

機関番号 : 82602

研究種目 : 基盤研究 (C)

研究期間 : 2008 ~ 2010

課題番号 : 20590668

研究課題名 (和文) : メタボリックシンドロームへの生活習慣教育の効果の総合評価 : メタアナリシス

研究課題名 (英文) : The effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a meta-analysis

研究代表者 : 山岡和枝 (国立保健医療科学院・技術評価部・開発技術評価室長)

研究者番号 : 50091038

研究成果の概要 (和文) :

メタボリックシンドローム (MetS) に対する生活習慣教育の効果の評価に際し、異なる診断基準間の比較のために MetS シミュレータを開発し、情報の欠損値を算定し、メタアナリシス (MA) を実施した。収集された論文は少なかったが、利用可能なデータを用いた場合と欠損値を補完した場合の両群での MetS からの離脱率と診断項目の平均値の差を、変量効果モデル等を用い単変量・多変量 MA を実施したところ、生活習慣教育の効果が示唆された。

研究成果の概要 (英文) :

Determining the effect of lifestyle modification on metabolic syndrome (MetS) is important. However, the worldwide diagnostic criterion for MetS and its components is not unified yet. We have developed MetS-simulator that calculative prevalence of MetS corresponding to several diagnostic criteria based on the checkup result in a group. A meta-analysis was conducted to examine the effects of lifestyle modification on MetS. The rate difference of the rate free from metabolic syndrome and mean differences of its components in the lifestyle education intervention group compared with the control group were analyzed using complete data as well as the data including the estimated data by MetS-simulator. Simple and multiple meta-analyses were conducted using random-effects model and so on. The result suggested the effectiveness of the lifestyle modification.

交付決定額

(金額単位 : 円)

	直接経費	間接経費	合計
20 年度	1200000	0	1200000
21 年度	1100000	0	1100000
22 年度	1300000	0	1300000

年度			
年度			
総計	3600000	0	3600000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：健康教育，生活習慣，メタボリックシンドローム，メタアナリシス

1. 研究開始当初の背景

近年、欧米諸国のみならず、わが国においても糖尿病をはじめ、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。メタボリックシンドロームはインスリン抵抗性症候群(De Fronzo, 1991)、死の四重奏(Kaplan, 1989)、シンドローム X (Reaven,1988)、日本では内臓脂肪症候群などとも呼ばれていたが、2005年4月に日本肥満学会、日本動脈硬化学会、日本糖尿病学会、日本内科学会等の8学会が日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準として公表した。メタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患発症のマルチプルリスクファクター症候群であり、わが国でもその増加が危惧されており、2008年度からの改正健康保険法の施行に伴い、特定健診や特定保健指導などの施策が開始されている。しかし、世界的に見て、メタボリックシンドロームの診断基準としてNCEP-ATP IIIの診断基準、WHOの診断基準などがあるものの、基本的な構成要素は同等であっても、統一した診断基準ではない。米国のATP IIIでは、動脈硬化性疾患のハイリスクに対して、ライフスタイルの改善に重点を置いており(Grundy, et al, 2004)、食習慣や運動習慣の改善により内臓肥満(胴周囲やBMI)、高血圧、脂質代謝異常(HDL、TG)、空腹時血糖値など

を改善することが期待されるとしている。しかし、これらのメタボリックシンドロームに対するガイドラインは、メタボリックシンドロームの個別の構成要素の診断基準への効果の評価から出されたものであり、複合症候群としてのメタボリックシンドロームへの教育効果の評価は確立していない。このような背景の中で、メタボリックシンドローム改善のために、生活習慣教育の効果がライフスタイル教育、運動教育、治療薬などに比べてどの程度のものであるか、科学的根拠に基づく評価は緊急の課題であるといえよう。

2. 研究の目的

本研究は、特に以下のa)、b)に焦点を当て、研究を遂行する。

a)メタボリックシンドローム改善のために、生活習慣教育の効果を、個別研究として最もエビデンスの高いと考えられる無作為化比較試験を対象としたシステマティックレビューとメタアナリシスにより統合した評価を行う。この際、メタボリックシンドロームの複合症候群という特徴を考慮して、メタボリックシンドロームの改善・非改善のほかに、個別の診断基準の統合値を多変量メタアナリシスにより総合的に評価する。

b)運動療法のみの場合および治療薬の効果に関するメタアナリシスとの比較を行い、生活習慣教育の効果に関する総合的評価を行

う。

3. 研究の方法

3.1 研究デザイン

本研究の研究デザインは、システマティックレビューとメタアナリシスである。

- 1) 研究仮説：「生活習慣教育プログラムに基づく教育を行った群は、それを行わなかった対照群に比べてメタボリックシンドロームからの改善がみられ、また、その診断基準の個別のリスクファクターの改善が見られる。」とする。
- 2) 結果変数：メタボリックシンドローム病態からの改善率やその診断基準の個別のリスクファクターである内蔵肥満（腹囲）、高血圧、脂質代謝異常（HDL、TG）、空腹時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：メタボリックシンドロームと診断された者。
- 4) 研究のタイプ：6ヶ月以上の介入期間のある無作為化比較試験（RCT）。
- 5) 介入のタイプ：生活習慣（含む食習慣単独）の改善を目指したプログラムによる介入。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- 2008. 4）。成人を対象としたもので、言語は英語のみとする。

