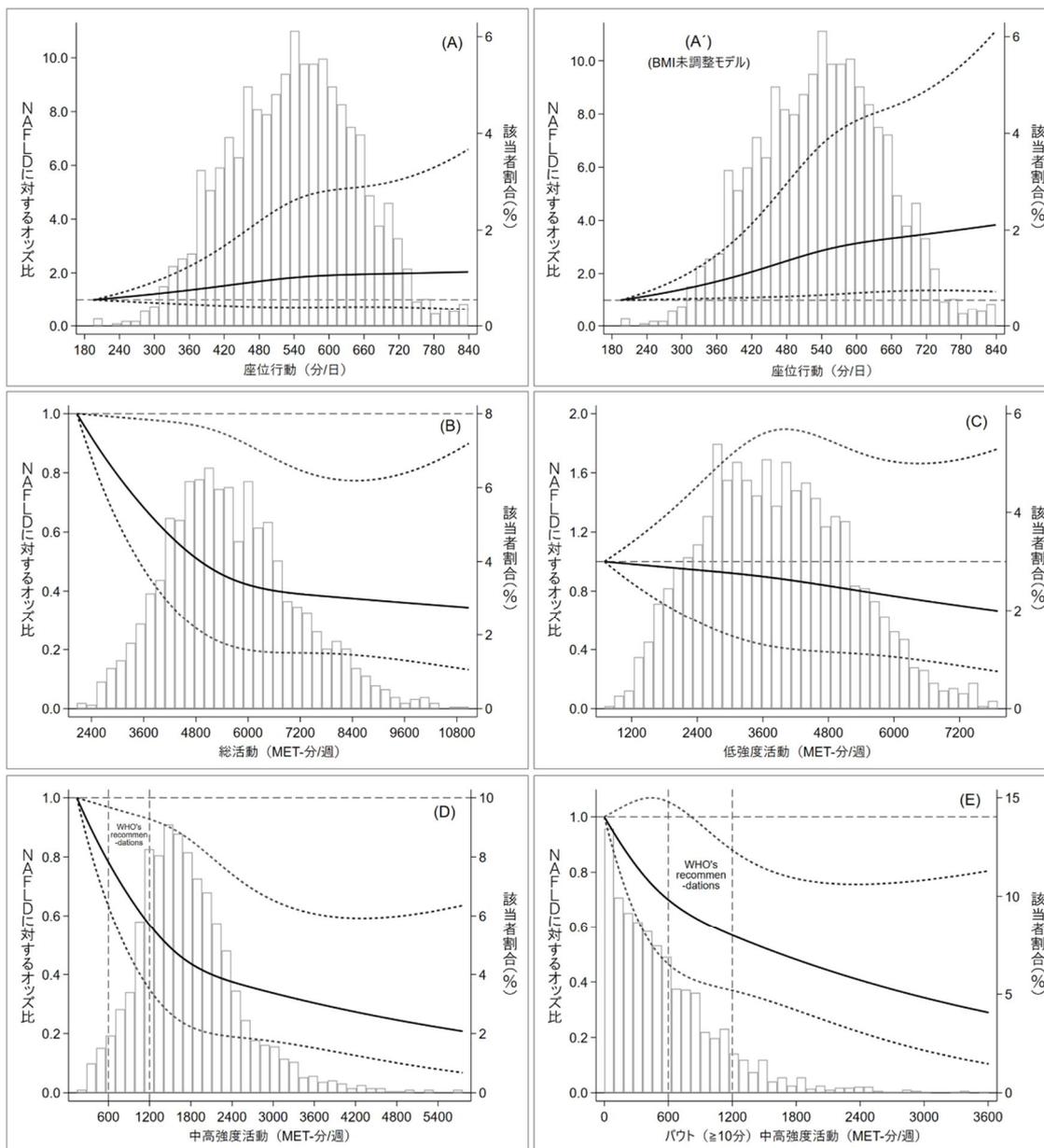


図1. 座位行動 (A)、総活動 (B)、低強度活動 (C)、中高強度活動 (D)、バウト (≥10分) 中高強度活動 (E) と NAFLD との関連調整：年齢、性、学歴、主観的経済状況、婚姻の有無、喫煙の有無、緑黄色野菜摂取状況、肝疾患家族歴の有無、SBP、TC、FG、高血圧治療薬の有無、脂質異常症治療薬の有無、糖尿病治療薬、加速度計装着時間、BMI (A'を除く)

