

【総説】

運動疫学研究に活用可能な新しい解析アプローチ ～Isotemporal Substitution Model～

笹井 浩行^{1,2)} 中田 由夫¹⁾

1) 筑波大学医学医療系 2) 日本学術振興会

【要約】人が1日に使える時間は有限であり、その内訳である各行動は相互依存的に配分される。最近、この相互依存性を考慮した解析手法「isotemporal substitution (IS) モデル」を用いた運動疫学論文が増え、その有益性が示されている。しかし、我が国で IS モデルを適用した論文や解説は皆無である。本総説では、IS モデルについて解説し、文献レビューに基づき今後の研究課題を提案することを目的とした。IS モデルは、「ある行動を等量の別の行動に置き換えたときの目的変数への影響を推定する手法」と定義できる。データセットは、全体の総和を表す変数とその内訳となる説明変数で構成され、解析では、内訳を構成する1つの変数を除く、すべての変数を回帰モデルに投入する。総和を表す変数が回帰モデルに投入されていることから、総和が統計学上固定されることとなり、ある変数を他の変数に置き換えたときの目的変数に対する「置き換え」効果の推定を可能とする。IS モデルの最大の利点は解釈が容易で、公衆衛生勧奨や健康運動指導との親和性が高いことである。2015年7月29日現在で、IS モデルを用いた運動疫学研究が12編報告されている。文献レビューにより、活動様式や姿勢を曝露変数とした研究や、有疾患者を対象とした研究、コホート研究が少ないことが明らかとなった。これらは今後の重要な研究課題となる。本総説を契機に、我が国で IS モデルが積極的に活用されることを期待したい。

Key words : isotemporal substitution モデル, 相互依存性, 解釈可能性

1. 緒言

運動疫学分野では、人の1日を活動強度で分類することが多い（睡眠時間、座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間）。それら分類した各行動時間は、それぞれが独立してさまざまな健康事象に影響すると考えられる。その一方で、人が1日に使える時間は有限であり、1つの活動に費やす時間を増やすためには、他の活動を減らさざるを得ない。例えば、中高強度活動時間を30分増やすためには、他の行動を30分減らさなければならない。つまり、1日の各行動時間には相互依存関係がある。従来の解析モデルでは、この相互依存関係を必ずしも考慮できておらず、解析手法の更なる洗練が求められていた。

近年、この相互依存関係を考慮した解析手法である isotemporal substitution (IS) モデルを用いた研究報告が増えつつある¹⁻¹²⁾。Iso- は「同等の」

を意味する接頭語で、temporal は「時間の」、substitution は「置き換え」を意味し、IS モデルは「ある行動を等量の別の行動に置き換えたときの目的変数への影響を推定する手法」と定義される。これは運動疫学分野独自の考え方ではなく、古くから栄養疫学分野で使われてきた。Willett ら^{13,14)} は、ある栄養素（特に主要栄養素）摂取量と疾患との関係を検証する際に、総エネルギー摂取量を考慮すべきと主張しており、提案された解析モデルの1つとして IS モデルに類する手法 (isocaloric replacement analysis)¹⁵⁾ が紹介されている。この手法を、運動疫学分野に初めて導入した事例は、2009年の Mekary ら¹⁾ による報告である。この報告では、大規模コホート研究のデータを再解析し、テレビ視聴時間30分をジョギングに置き換えると、6年間の体重変化が3.7 kg 低値を示した。

このように、IS モデルは行動の相互依存関係を考慮できることから、従来の解析モデルに比べて人の実生活に近く、解釈しやすいという特徴がある。そのため、公衆衛生勧奨や健康運動指導との親和性が高い。解析に際しても、多くの回帰モデルに適用可能なうえに、専用のソフトウェアは不

連絡先：笹井浩行, 筑波大学医学医療系, 〒305-8575
茨城県つくば市天王台 1-1-1, sasai@md.tsukuba.ac.jp
投稿日:2015年7月13日, 受理日:2015年8月7日

