

表1 睡眠に関連した生活習慣および気分のアンケートの項目

質 問		回 答		
習慣	1. 就寝直前まで仕事や勉強をしている	あまりない	時々ある	よくある
	2. 夕食を食べてから寝るまで	3時間以上	2時間程度	1時間程度
	3. コーヒー、お茶などのカフェインの摂取は	1日3杯以内	1日4~5杯	1日6杯以上
	4. 寝つきをよくするために飲酒する	していない	時々ある	よくある
	5. 休日はいつもより1時間以上寝坊	あまりない	時々ある	よくある
	6. ベッドでテレビを見たり仕事をする	あまりない	時々ある	よくある
	7. 目覚めたらすぐに起きる	よくある	時々ある	ほとんどない
	8. のんびりした入浴は	よくある	時々ある	ほとんどない
	9. 定期的な運動は	行っている		行っていない
気分	1. 目覚めの気分	良 い	半 々	悪 い
	2. 熟睡感	あ る	半 々	な い
	3. 昼間の眠気	な い	半 々	あ る

* いずれの項目も、3択のうち最も右側の回答を最も望ましくない回答とした

る)は3項目であった(表1)。これらの項目は、プログラム前後に自己記入された質問票(A41枚)を用いて調査した。生活習慣と気分の項目については「あまりない、時々ある、よくある」など3択式で回答させた。また、セルフモニタリングシートから目標14項目の選択率および介入後の目標達成率を調査した。

有効群と比較群で有意差がみられる項目を抽出するために、以下の解析を行った。ベースライン特性の群間比較として、睡眠指標には対応のないt検定を、習慣と気分の項目に関しては3択のうち最も望ましくない習慣や気分を持つ者の割合の比較に χ^2 検定を用いた。介入前後の睡眠指標変化の比較に分散分析、習慣と気分の割合の変化についてはMcNemar検定を用いて検討した。また、介入後により望ましい選択肢を選択した者を改善ありとみなし、各群における習慣と気分が改善した者の割合を χ^2 検定で比較した。次に、プログラムの効果に影響を与える要因の検討を行うために、有効群であることを従属変数、年齢、性別および群間で差のあった項目を独立変数とした強制投入法によるロジスティック回帰分析を行った。有意水準を危険率5%未満とし、統計解析にはSPSS for Windows12.0を使用した。

3. 倫理的配慮

プログラムの募集時に得られたデータの研究使用について紙面で説明し、それに同意した者のみが研究に参加した。なお、本研究は日本予防医学協会の倫理委員会の承認を受け実施された。

III 研究結果

1. ベースライン時の特性

表2に示したように有効群は、男性23人(36.5%)、女性40人(63.5%)の計63人で平均年齢34.8 \pm 9.9歳、比較群は男性44人(38.3%)、女性71人(61.7%)の計115人、平均年齢35.9 \pm 9.6歳で男女比、平均年齢に群間差はなかった。

睡眠指標においては、有効群で睡眠時間が有意に短く、就寝時刻が遅く、入眠潜時が長く、睡眠効率が低い結果となり、比較群と比較して睡眠状態が不良であった。習慣に関しては有意な差はみられなかった。

2. 介入前後の変化

1) 睡眠指標の変化

全体ではベースラインから睡眠時間が19.8分、睡眠効率が5.8ポイント増加し、入眠潜時は18分、起床に要する時間は7.2分短縮した($P<0.05$)。各群の睡眠指標の変化を表3に示した。有効群では睡眠時間が44.6分、睡眠効率が14.8ポイント増加し、入眠潜時は46.4分、起床に要する時間は20分短縮した($P<0.05$)。比較群においては有意な変化はなかった。

2) 習慣の変化(表4)

対象者全体では、9項目中8項目の習慣で、最も望ましくない回答を選択した者の割合が有意に減少した。目覚めの気分が悪いと回答した者、および熟睡感がないと回答した者の割合も有意に減少した。また、改善した習慣の個数は、有効群2.63個、比較群2.06個で改善群が多かった($P<0.05$)。習慣を改善した人の割合に群間差があったのは2項目で「ベッドで仕事をしたり、テレビを見たりする」が有効

表2 ベースライン時の特性

	全 体		有 効 群		比 較 群	
	n	Mean(SD)/n(%)	n	Mean(SD)/n(%)	n	Mean(SD)/n(%)
年齢 (歳)	178	35.54(9.24)	63	34.79(9.9)	115	35.96(9.6)
睡眠指標						
男性		67(37.6%)		23(36.5%)		44(38.3%)
就床時刻 (時)	178	24.42(1.14)	63	24.36(1.17)	115	24.45(1.13)
就眠時刻 (時)	178	25.30(1.13)	63	25.53(1.12)	115	25.18(1.13)*
入眠潜時 (分)	178	52.84(31.50)	63	70.20(40.77)	115	43.43(19.60)**
覚醒時刻 (時)	178	7.01(1.02)	63	6.90(0.95)	115	7.08(1.05)
起床時刻 (時)	178	7.51(1.05)	63	7.48(0.98)	115	7.53(1.09)
起きるのに要する時間 (分)	178	29.73(32.84)	63	34.65(35.36)	115	27.04(31.22)
睡眠時間 (時間)	178	5.71(0.93)	63	5.37(1.07)	115	5.90(0.79)**
就床時間 (時間)	178	7.09(0.90)	63	7.12(1.10)	115	7.07(0.77)
睡眠効率 (%)	178	80.81(10.10)	63	75.97(12.10)	115	83.46(7.67)**
習慣						
就寝直前まで仕事や勉強をしている	167	29(17.4%)	55	10(17.9%)	110	19(17.1%)
夕食後寝るまで1時間程度である	178	22(12.4%)	63	10(15.8%)	115	12(10.4%)
コーヒー、お茶などカフェインを1日6杯以上飲む	178	16(9.0%)	61	7(11.1%)	115	9(7.8%)
寝付きをよくするために飲酒する	178	20(11.2%)	61	5(7.9%)	115	15(13.0%)
休日はいつもより1時間以上朝寝坊する	178	131(73.6%)	63	45(69.8%)	115	87(75.7%)
ベッドでテレビを見たり仕事をする	178	63(35.4%)	63	26(41.3%)	115	37(32.2%)
目覚めてすぐに起きることはほとんどない	177	73(41.0%)	63	29(46.0%)	113	44(38.6%)
のんびりと入浴することはほとんどない	178	76(42.7%)	63	30(47.6%)	114	47(40.0%)
定期的に運動をしていない	172	132(76.7%)	59	51(85.0%)	112	81(72.3%)
気分						
目覚めの気分	109	40(36.7%)	41	17(41.5%)	68	23(33.8%)
熟睡感	108	36(34.3%)	40	18(45.0%)	68	18(26.5%)
昼間の眠気	107	33(30.8%)	39	15(38.5%)	68	18(26.5%)

*1. 3択のうち最も望ましくない習慣および気分を選択した者の割合

** < 0.01, * < 0.05

*2. 年齢, 睡眠指標は student's t 検定, 比率には χ^2 検定を使用

表3 睡眠指標の変化

	pre		post		群 F 値	経時変化 F 値	群×経時変化 F 値
	有効群 Mean(SD)	比較群 Mean(SD)	有効群 Mean(SD)	比較群 Mean(SD)			
就床時刻 (時)	24.36(1.17)	24.45(1.13)	24.58(1.21)	24.39(1.24)	0.070	2.311	7.701*
入眠時刻 (時)	25.53(1.12)	25.18(1.13)	24.97(1.17)	25.07(1.29)	0.466	41.386**	19.933**
入眠潜時 (分)	70.20(40.77)	43.43(19.60)	23.55(27.64)	41.12(22.76)	1.307	269.069**	220.469**
覚醒時刻 (時)	6.90(0.95)	7.08(1.05)	7.08(0.88)	7.08(1.13)	0.325	4.254*	3.630
起床時刻 (時)	7.48(0.98)	7.53(1.09)	7.33(0.84)	7.54(1.13)	0.677	2.524	3.208
起きるのに要する時間(分)	34.65(35.36)	27.04(31.22)	14.61(23.54)	27.14(24.92)	0.422	16.055**	16.375**
睡眠時間 (時間)	5.37(1.07)	5.90(0.79)	6.12(1.10)	6.01(0.91)	2.344	63.391**	35.243**
就床時間 (時間)	7.12(1.10)	7.07(0.77)	6.75(1.04)	7.15(0.85)	1.787	7.721**	17.129**
睡眠効率 (%)	75.97(12.10)	83.46(7.67)	90.73(9.37)	84.05(7.65)	0.100	186.425**	159.297**