図2は、24時間の時間使用構成において、各行動時間が占める割合を示したものである。24時間の中で、最も大きな割合を占めた行動は、座位行動(47.0%)であり、最も小さな割合を占めた行動は、中高強度活動(5.4%)であった。

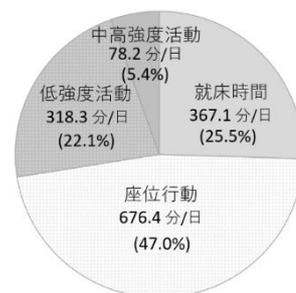


図2. 24時間における各行動時間の推定

各行動時間は24時間に標準化された幾何平均として示されている。

組成データ解析による isometeor substitution (IS)モデル(図3)において、座位行動もしくは低強度活動を中高強度活動に置換した場合、置換時間の増加に応じてNAFLDに対するオッズが低下することがわかった。例えば、60分/日の座位行動を中高強度活動に置換した場合、置換しない場合に比べて、NAFLDに対するオッズが22%低下した(OR=0.78、95%CI:0.65-0.93)。一方、逆に、中高強度活動を、座位行動もしくは低強度活動に置換した場合では、置換時間の増加に応じてNAFLDに対するオッズが高くなることがわかった。例えば、中高強度活動60分/日を座位行動に置換した場合、NAFLDに対するオッズが69%上昇した(OR=1.69、95%CI:1.12-2.38)。

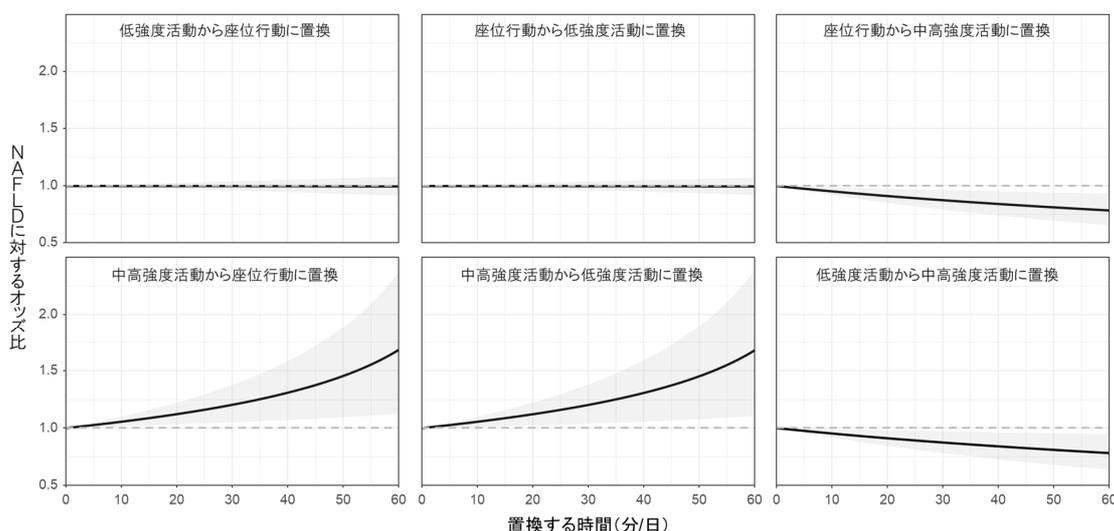


図3. ある行動を別の行動に置換した際に期待されるNAFLDに対するオッズ比

調整: 年齢、性、学歴、主観的経済状況、婚姻の有無、喫煙の有無、緑黄色野菜摂取状況、肝疾患家族歴の有無、SBP、TC、FG、高血圧治療薬の有無、脂質異常症治療薬の有無、糖尿病治療薬、BMI、他の行動実践量