要であり、容易に導入できる。これらの有益性を鑑みると、人集団の健康事象を対象とする運動疫学分野での IS モデルの利用価値は非常に高いと考えられる。

一方、我が国に目を向けると、IS モデルを用いた研究は皆無であり、IS モデルを解説した報告も見当たらない。そのため、IS モデルを紹介・解説することで、我が国の運動疫学の更なる発展に貢献できると着想した。そこで本総説では、IS モデルの考え方、適用条件、利点および留意点を、実例を交えながら解説することを目的とする。加えて、IS モデルを用いた先行研究¹⁻¹²⁾をレビューし、今後の研究課題について提案する。

2. 従来の解析モデル

運動疫学分野における典型的な(架空の)研究を事例に、従来の解析モデルおよび IS モデルを説明する。この研究は、加速度計で測定した身体活動と体重の関連を検証した横断研究である。目的変数は体重(kg)、曝露変数は座位時間(分/日)、低強度活動時間(分/日)、中高強度活動時間(分/日)であり、交絡変数を性、年齢、教育歴とし、体重と身体活動の関係を重回帰分析により検証する。ここで、曝露変数である座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間の和は装着時間(分/日)である。重回帰分析において説明変数を投入する際、曝露変数および装着時間は60で除すことで、「1分」から「60分」に単位を変換した。こうすることで1単位上昇に相当する回帰係数が大きくなり、解釈しやすくなる。これを怠ると、1単位は1分のみで、回帰係数が極めて小さくなり、実生活に即さない結果が得られてしまう。

2-1. Single factor モデル

従来の解析モデルの中で、最も典型的な解析モデルでは、座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間のどれか1つをモデルに投入し、加えて装着時間と交絡変数を投入する(表1:モデル1~3)。これは single factor モデルと呼ばれている^{5,10)}。このモデルでは、座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間の各行動変数もつ「総合的な」効果を示している。ここで装着時間を投入するのは、個人間で加速度計の装着時間が異なるため、各曝露変数の影響を適切に評価するためには必須と考えられる。Single factor モデルで留意すべき

点は、行動変数同士を互いに補正していないため、必ずしも独立した効果を検証したことにはならないことである。

2-2. Partition モデル

行動変数同士を互いに補正し、独立した効果を検証するモデル(変数投入法)も提案されている(partition モデル)。Partition モデルでは、回帰モデルに座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間をすべて入れ、更に交絡変数を投入する(表1:モデル4)。このモデルでは、座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間の各行動変数もつ「独立した」効果を検証していることになる。このとき、装着時間は回帰モデルに入れてはならない。なぜなら、装着時間は座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間の和であり、単一の回帰モデル中で説明変数としての追加情報を持たないためである。Partition モデルの留意点として、行動変数間の相関が高く、多重共線性(multicollinearity)が生じていないかを確認する必要がある。多重共線性の指標として variance inflation factor (VIF) がよく知られており、VIF が5を超える¹⁶⁾と、中程度以上の多重共線性の存在が疑われることから、当該変数を回帰モデルから除くことが勧められる。

3. Isotemporal substitution モデル

3-1. 考え方

IS モデルでは、座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間のうち、1つを除いてすべて投入し、加えて装着時間と交絡変数を投入する(表1:モデル5~7)。表1のモデル5では、座位時間を投入せず、低強度活動時間、中高強度活動時間、装着時間、交絡変数をモデルに投入している。ここで、装着時間は座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間の和であった。中高強度活動時間1単位(ここでは60分)上昇あたりの体重への影響に着目すると、回帰モデルには低強度活動時間と装着時間、交絡変数が投入されており、それらが固定されていることに等しい。つまり、総和である装着時間が固定、低強度活動時間が固定で、中高強度活動時間を増やすと、同時間分(60分)が、モデルに投入されていない座位時間で補われていることになる。したがって、モデル5における中高強度活動時間の回帰係数の解釈は、「座位時間60分を、中高強度活動時間60分に置き

換えたときの体重の違い」となる。このように、ISモデルでは、ある行動を等量の別の行動に置き換えたときの「置き換え」効果を示すといえる。なお、置き換えられる変数と置き換える変数を入れ替えた場合（例：座位時間→中高強度活動時間、中高強度活動時間→座位時間）には、それらの回帰係数の符号が反転するのみで、絶対値は等しくなる。