ANOVA

** < 0.01, * < 0.05

表4 生活習慣や気分の項目において最も望ましくない回答をした人の割合

		pre n/(%)	post n/(%)
生活習慣 (n=178)	就寝直前まで仕事や勉強をしている	29(17.4)	16(9.0)*
	夕食後寝るまで1時間程度である	22(12.4)	12(6.7)*
	コーヒー、お茶などカフェインの摂取1日6杯以上	16(9.0)	14(7.9)
	寝付きをよくするために飲酒する	20(11.4)	12(6.7)*
	休日はいつもより1時間以上朝寝坊する	131(73.6)	98(55.1)**
	ベッドでテレビを見たり仕事をする	63(35.4)	41(23.0)**
	目覚めてすぐに起きることはほとんどない	73(41.0)	36(20.2)**
	のんびりと入浴することはほとんどない	76(42.7)	28(15.8)**
気分 (n=109)	定期的に運動をしていない	132(74.2)	123(69.5)*
	目覚めの気分	40(36.7)	23(21.1)**
	熟睡感	36(33.3)	24(22.4)*
	昼間の眠気	33(30.8)	27(25.2)

McNemar 検定

** < 0.01, * < 0.05

表5 睡眠改善効果に影響を与える要因

	OR	95%CI
性別(女性)	1.19	[0.53-2.67]
年齢(歳)	0.99	[0.96-1.04]
就眠時間(時間)	0.95	[0.62-1.43]
睡眠時間(時間)	0.66	[0.69-1.60]
睡眠効率(%)	1.10	[0.93-1.08]
入眠潜時(時間)	7.69	[2.09-28.26]**
ベッドで仕事したりTV を見る習慣の改善	1.63	[0.74-3.61]
定期的な運動習慣の改善	4.08	[1.24-13.39]*

** < 0.01, * < 0.05

1) 強制投入法によるロジスティック回帰分析

- 就眠時間、睡眠時間、睡眠効率、入眠潜時はベースライン時
- 年齢、就眠時刻、睡眠時間、睡眠効率、入眠潜時については1単位増に対するオッズ比
他の項目については各項目に該当なしをreferenceとした

群39.7%、比較群22.6%、「定期的な運動」が有効群16.9%、比較群5.2%と有効群が高かった ($P < 0.05$)。睡眠に関連する気分は両群で有意な差はみられなかった。選んだ目標や各目標の達成率に群間差はなく、どの目標も70%以上の者が達成していた。

3) ロジスティック回帰分析の結果(表5)

プログラムの効果に影響を与える要因の検討を行うために、有効群であることを従属変数とし、年齢、性別、ベースラインで群間差のあった睡眠指標4項目(就眠時刻、入眠潜時、睡眠時間、睡眠効率)、改善者の割合に差のあった習慣2項目(ベッドでテレビを見たり仕事をしたりする頻度の改善、

定期的な運動実施の改善)の計8項目を独立変数とした強制投入法によるロジスティック回帰分析を行った。その結果、「ベースラインの入眠潜時」(オッズ比(OR):7.687, 95%信頼区間(CI):[2.09-28.26])と「定期的な運動の改善」(OR:4.082, 95%CI:[1.24-13.39])の2項目が有意水準0.05%で有意な変数であった。

IV 考 察

本研究では、介入前後の睡眠指標および生活習慣の変化から通信制習慣改善法による睡眠指標の変化の検討を行い、先行研究で得られた結果の再確認を行った。さらに対象者を睡眠指標の改善値の平均により2群に分け、その効果に関連する要因の検討を行った。

その結果、本研究の178人の対象者全体で睡眠時間、睡眠効率、入眠潜時、起床に要する時間が改善し、先行研究の47人で報告した短期効果が確認された。

本プログラムは、全て非対面で行われ、手順が標準化されているため管理者の負担が少なく、同時に多数への介入が可能であるという公衆衛生的な利点を持つ。序文で述べたように、一般的に睡眠への行動療法介入は難しいとされるが、本研究の結果は、ここで用いたような比較的簡便な方法であっても、睡眠改善に効果が期待できる可能性を示唆するものと考えられた。

次にプログラムの効果に影響を与える要因の検討を目的に行ったロジスティック回帰分析の結果からは、「ベースラインの入眠潜時」、「定期的な運動」の2項目が抽出された。これは本プログラムが、介入前の入眠潜時が長く入眠困難のある人により効果

的であること、プログラムによって定期的な運動を行うように変化した人でより睡眠が改善したことを意味している。

行動療法に含まれる各技法の改善効果については、刺激統制法²⁷⁾が最も確実で効果が大きいとされ、次いで睡眠制限法²⁸⁾が比較的簡便に用いることができる方法として推奨されている。弛緩法は古くから研究対象となり効果は明らかとされるが、漸進的筋弛緩等の本格的な方法は普及が難しいために照明や入浴などの睡眠衛生教育に一般化される傾向にある^{15,29)}。

本プログラムでは、そのうち弛緩法と刺激統制法を一般的な睡眠健康教育と並列して例示し、目標行動として選択させたが、これらは睡眠の改善に影響する項目として抽出されなかった。その理由として、本法で用いた方法は標準的な弛緩法や刺激統制法ではなく、その一部のみを改善の対象習慣として介入したにすぎなかったからと考えられた。したがって本研究の分析法から技法の影響は明らかにできず、今後の課題と考えた。

運動が睡眠に与える影響については、本研究が運動への特異的な介入ではないため、睡眠が改善したことにより二次的に身体活動が増加した可能性を否定できず、睡眠と運動の関連の方向性は明らかではない。しかし、先行研究において運動介入が睡眠潜時を短縮し、睡眠時間を増加させるのに有効である可能性が報告されている³⁰⁾。また、本邦においても中高年女性勤労者に対し週に1回1時間の運動教室および家庭での10分程度のストレッチによる3週間の介入により入眠潜時が短縮した³¹⁾と報告されている。今回の結果は運動の睡眠に対する効果を間接的に支持するものであると考えられた。

本研究の限界としては、統制群を欠くこと、評価を自己報告のみに依存していること、睡眠指標として中途覚醒回数、中途覚醒時間を欠いていること、運動やカフェイン摂取等習慣の各項目の定義を欠いていることがあげられる。これらは、多忙な職域の現場で行った実用的な方法であったことに起因している。そのためデータの精度には制限がある。今後、睡眠日誌の導入や統制群の設定による本プログラムの効果の確認が重要な課題と考えた。

V 結 語

通信制習慣改善法による介入により対象者の睡眠指標は改善した。さらに睡眠指標の変化に影響を与える要因の検討により本法が入眠潜時の長い者、すなわち入眠困難のある者に、より有効である可能性が示唆された。また、定期的な運動は、睡眠指標の

改善に影響を与えられた。

本研究の一部は、平成15年度厚生労働科学研究補助金、こころの健康科学研究事業「睡眠障害対応のあり方に関する研究」(主任研究者：大川匡子)の助成を受けて行った。

(受付 2008.11.10)
(採用 2009.10. 2)