縦断的検討

最長4年間の追跡調査において、対象者の13.4%(136名/1015名)がNAFLDを発症した。生存曲線を用いた分析(図4)およびCox回帰分析の結果、加速度計で評価された総身体活動量(低~高強度活動量の合計(MET-分/週))は、NAFLDの新たな発症と有意な抑制的関連を認められた(1200MET-分/週あたりのHR=0.83、95%CI=0.70-0.99)。四分位における最低水準にある者との比較(図5)では、最高水準にある者の発症リスクは半分まで減少した(HR=0.50、95%CI=0.27-0.93)。また、人口寄与割合(Population Attributable Fraction: PAF)に関する推定では、仮に集団全体が最高水準の身体活動レベルに到達した場合、NAFLD発症者が39.4%(95%CI=6.8%-60.6%)減少することが期待された。一方、座位行動時間は、NAFLDの新規発症を有意に促進することがわかった(60分/日あたりのHR=1.15、95%CI=1.00-1.33)。行動置換に着目したISモデルでは、座位行動を中高強度活動に置換することが、NAFLD予防において最も期待できる行動置換であり、1日1時間の置換で26%ハザード(HR=0.76、95%CI=0.47-1.23)が低下すること期待されたが、有意性を検出するには至らなかった。

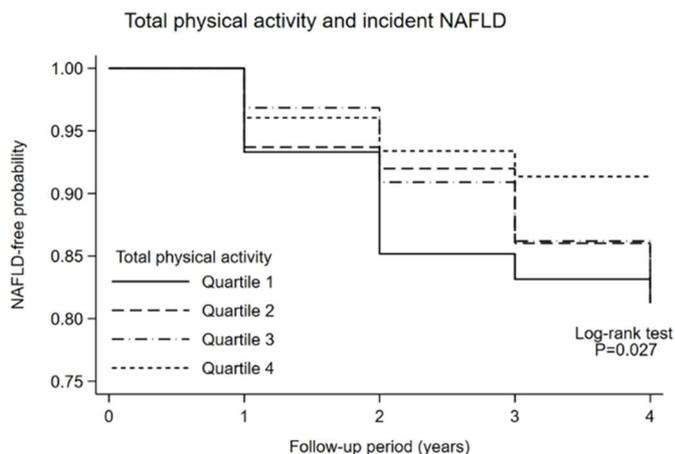


図4. 身体活動レベルに基づくNAFLD発症のKaplan-Meier生存曲線

【まとめと今後の課題】

横断的、縦断的検討の結果、加速度計で評価した総身体活動量 (MET-分/週) は、NAFLD に対し、抑制的に関連する一方で、座位行動量は、促進させることがわかった。NAFLD の予防効果は、総身体活動量の中でも特に中高強度活動量において期待されるが、一日の行動時間に占める同活動の割合は 5.4% とわずかであり、大半を座位行動が占めていた。中高強度活動における NAFLD との抑制的関連性は、バウト性 (1 回 10 分以上のまとまった) 活動でなくても認められたことから、少しずつであっても中高強度活動を生活に取り入れることが NAFLD 予防において重要であることが示唆された。また、行動置換に着目した分析より、NAFLD の予防において、座位行動を減らし中高強度活動に充てることが最も推奨され、1 時間の置換では、NAFLD のリスクが約 2 割減ることが期待された。

縦断的検討については、追跡期間が短く、最終解析に用いた対象者数も少なかった。現在は、同コホートに対象者数を大幅に追加した上で追跡を続けており、今後も人間ドックを通じて、着実に長期縦断追跡研究として発展させる。

