

〔二次出版〕

加速度計評価に基づく座位行動および身体活動と 非アルコール性脂肪肝疾患との量反応関係 —Alimentary Pharmacology and Therapeutics に 掲載された英語論文の日本語による二次出版—

角田憲治^{1, 2)}, 北濃成樹²⁾, 甲斐裕子²⁾, 神藤隆志^{2, 3)}, 内田 賢⁴⁾, 荒尾 孝²⁾

SUMMARY

背景：加速度計で評価した座位行動および身体活動と非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) との関連はいくつかの研究で確認されているが、身体活動の強度や、各行動時間の相互依存関係を考慮した検討は行われていない。

目的：横断データに基づき、加速度計で評価した座位行動および身体活動と NAFLD との量反応関係を 3 次スプライン解析で検証する。また、24 時間における各行動の共依存関係を組成データ解析 (CoDA) により検証する。

方法：2017 年 5 月から 2020 年 2 月に明治安田新宿健診センターで定期健康診断を受け、アルコール多量飲酒に該当しない 1914 名を対象とした。座位行動、低強度活動、中高強度活動は 3 軸加速度計を用いて評価した。脂肪肝の判定には超音波検査を用いた。

結果：ロジスティック回帰分析において、中高強度活動は、NAFLD と負の関連を認めた (600 MET-分/週当たりの OR = 0.85, 95%CI = 0.76-0.96)。また、3 次スプライン解析において、中高強度活動が約 1800 MET-分/週に達するまで NAFLD に対するオッズが大幅に低下し、その後のオッズの低下は緩やかになることがわかった。座位行動は、BMI 未調整モデルでは NAFLD と有意に関連したが、BMI 調整後モデルでは有意な関連を認めなかった。CoDA による isothermal substitution では、1 日の座位行動を 60 分減らし、中高強度活動に充てた場合、NAFLD に対するオッズが 22% 低下し (OR = 0.78, 95%CI = 0.65-0.93)、逆に中高強度活動 60 分を座位行動に充てた場合、NAFLD に対するオッズが 69% 増加することがわかった (OR = 1.69, 95%CI = 1.12-2.38)。

結論：NAFLD に対して中高強度活動が負の量反応関係を示したことから、中高強度活動の実践が NAFLD の予防における主眼となることが示唆された。

Key words: 運動, 座位行動時間, 非アルコール性脂肪肝, 組成データ解析, isothermal substitution

1) 山口県立大学社会福祉学部

2) 公益財団法人 明治安田厚生事業団体力医学研究所

3) 筑波大学体育系

4) 一般財団法人 明治安田新宿健診センター

Faculty of Social Welfare, Yamaguchi Prefectural University, Yamaguchi, Japan.

Physical Fitness Research Institute, Meiji Yasuda Life Foundation of Health and Welfare, Tokyo, Japan.

Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan.

Meiji Yasuda Shinjuku Medical Center, Tokyo, Japan.

本論文は以下の論文を忠実に日本語翻訳した二次出版です。引用を行う場合には原典を確認のうえ、下記を引用してください。

Tsunoda K, Kitano N, Kai Y, Jindo T, Uchida K, Arao T. Dose-response relationships of accelerometer-measured sedentary behaviour and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2021; 54(10): 1330-9.

背景

非アルコール性脂肪肝疾患 (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進行する^{1,2)}。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^{3,4)}。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¹⁾。現在、世界における NAFLD の有病率は 24% に達し²⁾、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)⁵⁾ や International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)^{6,7)} 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、客観的評価と比較して妥当性の面で劣る質問票で身体活動が評価されているという点で限界があった。更に、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)^{8,9)} 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^{10,11)}。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¹²⁻¹⁴⁾、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。更に、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¹⁴⁾、NAFLD が間接的に評価されている点で限界があった¹²⁾。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)がさまざまな健康問題の危険因子として研究されている^{15,16)}。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^{5,6)}。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¹⁴⁾。

更に現実的な観点から、身体活動や座位行動と NAFLD を含む健康アウトカムの関連性を検討するには、1日の行動に費やす時間が共依存的である性質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存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¹⁷⁻²⁰⁾、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。

そこで、本横断研究では、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存性を考慮した検証を行うことを目的とした。

方法

A. 参加者およびデータ選定手順

本研究は、明治安田新宿健診センター(東京都新宿区)における健診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)」^{21,22)}の一環として実施された。当コホートにおける大多数の参加者は勤労者であり、定期健診に際し、雇用先より経済的支援を受けているという特徴を有す。本研究では、2017年5月から2020年2月にかけて、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

2859名の横断データを使用した。調査期間中に、健診を複数回受けていた場合は、有効データ(データ欠損がないこと、加速度計の有効装着時間を有すること)の優先と、早期受診時データの優先を行い、データ重複を避けた。なお、すべての調査は、世界保健機関(World Health Organization: WHO)が新型コロナウイルス感染症のパンデミック宣言(2020年3月11日)を行う前に完了している。当初に組み入れた参加者のうち、加速度計評価において有効な装着時間(1日10時間以上の装着が4日以上)がなかった293名を除外し^{23,24)}、加えて、加速度計を装着したまま睡眠していた可能性を考慮し、装着時間が3標準偏差より長時間(> 19.64時間/日)であった14名を除外した。更に、就床時間が3標準偏差より短時間(< 3.26時間/日)もしくは長時間(> 8.81時間/日)であった7名を除外した。更にデータに欠損があった171名を除外した。また、妊娠中または妊娠が疑われる7名を除外した。更に、肝疾患の既往者(B型肝炎, C型肝炎, 肝硬変, 慢性肝炎など)もしくはHBs抗原またはHCV抗体の陽性者であった12名を除外した。最後に、本研究は、NAFLDに関する研究であるため、ガイドラインに沿って、アルコール摂取量が多量(男性 ≥ 30 g/日, 女性 ≥ 20 g/日)であった441名を除外した²⁵⁾。最終的な分析対象には1914名を用いた。すべての対象者が、書面による研究の説明を受け、本研究への参加に同意した。本研究は、公益財団法人 明治安田厚生事業団倫理審査委員会の承認を得て実施された(承認番号: 28006)。

B. NAFLD の定義

本研究におけるNAFLDの定義は、アルコール摂取量が多量でない者における脂肪肝である²⁵⁾。脂肪肝の評価には、超音波診断装置(XarioもしくはXario 200S, 東芝社製)を用い、肝腎コントラスト、高輝度肝、深部エコー減衰、肝内脈管の不明瞭化などの周知の評価基準に沿って脂肪肝を判定した^{26,27)}。腹部超音波検査では、中等度から重度の肝の脂肪変性を容易かつ高精度に診断することができ、脂肪肝の判定において最初に選択さ