文 献

- 1) 健康・栄養情報研究会, 編. 国民健康・栄養の現状: H17年度厚生労働省国民健康・栄養調査報告より. 東京: 第一出版, 2008; 217.
- 2) 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会. 厚生労働省健康日本21中間報告. 2007; 4.
- 3) 財団法人厚生統計協会. 厚生指標 臨時増刊 国民衛生の動向. 東京: 厚生統計協会, 2008; 90.
- 4) 駒田陽子, 井上雄一. 睡眠障害の社会生活に及ぼす影響. *Jpn J Psychosom Med* 2007; 47: 785-791.
- 5) Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, et al. Sleep and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol* 2005; 30: 625-662.
- 6) Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005; 165: 863-868.
- 7) Knutson LK. Impact of sleep and sleep loss on glucose homeostasis and appetite regulation. *Sleep Med Clin* 2007; 2: 187-197.
- 8) Nakajima H, Kancita Y, Yokoyama E, et al. Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. *Sleep Med* 2008; 9: 745-752.
- 9) Knutson LK, Ryden AM, Mander BA, et al. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1768-1774.
- 10) Kancita Y, Uchiyama M, Yoshiike N, et al. Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. *Sleep* 2008; 31: 645-652.
- 11) Knutson KL, Spiegel K, Penev P, et al. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 163-178.
- 12) 内村直尚. 生活習慣病と睡眠障害. *Jpn J Psychosom Med* 2007; 47: 771-776.
- 13) Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 1999; 22: 1134-1156.
- 14) National Institute of Health. Insomnia: assessment and management in primary care. *Sleep* 1999; 22: S402-S408.
- 15) 足達淑子, 山上敏子. 慢性不眠の行動療法とその効果. *精神神経学雑誌* 2002; 104: 513-528.
- 16) Belanger L, Savard J, Morin CM. Clinical management of insomnia using cognitive therapy. *Behav Sleep*

- Med 2006; 4: 179-202.
- 17) Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia : update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep* 2006; 29: 1398-1414.
 - 18) Cuijpers P, van Straten A, Anderson G. Internet-administered cognitive behavior therapy for health problems: A systematic review. *J Behav Med* 2008; 31: 169-177.
 - 19) 足達淑子, 山津幸司. 肥満に対するコンピュータを用いた健康行動変容プログラム: 9か月後の減量と生活習慣の変化. *肥満研究* 2004; 10: 31-36.
 - 20) Adachi Y, Sato C, Yamatsu K, et al. A randomized controlled trial on the long-term effects of a 1-month behavioral weight control program assisted by computer tailored advice. *Behav Res Ther* 2007; 45: 459-470.
 - 21) 足達淑子, 山津幸司. 行動変容に対する個別助言をコンピュータ化した高血圧予防プログラム(第1報): プログラム終了者の10か月後の追跡調査. *行動医学研究* 2005; 11: 14-22.
 - 22) 国柄后子, 山津幸司, 足達淑子. 選択メニューによる6つの生活習慣変容プログラム 職場における簡便な通信指導. *日本公衛誌* 2002; 49: 525-534.
 - 23) 足達淑子, 国柄后子, 山津幸司. 通信による簡便な生活習慣改善プログラム: 1年後の減量と習慣変化. *肥満研究* 2006; 12: 19-24.
 - 24) Adachi Y, Tanaka H, Kunitsuka K, et al. Brief behavior therapy for sleep-habit improvement in a work place by correspondence. *Sleep and Biological Rhythms* 2003; 1: 133-135.
 - 25) Adachi Y, Kunitsuka K, Yamatsu K, et al. Long-term effects of brief behavior therapy on sleep habits: improvement in a work place by correspondence. *Sleep and Biological Rhythms* 2004; 2: 69-71.
 - 26) Adachi Y, Sato C, Kunitsuka K, et al. A brief behavior therapy administered by correspondence improves sleep and sleep-related behavior in poor sleepers. *Sleep and Biological Rhythms* 2008; 6: 16-21.
 - 27) Bootzin RR, Perlis ME. Nonpharmacologic treatments of insomnia. *J Clin Psychiat* 1992; 53: 37-41.
 - 28) Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep* 1987; 10: 45-56.
 - 29) Morin CM. Psychological and behavioral treatments for primary insomnia. Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2004.
 - 30) Sherrill DL, Kotchou K, Quan SF. Association of physical activity and human sleep disorders. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1894-1898.
 - 31) 永松俊哉, 甲斐裕子, 北畠義典, 他. ストレッチを用いた低強度運動プログラムの実施が中高年女性勤労者の睡眠に及ぼす影響. *体力研究* 2008; 106: 1-8.

Effects of a non-face-to-face behavioral intervention on poor sleepers and factors affecting improvement of sleep

Yuko AMAMOTO^{*、2*}, Yoshiko ADACHI^{*}, Kouko KUNITUKA^{3*} and Shuzo KUMAGAI^{4*}

Key words : sleep, non-face-to-face intervention, lifestyle modification, behavioral therapy

Objective The purposes of this study were 1) to re-examine effects obtained from previous research of a non-face-to-face behavioral intervention in poorer sleepers and 2) to examine the factors impacting on improvement of sleep

Methods The subjects were 178 poor sleepers who participated in an intervention for sleep improvement. The educational procedures comprised a minimal behavioral self-help package for one month that featured self-learning and self-monitoring of practical target habits for change. It was non face-to-face program conducted by only one member of staff. Subjects were asked to answer a questionnaire before and after the intervention. To reexamine the effects of this program found in our previous research, 9 sleep indices, sleep quality, and sleep-related behaviors were compared between before and after intervention. The sleep indices were total sleep time, sleep onset latency, sleep efficiency etc. Subjects were divided into an improvement group (n = 63) and a non-improvement group (n = 115) using a cutoff value for average change in sleep onset latency and sleep efficiency. After comparison of sleep and behavior between the two groups, logistic regression analysis was conducted to select parameters affecting improvement with this program.

Results Total sleep time was significantly increased from 5.7 h to 6.1 h, sleep onset time decreased 18 minutes, and sleep efficiency improved 5.6 points. With 8 of 9 sleep-related behaviors, the proportion of subjects having an undesirable habit significantly decreased. The mean total number of desirable habit' changes was 2.63 in the improvement group and significantly higher than the 2.06 in the non-improvement group. Logistic regression analysis demonstrated that large sleep onset latency at baseline and beginning of regular exercise significantly affected the improvement of sleep in the subjects, after adjusting for all other parameters.

Conclusion The effects revealed by our previous research were reconfirmed. It is suggested that this program is more useful for persons having severe sleep onset difficulties, and regular exercise is particularly important in improvement of sleep. It is possible that even simple behavioral intervention is feasible with many subjects to improve sleep and related habits in poor sleepers.

* Institute of Behavioral Health

^{2*} Graduate School of Human Environment Studies, Kyushu University

^{3*} Health Insurance Society, Asahi Shimbun

^{4*} Institute of Health Science, Kyushu University

基礎

4. 運動と遺伝子

Exercise and gene

熊谷 秋三・野藤 悠

Shuzo Kumagai(教授)/九州大学健康科学センター

Yu Nofuji/九州大学大学院人間環境学府

key words

生活習慣病を引き起こす遺伝要因の解析はアプローチが困難とされていたが、ヒトゲノム計画によるヒトゲノム全塩基配列の決定、国際 HapMap 計画による一塩基多型の特定以降、飛躍的に進展し、現在では多くの疾患関連遺伝子多型が報告されている。一方、日常的な運動が生活習慣病の予防・改善に有効であることが多くの疫学研究や動物実験により明らかにされている。本稿では、運動と遺伝子多型はどのように関連し合い生活習慣病の発症に影響しているかを解説した。

遺伝子多型

運動

肥満

アルツハイマー病

骨粗鬆症

はじめに

高齢化の進展に伴い、認知症や寝たきりなどの要介護者数の増加が問題となっている。要介護状態に至る主な原因は脳卒中(23.3%)、認知症(14.0%)¹⁾であり、骨折・転倒(9.3%)のリスクを増加させる骨粗鬆症も含めると、要介護に至る要因の多くは生活習慣病に起因するといっても過言ではない。このような状況下で生活習慣病予防の必要性が益々高まっている。生活習慣病は多因子疾患であり、複数の関連遺伝子と生活・環境因子とが相互に影響し合い発症する。これまで、生活習慣病を引き起こす遺伝要因の解析はアプローチが困難とされていたが、ヒトゲノム計画によるヒトゲノム全塩基配列

の決定、国際 HapMap 計画による一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms : SNPs) の特定以降、飛躍的に進展し、現在では多くの疾患関連遺伝子多型が報告されている。一方、生活・環境要因としては、日常的な運動が生活習慣病の予防・改善に有効であることが多くの疫学研究や動物実験により明らかにされており、運動への期待が高まりつつある。では、運動と遺伝子多型はどのように関連し合い生活習慣病の発症に影響するのであろうか。本稿では、肥満、認知症、骨粗鬆症にターゲットを絞り、これまでの研究成果を概説する。