3-2. 従来モデルとの解析結果の違い

ISモデルにおいて、目的変数に対して負の影響をもつ変数を正の影響をもつ変数に置き換えた際、従来モデルに比べて回帰係数の絶対値が大きくなる傾向にある。Mekaryら¹⁾は、single factorモデル、partitionモデル、ISモデルを用い、ジョギングが6年間の体重変化に及ぼす影響を検証している。この報告では、ISモデルによりテレビ視聴30分をジョギングに置き換えたときの体重変化に対する回帰係数は、-3.7 (95%信頼区間：-4.9, -2.6)であった。一方で、single factorモデルにおけるジョギングの回帰係数は -3.4 (-4.6, -2.3)、partitionモデルにおける回帰係数は -3.3 (-4.4, -2.1)であった。この傾向は、正の影響をもつ変数を負の影響をもつ変数に置き換えた場合により顕著になる。同じ報告¹⁾で、ジョギング30分をテレビ視聴に置き換えたときの体重変化に対する回帰係数は、3.7 (2.6, 4.9)であった一方で、single factorモデルでは 0.48 (0.37, 0.60)、partitionモデルでは 0.47 (0.36, 0.59)であった。このことは、従来モデルでは一致した傾向が観察されなかった身体活動と健

康アウトカムの関係を、より明瞭に示せるようになることを示唆しており、ISモデルの独自性といえよう。

3-3. 適用条件

まず、曝露変数が全体を表す変数とその構成要素である必要がある。上記で挙げた、座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間と装着時間の関係は典型例である。その他の例として、体重に対する身体組成（骨量、脂肪量、除脂肪除骨量）や、総エネルギー消費量に対する安静時代謝量、食事誘導性熱産生、運動性エネルギー消費量、非運動性活動代謝などが挙げられる。ISモデルを施すには、これら全体を表す変数とその構成要素を測定していることが前提となる。

次に、曝露変数と目的変数の間に、線形関係が成り立っている必要がある。これは、ISモデルが成り立つための前提である。ISモデルを施す前に、single factorモデルやpartitionモデルにより、曝露変数と目的変数の関係を確認する必要がある。仮に、ある曝露変数と目的変数に非線形関係が認められた場合は、線形性を保てるように、当該曝露変数で層別化した後にISモデルを適用することが望ましい^{4,6)}。

3-4. 利点

ISモデルを用いる最大の利点は、従来モデルに比べ解釈が容易なことである。Single factorモデルでは、装着時間のみで補正していることから、中高強度活動時間を60分増やしたときに、そ

表1 従来モデルと isotemporal substitution モデルにおける回帰分析での変数投入法

モデル	装着時間 (時間/日) ¹	座位時間 (時間/日) ¹	低強度活動時 間(時間/日) ¹	中高強度活動 時間(時間/日) ¹	交絡変数 ²
Single factor モデル	1	投入	投入		投入
	2	投入		投入	投入
	3	投入			投入
Partition モデル	4		投入	投入	投入
Isotemporal substitution モデル	5	投入		投入	投入
	6	投入	投入		投入
	7	投入	投入	投入	投入

¹各活動変数を任意の数(30分や60分など)で除し、実生活に近い回帰係数の解釈とする

²本文の事例では性、年齢、教育歴を交絡変数とした

れが何で置き換わっているかは明確でない(表1:モデル3)。Partitionモデルでは、装着時間で補正しておらず、座位時間や低強度活動時間で補正している(表1:モデル4)。そのため、中高強度活動時間を60分増やしたときに、それを装着時間の増加で補っていることに等しい。それに比べ、ISモデルでは、中高強度活動時間を60分増やしたときに、置き換わっている対象は、モデルに入っていない行動変数であることが明確である(表1:モデル5,6)。そのため、人の実生活との親和性が高い。このことは健康運動指導現場における指導メッセージや、公衆衛生勸奨にもつながりやすい。例えば、「テレビを観る時間60分をウォーキングに置き換えると、10年間の体重変化が3kg低値を示す」という具合である。このことは、ISモデルの大きな利点といえる。

