

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460846

研究課題名(和文) 糖尿病の病態改善に及ぼす治療・教育効果の総合評価：ネットワーク・メタアナリシス

研究課題名(英文) Overall evaluation of the effect of lifestyle education and treatments for delaying or preventing type 2 diabetes: A network meta-analysis

研究代表者

山岡 和枝 (Yamaoka, Kazue)

帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授

研究者番号：50091038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ネットワーク・メタアナリシス(NMA)の手法を用い、世界的に増加が懸念されている糖尿病ハイリスクの改善に及ぼす投薬・治療や生活習慣改善教育の効果について、RCT論文を対象として総合的に評価することを目的とした。介入期間6ヶ月以上で、対照群と比較したRCTを対象とした。結果変数はT2Dと2hPGのベースライン時点からの変化量で、多変量NMAにより検討した。解析対象52研究について分析したところ、Heterogeneity varianceは2hPGはT2Dに比べて大きい、両者の関連は比較的強かった。生活習慣改善教育は、両者とも有意な効果を認めた。

研究成果の概要(英文)：Type 2 diabetes (T2D) continues to increase worldwide, and effective treatment for improvement of the disease condition has been examined. The aim of the present study was to assess the effectiveness of different types of treatments and lifestyle education across multiple outcome measures on delaying or preventing in high risk for T2DM by the network meta-analysis (NMA) with RCT. Intervention period was over 6 months and intervention to improve medication, treatment, lifestyle habits compared with the control group was targeted. The outcome variable was the change from baseline of T2D and 2hPG, and was analyzed by multivariate NMA. Analysis of 52 RCTs showed that the heterogeneity variance was larger in 2hPG than T2D, while the relationship between the them was relatively strong. The improvement of lifestyle education showed significant effect in both T2D and 2hPG.

研究分野：生物統計学

キーワード：ネットワーク・メタアナリシス 生活習慣改善教育 投薬・治療 ハイリスク 糖尿病 2hPG 多変量混合効果モデル

1. 研究開始当初の背景

近年、欧米諸国のみならず、わが国においてもいわゆる生活習慣病の増加は著しく、その早期予防のための対策が重要な課題となっている。特にその中でも影響の大きい糖尿病は世界的に増加の途をたどり、世界保健機関(WHO)は「世界保健デー」に、世界の成人の糖尿病有病者数が2014年までに4億2,200万人に達し、11人に1人が糖尿病を発症しているという調査結果を発表した。2014年の国際糖尿病連合の推計では全人口の7.9%が糖尿病であり、国別患者数では日本は1080万人で第7位と報告されている。糖尿病病態は脳卒中や心疾患などの循環器疾患を引き起こすリスク要因としても着目されており、合併症の併発なども含め患者本人への負担が大きいだけでなく家族にとっても心理的負担となっており、その病態改善が希求されている。糖尿病の病態からの改善には、食習慣を中心とした生活習慣の改善が重要であることは広く知られている。しかしながら、2013年3月に日本糖尿病学会から「東京病における食事療法の現状と課題」として提言が出されたものの、糖尿病抑制の効果についてのエビデンスは未だ確立したものとはいえない。

これには outcome 指標としての糖尿病の定義と exposure としての教育を含めた食事療法の多様さとともに、投薬の影響も併せて考慮する必要があることが問題を複雑にしていると考えられる。糖尿病の定義については、その診断が単一の指標によるものではなく、かつ時代の変遷により診断に用いられる指標や基準が変わってきていることがあげられる。Exposure については、食事療法には教育法や自己管理など様々なものが提案され、個別に検討されてきていることと、薬効についての評価が食事療法とは独立に個別に行われているのがほとんどである

ためと考える。

申請者らはこれまで、ハイリスクを対象とした糖尿病予防のための食事教育の効果の評価の RCT 研究による評価 (Watanabe, et al, *Diabetes Care*, 2003, 26), さらにこれを発展させた糖尿病予防に関する生活習慣教育の効果についてのシステマティック・レビューとメタアナリシスを行った *Diabetes Care* 誌に掲載した論文 (Yamaoka&Tango, *Diabetes Care*, 2005, 28) は、ロイター通信などで各国に供給され、世界的にも大きな反響を呼び、引用実績の多い研究としてトムソン・ロイター通信社から報告も受けた。さらに近年、診療所に通院する日本人の糖尿病患者を対象に診療所を単位としたクラスター-RCT により実施した生活習慣教育の効果に関する研究を行った。その結果から、食教育を中心とした教育介入により、outcome 指標とした HbA1c 値の有意な改善を認めたことを報告した (文献3)。一方で、糖尿病を含む生活習慣病 (メタボリックシンドローム) 予防のための教育効果の評価に関する研究をメタアナリシスで実施し、その効果を *BMC Medicine* 誌に報告した (文献6)。この論文は同誌の Commentary 論文にも取り上げられ、Highly Accessed として高い評価を受けている。