遺伝子多型(polymorphism)とは

30億の塩基からなるゲノム情報は人それぞれわずかに異なっており、このわずかな遺伝子配列の違いが疾病への感受性の違いを生む。このようなゲノム配列上の違いがヒトの正常集団で1%以上存在する場合を多型という。多型はいくつかの種類に分類されるが、ゲノム中のある1個の塩基が他の塩基に置き換わっているものを一塩基多型 (SNPs) といい、多型の中でも最も頻度が多く精力的に研究されている。

肥満に関連する遺伝子多型と運動

2005年に発表された Human Obesity Gene Map のレビュー論文では、127

基礎 4. 運動と遺伝子

以上の候補遺伝子と肥満との関連性が報告されている²⁾。なかでも *FTO* 遺伝子 (Fat mass and obesity-associated gene) の SNPs は肥満形質と強い関連を示し、肥満体質の候補遺伝子として注目を浴びている。*FTO* 遺伝子産物の機能ははまだ不明であるが、*FTO* 遺伝子はエネルギー代謝制御の場である視床下部で発現が多く認められ、核酸の脱メチル化に重要な働きをしている³⁾と考えられている。

これまで *FTO* 遺伝子多型と運動との肥満形質に対する相互作用を報告した研究がいくつか報告されている。Andreasen ら⁴⁾は、2型糖尿病患者3,856人と健康な成人4,861人の *FTO* SNPs (*rs9939609*) を調べたところ、リスクアレル保有者では2型糖尿病のリスクが1.3倍、肥満のリスクが1.2倍であることを確認した。さらに、同遺伝子多型と BMI との関連性に対する身体活動の影響を検討したところ、身体活動量が低いグループではリスクアレルが1つ増加するにつれて BMI が1.95増加したのに対し、身体活動量が高いグループでは0.47と、リスクアレルの増加に伴う BMI の増加量は身体活動水準で異なることを報告した。*FTO* 遺伝子多型の肥満形質に対する影響が身体活動量によって異なるといった結果は、Rampersaud ら⁵⁾の一般住民男女704人を対象とした研究、および25,631人を対象とした Vimalaswaran ら⁶⁾の研究からも報告されている。一方、身体活動は *FTO* 遺伝子多型と肥満形質との関連性に影響していないとする報告もある。Jonsson ら⁷⁾は、フィンラン

ド人およびスウェーデン人18,442人を対象に解析を行った結果、肥満に対して身体活動と *FTO rs9939609* との間に有意な相互関係は認められなかったと報告している。しかし、対象集団の特性として、比較的やせ型で身体活動量が多い集団であったことが結果に影響している可能性が指摘されており、現時点では、身体活動は *FTO* 遺伝子多型の肥満形質に対する影響を弱めるという見解が有力である。

アルツハイマー病に関連する 遺伝子多型と運動

高齢化社会を迎えて、高齢化率の上昇に伴い認知症患者が急速に増加している。厚生労働省によると、認知症患者数は2025年頃には約310万人にも達すると推計されている。認知症はさまざまな原因によって引き起こされるが、なかでもアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) は全認知症の約45%を占めるが⁸⁾、その治療法が確立していないことから、危険因子を解明し予防法を確立することが急務となっている。

現在、最も強力な AD の危険因子とされているのはアポリポ蛋白質 E (apolipoprotein E : apoE) の対立遺伝子 $\epsilon 4$ である。apoE は脳内コレステロール代謝を担う、299のアミノ酸からなる蛋白質である。apoE 蛋白質には、apoE2、apoE3、apoE4の3つのアイソフォームが存在し、これらはそれぞれ3つの対立遺伝子 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ の遺伝子産物である。3つのアイソフォームは112位と158位のアミノ酸が

1つずつ異なるに過ぎないが、それが apoE の構造や機能に大きな違いをもたらす。apoE4がどのように AD の発症に関与するのか、そのメカニズムはまだまだ完全には解明されていないが、apoE3には神経保護的な作用が備わっているのに対し、apoE4は神経細胞の保護作用が弱く、このアイソフォーム特異的作用の違いが AD の発症に影響を及ぼしている⁹⁾と考えられている。これまでに、運動は認知機能の低下や認知症、特に AD の発症に対して抑制的に働くことが多くの疫学研究や動物実験により報告されている。では、運動は *APOE* $\epsilon 4$ と認知機能あるいは AD 発症との関連性に対してどのような影響を及ぼすのであろうか。表3に運動と *APOE* 遺伝子型との相互作用を検討した研究成果を要約している。Schuit ら¹⁰⁾は、オランダ人の男性を3年間追跡し、1日の運動時間が60分以上の者と60分以下の者との認知機能低下リスクを *APOE* 遺伝子型別に評価した。その結果、 $\epsilon 4$ 非保有者では運動時間にかかわらず認知機能低下リスクは同程度であったのに対し、 $\epsilon 4$ 保有者では60分/日以上運動を行っているグループと比べ60分/日以下のグループでは認知機能低下リスクが4倍高かったことを報告している。同様の結果は他にも報告されており¹¹⁾、これらの結果はリスクアレル保有者における運動の有効性を示唆している。

骨粗鬆症に関連する多型と運動

骨粗鬆症は骨量の減少により骨の脆

表1 認知機能およびAD・認知症発症に及ぼす運動とApoE多型の影響

著者(年)	対象	追跡期間	身体活動調査法	認知機能評価法	アウトカム	結果	調整因子
Schuit et al. (2001) ¹⁰⁾	オランダ人 65~84歳 男性 347名	3年	自記式 質問紙	MMSE	認知機能低下	$\epsilon 4(+)$ 低身体活動量；認知機能低下リスク4倍増	年齢、教育歴、喫煙、飲酒、ベースライン時MSSE得点
						$\epsilon 4(-)$ 関連なし	
Podewils et al. (2005) ¹¹⁾	アメリカ人 65歳以上 男女 3,375名	平均 5.4年	インタ ビュー	MMSE	認知症	$\epsilon 4(+)$ 余暇時のエネルギー消費量、週当たりの活動数の量反応依存的に認知症リスク低下	年齢、教育歴、性、人種、MRI白質、ベースライン時MSSE得点、ADL、I-ADL、ソーシャルネットワーク、ソーシャルサポート
						$\epsilon 4(-)$ 関連なし	
Rovio et al. (2005) ¹²⁾	フィンランド人 65~79歳 1,449名	21年	自記式 質問紙	MMSE	AD	$\epsilon 4(+)$ 関連なし	年齢、教育歴、性、追跡期間、運動器障害、BMI、収縮期血圧、コレステロール、心筋梗塞の既往、糖尿病、喫煙、飲酒
						$\epsilon 4(-)$ 中高年期の余暇時の高身体活動量；ADのリスク低下	
Deeny et al. (2008) ¹³⁾	75名 50~70歳	0年 横断研究	インタ ビュー	Sternberg working memory task	処理スピード	$\epsilon 4(+)$ 総エネルギー消費量と処理スピードとは負の相関関係あり	年齢、性、教育歴
						$\epsilon 4(-)$ 関連なし	

AD : Alzheimer's disease
MMSE : mini-mental state of examination
MRI : magnetic resonance imaging
ADL : Activities of Daily Living
I-ADL : Instrumental Activities of Daily Living
BMI : Body Mass Index

弱化が進み、骨折の危険性が増す疾患である。これまで骨粗鬆症に関連する遺伝要素として、ビタミンD受容体遺伝子(vitamin D receptor : VDR)は、骨密度を決定する遺伝的背景の一つとして重要視されてきた。1994年、Morrisonら¹⁴⁾はVDRのイントロン部分をBsmIという制限酵素で切断したところ、2本の対立遺伝子がともに切断されない人(BB)、1本のみ切断される人(Bb)、両方とも切断される人(bb)のパターンに分類され、骨密度がBB

< Bb < bbの順に高いことを発見した。最初に運動とこの多型との関連性を報告したのはJarvinenら¹⁵⁾である。彼らは、35人の閉経後女性を対象に18ヶ月の運動介入試験を行った。その結果、骨密度の増加量はbb型より遺伝的に骨密度が低いとされているBB型で高かったことを報告している。その他いくつかの横断研究や介入研究においても同様の結果が確かめられており¹⁶⁾⁻¹⁹⁾、運動の骨密度に対する効果は遺伝的に低い骨密度を有する者で顕著