次に、多くの回帰分析で適用できることもISモデルの大きな利点といえる。先行研究では、重回帰分析^{1,2,4,5,7-12)}やCox比例ハザードモデル^{3,6)}が中心であった。しかし、ISモデルは曝露変数の投入方法を工夫するのみであるから、目的変数のデータ型にとらわれず、また横断研究、縦断研究にかかわらず、基本的にどのような回帰分析にも適用可能と考えられる。回帰分析は分析疫学的研究において標準的な解析法であることから、ISモデルの汎用性は高いといえる。

最後に、専用の統計解析ソフトは必要なく、誰にでも導入できることもISモデルの利点である。通常、新たな解析手法が開発されると、その解析手法が統計解析ソフトに導入されるまで少なからず時間がかかる。この傾向は、有償の汎用統計解析ソフトで顕著である。しかし、ISモデルは説明変数の投入方法を工夫するのみであるため、既存ソフトを用いて、誰もがISモデルを導入できる。それゆえ、既存データの追加解析も容易である。

3-5. 留意点

加速度計により身体活動を評価した研究に加え、質問票により身体活動を評価した研究でもISモデルを活用できる。その際、全体を表す変数を算出する必要がある点に留意すべきである。例えば、Mekaryら³⁾は、テレビ視聴、軽歩行、通常歩行、活発な歩行、ジョギング、その他の身体活動に費やした時間をそれぞれ聴取し、その総和として総自由裁量時間を算出している。つまり、この研究³⁾では総自由裁量時間が、全体を表す変数と

なる。我が国で頻用されているInternational Physical Activity Questionnaire (IPAQ)やGlobal Physical Activity Questionnaire (GPAQ)で算出できる評価指標は、場面別の中高強度身体活動時間と座位時間に限られる。そのため、IPAQやGPAQ単独ではISモデルの適用が難しい。その理由は、中高強度身体活動時間でも座位時間でもない活動の長さが不明であり、全体を表す変数の算出が難しいためである。この対策としては、睡眠時間を別に聴取し、1日24時間から睡眠時間を引くことで覚醒時間を算出することが考えられる。覚醒時間を算出できれば、中高強度身体活動時間でも座位時間でもない活動を定量でき、ISモデルの適用が可能となる。

別の留意点としては、partitionモデルと同様に、ISモデルにおいても説明変数間の多重共線性の有無を慎重に確認しておく必要がある。それを怠ると、回帰係数の符号が反転するなどして、結果の解釈に大きく影響する。

最後に、ISモデルは行動変数を(統計学上)置き換えたときの、目的変数のシフトを示しているにすぎないことに留意すべきである。つまり、行動を縦断変化させ、実際に置き換えたわけではなく、変数を入れ替えた際の目的変数への影響を推定しているにすぎない。したがって、「ある行動を別の行動に置き換えると、疾患発症のリスクが低下する」という縦断的变化を連想させる表現ではなく、「ある行動を別の行動に置き換えると、疾患発症のリスクが低値を示す」のような表現が望ましい。このことは結果を解釈する際に十分に留意すべきであろう。

4. ISモデルを用いた先行研究

ISモデルを用いた運動疫学研究は、2009年のMekaryら¹⁾が最初であることから、2009年1月1日以降を対象期間とし、2015年7月29日にPubMedを用いて文献を検索した。検索語は“isotemporal substitution”とした。その結果、8編^{1,3-5,7-10)}が検索され、タイトルおよび抄録を確認し採択基準に照らし合わせたところ、すべてが該当論文であると判定された。具体的な採択基準は、1)曝露変数として身体活動や座位時間を用いていること、2)回帰分析においてISモデルを用いていること、とした。また、検索した8編^{1,3-5,7-10)}の文献表より、新たに2編^{2,6)}が該当論文とし