れる手法として推奨される²⁵⁾。

質問票によりアルコール摂取頻度とアルコール飲料の種類ごとに摂取量を調査し、1日当たりのアルコール摂取量を算出した^{22,28)}。本研究では、NAFLDに焦点を当てるため、アルコールの多量摂取者(男性 ≥ 30 g/日, 女性 ≥ 20 g/日)を除外した²⁵⁾。また、肝疾患にかかわる基本情報として、alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT)を評価した。

C. 行動変数の評価

座位行動と身体活動は、三軸加速度計(Active style Pro HJA750-C, オムロンヘルスケア社製)を用い、epoch lengthを60秒として評価した。Active style Proは、自由生活条件下における二重標識水法による総エネルギー消費量($\rho = 0.88$)²⁹⁾および実験室下でのDouglas bag法に基づく身体活動強度(20~59歳: $r = 0.88$, 60~80歳: $r = 0.85$)³⁰⁾と高い相関がある。加速度計は健診キットに同封し、健診受診日の2週間以上前に各参加者に郵送した。データ解析には、1日10時間以上²³⁾の加速度計装着時間が4日以上²⁴⁾ある者を用いた。広範に使用されている定義に基づき、座位行動(≤ 1.5 METs)、低強度活動(1.6~2.9 METs)、中高強度活動(≥ 3.0 METs)を評価し^{31,32)}、総活動として低強度活動と中高強度活動の合計値を用いた。また、IPAQ^{6,7)}やGPAQ⁵⁾を用いた先行研究との比較を可能にするために、バウト中高強度活動(連続10分以上の中高強度活動(2分以内の中断を許容))を算出した^{33,34)}。各行動変数は、「分/日」または「MET-分/週」を単位とする評価とした。更に、24時間の行動データを構成するために、質問票により就床時間(就寝時刻と起床時刻から算出)を評価し、24時間から就床時間を除いた時間を、座位行動、低強度活動、中高強度活動の各計測時間の割合に応じて配分した^{35,36)}。

D. その他の変数

基礎情報として、年齢(連続値)、性、学歴(高等学校まで、短大・大学等以上)、主観的経済状況(非常に良い、良い、悪い、非常に悪い)、婚姻

の有無, 喫煙の有無, 緑黄色野菜摂取状況(ほとんどない, 2日に1回, 1日1回以上), 肝疾患家族歴の有無, body mass index (BMI) (連続値), 収縮期血圧(連続値), 総コレステロール(連続変数), 空腹時血糖(連続値), 高血圧治療薬の有無, 脂質異常症治療薬の有無, 糖尿病治療薬の有無を収集した。なお, 血液指標は, 一晩の絶食後に測定した。

E. 統計解析

総活動の高低における参加者の特徴を比較するために, カテゴリー変数には χ^2 検定を, 連続変数にはt検定を用いた。各行動変数とNAFLDとの関連性の検討には, ロジスティック回帰分析(ロバスト誤差推定法)に基づく3種のモデルを設定した。モデル1では, 年齢, 性, 加速度計装着時間を調整し, これに加え, モデル2では, 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, 収縮期血圧, 総コレステロール, 空腹時血糖, 高血圧治療薬の有無, 脂質異常症治療薬の有無, 糖尿病治療薬の有無を調整した。モデル3では, モデル2に加えてBMIを調整した。独立変数間の多重共線性を診断するために, 重回帰分析によりvariance inflation factor (VIF)を算出した。モデル3でのVIFは最も高いもので2.28であったため, 多重共線性が起こっている可能性は低いと判断された。

各行動変数とNAFLDとの量反応関係の検討には, 3次スプライン回帰分析(ロバスト誤差推定法)を用い, ノットを10%, 50%, 90%の位置に設定した³⁷⁾。当分析においては, 外れ値に対応するため, 各行動変数について最小から99.9% ($n = 1912$)での範囲のデータを使用した。中高強度活動については, WHOが最低推奨量を600 MET-分/週, 上位推奨量を1200 MET-分/週としているため³⁸⁾, これらに対応したガイド線を図示した。CoDAを除く統計解析はStata 16.1を用いて実施した。

CoDAはR 4.0.2で行い, 'Compositions' version 1.40.3と'robCompositions' version 2.1.0のパッケージを使用した。すべての解析手順は, 24時間の行

動解析にCoDAを適用した先行研究に従った¹⁷⁾。各行動変数とNAFLDとの関連の検討には, CoDAによるロジスティック回帰分析を実施した。当分析を行うにあたり, 24時間の行動(座位行動, 低強度活動, 中高強度活動, 就床時間)に基づく組成を, pivot coordinate representationと呼ばれる手法により, isometric log ratio (ilr)に変換した。その際, 最初の変数が他のすべての行動時間と比較した際のある1つの行動(座位行動, 低強度活動, 中高強度活動または就床時間のいずれか)の相対的な時間を表すように変数変換した。なお, CoDAによるロジスティック回帰分析によって得られたオッズ比(odds ratio; OR)は, それ単独で直接理解することが難しいため, モデル3に基づいてCoDAによるisotemporal substitutionを実施した³⁹⁻⁴¹⁾。この分析では, ある2つの行動時間を一定量置換した際に期待されるNAFLDに対するオッズの変化を推定することができる。すべての統計解析の有意水準は $P < 0.05$ とした。

結 果

表1に対象者の特徴を全対象者および総活動の高低別に示した。全対象者における平均年齢は 50.8 ± 9.8 歳(範囲26~74歳)であった。健診データにおいては, 総活動が高い者は低い者に比べて, BMI, 収縮期血圧, ALT, GGT, 空腹時血糖が低く, NAFLD該当者が少なかった。

表2に, 各行動変数とNAFLDとの関連についてのロジスティック回帰分析の結果をまとめた。モデル3において, 総活動(1200 MET-分/週当たりのOR = 0.86, 95%CI = 0.76-0.98), 中高強度活動(600 MET-分/週当たりのOR = 0.85, 95%CI = 0.76-0.96), バウト中高強度活動(600 MET-分/週当たりのOR = 0.83, 95%CI = 0.71-0.97)がNAFLDに対し有意な抑制的関連を示した。一方, 座位行動(60分/日当たりのOR = 1.07, 95%CI = 0.96-1.19), 低強度活動(1200 MET-分/週当たりのOR = 0.95, 95%CI = 0.81-1.12)は, NAFLDと有意な関連を認めなかった。なお, 座位行動は, BMI未調整モデル(モデル2)では, NAFLDと有意な