であるという成績で一致している(表2)。これらの結果は運動が遺伝的素因に対して補償作用的に働いている可能性を示唆している。

おわりに

FTO、ApoE、VDRと3つの遺伝子多型を例にとり、運動と遺伝子多型が表現型に及ぼす影響についてこれまでの成績を概説した。遺伝子の影響は生活・環境因子によっても大きく左右さ

基礎 4. 運動と遺伝子

表2 骨密度に及ぼす運動とVDR遺伝子型の影響

著者(年)	対象	遺伝子型	リスクアレル	デザイン	結果	調整因子
Jarvinen et al. (1998) ¹⁵⁾	35人 45~53歳 閉経後女性	BsmI	B	介入研究 18ヵ月間	骨密度の増加量はBB型>bb型	体重
Kitagawa et al. (2001) ¹⁶⁾	120人 18~19歳 日本人	Apal	a	横断研究	・運動なし群でのみ遺伝子型が骨密度に影響(Aa>aa) ・Aa型のみ骨密度に身体活動の影響あり	
		Tpal	T		・運動なし群でのみ遺伝子型が骨密度に影響(tt>TT) ・TT型でのみ骨密度に身体活動の影響あり	
Blanchet et al. (2002) ¹⁷⁾	575人 42~85歳 閉経後女性 カナダ人	BsmI	B	横断研究	・活動群でのみ遺伝子型が骨密度に影響(BB>bb) ・BB型のみ骨密度に身体活動の影響あり	年齢, 体重, カルシウム摂取
Nakamura et al. (2002) ¹⁸⁾	212人 19.8±1.2歳 運動選手 日本人	FokI	F	横断研究	・FF型の運動選手でのみ, 骨密度が非運動選手と比べて有意に高い	体重
Rabon-Stith et al. (2005) ¹⁹⁾	206人 50~81歳 アメリカ人	FokI	F	介入研究	・骨密度の増加量はFf型>ff型	人種, 年齢, 性別, ホルモン補充療法
		BsmI	B	5~6ヵ月	・骨密度の増加と多型の関連性なし	

れる。したがって、生活習慣病の成り立ちを明らかにし、予防策を講じていくには、生活習慣病の関連遺伝子を発見し、さらに生活・環境因子がその遺伝子の発現に与える影響を検討することが不可欠である。遺伝的素因と生活・環境要因との相互作用の更なる解明のために、今後は一般住民を対象とした大規模な前向き研究や、質のよい無作為比較介入試験などが必要であろう。

文献

1) 厚生労働省：平成19年度国民生活基

礎調査。

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa07/4-2.html>

- 2) Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, et al : The human obesity gene map ; the 2005 update. *Obesity* 14 : 529-644, 2006
- 3) Gerken T, Girard CA, Tung YL, et al : The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate-Dependent Nucleic Acid Demethylase. *Science* 318 : 1469-1472, 2007
- 4) Andreassen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, et al : Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism

on body fat accumulation. *Diabetes* 57 : 95-101, 2008

- 5) Rampersaud E, Mitchell BD, Pollin TI, et al : Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch Intern Med* 168 : 1791-1797, 2008
- 6) Vimalaswaran KS, Li S, Zhao JH, et al : Physical activity attenuates the body mass index-increasing influence of genetic variation in the FTO gene. *Am J Clin Nutr* 90 : 425-428, 2009
- 7) Jonsson A, Renström F, Lyssenko V, et al : Assessing the effect of interaction between an FTO variant

- (rs9939609) and physical activity on obesity in 15,925 Swedish and 2,511 Finnish adults. *Diabetologia* **52**: 1334-1338, 2009
- 8) 清原 裕, 谷崎弓裕: 地域住民における認知症の実態. *医学のあゆみ* **228**: 1-24, 2009
- 9) 道川 誠: アルツハイマー病とアポリポタンパク質 E. *実験医学* **25**: 46-52, 2007
- 10) Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, et al: Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc* **33**: 772-777, 2001
- 11) Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, et al: Physical activity, APOE genotype, and dementia risk; findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol* **161**: 639-651, 2005
- 12) Rovio S, Kåreholt I, Helkala EL, et al: Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* **4**: 705-711, 2005
- 13) Deeny SP, Poeppel D, Zimmerman JB, et al: Exercise, APOE, and working memory; MEG and behavioral evidence for benefit of exercise in epsilon4 carriers. *Biol Psychol* **78**: 179-187, 2008
- 14) Morrison NA, Qi JC, Tokita A, et al: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* **367**: 284-287, 1994
- 15) Jarvinen TL, Jarvinen TA, Sievanen H, et al: Vitamin D receptor alleles and bone's response to physical activity. *Calcif Tissue Int* **62**: 413-417, 1998
- 16) Kitagawa I, Kitagawa Y, Nagaya T, et al: Interplay of physical activity and vitamin D receptor gene polymorphism on bone mineral density. *J Epidemiol* **11**: 229-232, 2001
- 17) Blanchet C, Giguère Y, Prud'homme D, et al: Association of physical activity and bone; influence of vitamin D receptor genotype. *Med Sci Sports Exerc* **34**: 24-31, 2002
- 18) Nakamura O, Ishii T, Ando Y, et al: Potential role of vitamin D receptor gene polymorphism in determining bone phenotype in young male athletes. *J Appl Physiol* **93**: 1973-1979, 2002
- 19) Rabon-Smith KM, Hagberg JM, Phares DA, et al: Vitamin D receptor Fok I genotype influences bone mineral density response to strength training, but not aerobic training. *Exp Physiol* **90**: 653-661, 2005

熊谷 秋三 (Shuzo Kumagai)

1979年 筑波大学大学院体育学研究科修了
 1981年 佐賀医科大学医学部地域保健科学助手
 1992年 九州大学健康科学センター講師
 2003年 九州大学健康科学センター教授
 2005年 ハンガリー共和国セメルweis大学
 体育スポーツ科学部招聘教授



— Review —

Exercise epidemiology on mortality and morbidity with an emphasis on the effects of physical fitness

Hajnalka NÉMETH¹⁾, Shuzo KUMAGAI^{2)*}

Abstract

Metabolic syndrome, a cluster of metabolic and cardiovascular disorders has risen worldwide. The issue gets increasing attention because its progressive form lead to type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases and premature mortality. Intervention tools are required to prevent them. Physical fitness is recognized to be a first step intervention tool. There are two purposes of this review: to give a summary of the metabolic syndrome and physical fitness; to examine two relationships, namely, the relationship between metabolic syndrome and physical fitness and the relationship between all-cause mortality and handgrip strength.

Key Words: lifestyle-related disorders, metabolic syndrome, mortality, physical fitness, muscle strength

(Journal of Health Science, Kyushu University, 32: 21-29, 2010)

1) Graduate School of Human-Environment Studies, Kyushu University, Kasuga, Japan,

2) Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga, Japan

*Corresponding author. Institute of Health Science, Kyushu University, 6-1 Kasuga-koen, Kasuga City, 816-8580, Japan.
Tel. & fax: +81 92 583 7853. Email address: shuzo@ihs.kyushu-u.ac.jp (S. Kumagai)

Introduction

Decreased level of physical fitness has been associated with the metabolic syndrome. The syndrome leads to morbidities like type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) and cardiovascular disease (CVD). The global number of people with diabetes is set to rise from the current estimate of 150 million to 220 million in 2010, and 300 million in 2025^[1]. Regarding the mortalities, the prevalence of global deaths in CVD is 29.2% and by 2010, CVD will be the leading cause of death in developing countries according to World Health Report 2003^[2]. Population approach and political commitment is needed to prevent these lifestyle-related diseases. The development of type 2 DM and CVDs like stroke and myocardial infarction is not settled. There are several risk factors that are linked with type 2 DM and CVDs, including hyperglycemia, insulin resistance, obesity, elevated blood pressure and dyslipidaemia. Worthy of note, all of these risk factors individually predict future type 2 DM and CVDs, when grouping them together, they convey greater risk.