3.2 解析方法

統合値の計算では、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) 等により検討する。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 χ^2 乗検定により検討する。結果はフォレストプロットで図表現する。

3.3 介入の効果の指標

- 1) メタボリックシンドロームからの改善率
メタボリックシンドロームからの改善率は、両群での改善率の差 rate difference (RD) により検討する。これにより NNT を求めることが可能となる。
- 2) 個別の構成要素の改善度
個別に総変化量として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する。
- 3) 多変量メタアナリシス
多変量メタアナリシスは複数の結果変数あるいは複数のアームの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。Raudenbush ら (1988) が複数の結果変数 (effect size) を母数効果モデルにより統合する方法を提案して以来、いくつかの方法が提案されてきている。本研究では、Arends ら (2007) の方法を参考にして方法論の検討および開発を行う。モデルとしては、基本的には変量効果モデルにより統合値を求める。

4. 研究成果

本研究期間内に、文献レビューおよび多変量メタアナリシスなどの方法論に関する情報収集、および生活習慣教育の効果についての文献情報の収集を行った。その結果、生活習慣教育の高価に関する RCT 研究の論文発表はまだ数が少なく、さらに検討を進めることが必要であることがわかった。またメタボリ

ックシミュレータを開発し、多重代入法を用いた欠損値の処理を行えるように改良を行い、診断基準項目のデータが多変量正規分布に従うという仮定の下で、統計的に得られていない基準値の要約統計量を算定し、メタアナリシスへの応用を試みた。すなわち、メタボリックシンドロームの定義の相違の問題への対処としてその定義の相違を相互に比較可能なメタボリックシミュレータを実際のメタアナリシスのデータに適用した。まず、すべてのデータのあるデータのみを用いてライフスタイル介入群の非介入群とのメタボリックシンドロームからの離脱率の差と診断項目(腹囲, HDL, TG, FGT, SBP, DBP)の平均値の差について、変量効果モデルおよびバイズモデルを用いた単変量および多変量メタアナリシスを行った。次に何らかの変数変換により正規分布への返還を行ったデータについて多変量正規分布を仮定して多重代入法により欠損値を代入し、離脱率を推定した。そして、この結果を利用した多変量メタアナリシスを行った。その結果、いずれの場合においても生活習慣教育の介入の効果が示唆された。この結果は国内外の学会に発表した。

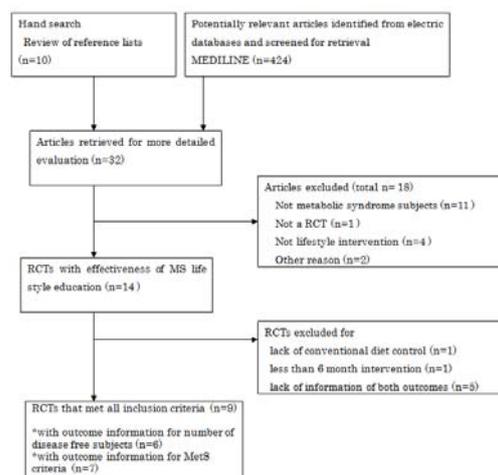


図 1. システマティックレビューの流図 (QUOROM)

システマティックレビューにより、これまでに報告のあった文献という限界はあるものの、メタボリックシミュレータにより定義の相違や欠損値の補完を行い、多変量メタアナリシスにより総合的に評価することが可能となり、方法の展開と応用として、本研究の目的をある程度達成できたものと考えられた。

臨床試験登録情報検索の結果、現在進行中の研究もあり、今後はさらにそれらの研究報告を取り入れてメタアナリシスを実施するのが望ましい。また多変量メタアナリシスの欠損値の影響の分析方法の更なる検討も今後の課題である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

圖師 誠, 山岡和枝, 渡辺満利子, 丹後俊郎. 統計的メタボリックシンドローム・シミュレータの開発. 日本公衆衛生学会誌. 2010;12: 1043-1134.

Adachi M, Yamaoka K, Watanabe M, Nishikawa M, Hida E, Kobayashi I, Tango T. Effects of lifestyle education program for type 2 diabetes patients in clinics: study design of a cluster randomized trial. BMC Public Health. 2010 Nov 30;10(1):742

Watanabe M, Yamaoka K, Adachi M, Yokotsuka M, Tango T. Validity and Reproducibility of the Food Frequency Questionnaire (FFQW82) for Dietary Assessment in Female Adolescents. Public Health Nutrition 2010; 14(2);297-305

安達美佐, 渡辺満利子, 山岡和枝, 丹後俊郎. 栄養教育のための食物摂取頻度調査票(FFQW82)の妥当性と再現性の検討. 日本

公衆衛生学会誌. 57, 475-485, 2010.

Yamaoka K, Tango T. シンポジウム「学術領域における評価のデザイン-RCTとシステマティック・レビューの現状-」2. 栄養領域のRCTとSR. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)* 37, 1-14, 2010.