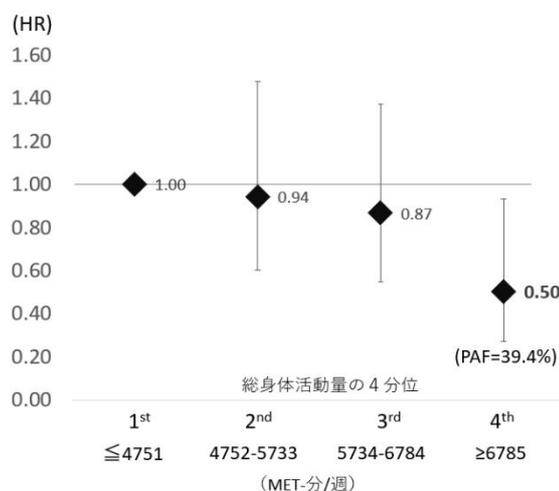


図5. 総身体活動とNAFLDの発症との縦断的関連性
調整：年齢、性、学歴、BMI、加速度計装着時間

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kitano Naruki, Kai Yuko, Jindo Takashi, Fujii Yuya, Tsunoda Kenji, Arao Takashi	4. 巻 32
2. 論文標題 Association of domain specific physical activity and sedentary behavior with cardiometabolic health among office workers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports	6. 最初と最後の頁 1224 ~ 1235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/sms.14165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsunoda Kenji, Kitano Naruki, Kai Yuko, Jindo Takashi, Uchida Ken, Arao Takashi	4. 巻 55
2. 論文標題 Editorial: twenty minutes of moderate to vigorous physical activity a day keeps the NAFLD away-authors' reply	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Alimentary Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 118 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.16688	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsunoda Kenji, Kitano Naruki, Kai Yuko, Jindo Takashi, Uchida Ken, Arao Takashi	4. 巻 54
2. 論文標題 Dose-response relationships of accelerometer measured sedentary behaviour and physical activity with non alcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Alimentary Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1330 ~ 1339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apt.16631	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kitano Naruki, Kai Yuko, Jindo Takashi, Tsunoda Kenji, Arao Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Compositional data analysis of 24-hour movement behaviors and mental health in workers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Preventive Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 101213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pmedr.2020.101213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jindo Takashi, Kai Yuko, Kitano Naruki, Tsunoda Kenji, Nagamatsu Toshiya, Arao Takashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Relationship of workplace exercise with work engagement and psychological distress in employees: A cross-sectional study from the MYLS study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Preventive Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 101030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pmedr.2019.101030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 角田憲治	4. 巻 13
2. 論文標題 (令和元年度 桜園研究賞) 健診データに基づく身体活動の健康効果に関する疫学研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 山口県立大学学術情報	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 北濃成樹, 小野寺由美子, 角田憲治, 甲斐裕子, 神藤隆志, 朽木勤, 永松俊哉	4. 巻 116
2. 論文標題 勤労者における客観的身体活動強度および実践時間帯と主観的睡眠の質との関連	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 体力研究	6. 最初と最後の頁 10-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 角田憲治, 甲斐裕子, 北濃成樹, 神藤隆志, 荒尾孝
2. 発表標題 客観的に評価された座位行動、身体活動と非アルコール性脂肪肝との関連: Meiji Yasuda Lifestyle Study
3. 学会等名 第21回日本健康支援学会年次学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kitano N, Kai Y, Jindo T, Tsunoda K, Onodera Y, Hanawa S, Kuchiki T, Uchida K, Nagamatsu T
2. 発表標題 Replacing objectively measured sedentary time with physical activity: cross-sectional associations with cardiometabolic risk factors in Japanese employees
3. 学会等名 7th International Society for Physical Activity and Public Health Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 甲斐裕子、北濃成樹、神藤隆志、角田憲治、埴智史、内田賢、荒尾孝、永松俊哉
2. 発表標題 客観的に測定された座位行動と糖尿病の関係：MYLSスタディ
3. 学会等名 第73回日本体力医学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------