Monitoring prospectively physical fitness of populations like muscle strength and cardiovascular fitness may help restraining the lifestyle-related threats. Blair *et al.*^[3] showed prospectively that the greatest public health benefit may arise when the most sedentary individuals become somewhat fitter. Physical fitness decreases with aging that is a physiological process. However, recently worldwide-prevalent sedentary lifestyle has been often associated with lower level of physical fitness than the assigned level. Effects of decline in physical fitness on multiple risk factors, such as biological, sociodemographic and lifestyle are of research interest. Many of the researches have been analysing the multiple risk factors simultaneously.

In this review lifestyle-related disorders and evidences for using physical fitness to predict important health outcomes are summarised.

1.1. Metabolic Syndrome as a progressive disorder

Co-occurrence of various mild metabolic and cardiovascular abnormalities is now collectively known as metabolic syndrome (MS), including essential components like glucose intolerance, insulin resistance, obesity, dyslipidaemias and hypertension. MS is a result of complex genetic and environmental interactions. Obesity and physical inactivity are the primary environmental contributors. Genetic background is found to be the major contributor in most of the studies (about 50%), and adiposity and physical inactivity share about the same importance to MS. However, measures of procoagulant and proinflammatory states (low-grade inflammation) have not been elevated to the status of diagnostic criteria of the MS, their relation with the cluster of abnormalities have been often commented. MS estimates in a population may reflect the diversity of the population and the diversity of the environment.

MS is a progressive disorder. The ultimate importance of the MS is that it helps identify individuals at high risk of both type 2 DM and CVD. Predominantly, the risk assessment of CVDs with MS diagnosis is emphasised for long-term. Furthermore, risk assessment of these life threatening diseases promotes the selection of the therapeutic method (lifestyle modification and/or pharmacological intervention). However, risk factors individually predict future type 2 DM and CVDs like stroke and myocardial infarction, grouping them together, i.e. two clustered risk factors or more (MS) convey greater risk of type 2 DM or CVD (Nippon Data 80)^[4].

The MS has become one of the major public-health challenges worldwide, both in industrialized and developing countries. Over the last century, drastic environmental changes occurred, and the trends are continuing toward a less need of human labour work and an easy access to a wide variety of foods, primarily of high-calorie content.

Despite MS definitions by several health organizations have been worked out, unified universally recognised MS definition has to be still settled. Some of the definitions, the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)^[5], American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)^[6], (World Health Organization

(WHO⁷⁾) concentrate on either type 2 DM or CVD and the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)⁸⁾ mainly focus on CVD only.

Defect in insulin action plays a fundamental role in the development of the CVD risk factors. This is the oldest syndrome concept proposed in 1988 by the WHO⁹⁾. Other predominant underlying mechanism for the MS appears to be abdominal obesity (concept of International Diabetes Federation¹⁰⁾ and the Japanese Metabolic Syndrome Criteria¹¹⁾) and inflammation. Inflammatory markers have not been embedded yet among main components in either of the MS definitions. In the literature, the main controversies

arise around the visible obesity markers such as overall obesity expressed by the body mass index (BMI) and upper body obesity, expressed by the waist circumference (WC) and whether the syndrome is uni- or multicausal. Recently, the American Heart Association (AHA) and National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI)¹²⁾ jointly has proposed to lower the impaired fasting plasma glucose level from 110 mg/dL (that is included in the NCEP-ATP III criteria) to 100 mg/dL and emphasised WC to be race specific, just like being proposed in the criteria of the IDF.

Some of the most frequently used MS definitions in the literature are summarized in Table 1-4.

Table 1

World Health Organization (WHO): 1999
IFG: FPG 110-125 mg/dL (6.1-6.9 mmol/L) or IGT (2h PG 140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L) or Type 2 DM: FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L) or 2h PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L), or insulin resistance (hyperinsulinaemic, euglycemic clamp-glucose uptake in lowest 25%)
Plus 2 or more of the 4 following risk factors:
• Obesity: BMI $>$ 30 kg/m ² or waist to hip ratio $>$ 0.9 in male or $>$ 0.85 in female
• Dyslipidemia: TG \geq 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or HDL-c $<$ 35 mg/dL (0.9 mmol/L) in male or $<$ 39 mg/dL (1.0 mmol/L) in female
• Hypertension: BP \geq 140/90 mmHg
• Microalbuminuria: albumin excretion $>$ 20 μ g/min or albumin : creatinin ratio \geq 30 mg/g

Table 2

National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III): 2001
3 or more of the 5 following risk factors:
• Central obesity: WC $>$ 102 cm in male, $>$ 88 cm in female
• High TG: TG \geq 150 mg/dL (1.69 mmol/L)
• Low HDL-c: HDL-c $<$ 40 mg/dL (1.04 mmol/L) in male, $<$ 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in female
• Hypertension: BP \geq 130/85 mmHg
• High FPG: FPG \geq 110 mg/dL (6.1 mmol/L)

Table 3

International Diabetes Federation (IDF): 2005
Central obesity: ethnic specific waist circumference
Plus 2 or more of the 4 following risk factors:
• High TG: TG \geq 150 mg/dL (1.7 mmol/L), or specific treatment for this abnormality
• Low HDL-c: HDL-c: $<$ 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in male, $<$ 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in female or specific treatment for this abnormality
• Hypertension: BP \geq 130/85 mmHg or treatment of previously diagnosed hypertension
• High FPG: FPG \geq 100 mg/dL (5.6 mmol/L) or previously diagnosed type 2 DM. If FPG is above the values stated above, OGTT is strongly recommended, but it is not necessary to define presence of the syndrome

Table 4

Japanese diagnostic criteria for metabolic syndrome 2005
Central obesity: WC \geq 85 cm in male, \geq 90 cm in female (The values for both males and females correspond to visceral fat areas of \geq 100 cm ²)
Plus 2 or more of the following:
• High TG: TG \geq 150 mg/dL and /or Low HDL-c: HDL-c $<$ 40 mg/dL for both males and females
• Hypertension: BP \geq 130/85 mmHg
• High FPG: FPG \geq 110 mg/dL (OGTT is recommended, but it is not essential for the diagnosis)

The point of view of the various expert groups about the cause of MS is at least partially reflected in the construction of their definitions (the manner in which the various criteria are organized and the role of excess adiposity).

However, sedentary lifestyle contributes to the syndrome, and physical fitness (and physical activity) is recognized as a first step intervention tool, physical fitness and physical activity marker have not been yet elevated to the status of official MS risk factors. Physical fitness modulates insulin action, yet it has not always been readily measured. Physical fitness that is a surrogate measure of skeletal muscle function may appropriately reflect whether a person is sufficiently insulin resistant to develop the MS, type 2 DM and CVD. Furthermore, fitness may also appropriately reflect whether a person is sufficiently viscerally obese to develop the MS, type 2 DM and CVD.

In Japan, according to the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare¹³⁾, among the 40- to 74-year olds, one of two men and one of five women were either strongly suspected to have MS or prodromal MS. In the Hisayama study, Ninomiya *et al.*¹⁴⁾ showed that MS is a significant risk factor for the development of CVD in Japanese

middle-aged population.

1.2. Physical fitness

Physical fitness is an ability of the body that can be associated with lifestyle-related disorders. It may even predict health-outcomes. There are various markers of physical fitness, like cardiorespiratory fitness (CRF), skeletal muscle strength and vital capacity. At least partially, all of them reflect skeletal muscle function.

1.2.1. Cardiorespiratory fitness (CRF)

The CRF has surrogate names like aerobic capacity, endurance fitness, maximal oxygen uptake (VO₂max) and peakVO₂. CRF reflects the function of the lung, cardiovascular system and skeletal muscle, thus CRF is a -systemic function- measure. The CRF is determined by the oxygen uptake (VO₂) (ml/kg/min) during dynamic work with a cycle ergometer or treadmill. The VO₂max is considered the international reference standard to examine the maximal endurance performance¹⁵⁾.