2. 研究の目的

本研究は、申請者らがこれまでに行ってきた生活習慣病予防のための教育効果の評価に関する RCT 研究およびメタアナリシス研究を、さらに深め発展させる。今回の科学研究費の交付希望期間内には、特に以下に焦点を当て、研究を遂行する。

方法論としては、前回および前々回の科学研究費 (基盤研究 (C) 2012-2013[①] 2009-2011[②]) を受けて行った、メタボ

リックシンドローム (MeTS) 改善のための生活習慣教育の効果の評価の研究で培ってきた多変量メタアナリシスに関する検討を、糖尿病予防に重点を置き、ネットワーク・メタアナリシスとしてさらに深め発展させる。すなわち、1)結果指標の相違、2)治療や教育、食事療法などの個別に実施された複数の exposures に関する情報を統合した影響を統計モデルに基づいて評価する。これにより、これまで限界とされてきた定義の相違や exposure の相違を超えて検討することが期待される。

ネットワーク・メタアナリシスはまだ発展途上にあり、本研究での特徴を取り入れた、階層的な構造を考慮した多変量メタアナリシスによる適用を試みる。

3. 研究の方法

3.1 個別の指標のペアード・メタアナリシス

研究デザイン： システマティック・レビューとメタアナリシスである。その基本的な研究デザインは以下のとおりである。

- 1) 研究仮説：「糖尿病ハイリスクに対し、食事療法を中心とした生活習慣教育プログラムに基づく教育を行った群または投薬治療等による予防を行った群は、それを行わなかった対照群に比べてからの改善がみられる」とする。
- 2) 結果変数：糖尿病への移行の者の割合やその診断基準の負荷後 2 時間血糖値のベースライン時点からの変化量である。
- 3) 研究対象：糖尿病ハイリスク者 (IGT, IFG)。
- 4) 研究のタイプ：6 ヶ月以上の介入

期間のある RCT

- 5) 介入のタイプ：生活習慣（含む食習慣単独）や運動習慣の改善を目指したプログラム、メトホルミンなどの治療薬の投与あるいは自己管理教育による介入、対照群を非介入（従来型など）として比較したもの。
- 6) 検索方法：電子媒体による検索 (Medline, ERIC, Cochrane library) で検索用語 (テキストと MeSH) は Medline 検索手順に従う (1966.1-2017.1)。成人を対象としたもので、言語は英語のみとする。
- 7) 解析方法：統合値の計算では、個別の指標については、主として変量効果モデル (DerSimonian-Laird method) を用いるが、このほか、ベイズモデル (Bayesian model with non-informative priors (MCMC)), 母数効果モデル (General variance-based method) により検討する。これは、母数効果モデルは研究間の均質性が保証されるときに有効であり、研究間での生活習慣教育の違いや研究期間のばらつきが想定されること、さらに均質性の検定の検出力は高いことを考慮したことによる。また、研究間の均質性の検討はカイ 2 乗検定等により検討する。結果はフォレストプロットで図表現する。

介入の効果の指標： 糖尿病ハイリスクからの糖尿病罹患率と負荷後 2 時間血糖値の変化量を取り上げる。

- 1) 糖尿病ハイリスクからの糖尿病罹患率：2 型糖尿病 (T2D) への罹患率の検討には、各論文で定義した罹患の有無で検討されている研究が多い。罹患率は、両群での罹患率の比 (rate ratio) により検討した。

2) 個別の構成要素の改善度：OGTT 負荷後2時間値(2hPG)の総変化量を取り上げ、両群でのベースライン値からの追跡期間後の平均変化量の2群間での差により検討した。