Hida E, Tango T. On the three-arm non-inferiority trial including a placebo with a prespecified margin. *Statistics in Medicine* (in press, published online).

Yamaoka K, Watanabe M, Hida E, Tango T. Impact of group based dietary education on dietary habit for female adolescents: A cluster randomized trial. *Public Health Nutrition* (in press, published online).

Takahashi K, Tango T. Assignment of grouped exposure levels for trend estimation in a regression analysis of summarized data. *Statistics in Medicine* 2010; 29: 2605- 2616.

Nishikawa M, Tango T, Ohtaki M. Statistical tests based on new composite hypotheses in clinical trials reflecting the relative clinical importance of multiple endpoints quantitatively. *Biometrical Journal* 2009; 51:749-762.

Hasegawa T, Tango T. Permutation test following covariate-adaptive randomization in randomized controlled trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics* 2009; 19: 106-119

Yamaoka K, Tango T. Systematic review and a meta-analysis for the efficacy of lifestyle education to prevent type 2 diabetes: an update version. (English)

La educación sobre el estilo de vida es eficaz para reducir la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la incidencia de diabetes tipo 2 en grupos de individuos de alto riesgo. (Spanish) *Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)* 2008 <http://www.siicsalud.com/dato/experto.php/89771>

[学会発表] (計 12 件)

Yamaoka K, Zushi M, Hida E, Tango T. The effects of lifestyle modification on MetS: a multivariate meta-analysis using mets-simulator. The 25th International Biometrics Conference, December 10, 2010, Florianopolis, Brazil. Programme P45.

Katsuta T, Yamaoka K, Tango T. The statically analysis of prognosis factor in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. 31th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics. 2010. 8. 29-9. 2 University of Montpellier, Montpellier, France Programme & Abstract Book p. 89-90

Yamaoka K, Zushi M, Tango T. A sensitivity analysis using multiple imputation method for meta-analysis: the effects of lifestyle modification on metabolic syndrome. East Asia Regional Biometric Conference Feb. 11-12, 2010, India.

Aida J, Takahashi K, Yamaoka K, Tango T, Akino K, Osaka K. Geographical clustering of caries prevalence on 3-year-old children in Hokkaido. 国際疫学会西太平洋地域学術会議兼第 20 回日

本疫学会学術総会，埼玉県立大学，2010年1月9日-10日。
渡辺満利子，山岡和枝，安達美佐，横塚昌子，橋本夕紀恵，丹後俊郎。メタボリックシンドロームのための生活習慣改善プログラム効果の評価-無作為化比較試験に基づく研究プロトコル-第21回日本疫学会学術総会，2011，1，22（札幌市）講演集
Journal of Epidemiology, p291
安達美佐，山岡和枝，渡辺満利子，小林逸郎，西川正子，飛田英祐，丹後俊郎。地域における2型糖尿病のための生活習慣改善プログラムによる介入効果の評価-クラスター無作為化比較試験の研究デザインおよびベースライン結果-第21回日本疫学会学術総会，2011，1，22（札幌市）講演集
Journal of Epidemiology, p292
高橋邦彦，飛田英祐，山岡和枝，丹後俊郎。隣接地域の影響を考慮した医療費地域差指数のバイズ推定。第69回日本公衆衛生学会，（東京都）2010.10.28 日本公衆衛生学雑誌 57, 10: p485。
渡辺満利子，山岡和枝，安達美佐，横塚昌子，橋本夕紀恵，丹後俊郎。RCTに基づくメタボ改善プログラム介入研究のための基礎データ解析。第69回日本公衆衛生学会，（東京都）2010.10.29 日本公衆衛生学雑誌 57, 10: p526-527
勝田知也，山岡和枝，丹後俊郎。特発性肺線維症の急性増悪の予後因子に関する統計学的検討。2010年度日本計量生物学会年会，統計数理研究所，2010年5月21日。
Yamaoka K, Zushi M, Tango T. A sensitivity analysis using multiple imputation method for meta-analysis: the effects of lifestyle modification on metabolic syndrome. East Asia Regional Biometric Conference 2010, Feb. 11-12,

2010, India.

圖師 誠，山岡和枝，渡辺満利子，丹後俊郎。統計的メタボリックシンドローム・シミュレータの開発に関する研究。2009年度統計関連学会連合大会講演報告集，2009 p. 155

山岡和枝，丹後俊郎

メタアナリシスの応用：糖尿病予防のための生活習慣教育の効果の評価 第1回 Evidence-based Anesthesia 研究会（松本市）長野県松本文化会館，2009. 9. 26

〔図書〕（計1件）

丹後俊郎，小西貞則 編 医学統計学の事典。朝倉書店 2010年06月30日 ISBN: 978-4-254-12176-6 C3541

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山岡和枝（国立保健医療科学院・技術評価部・室長）

研究者番号：50091038

(3) 連携研究者

丹後俊郎（昭和女子大学大学院・生活機構研究科）

研究者番号：70124477

飛田英祐（国立保健医療科学院・技術評価部・主任研究官）

研究者番号：30469952