Depending on the used ergometer, skeletal muscles of all body (treadmill), upper limb (rowing) or lower limb (bicycle) is involved in the dynamic work. CRF is highly dependent on fibres with oxidative capacity (type 1 fibres). Endurance type of work, like, cross-country skiing, marathon running, and swimming require the highest muscle oxidative capacity. It is well known that athletes with predominantly endurance-type of sport history have higher CRF compared to healthy sedentary subjects¹⁶¹. However, CRF refers to the VO_2max , it cannot be always measured. Exercise capacity may be limited in patients. Patients with certain health risk factors undergo submaximal CRF test. In that case, CRF is estimated from heart rate (70% of the individual's maximal heart rate or above) during submaximal work by nomogram¹⁷¹. One of the most accepted nomogram for estimation of CRF is the Åstrand and Rhyming nomogram¹⁸¹. In the literature, some of the studies related CRF to threshold of lactate (LT)¹⁹¹, threshold of blood plasma catecholamin concentration²⁰¹, threshold of ventilation (VT)²¹¹ or threshold of double product (DPBP)²²¹. In the determination of VT and LT, some methodological problems arose in cardiac patients¹⁹¹.

1.2.2. Muscle strength

Muscle strength indicates our "vigour" and it is a "strength fitness" indicator. Muscle strength refers to the ability of the working muscle to develop active tension that produces force. Muscle strength is a -local function-measure. Maximal muscle strength is the force produced by a single maximum voluntary muscle contraction.

Maximal isometric muscle strength (kg) can be measured on upper limb muscles by handgrip (HG). Strength of other muscle groups, such as of quadriceps muscle and hamstring muscle require isokinetic dynamometers that are less available in population researches. HG strength has significant correlations with other muscle strength measures, thus it can be considered as a good whole body muscle strength indicator²³¹.

HG strength is required in many activities of daily living²⁴¹ and it is a preferred muscle strength test during health check-ups. Alvares and Reverbel²⁵¹ reported HG strength to be the only technique that predicted health outcome in cirrhotic outpatients. People with HG strength deficits have limitation of functional ability to perform their activities of daily living²⁶¹, such as decreased mobility (decreased walking speed or disability of rising from a chair), decreased self-care ability (lifting something heavy, dressing, bathing, toileting and eating).

Important factors for consideration when testing HG strength are selection of type of dynamometer ①, sex ②, height, and weight ③, age ④, muscle force on dominant and non-dominant sides ⑤, muscle quality ⑥, muscle mass ⑦, trial ⑧, trial number and which HG strength result to use ⑨, encouragement ⑩, and warm-up ⑪.

- ① In general, HG dynamometer is popular in epidemiologic studies because it is simple, cost-effective and easily portable. HG strength dynamometers can be hydraulic (e.g. Jamar), pneumatic (e.g. Tekdyne), mechanical (Smedley, used in used in Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) and Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study (HHP/HAAS)) or strain-gauge types (e.g. Lafayette).
- ② Sex differences in strength may emerge partially due to androgen hormones, and males have a stronger grip than females.
- ③ Regarding height and body weight, the larger the body size, the stronger the grip.
- ④ In younger men aged <60 years, rate of loss of strength is more important than actual strength levels, while in older men, aged ≥ 60 years, functional performance becomes more directly dependent on strength²⁷¹.
- ⑤ Difference in hand dominance (usually a 10% difference between sides), and level of subject HG effort may also exist²⁸¹.
- ⑥ HG strength is highly dependent on muscle fibres with glycolytic capacity (type 2 fibres).
- ⑦ HG strength is closely related to the absolute quantity of muscle mass, which is reduced with aging²⁹¹. This decrease in muscle mass might explain

part of the association between strength and mortality. Muscle mass can be estimated by muscle weight, creatinin excretion, or derived anthropometric measures.

- ⑧ Generally, the duration of a single HG strength trial ranges from 3–5s.
- ⑨ A decision must be made on the number of HG trials (preferably three) and whether the best (used in BLSA and HHP/HAAS), the average or the sum of the HG strength of both hands is used.
- ⑩ The examiner must decide if encouragement is provided during the HG measurement and if so, ensure that the encouragement is consistent across all testing periods.
- ⑪ Finally, warm-up trials decrease the variability of the strength measurements.

1.3. Muscle strength and its relationship with metabolic syndrome (MS)

Among the reviewed studies, all studies examining the relationship of grip strength with MS were cross-sectional studies³⁰⁻³¹⁾ carried out in Japanese Okayama prefecture, British regionally representative and Australian population-based samples. In the Japanese study, MS was defined by the Japanese criteria. The other two studies used both the IDF and NCEP-ATP III definitions. HG strength was measured using different grip dynamometers (Japanese study: THP-10, Sakai; British Study: Jamar; Australian study: Smedley). Used hand, trial number and grip measure varied among the studies. While the Japanese study outlined the importance of muscle strength per body weight, the British study used the force itself in the data analysis, the Australian study related the forearm force (kg) to lean arm mass (kg). All these studies demonstrated that low grip strength was accompanied by a greater likelihood of MS in men³⁰⁻³²⁾ and in women³¹⁾ including both younger and older subjects aged 20-79 years³⁰⁾ and aged 35-81 years³²⁾ or only older subjects aged 59-73 years³¹⁾. In men, similar findings were observed between CRF and MS. Kumagai *et al.*¹⁷⁾ showed that high degree of CRF positively contributed to the low prevalence of MS in Japanese male patients with IGT and type 2 DM, aged 51.6±12.5 years.

HG strength has been associated with the individual features of the MS. However, because of the cross-sectional study design, the authors suggested that the potential for HG strength to be used in the clinical settings needs to be explored³¹⁾.

1.4. Muscle strength and its relationship with all-cause mortality

Low grip strength was a consistent predictor of death and high grip strength was a consistent predictor of survival in studies with diverse samples of subjects. A Japanese study reported HG strength to be predictive for men but not for women³³⁾.

The time between the measurement of grip strength and the determination of outcome ranged from few years (about 5 years of follow-up)³³⁻³⁹⁾ to more years (about 20 years of follow-up or more^{27); 40-45)}. In a study of Honolulu Heart Program on ethnic Japanese men living in America suggests that midlife HG strength is important for healthy survival, without physical disability, cognitive disability and chronic disease (coronary heart disease, stroke, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, Parkinson disease and diabetes)⁴⁵⁾. HG strength is a predictor of mortality in Caucasians⁴⁴⁾, in Japanese⁴⁰⁾ and Mexican-Americans³⁴⁾. In the study of Sasaki *et al.*⁴⁰⁾, mortality was followed prospectively over more than 25 years, and HG strength predicted all-cause mortality in Japanese people. However, the major limitation of their study was that ischemic heart disease, stroke and diabetes were not included in the analysis and half of the subjects were exposed to A-bomb radiation. Rantanen *et al.*⁴⁴⁾ found that in healthy middle-aged men, long-term mortality risk was associated with grip strength at baseline, independent of BMI. Fujita *et al.*³³⁾ found, in a Japanese health promotion program, that strength independently predicts mortality for 6 years in men, but not in women. In 75 years old Finnish men and women, poor strength tested in multiple muscle groups predicted increased mortality over a follow-up of 5 years³⁹⁾. Metter *et al.*²⁷⁾ found that strength predicts mortality for 40 years in men, independent of physical activity and body mass. In their study, in older men, the protective effect of muscle strength was greater than the effect of rate of change in

muscle, whereas in younger men, the rate of change in strength was far more important than the actual strength levels. Further evidences are required that HG strength can predict mortality in adults.

1.5. Feature research

In our laboratory, 2 prospective studies are going on.

Title 1: Exercise epidemiology on mortality with an emphasis on the effects of handgrip (HG) strength
In Japan, no study exists with long follow-up period in general adult population that examines the relationship between HG strength and all-cause mortality. Study that shows that HG strength predicts all-cause mortality in Japanese general adult population is needed. Target sample would include 2630 people of Hisayama town (Kyushu Island; population: 7500) who are older than 40 years. Subjects with missing data or who dropped-out or died between July 8, 1988 and December 1988 would be excluded. Baseline sample size would be approximately 2500 subjects. Baseline includes HG strength (average of maximal HG strength (kg) of both hands), biological (anthropometric, physiologic, haematological and biochemical factors), sociodemographic (education, income) and lifestyle (smoking, alcohol drinking, physical activity) data. The subjects were followed prospectively from December 1988 to November 2007 by repeated health-checks. Age- and multivariate- (BMI current smoking, current drinking, physical activity) adjusted Cox proportional hazard model (hazard ratio with 95% confidence interval) is used for the statistical analysis (SAS program). HG strength: division in quintile. Outcome: all-cause mortality.