3.2 ネットワーク・メタアナリシス

§ 3.1 の個別の要素に関する情報については、情報提供を依頼しても得られない場合が少なくない。そこでこれらの情報についても相関構造を利用したネットワーク・メタアナリシスを実施して、総合的に評価することを図った。ネットワーク・メタアナリシスは項目間の相関構造を利用した適切なモデルの検討を行うもので、多変量メタアナリシスとも類似した点があるが、複数の結果変数あるいは複数のアーム、要因のある臨床研究の統合値を求める際に有効な方法であるとされる。本研究では以下の手順にて変量効果モデルにより統合値を求めた。

- 1) 研究対象：糖尿病ハイリスク。
- 2) 研究のタイプ：6ヶ月以上の介入期間のある RCT。研究仮説：生活習慣教育群・投薬・治療を行った群は、それを行わなかった対照群に比べて糖尿病罹患率(T2D)が低い、あるいは負荷後2時間血糖値(2hPG)のベースライン時点からの改善がみられる。
- 3) 介入のタイプ：生活習慣（含む食習慣単独、運動習慣単独）の改善、糖尿病改善薬やその他の治療薬、漢方薬による介入で、対照群（標準治療もしくはプラセボ薬投与）と比較したもの。結果変数：T2D への罹患率および 2hPG のベースライン時点からの変化量。
- 4) 解析方法：統合値の計算では、主

として混合効果モデル、ベイズモデル、母数果モデル、outcome の相関を考慮したモデルである多変量 NMA (MONMA3) 等により検討した。一貫性(consistency)はカイ二乗検定によった。

4. 研究成果

データベースとハンドサーチ結果から詳細検討を行い、52 研究を解析対象とした。介入は、ライフスタイル(L)、ダイエット(D)、運動 (E)、糖尿病治療薬(フルマミン、メトホルミン：M)、食後過血糖治療薬（アカルボーズ：A）、スルホニン尿素系の抗糖尿病薬(グリビジド)、その他治療薬（オルリスタット、ピオグリタゾン、ピタバスタゾン、ロシグリタゾン、バルサルタン等：O）、漢方薬(H)等を標準のライフスタイル教育やプラセボをコントロール (S)とした T2D(43 研究、2hPG(35 研究、図 2)の個別のメタアナリシス、ネットワーク・メタアナリシスを行い、さらに MONMA による多変量ネットワーク・メタアナリシスによる検討を実施した。

Heterogeneity variance に関しては、T2D に関しては inconsistency model では有意な異質性は認められず、consistency model による適用で問題ないと考えられた。一方、2hPG に関しては inconsistency model により有意な異質性が認められた。2hPG の異質性に関しては更なる検討が必要であり、その解釈についてもその点を配慮する必要があると考えられた。

介入のタイプについては、個別の指標およびペアード・メタアナリシス、MONMA による分析結果では T2D および 2hPG の両方でライフスタイルは有意な効果を認めていた。一方、治療薬に関する有意な効果を認めるものがいくつか見られた。ただし、

治療薬や漢方薬などについては効果のバラツキも大きいものがあり，これらには研究の質やモデルの仮定等も含めてさらに検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Watanabe J, Watanabe M, Yamaoka K, Adachi M, Nemoto A, Tango T. School-based lifestyle education involving parents for reducing subjective psychosomatic symptoms in Japanese adolescents: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* (in press)
- ② Adachi M, Yamaoka K, Watanabe M, Nemoto A, Tango T. Does the behavioural type-specific approach for type 2 diabetes promote changes in lifestyle?: protocol of a cluster randomised trial in Japan. *BMJ Open* 2017;7:e017838. doi:10.1136/bmjopen-2017-017838. (査読・有).
- ③ Watanabe J, Watanabe M, Yamaoka K, Adachi M, Nemoto A, Tango T. Effect of School-based Home-collaborative Lifestyle Education on Reducing Subjective Psychosomatic Symptoms in Adolescents: A Cluster Randomised Controlled Trial. *PLOS ONE*, 11(10):e0165285. doi:10.1371/journal.pone.0165285, 2016 (査読・有)
- ④ Watanabe M, Yokotsuka M, Yamaoka K, Adachi A, Nemoto A, Tango T. Effects of a lifestyle modification programme to reduce the number of risk factors for metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Public Health Nutrition* 2017 Jan; 20(1):

142–153. (査読・有)

[学会発表] (計 11 件)