表 2 Isotemporal substitution モデルを用いた先行研究の概要

著者名, 出版年, データ収集国	研究名	研究デザイン (追跡期間)	対象者の 特徴	身体活動の 測定法	評価項目	主な結果
Mekary et al. ¹⁾ 2009 年, 米国	Nurses' Health Study	コホート (6 年)	平均 35 歳 閉経前女性 4,558 人	質問紙 (テレビ視聴, 軽歩行, 活発 な歩行, 走行 など)	体重変化	テレビ視聴時間 30 分をジョ ギングに置き換えることで, 体重変化が 3.7 kg 低値となっ た。
Buman et al. ²⁾ 2010 年, 米国	Senior Neighborhood QoL Study	横断	平均 75 歳 高齢男女 862 人	加速度計 (ActiGraph 7164/71256)	身体的健康スコア 精神的健康スコア	座位時間 30 分を低強度また は中高強度活動に置き換え ると, 身体的健康スコアが有 意に高値となった。
Mekary et al. ³⁾ 2013 年, 米国	Nurses' Health Study	コホート (10 年)	平均 62 歳 女性 32,900 人	質問紙 (テレビ視聴, 軽歩行, 活発 な歩行, 走行 など)	うつ病発症	テレビ視聴時間 60 分を活発 なウォーキングに置き換え ると, うつ病の発症リスクが 15%低値となった。
Buman et al. ⁴⁾ 2013 年, 米国	NHANES 2005-2006	横断	平均 47 歳 男女 2,185 人	加速度計 (ActiGraph 7164)	冠危険因子 (腹囲, 中性脂肪, HDLc, インスリン)	座位時間 30 分を中高強度活 動時間に置き換えると, イン スリン値が 10.7%低値となっ た。
Hamer et al. ⁵⁾ 2014 年, 英国	Whitehall II Study	横断	平均 66 歳 男女 445 人	加速度計 (ActiGraph GT3X)	冠危険因子 (HbA1c, BMI, HDLc, 中性脂肪)	座位時間 10 分を中高強度活 動時間に置き換えると, BMI が 0.4 kg/m ² 低値となった。
Matthews et al. ⁶⁾ 2015 年, 米国	NIH-AARP Diet and Health Study	コホート (平均 6.8 年)	59~82 歳 男女 154,614 人	質問紙 (座位, 運動, 生活活動)	総死亡 循環器系疾患死亡	不活動の者で, 座位時間 60 分を生活活動 60 分に置き換 えると, 総死亡リスクが 30% 低値となった。
Healy et al. ⁷⁾ 2015 年, 豪州	Living Well with Diabetes Study	横断	平均 58 歳 肥満糖尿病 男女 279 人	加速度計 (ActiGraph GT1M)	冠危険因子 (BMI, HbA1c, 血 糖, HDLc, 中性脂 肪, 血圧)	30 分以上の座位時間 30 分を 継続しない座位時間に置き 換えると, BMI が 0.4 kg/m ² 低値となった。
Yates et al. ⁸⁾ 2015 年, 英国	Walking Away from type-2 Diabetes Study	横断	平均 65 歳 糖尿病高リ スク男女 508 人	加速度計 (ActiGraph GT3X)	インスリン感受性 (HOMA-IS, Matsuda 指数)	座位時間 30 分を中高強度活 動時間に置き換えると, イン スリン感受性が 18%高値と なった。
Loprinzi et al. ⁹⁾ 2015 年, 米国	NHANES 2003-2006	横断	6~17 歳 男女 2,856 人	加速度計 (ActiGraph 7164)	肥満諸指標 (BMI, 腹囲, 皮 脂厚, DXA 関連指 標)	座位時間 60 分を中高強度活 動時間に置き換えると, 体脂 率が 4.6%低値となった。
Aggio et al. ¹⁰⁾ 2015 年, 英国	Camden Active Spaces Project	横断	平均 9 歳 男女 353 人	加速度計 (ActiGraph wGT3X-BT)	体脂肪率(BI 法) 体力(握力, 立ち 幅跳び, 長座体前 屈)	座位時間 60 分を中高強度活 動時間に置き換えると, 立 ち幅跳びが 16 cm 高値となっ た。
Mekary et al. ¹¹⁾ 2015 年, 米国	Health Professionals Follow-up Study	コホート (12 年)	平均 58 歳 男性 10,500 人	質問紙 (テレビ視聴, 歩行, 走行, 筋力運動など)	腹囲変化 体重変化	テレビ視聴時間 20 分を筋力 運動に置き換えると, 腹囲変 化が 0.8 cm 低値となった。
Laursen et al. ¹²⁾ 2015 年, デンマーク	ADDITION-Pro Study	横断	平均 66 歳 男女 1,816 人	加速度計 (Actiheart)	動脈スティッフネ ス(脈波伝播速度)	座位時間 1 時間と低強度や中 高強度活動時間の置き換え と, 脈波伝播速度の関係は認 められなかった。

NHANES; National Health and Nutrition Examination Survey (米国国民健康栄養調査), NIH-AARP; National Institutes of Health and American Association of Retired Persons, HDLc; high-density lipoprotein cholesterol, HbA1c; glycated hemoglobin, BMI; body mass index, HOMA-IS; homeostasis model assessment index of insulin sensitivity, DXA; dual energy X-ray absorptiometry, BI; bioelectrical impedance.