表 1. 総活動の高低に基づく対象者の比較

変 数	全対象者		総活動(低)		総活動(高)	
対象者数(名)	1914		957		957	
M(SD)年齢(歳)	50.8	(9.8)	49.6	(9.4)	52.0	(10.0) *
男性	657	(34.3)	491	(51.3)	166	(17.3) *
学歴(短大・大学以上)	1464	(76.5)	778	(81.3)	686	(71.7) *
主観的経済状況						
非常に良い	109	(5.7)	63	(6.6)	46	(4.8)
良い	1199	(62.6)	593	(62.0)	606	(63.3)
悪い	515	(26.9)	261	(27.3)	254	(26.5)
非常に悪い	91	(4.8)	40	(4.2)	51	(5.3)
婚姻の有無(有)	1249	(65.3)	615	(64.3)	634	(66.2)
喫煙の有無(有)	298	(15.6)	161	(16.8)	137	(14.3)
緑黄色野菜摂取状況						
ない/ほとんどない	288	(15.0)	160	(16.7)	128	(13.4) *
2日に1回	249	(13.0)	151	(15.8)	98	(10.2)
1日1回以上	1377	(71.9)	646	(67.5)	731	(76.4)
肝疾患家族歴(有)	82	(4.3)	37	(3.9)	45	(4.7)
M(SD)BMI(kg/m ²)	22.9	(3.8)	23.4	(3.9)	22.5	(3.7) *
M(SD)収縮期血圧(mmHg)	113.7	(15.9)	115.1	(15.2)	112.3	(16.5) *
M(SD)ALT(U/L)	22.3	(16.7)	24.1	(17.9)	20.5	(15.2) *
M(SD)AST(U/L)	21.8	(9.4)	22.2	(9.5)	21.4	(9.3)
M(SD)GGT(U/L)	29.7	(25.3)	31.8	(26.1)	27.6	(24.3) *
M(SD)総コレステロール(mg/dl)	208.7	(34.4)	207.5	(33.8)	210.0	(35.0)
M(SD)空腹時血糖(mg/dl)	95.6	(15.4)	97.0	(17.9)	94.3	(12.4) *
高血圧治療薬(有)	258	(13.5)	134	(14.0)	124	(13.0)
脂質異常症治療薬(有)	195	(10.2)	96	(10.0)	99	(10.3)
糖尿病治療薬(有)	57	(3.0)	30	(3.1)	27	(2.8)
M(SD)就床時間(分/日)	361.0	(54.6)	363.2	(54.2)	358.7	(54.9)
加速度計変数						
M(SD)装着日数	13.1	(5.9)	12.5	(5.6)	13.8	(6.1) *
M(SD)装着時間(分/日)	869.3	(97.4)	843.3	(90.1)	895.3	(97.6) *
M(SD)座位行動(分/日)	538.7	(110.0)	585.8	(95.6)	491.6	(103.2) *
M(SD)低強度活動(分/日)	265.2	(92.1)	200.7	(57.6)	329.7	(73.0) *
M(SD)中高強度活動(分/日)	65.4	(23.8)	56.9	(18.6)	73.9	(25.3) *
M(SD)バウト(≥10分)中高強度活動(分/日)	19.3	(15.8)	17.0	(13.8)	21.6	(17.4) *
M(SD)総活動(MET-分/週)	5620	(1489)	4440	(716)	6801	(1066) *
M(SD)低強度活動(MET-分/週)	3840	(1350)	2887	(813)	4792	(1080) *
M(SD)中高強度活動(MET-分/週)	1781	(777)	1553	(594)	2008	(867) *
M(SD)バウト(≥10分)中高強度活動(MET-分/週)	589	(553)	509	(442)	668	(635) *
NAFLD(該当)	503	(26.3)	309	(32.3)	194	(20.3) *

* $P < 0.05$. 特別な記述がない限り数値は人数(割合)を示す。群間差の有意差検定として、カテゴリー変数には χ^2 検定を、連続変数にはt検定を用いた。

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BMI: body mass index, GGT: gamma-glutamyltransferase, M: mean, MET: metabolic equivalent, NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, SD: standard deviation.

表2. 各行動変数と NAFLD との関連性(ロジスティック回帰分析)

	オッズ比(95%信頼区間) (各行動変数は連続変数として投入)					
	モデル1		モデル2		モデル3	
座位行動, per 60 分/日	1.17	(1.07 – 1.28)	1.13	(1.03 – 1.25)	1.07	(0.96 – 1.19)
総活動, per 1200 MET- 分/週	0.79	(0.71 – 0.88)	0.81	(0.72 – 0.91)	0.86	(0.76 – 0.98)
低強度活動, per 1200 MET- 分/週	0.82	(0.72 – 0.94)	0.87	(0.75 – 1.01)	0.95	(0.81 – 1.12)
中高強度活動, per 600 MET- 分/週	0.86	(0.77 – 0.95)	0.84	(0.75 – 0.95)	0.85	(0.76 – 0.96)
バウト中高強度活動, per 600 MET- 分/週	0.80	(0.69 – 0.94)	0.80	(0.68 – 0.95)	0.83	(0.71 – 0.97)

太字は統計的有意な関連性を示す($P < 0.05$)。モデル1では、年齢、性、加速度計装着時間を調整した。モデル2では、モデル1に加え、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、収縮期血圧、総コレステロール、空腹時血糖、高血圧治療薬の有無、脂質異常症治療薬の有無、糖尿病治療薬の有無を調整した。モデル3は、モデル2に加えて body mass index を調整した。MET: metabolic equivalent.