- ① Aso Y, Nemoto A, Yamaoka K. Effectiveness of a workshop aimed at prevention of hoarding disorder in Japan: an open-label randomized controlled trial. 21st EAFONS (East Asian Forum of Nursing Scholars) & 11th INC (International Nursing Conference) in Seoul, Korea on January 11-12, 2018.
- ② 安達美佐, 山岡和枝, 渡辺満利子, 横塚昌子, 渡邊純子, 根本明日香, 丹後俊郎. RTCによるエビデンスに基づく糖尿病・MetS等の効果的なライフスタイル教育方法. 第76回日本公衆衛生学会総会 鹿児島 2017.10.31~11.2
- ③ Yamaoka K, Nakata Y, Nakao M, Asayama K, Inoue M, Tango T. A trial of diagnostic cut-off point selection in three-class classification for health questionnaire. 15th IFCS-2017, Tokyo, August 8-10 2017
- ④ Hida E, Yamaoka K, Tango T. Consideration of hybrid non-inferiority trials design using Network-Meta-Analysis. The 37th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, 9-13 July 2017, Vigo, Spain.
- ⑤ Nemoto A, Matsuura M, and Yamaoka K. A Bayesian approach for population pharmacokinetic modeling of alcohol in Japanese Subjects. The 26th PAGE 2017 meeting. 6 - 9 June 2017. Budapest, Hungary
- ⑥ Matsumoto S, Yamaoka K, Takahashi K, Tanuma J, Mizushima D, Nguyen DT, Nguyen DT, Nguyen KV, Do CD, Oka S. Social support plays a critical role in enhancing mental health among HIV-infected patients in Hanoi, Vietnam. Asia Pacific Conference on AIDS &

CO-Infections. Hong Kong, 2017.

⑦山岡和枝, 丹後俊郎. 糖尿病ハイリスクへのライフスタイルおよび投薬治療効果のネットワーク・メタアナリシス. 第27回日本疫学会学術総会, 甲府, 2017.01.25-27.

⑧Yamaoka K. An empirical evaluation study on the effectiveness of lifestyle education program for NCDs. 48th Asian Pacific Consosium of Public Health, 16-19 Sep, 2016 Tokyo Japan.

⑨Watanabe M, Yokotsuka M, Yamaoka K, Adachi M, Nemoto A, Tango T. Effects of a lifestyle modification program to reduce the number of risk factors for metabolic syndrome: a randomized controlled trial. The 48th Asian Pacific Consosium of Public Health, 16-19 Sep, 2016 Tokyo Japan.

⑩Adachi M, Yamaoka K, Watanabe M, Nemoto A, Tango T. Effects of behavior type specific nutrition education for diabetes patients: a study protocol. The 48th Asian Pacific Consosium of Public Health, 16-19 Sep, 2016 Tokyo Japan.

⑪Yamaoka K, Tango T. Effect of lifestyle and metformin for delaying or preventing type 2 diabetes: a network meta-analysis. The 36th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Birmingham (UK), 21- 25 August 2016.

〔図書〕 (計 3 件)

①安達美佐, 山岡和枝, 渡辺満利子, 渡邊純子, 丹後俊郎. ライフスタイル改善の成果を導くエンパワーメントアプローチ—メタボリック症候群と糖尿病の事例をもとに—朝倉書店 東京 2017年9月15日 ISBN978-4-254-64045-8 C3077.

②山岡和枝 第2章 栄養領域のRCTとSR.p15-28 in いろいろな分野のエビデンス—温泉から国際援助までの多岐に

わたるRCTやシステマティック・レビュー. 津谷喜一郎編著 ライフサイエンス出版 東京 2015年7月 pp172

③山岡和枝, 安達美佐, 渡辺満利子, 丹後俊郎. ライフスタイル改善の実践と評価—生活習慣病発症・重症化の予防に向けて— (統計ライブラリー) 朝倉書店, 2015.2.25 pp232 SBN978-4-254-12835-2 C3341.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山岡 和枝 (YAMAOKA,Kazue)
帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授
研究者番号: 50091038

(3) 連携研究者

丹後 俊郎 (TANGO,Toshiro)
帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授
研究者番号: 70124477

根本 明日香 (NEMOTO,Asuka)
帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・講師
研究者番号: 20722482

松田 彩子 (MATSUDA,Ayako)
帝京大学・医学部・助教
研究者番号: 30618997