て判定された。更に、これらの手続きとは別に 2 編^{11,12)}で IS モデルの使用が確認された。以上の IS モデルを用いた運動疫学研究 12 編¹⁻¹²⁾の全文を取り寄せ、必要情報を抽出し、その概要を表 2 にまとめた。

12 編の論文のうち、最初の報告¹⁾は 2009 年だったが、2013 年に 3 編目³⁾が報告されて以降、報告数が急増しており、半数以上⁶⁻¹²⁾が 2015 年に入ってからである。データが収集された国別にみると、米国が 7 編^{1-4,6,9,11)}、英国が 3 編^{5,8,10)}、豪州が 1 編⁷⁾、デンマークが 1 編¹²⁾だった。研究デザイン別には横断研究が 8 編^{2,4,5,7-10,12)}で、コホート研究は 4 編^{1,3,6,11)}だった。コホート研究^{1,3,6,11)}の追跡期間は 6~12 年間であった。

対象者数の範囲は 279~154,614 人だった。コホート研究 4 編では 4,558 人¹⁾、32,900 人³⁾、154,614 人⁶⁾、10,500 人¹¹⁾と対象者数が多かった。対象者集団は子どもや青年が 2 編^{9,10)}で、成人が 10 編^{1-8,11,12)}であった。成人のうち、60 歳以上の高齢者を中心とした報告は 6 編^{2,3,5,6,8,12)}だった。12 編のうち、肥満を有する糖尿病患者を対象とした報告が 1 編⁷⁾、糖尿病ハイリスク者を対象とした報告が 1 編⁸⁾だった。

曝露変数である身体活動の測定法は、質問紙が 4 編^{1,3,6,11)}で、加速度計が 8 編^{2,4,5,7-10,12)}であった。加速度計の機種は、型番は異なるものの、7 編^{2,4,5,7-10)}が ActiGraph (ActiGraph 社)で、1 編¹²⁾が加速度計と心拍数計を組み合わせた Actiheart (CamNTEch 社)を用いていた。加速度計を用いた研究^{2,4,5,7-10,12)}では、座位時間、低強度活動時間、中高強度活動時間が、対象集団に合わせたカットオフ値を用いて算出されていた。Healy ら⁷⁾のみ、座位時間を継続時間(連続 30 分以上か未満か)によって更に分類していた。質問紙を用いた研究^{1,3,6,11)}では、テレビ視聴などの座位時間、歩行やジョギング、筋力運動、(意図的、計画的な)運動とそれ以外(主に生活活動)に分けるなど、活動の種類別に評価していた。コホート研究 4 編^{1,3,6,11)}では、すべて質問紙が用いられている一方で、横断研究^{2,4,5,7-10,12)}では、すべて加速度計が使われていた。

評価指標には主に体重や腹囲^{1,4,9,11)}、体脂肪関連指標^{9,10)}、冠危険因子^{4,5,7)}、体力¹⁰⁾、脈波伝播速度¹²⁾などが報告されていた。ハードエンドポイントを採用している研究は、総死亡を評価指標とした Matthews ら⁶⁾の報告のみであった。また、

疾患発症を評価指標とした報告は、Mekary ら³⁾のみであった。

5. 今後の研究課題

5-1. 我が国での IS モデルの適用

我が国において IS モデルを適用した報告は皆無である。その主な原因は、IS モデルに関する情報が不足しており、関連分野の研究者に十分に知れ渡っていないことが考えられる。導入の容易さ、既存データの活用可能性を鑑みると、我が国における IS モデルの適用に対する障壁は低い。表 2 では、世界的に著名なコホートの再解析による報告^{1,3,6,11)}が示されている。これは、質の高い大規模コホート研究が複数存在する我が国においても、既存の疫学データを用いて、IS モデルを用いた質の高い報告が可能であることを示している。我が国の研究に IS モデルを用いることで、より実生活に即した知見と解釈が得られると期待できる。