Title 2: Exercise epidemiology on metabolic syndrome with an emphasis on the effects of handgrip (HG) strength
No prospective study exists that examines the relationship between HG strength and the metabolic syndrome. The purpose of a new study would be to show that HG strength predicts metabolic syndrome. Target sample, follow-up period, statistics used: same would be as in the study that would investigate the relationship between all-cause mortality and HG strength. Baseline sample would include

about 1000 subjects. Exclusion: same as in all-cause mortality - HG strength study and metabolic syndrome. Outcome: metabolic syndrome.

Conclusion

This review is conducted to summarize the lifestyle-related disorders and summarize the evidence for using physical fitness to predict important health outcomes.

Acknowledgements

This study is performed by scientific research grant from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan to Shuzo Kumagai.

Reference

- 1) King H, Aubert R, Herman W (1998): Global burden of diabetes, 1999-2025. Prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care*, 21: 1414-1431.
- 2) World Health Organization (2003): *The World Health Report: 2003: Shaping the future*. World Health Organization. ISBN 92 4 156243 9, ISSN 1020-3311.
- 3) Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW (1989): Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*, 262: 2395-2401.
- 4) Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Saitoh S, Okayama A, Ueshima H (2006): The NIPPON DATA80 Research Group: Combined Cardiovascular Risk Factors and Outcome-NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J*, 70: 960-964.
- 5) Balkau B, Charles MA (1999): Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 16: 442-443.
- 6) Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH (2002): American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*, 9: 236-252.
- 7) World Health Organization (1999): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1:

- diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_9_9.2.pdf. Accessed December 12, 2009
- 8) The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (2001): Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285: 2486-2497.
 - 9) Reaven GM (1988): Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37: 1595-607.
 - 10) International Diabetes Federation (2005): The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf. Accessed November 30, 2009
 - 11) The Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome (2005): The definition and criteria of metabolic syndrome. *J Jpn Soc Intern Med*, 94: 794-809. (in Japanese).
 - 12) Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F (2005): Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112: 2735-2752.
 - 13) Office for Life-style Related Diseases Control Health Service Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare (2006): Outline for the Results of the National Health and Nutrition Survey Japan, 2006 (extracts). Available at: http://www.nih.go.jp/eiken/english/research/pdf/nhs2006_outline.pdf. Accessed November 30, 2009
 - 14) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuryuya K, Iiida M, Kiyohara Y (2007): Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*, 38: 2063-2069.
 - 15) Shephard RJ, Allen C, Benade AJ, Davies CT, Di Prantero PE, Hedman R, Merriman JE, Myhre K, Simmons R (1968): The maximum oxygen intake. An international reference standard of cardiorespiratory fitness. *Bull World Health Organ*, 38: 757-764.
 - 16) Saltin B, Åstrand PO (1967): Maximal oxygen uptake in athletes. *J Appl Physiol*, 23: 353-358.
 - 17) Kumagai S, Kai Y, Nagano M, Zou B, Kishimoto H, Sasaki H (2005): Relative contributions of cardiorespiratory fitness and visceral fat to metabolic syndrome in patients with diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord*, 3: 213-220.
 - 18) Åstrand PO, Rhyding I (1954): A nomogram for calculation of aerob capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. *J Appl Physiol*, 7: 218-221.
 - 19) Meyer K, Hajric R, Westbrook S, Samek L, Lehmann M, Schwaibold M, Betz P, Roskamm H (1996): Ventilatory and lactate threshold determinations in healthy normals and cardiac patients: methodological problems. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 72: 387-393.
 - 20) Mazzeo RS, Marshall P (1989): Influence of plasma catecholamines on the lactate threshold during graded exercise. *J Appl Physiol*, 67: 1319-1322.
 - 21) Bensimhon DR, Leifer ES, Ellis SJ, Fleg JL, Keteyian SJ, Pina IL, Kitzman DW, McKelvie RS, Kraus WE, Forman DE, Kao AJ, Whellan DJ, O'Connor CM, Russell SD; HF-ACTION Trial Investigators (2008): Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise testing parameters in patients with heart failure (from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training). *Am J Cardiol*, 102: 712-717.
 - 22) Tanaka H, Kiyonaga A, Terao Y, Ide K, Yamauchi M, Tanaka M, Shindo M. (1997): Double product response is accelerated above the blood lactate threshold. *Med Sci Sports Exerc*, 29: 503-508.
 - 23) Rantanen T, Era P, Kauppinen M, Heikkinen E (1994): Maximal isometric muscle strength and socio-economic status, health and physical activity in 75-year-old persons. *J Aging Phys Activity*, 2: 206-220.
 - 24) Jette AM, Branch LG, Berlin J (1990): Musculoskeletal impairments and physical disablement among the aged. *J Gerontol*, 45: 203-208.
 - 25) Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T (2005):

- Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*, 21: 113-117.
- 26) Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, White L (1999): Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA*, 281: 558-60.
- 27) Metter EJ, Talbot LA, Schraeger M, Conwit RA (2002): Skeletal muscle as a predictor of all cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 57: 359-365.
- 28) Innes E (1999): Handgrip strength testing: A review of the literature. *Aust Occup Ther*, 46: 120-140.
- 29) Metter EJ, Lynch N, Conwit R, Lindle R, Tobin J, Hurley B (1999): Muscle quality and age: cross sectional and longitudinal comparisons. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*, 54: 207-218.
- 30) Miyatake N, Wada J, Saito T, Nishikawa H, Matsumoto S, Miyachi M, Makino H, Numata T (2007): Comparison of muscle strength between Japanese men with and without metabolic syndrome. *Acta Med. Okayama*, 61: 99-102.
- 31) Sayer AA, Syddall HE, Dennison EM, Martin HJ, Phillips DI, Cooper C, Byrne CD (2007): Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *Q J Med*, 100: 707-713.
- 32) Atlantis E, Martin SA, Haren MT, Taylor AW, Wittert GA, Members of the Florey Adelaide Male Ageing Study (2009): Inverse associations between muscle mass, strength, and the metabolic syndrome. *Metabolism*, 58: 1013-1022.
- 33) Fujita Y, Nakamura Y, Hiraoka J, Kobayashi K, Sakata K, Nagai M, Yanagawa H (1995): Physical-strength tests and mortality among visitors to health-promotion centers in Japan. *J Clin Epidemiol*, 48: 1349-1359.
- 34) Ah Snih S, Markides KS, Ray L, Ostir GV, Goodwin JS (2002): Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*, 50: 1250-1256.
- 35) Hülsmann M, Quittan M, Berger R, Crevenna R, Springer C, Nuhr M, Mörtl D, Moser P, Pacher R (2004): Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*, 6: 101-107.
- 36) Laukkanen P, Heikkinen E, Kauppinen M (1995): Muscle strength and mobility as predictors of survival in 75-84-year-old people. *Age Ageing*, 24: 468-473.
- 37) Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM (2003): Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc*, 51: 636-641.
- 38) Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tyllavsky FA, Rubin SM, Harris TB (2006): Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61: 72-77.
- 39) Rantanen T, Era P, Heikkinen E (1997): Physical activity and the changes in maximal isometric strength in men and women from the age of 75 to 80 years. *J Am Geriatr Soc*, 45: 1439-1445.
- 40) Sasaki H, Kasagi F, Yamada M, Fujita S (2007): Grip strength predicts cause-specific mortality in middle-aged and elderly persons. *Am J Med*, 120: 337-42.
- 41) Gale CR, Martyn CN, Cooper C, Sayer AA (2007): Grip strength, body composition, and mortality. *Int J Epidemiol*, 36: 228-235.
- 42) Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR Jr, Jackson AW, Sjöström M, Blair SN (2008): Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ*, 337: a439.
- 43) Metter EJ, Talbot LA, Schraeger M, Conwit RA (2004): Arm-cranking muscle power and arm isometric muscle strength are independent predictors of all-cause mortality in men. *J Appl Physiol*, 96: 814-821.
- 44) Rantanen T, Harris T, Leveille SG, Visser M, Foley D, Masaki K, Guralnik JM (2000): Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55: 168-173.
- 45) Willcox BJ, HE Q, Chen R, Yano K, Masaki KH, Grove JS, Donlon TA, Willcox DC, Curb JD (2006): Midlife risk factors and healthy survival in men. *JAMA*, 296: 2343-2350.