正の関連を認めた(60分/日当たりの $OR = 1.13$, $95\%CI = 1.03-1.25$)。

図1に、モデル3における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みられた。

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時間のなかで、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。

1日の行動全体における相対的な時間の分布は、すべてのモデルで NAFLD と有意に関連していた(表3)。モデル3では、座位行動、中高強度活動、就床時間と NAFLD とが有意に関連した。CoDA による isotemporal substitution 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(図3、付録表1)。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($OR = 1.69$, $95\%CI = 1.12-2.38$)。

考 察

本研究では、大規模な横断データに基づき、加速度計で測定された座位行動および身体活動と、超音波診断によって判定された NAFLD との量反応関係について、3次スプライン解析と CoDA を用いて検討した。本研究の主な結果を以下にまとめる。総活動、中高強度活動、バウト中高強度活動は NAFLD と有意に関連し、NAFLD に対し、曲線的な量反応関係を示した。各行動変数のなかで、中高強度活動が NAFLD と最も強く関連し、同活動が約1800 MET- 分/週に達するまで NAFLD に対するオッズが大幅に低下し、それ以降の低下は緩やかになることがわかった。また、CoDA による解析では、座位行動もしくは低強度活動から中高強度活動への置換は NAFLD に対するオッズを低下させ、逆に、中高強度活動から座位行動も

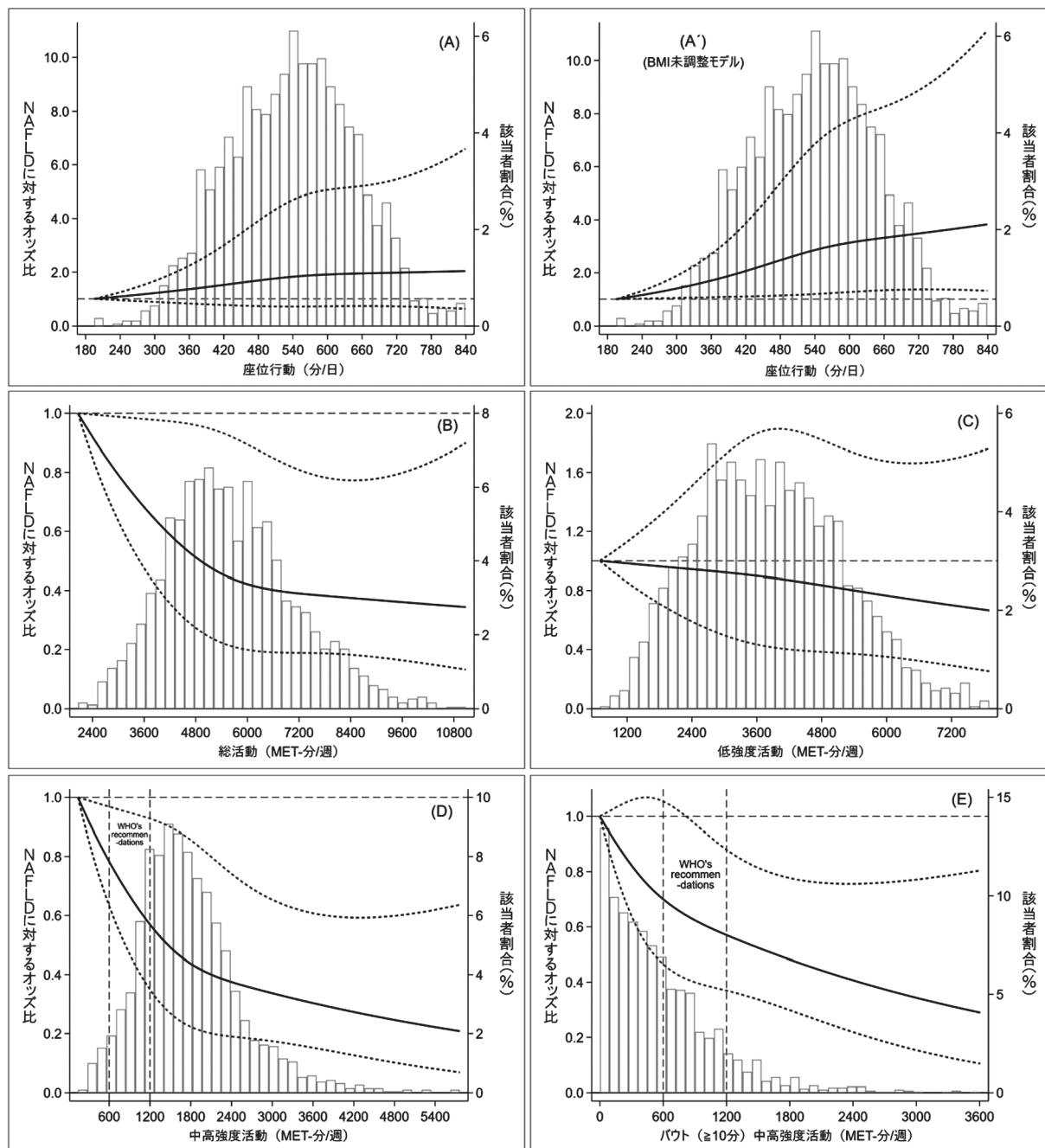


図1. 3次スプライン解析に基づく、座位行動(A), 総活動(B), 低強度活動(C), 中高強度活動(D), バウト(≥10分)中高強度活動(E)とNAFLDとの関連

(A')を除き(表2のモデル2), 各グラフは表2のモデル3に基づいて図示されている。実線はオッズ比, 破線は95%信頼区間, 棒グラフはヒストグラム(該当者割合(%))を表している。

BMI: body mass index, NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease, WHO: World Health Organization.

しくは低強度活動への置換はオッズを上昇させることを見いだした。

質問票による身体活動を用いた過去の多くの疫学研究によって, 中高強度活動とNAFLDとの抑制的関連は報告されている^{5-7,22)}。本研究では, 加

速度計評価に基づく身体活動を用いた検証を行い, これらの先行研究の知見を支持した。客観評価した身体活動とNAFLDとの関連を検討した研究はいくつかあるが, 本研究のように, 連続的な量反応関係を図示した研究はない。本研究では,

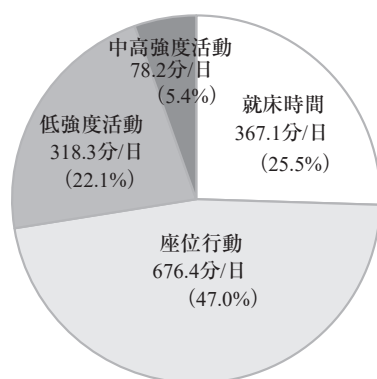


図2. 24時間における各行動時間の推定
各行動時間は24時間に標準化された幾何平均として示されている。

表3. 24時間における各行動変数と NAFLD との関連性 (CoDA によるロジスティック回帰分析)

	オッズ比 (95%信頼区間)								
	モデル1			モデル2			モデル3		
就床時間	0.49	(0.27 – 0.87)		0.48	(0.25 – 0.90)		0.48	(0.24 – 0.996)	
座位行動	2.93	(1.82 – 4.74)		2.74	(1.62 – 4.65)		2.22	(1.24 – 4.01)	
低強度活動	1.05	(0.72 – 1.53)		1.26	(0.83 – 1.90)		1.44	(0.90 – 2.31)	
中高強度活動	0.67	(0.50 – 0.90)		0.61	(0.44 – 0.84)		0.64	(0.44 – 0.93)	
全体	$P < 0.001$			$P < 0.001$			$P = 0.007$		

太字は統計的有意な関連性を示す ($P < 0.05$)。1日の行動全体における相対的な時間の分布に対する P 値は尤度比検定の結果を示す。各行動時間は、isometric log ratio (ilr) に変換されており、各結果は、他のすべての行動に対するある1つの行動の相対的な時間を示したものである。オッズ比は ilr 変換した行動変数の1単位の増加に相当する。モデル1では、年齢、性、24時間における各行動の時間組成を投入した。モデル2では、モデル1に加え、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、収縮期血圧、総コレステロール、空腹時血糖、高血圧治療薬の有無、脂質異常症治療薬の有無、糖尿病治療薬の有無を調整した。モデル3は、モデル2に加えて body mass index を調整した。MET: metabolic equivalent.