5-2. 活動様式や姿勢に着目した研究

加速度計で測定した身体活動を曝露変数とした研究は 12 編中 8 編^{2,4,5,7-10,12)}であった。我が国では、これらの先行研究の多くで採用されていた ActiGraph とは異なる加速度計 (Active style Pro, オムロンヘルスケア社製) が頻用されている。この加速度計は、活動様式(座位時間、生活活動、歩・走行)を判別できることが特徴である。その利点を活用し、座位時間を生活活動に、生活活動を歩・走行に置き換えたときの目的変数への影響を推定することは、実現可能性の高い研究課題であろう。最近では、傾斜計を用いて姿勢(座位または臥位、立位、歩行)を判別できる機器(姿勢計)が利用されるようになってきた。この姿勢情報を活用し、IS モデルを施すことで、姿勢配分と健康アウトカムに関する新たな知見が得られる可能性もある。また、客観法により身体活動を測定したコホート研究で、IS モデルを適用した例は皆無であり、これらの研究課題の新規性は高い。

5-3. 有疾患者を対象とした研究

表 2 で示したように、有疾患者を対象に IS モデルを適用した報告⁷⁾は少ない。糖尿病に限らず、身体活動が合併症の予防や長期予後に有益となる疾患は数多い。冠状動脈疾患における運動耐性の維持向上、がん患者の再発予防や生活の質の

確保などはその好例であろう。疾患をもたない集団のみならず、有患者に焦点をあて、ISモデルを適用することで、臨床現場に役立つ知見が得られる可能性がある。

5-4. 行動以外への適用

ISモデルは、質問紙や加速度計などで得られる行動や活動に関する変数のみならず、運動疫学分野におけるその他の事例にも適用可能である。先述のとおり、体重に対する身体組成や、総エネルギー消費量に対するその構成要素は適用可能な事例といえる。これらの例に留まらず、全体を表す変数とその構成要素を曝露変数とする研究は、他にも多数あると考えられる。ISモデルの適用範囲を拡げることで、新たな知見が得られる可能性がある。

6. 結 語

本総説では、運動疫学研究での活用が世界的に急増しているISモデルについて、従来モデルとの対比により解説した。更に、解釈しやすさや回帰モデルへの適用しやすさ、導入の容易さなど、ISモデルの利点について述べ、現在までに出版されている先行研究をレビューした。最後に、それらを踏まえて今後の研究課題について提案した。特に、活動様式を測定できる加速度計や姿勢計を用いISモデルを施した研究や、有患者を対象とした研究は少ない。行動や活動以外の変数を用いてISモデルを施した研究もみられない。これらは今後の重要な研究課題となろう。本総説を契機に、我が国でISモデルが積極的に活用されることを期待したい。

利益相反

本総説に関連して、開示すべき利益相反に相当する事項はない。

謝 辞

本総説は、科研費・特別研究員奨励費(26-441, 研究代表者: 笹井浩行)の助成を受けたものである。本総説は、第18回日本運動疫学会学術総会(中京大学)における発表「運動疫学研究に活用可能な最近の解析モデル～Isotemporal Substitution Model～(笹井浩行, 中田由夫)」に基づき、加筆修正したものである。

文 献

- 1) Mekary RA, Willett WC, Hu FB, Ding EL. Isotemporal substitution paradigm for physical activity epidemiology and weight change. *Am J Epidemiol.* 2009; 170: 519-27.
- 2) Buman MP, Hekler EB, Haskell WL, et al. Objective light-intensity physical activity associations with rated health in older adults. *Am J Epidemiol.* 2010; 172: 1155-65.
- 3) Mekary RA, Lucas M, Pan A, et al. Isotemporal substitution analysis for physical activity, television watching, and risk of depression. *Am J Epidemiol.* 2013; 178: 474-83.
- 4) Buman MP, Winkler EA, Kurka JM, et al. Reallocating time to sleep, sedentary behaviors, or active behaviors: associations with cardiovascular disease risk biomarkers, NHANES 2005-2006. *Am J Epidemiol.* 2014; 179: 323-34.
- 5) Hamer M, Stamatakis E, Steptoe A. Effects of substituting sedentary time with physical activity on metabolic risk. *Med Sci Sports Exerc.* 2014; 46: 1946-50.
- 6) Matthews CE, Moore SC, Sampson J, et al. Mortality benefits for replacing sitting time with different physical activities. *Med Sci Sports Exerc.* 2015; 47: 1833-40.
- 7) Healy GN, Winkler EA, Brakenridge CL, Reeves MM, Eakin EG. Accelerometer-derived sedentary and physical activity time in overweight/obese adults with type 2 diabetes: cross-sectional associations with cardiometabolic biomarkers. *PLoS One.* 2015; 10: e0119140.
- 8) Yates T, Henson J, Edwardson C, et al. Objectively measured sedentary time and associations with insulin sensitivity: Importance of reallocating sedentary time to physical activity. *Prev Med.* 2015; 76: 79-83.
- 9) Loprinzi PD, Cardinal BJ, Lee H, Tudor-Locke C. Markers of adiposity among children and adolescents: implications of the isotemporal substitution paradigm with sedentary behavior and physical activity patterns. *J Diabetes Metab Disord.* 2015; 14: 46.
- 10) Aggio D, Smith L, Hamer M. Effects of reallocating time in different activity intensities on health and fitness: a cross sectional study. *Int*

- J Behav Nutr Phys. 2015; 12: 83.
- 11) Mekary RA, Grøntved A, Despres JP, et al. Weight training, aerobic physical activities, and long-term waist circumference change in men. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23: 461-7.
 - 12) Laursen AS, Hansen AL, Wiinberg N, et al. Higher physical activity is associated with lower aortic stiffness but not with central blood pressure: the ADDITION-Pro Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94: e485.
 - 13) Willett WC, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. 1986; 124: 17-27.
 - 14) Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65: S1220-8.
 - 15) Mekary RA, Ding EL. Analysis of television viewing and physical activity using time substitution models. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1173-4.
 - 16) Rogerson PA. *Statistical methods for geography*. SAGE Publications, Thousand Oaks, 2001.

【Review Article】

Isotemporal Substitution Model: a Novel Statistical Approach for Physical Activity Epidemiology

Hiroyuki Sasai^{1,2)}, Yoshio Nakata¹⁾

Abstract

An individual's discretionary time in a given day is finite, and the components (i.e., behaviors) are allocated in an interdependent manner. A novel statistical approach named the "isotemporal substitution (IS) model" that was developed to consider this interdependency has recently gained popularity, and shows various advantages over typical analytic models used in the field of physical activity epidemiology. Despite these advantages, there have been no original or introductory articles on the IS model emerging from Japan. The purposes of this review were to provide an overview of the definition, assumptions, and advantages of the IS model; to summarize the existing literature; and to explore research perspectives in this field. The IS model was designed to estimate the effects of replacing one behavior with another for the same amount of time on outcome measures. This is accomplished by entering a total combined behavior variable (i.e., time spent in sedentary, light, and moderate-vigorous activities, corresponding to the wear time of an accelerometer) along with specific behavioral variables (except for the behavior variable of interest) into the model at the same time. The model then statistically holds the wear time constant, drops the target behavioral variable being reduced, and then enables estimation of the "substitution" effects of reallocating one behavior to another on the outcome measures (e.g., the effects of substituting 60 min/day of sedentary time with moderate-vigorous physical activity). The greatest advantage of the IS model is its better interpretability compared to typical models. This has a potential benefit for establishing public health recommendations and health promotion practices. As of July 29, 2015, a systematic literature search identified 12 relevant articles utilizing the IS model. The content review revealed research needs for studying activity type and posture allocation as exposure variables, clinical populations as subjects, and a longitudinal design. These themes should be future research priorities. We anticipate active use of the IS model and its widespread applications in physical activity epidemiology in Japan.

Key words: isotemporal substitution model, interdependency, interpretability

1) Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

2) Japan Society for the Promotion of Science, Tokyo, Japan