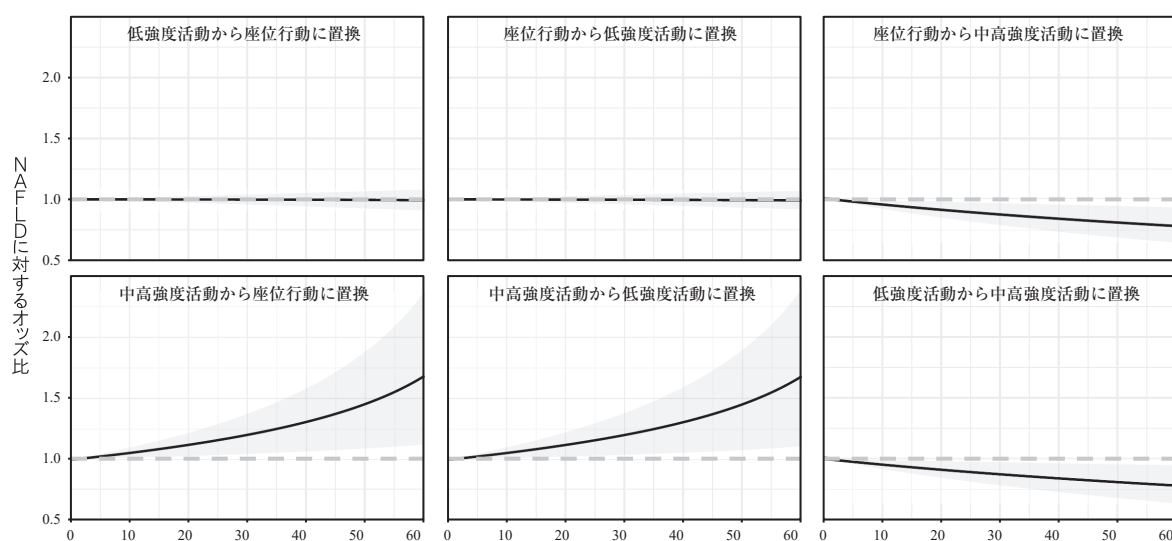


図3. ある行動を別の行動に置換した際に期待される NAFLD に対するオッズ比
各グラフは、表3のモデル3に基づいて図示されている。NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease.

中高強度活動および総活動がNAFLDに対し、曲線的な量反応関係を示し、活動量の増加に伴うNAFLDに対するオッズは一定ではなく変化するを見いだした。具体的には、3次スプライン解析において、中高強度活動が約1800 MET-分/週に達するまではNAFLDに対するオッズが大幅に低下し、その後のオッズの低下は緩やかになることがわかった。すなわち、NAFLDに対する中高強度活動の予防効果は、約1800 MET-分/週に対するオッズまで大幅に高まり、これ以上は、活動量に応じた有益性の高まりが鈍化することが示唆された。総活動は、中高強度活動とほぼ同じ曲線的な量反応関係を示し、約5400 MET-分/週まで大幅に低下した。これらの結果から、NAFLDに対する有益な効果を得るための身体活動の目安は、中高強度活動としては約1800 MET-分/週、総活動としては約5400 MET-分/週であることが示唆された。

3次スプライン解析において、バウト中高強度活動は、中高強度活動(バウトの有無を問わない)に比べて、NAFLDとの関連性が不鮮明であった。例えば、WHOの最低推奨値に相当する600 MET-分/週の中高強度活動は、NAFLDに対するオッズを有意に低下させたが、同量のバウト中高強度活動では有意なオッズの低下が認められなかった。IPAQ^{6,7)}やGPAQ⁵⁾を用いた先行の疫学研究では、このような活動種類別の関連性の違いを検証することができておらず、高精度な加速度計を用いた本研究の強みであるといえる。身体活動の継続時間と健康効果の違いについて着目した最近のシステマティックレビュー¹¹⁾では、バウトの有無にかかわらず身体活動は、長寿効果を含むさまざまな健康利益があることを報告し、身体活動に関する公衆衛生上の勧告においてパラダイムシフトが必要であると述べている。本結果は、このレビューの提案を支持するものであり、NAFLDの予防においても、バウトの有無にかかわらず中高強度活動の実践が重要であることが示唆された。

低強度活動とNAFLDとの関連は、我々の知る限りでは明確に報告されていない。加速度計評価

を用いた過去の横断研究では¹²⁾、低強度活動はNAFLDと有意な関連性を認めていないが、この結果は基礎情報の比較においてのみ示されており、交絡因子の調整が不十分であった。また、NAFLDが主に血液データ(fatty liver index; FLI)によって推定されていることでも限界があった。したがって、本研究は、客観評価した低強度活動とNAFLDとの量反応関係について検証した初めての研究であるといえる。低強度活動は日常生活における総活動の大きな割合を占めたが、3次スプライン解析においてNAFLDとの有意な関連を認めなかった。本結果は、NAFLDの予防において、低強度活動では活動強度が不十分であり、より強度の高い身体活動(すなわち中高強度活動)が必要であることを示唆している。CoDAを用いた欧州のコホート研究では、座位行動から低強度活動への置換は、縦断研究²⁰⁾ではBMIおよび体脂肪量の減少と関連した一方で、横断研究⁴²⁾においては有意ではなかったことを報告している。低強度活動とNAFLDとの関連性については未だ十分な検討がなされていないため、特に縦断研究に基づき、引き続き知見を蓄積していく必要がある。

先行研究により座位行動はNAFLDと有意に関連することが報告されているが^{5,6,14)}、これらの研究は座位行動が質問票による評価である点^{5,6)}やサンプル数が少ない点¹⁴⁾で量反応関係を検討するうえで限界があった。本研究において、座位行動はBMI未調整モデルではNAFLDと有意に関連したが、BMI調整後モデルでは、NAFLDと有意な関連を認めなかった。これらの結果は、座位行動とNAFLDとの関連性は、肥満によって媒介もしくは交絡されることを示唆している。ただし、座位行動とNAFLDとの関連性についての結果は、通常のロジスティック回帰モデル(表2)とCoDAによるロジスティック回帰モデル(表3)とで異なり、後者では、BMIで調整後も座位行動とNAFLDとの有意な関連性が認められた。CoDAによるモデルでは、中高強度活動(NAFLDと最も強く関連した行動)と座位行動との時間的共依存性を考慮したことで、座位行動単独でみた場合

よりも NAFLD との関連がより鮮明に検出できた可能性がある。

CoDA による isotemporal substitution では、座位行動もしくは低強度活動を中高強度活動に置換することで NAFLD に対するオッズが低下するという新たな知見を見いだした。具体的には、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、NAFLD に対するオッズが22%低下した。また、低強度活動から中高強度活動への置換も NAFLD に対するオッズを座位行動と同程度低下させることがわかった。これらの行動置換と NAFLD との関連性は、置換された時間に応じて NAFLD に対するオッズが変化する量反応関係にあった(図3)。本結果より、NAFLD の予防において、より有益な効果を得るためには、座位行動を減らし、中高強度活動に充てる必要があることが示唆された。低強度活動が置換の対象になり得ない理由としては、同活動には、家事や仕事など日常生活に不可欠なさまざまな行動が含まれており³¹⁾、中高度活動を増やすことを目的に、これらの不可欠な行動を減らすことは困難であることが挙げられる。更に、座位行動はさまざまな健康指標に対し、負の影響を与えるが^{15,16)}、低強度活動は好ましい効果をもたらすことがわかっていることも理由として挙げられる^{8,9)}。一方、前述の方向とは逆に、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、NAFLD に対するオッズは置換した時間に応じて上昇した。具体的には、60分/日の中高強度活動を座位行動に置換した場合では、NAFLD に対するオッズが69%上昇した。これらの置換された行動時間と NAFLD に対するオッズの変化は、曲線的な量反応関係にあった。また、同解析において、NAFLD に対するオッズの変化は、低強度活動もしくは座位行動を中高強度活動に置換した場合よりも、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のほうが大きかった。先行研究においても、中高強度活動を他の行動に置換した場合と、他の行動を中高強度活動に置換した場合とでは、非対称な反応が起こることが確認されて

いる^{17,20,40)}。これは、中高強度活動は1日の行動時間に占める割合が小さく、中高強度活動が置換によって減少することは、他の行動が減少することよりも大きな意味をもつためである。最近の縦断研究²⁰⁾では、座位行動30分/日を中高強度活動に置換すると BMI が0.37 kg/m²減少する一方で、逆方向の置換は BMI を0.75 kg/m²増加させると報告している。本研究の結果は、先行研究を支持するものであり、NAFLD の予防においては、座位行動から中高強度活動への置換に焦点を当てることに加え、既に高水準の中高強度活動を有する者については、現在の水準を維持することが重要であることが示唆された。

本研究は、超音波検査に基づく NAFLD の判定と、加速度計評価に基づく座位行動および身体活動といった質の高いデータを約2000名より収集した点で強みがあるが、いくつかの限界を有す。まず、本研究は横断研究であり、各行動変数と NAFLD との因果関係を検証するには至っていない。加速度計評価に基づく身体活動データを用いた最近の縦断研究では、身体活動は、NAFLD¹³⁾ならびに重度肝疾患への進行および死亡に対する保護因子であったことを報告している^{13,43)}。これらの縦断研究は欧米で行われたものであり、アジア諸国においても縦断研究による知見の蓄積が求められる。第2に、アルコール摂取量が質問票によって算出されているため、過小評価を含む報告バイアス^{44,45)}が存在する可能性を否定できない。第3に、本研究では緑黄色野菜の摂取量を調整したが、総合的な栄養状態の調整はできていない。先行研究において、座位行動が少ない者や、中高強度活動が多い者は、複数の栄養指標が良好であったことが報告されており⁴⁶⁾、特に、本研究で示した座位行動と中高強度活動の置換による推定モデルでは、効果が過大評価されている可能性を否定できない。第4に、本研究における大多数の対象者は、人間ドックを受けた首都圏在住の勤労者であり、BMI、空腹時血糖、ALT、AST が低いなど、健康状態が良好な集団であったことである。したがって、本研究で得られた知見が、他の特徴

をもつ集団(特に肥満を含む不健康な集団)に対してあてはまるかどうか(一般化可能性)は不明である。更に、本研究では、肝脂肪量や肝硬度についての定量的な評価を行えていない。対象者の特徴から、本研究における NAFLD のほとんどの症例には、非アルコール性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis: NASH)などのより重度化した肝疾患は含まれていないことが予想され、本研究の知見が重度肝疾患の予防に対し、適用可能かは定かではない。疫学研究において肝生検の実施は困難であるが、FibroScan のような非侵襲的な画像評価は、詳細な肝情報を得るうえで有用であり⁴⁷⁾、今後はこのような機器を用いた研究への発展が求められる。

結論として、中高強度活動(バウトの有無を問わない)は、バウト中高強度活動よりも NAFLD との関連が強く、3 次スプライン解析において約 1800 MET- 分/週まで NAFLD に対するオッズが大幅に低下することが示された。更に、CoDA による isothermoporal substitution により、座位行動もしくは低強度活動を中高強度活動に置換することで、NAFLD に対するオッズが低下することがわかった。具体的には、60分/日の座位行動を中高強度活動に置換した場合では、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。一方、逆に、60分/日の中高強度活動を座位行動に置換した場合では、NAFLD に対するオッズが69%上昇することがわかった。日常生活における実際の時間使用構成を考慮すると、座位行動を中高強度活動に置換することが NAFLD 予防の重要戦略となることが示唆された。既に高水準の中高強度活動を有する者については、同活動を他の行動に置換することなく、現在の水準を維持することが重要である。

NAFLD の予防に主眼を置いた研究において、客観評価した座位行動や身体活動を用いた研究は限られており、今後は、特に縦断研究に基づく知見の蓄積が求められる。

資 金

本研究は科研費(17K13238, 18K17930, 19K11569)の助成を受けたものである。研究のデザイン、データ収集、データの分析や解釈、原稿の執筆には、いずれの資金提供機関も関与していない。

オーサーシップ

角田憲治が研究の着想と原稿作成を担った。角田憲治と北濃成樹がデータ分析を担った。北濃成樹、甲斐裕子、神藤隆志、内田賢、荒尾孝がデータ収集と編集校正を担った。角田憲治、北濃成樹、甲斐裕子が資金を獲得した。甲斐裕子と荒尾孝がプロジェクトを管理した。すべての著者が結果の解釈を行い、最終的な原稿を承認した。

謝 辞

MYLS スタディの研究グループである明治安田新宿健診センターのスタッフには、本プロジェクトの運営面や実務面で多大なご協力をいただいたことに感謝いたします。

利 益 相 反

本論文で報告した事項に影響を与えるような利益相反関連事項はない。

参 考 文 献

- 1) Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018; 67: 123-33.
- 2) Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2018; 15: 11-20.
- 3) Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2016; 65: 589-600.
- 4) Sookoian S, Pirola CJ. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017; 46: 85-95.
- 5) Kim D, Vazquez-Montesino LM, Li AA, Cholaneril G, Ahmed A. Inadequate physical activity and sedentary behavior are independent predictors of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2020; 72: 1556-68.

- 6) Ryu S, Chang Y, Jung HS, Yun KE, Kwon MJ, Choi Y, Kim CW, Cho J, Suh BS, Cho YK, Chung EC, Shin H, Kim YS. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2015; 63: 1229-37.
- 7) Zhang X, Goh GB, Chan WK, Wong GL, Fan JG, Seto WK, Huang YH, Lin HC, Lee IC, Lee HW, Kim SU, Chow WC, Wong VW. Unhealthy lifestyle habits and physical inactivity among Asian patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2020; 40: 2719-31.
- 8) Amagasa S, Machida M, Fukushima N, Kikuchi H, Takamiya T, Odagiri Y, Inoue S. Is objectively measured light-intensity physical activity associated with health outcomes after adjustment for moderate-to-vigorous physical activity in adults? A systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2018; 15: 65.
- 9) Füzéki E, Engeroff T, Banzer W. Health benefits of light-intensity physical activity: a systematic review of accelerometer data of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Sports Medicine*. 2017; 47: 1769-93.
- 10) Saint-Maurice PF, Troiano RP, Matthews CE, Kraus WE. Moderate-to-vigorous physical activity and all-cause mortality: do bouts matter? *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7: e007678.
- 11) Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, Sprow K, Torres A, Piercy KL, 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2019; 51: 1213-9.
- 12) Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Birerdinc A, Stepanova M, Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2012; 36: 772-81.
- 13) Schneider CV, Zandvakili I, Thaiss CA, Schneider KM. Physical activity is associated with reduced risk of liver disease in the prospective UK Biobank cohort. *JHEP Reports*. 2021; 3: 100263.
- 14) Hallsworth K, Thoma C, Moore S, Ploetz T, Anstee QM, Taylor R, Day CP, Trenell MI. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls. *Frontline Gastroenterology*. 2015; 6: 44-51.
- 15) Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health. *Circulation Research*. 2019; 124: 799-815.
- 16) de Rezende LF, Rodrigues Lopes M, Rey-Lopez JP, Matsudo VK, Luiz Odo C. Sedentary behavior and health outcomes: an overview of systematic reviews. *PLoS One*. 2014; 9: e105620.
- 17) Chastin SF, Palarea-Albaladejo J, Dontje ML, Skelton DA. Combined effects of time spent in physical activity, sedentary behaviors and sleep on obesity and cardio-metabolic health markers: a novel compositional data analysis approach. *PLoS One*. 2015; 10: e0139984.
- 18) Dumuid D, Stanford TE, Martin-Fernandez JA, Pedisic Z, Maher CA, Lewis LK, Hron K, Katzmarzyk PT, Chaput JP, Fogelholm M, Hu G, Lambert EV, Maia J, Sarmiento OL, Standage M, Barreira TV, Broyles ST, Tudor-Locke C, Tremblay MS, Olds T. Compositional data analysis for physical activity, sedentary time and sleep research. *Statistical Methods in Medical Research*. 2018; 27: 3726-38.
- 19) Pedisic Z. Measurement issues and poor adjustments for physical activity and sleep undermine sedentary behaviour research - the focus should shift to the balance between sleep, sedentary behaviour, standing and activity. *Kinesiology*. 2014; 46: 135-46.
- 20) Pelclova J, Stefelova N, Dumuid D, Pedisic Z, Hron K, Gaba A, Olds T, Pechova J, Zajac-Gawlak I, Tlucakova L. Are longitudinal reallocations of time between movement behaviours associated with adiposity among elderly women? A compositional isotemporal substitution analysis. *International Journal of Obesity*. 2020; 44: 857-64.
- 21) Kitano N, Kai Y, Jindo T, Tsunoda K, Arao T. Compositional data analysis of 24-hour movement behaviors and mental health in workers. *Preventive Medicine Reports*. 2020; 20: 101213.
- 22) Tsunoda K, Kai Y, Uchida K, Kuchiki T, Nagamatsu T. Physical activity and risk of fatty liver in people with different levels of alcohol consumption: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2014; 4: e005824.
- 23) Masse LC, Fuemmeler BF, Anderson CB, Matthews CE, Trost SG, Catellier DJ, Treuth M. Accelerometer data reduction: a comparison of four reduction algorithms on select outcome variables. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2005; 37: S544-54.
- 24) Trost SG, McIver KL, Pate RR. Conducting accelerometer-based activity assessments in field-based research. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2005; 37: S531-43.
- 25) European Association for the Study of the Liver (EASL),

- European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 1388-402.
- 26) Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011; 54: 1082-90.
- 27) Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 1983; 139: 43-50.
- 28) Shimazu T, Sasazuki S, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Sugawara Y, Matsuo K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K, Inoue M, Tsugane S, Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Alcohol drinking and primary liver cancer: a pooled analysis of four Japanese cohort studies. *International Journal of Cancer*. 2012; 130: 2645-53.
- 29) Murakami H, Kawakami R, Nakae S, Nakata Y, Ishikawa-Takata K, Tanaka S, Miyachi M. Accuracy of wearable devices for estimating total energy expenditure: comparison with metabolic chamber and doubly labeled water method. *JAMA Internal Medicine*. 2016; 176: 702-3.
- 30) Nagayoshi S, Oshima Y, Ando T, Aoyama T, Nakae S, Usui C, Kumagai S, Tanaka S. Validity of estimating physical activity intensity using a triaxial accelerometer in healthy adults and older adults. *BMJ Open Sport and Exercise Medicine*. 2019; 5: e000592.
- 31) Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2007; 39: 1423-34.
- 32) Pate RR, O'Neill JR, Lobelo F. The evolving definition of "sedentary". *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2008; 36: 173-8.
- 33) Glazer NL, Lyass A, Esliger DW, Blease SJ, Freedson PS, Massaro JM, Murabito JM, Vasan RS. Sustained and shorter bouts of physical activity are related to cardiovascular health. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2013; 45: 109-15.
- 34) Clarke J, Janssen I. Sporadic and bouted physical activity and the metabolic syndrome in adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2014; 46: 76-83.
- 35) Del Pozo Cruz B, Alfonso-Rosa RM, McGregor D, Chastin SF, Palarea-Albaladejo J, Del Pozo Cruz J. Sedentary behaviour is associated with depression symptoms: compositional data analysis from a representative sample of 3233 US adults and older adults assessed with accelerometers. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 265: 59-62.
- 36) McGregor DE, Palarea-Albaladejo J, Dall PM, Del Pozo Cruz B, Chastin SFM. Compositional analysis of the association between mortality and 24-hour movement behaviour from NHANES. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021; 28: 791-8.
- 37) Harrell FE Jr. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. Springer, New York, 2015.
- 38) Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput JP, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, van der Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*. 2020; 54: 1451-62.
- 39) Amagasa S, Inoue S, Murayama H, Fujiwara T, Kikuchi H, Fukushima N, Machida M, Chastin S, Owen N, Shobugawa Y. Associations of sedentary and physically-active behaviors with cognitive-function decline in community-dwelling older adults: compositional data analysis from the NEIGE study. *Journal of Epidemiology*. 2020; 30: 503-8.
- 40) Dumuid D, Pedisic Z, Stanford TE, Martin-Fernandez JA, Hron K, Maher CA, Lewis LK, Olds T. The compositional isotemporal substitution model: a method for estimating changes in a health outcome for reallocation of time between sleep, physical activity and sedentary behaviour. *Statistical Methods in Medical Research*. 2019; 28: 846-57.
- 41) McGregor DE, Palarea-Albaladejo J, Dall PM, Hron K, Chastin S. Cox regression survival analysis with compositional covariates: application to modelling mortality risk from 24-h physical activity patterns. *Statistical Methods in Medical Research*. 2020; 29: 1447-65.
- 42) Pelcova J, Stefelova N, Hodonska J, Dygryn J, Gaba A, Zajac-Gawlak I. Reallocating time from sedentary behavior to light and moderate-to-vigorous physical activity: what has a stronger association with adiposity in older adult women? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15: 1444.

- 43) Kim D, Murag S, Cholankeril G, Cheung A, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Physical activity, measured objectively, is associated with lower mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 19: 1240-47. e5.
- 44) Gilligan C, Anderson KG, Ladd BO, Yong YM, David M. Inaccuracies in survey reporting of alcohol consumption. *BMC Public Health*. 2019; 19: 1639.
- 45) Devos-Comby L, Lange JE. "My drink is larger than yours"? A literature review of self-defined drink sizes and standard drinks. *Current Drug Abuse Reviews*. 2008; 1: 162-76.
- 46) Fallaize R, Livingstone KM, Celis-Morales C, Macready AL, San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Marsaux CFM, O'Donovan CB, Kolossa S, Moschonis G, Walsh MC, Gibney ER, Brennan L, Bouwman J, Manios Y, Jarosz M, Martinez JA, Daniel H, Saris WHM, Gundersen TE, Drevon CA, Gibney MJ, Mathers JC, Lovegrove JA. Association between diet-quality scores, adiposity, total cholesterol and markers of nutritional status in European adults: findings from the Food4Me study. *Nutrients*. 2018; 10.
- 47) Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan[®]) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - where do we stand? *World Journal of Gastroenterology*. 2016; 22: 7236-51.

付録

表 1. 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 (具体的な時間と数値)

時間変化 (分/日)	低強度活動もしくは中高強度活動を 座位行動に置換		座位行動もしくは中高強度活動を 低強度活動に置換		座位行動もしくは低強度活動を 中高強度活動に置換	
	減らす行動	オッズ比 (95%信頼区間)	減らす行動	オッズ比 (95%信頼区間)	減らす行動	オッズ比 (95%信頼区間)
0	低強度活動	1.00	座位行動	1.00	座位行動	1.00
10	低強度活動	1.00 (0.99 – 1.01)	座位行動	1.00 (0.99 – 1.01)	座位行動	0.95 (0.92 – 0.99)
20	低強度活動	1.00 (0.97 – 1.03)	座位行動	1.00 (0.97 – 1.02)	座位行動	0.91 (0.85 – 0.97)
30	低強度活動	1.00 (0.96 – 1.04)	座位行動	1.00 (0.96 – 1.04)	座位行動	0.87 (0.79 – 0.96)
40	低強度活動	1.00 (0.94 – 1.05)	座位行動	1.00 (0.95 – 1.05)	座位行動	0.84 (0.74 – 0.95)
50	低強度活動	1.00 (0.93 – 1.07)	座位行動	0.99 (0.93 – 1.06)	座位行動	0.81 (0.69 – 0.94)
60	低強度活動	0.99 (0.91 – 1.08)	座位行動	0.99 (0.92 – 1.07)	座位行動	0.78 (0.65 – 0.93)
0	中高強度活動	1.00	中高強度活動	1.00	低強度活動	1.00
10	中高強度活動	1.05 (1.01 – 1.10)	中高強度活動	1.06 (1.01 – 1.10)	低強度活動	0.95 (0.92 – 0.99)
20	中高強度活動	1.12 (1.03 – 1.22)	中高強度活動	1.12 (1.02 – 1.22)	低強度活動	0.91 (0.84 – 0.98)
30	中高強度活動	1.20 (1.05 – 1.38)	中高強度活動	1.20 (1.04 – 1.38)	低強度活動	0.87 (0.78 – 0.97)
40	中高強度活動	1.31 (1.07 – 1.58)	中高強度活動	1.31 (1.06 – 1.59)	低強度活動	0.84 (0.73 – 0.96)
50	中高強度活動	1.45 (1.09 – 1.87)	中高強度活動	1.45 (1.08 – 1.89)	低強度活動	0.81 (0.68 – 0.95)
60	中高強度活動	1.69 (1.12 – 2.38)	中高強度活動	1.69 (1.11 – 2.40)	低強度活動	0.78 (0.64 – 0.95)

太字は統計的有意な関連性を示す ($P < 0.05$)。各分析は、表 3 のモデル 3 に基づいて実施された。NAFLD に対するオッズ比は、ある行動を他の行動に一定時間置換 (残りの行動は組成平均で固定) した場合の結果を表している。本表の結果は、図 3 と対応している。NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease.