

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590831

研究課題名(和文)メタボリック症候群への生活習慣教育の総合評価：メタボシミュレータ利用とメタ分析

研究課題名(英文)Comprehensive evaluation of the lifestyle education to metabolic syndrome: Metabolic simulator and 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) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、メタボリックシンドローム(MetS)改善のための生活習慣改善教育効果の評価に関する研究として、メタアナリシスを実施することを目的とした。本研究での研究仮説は「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MetSからの改善および診断基準の個別要素の改善が見られる。」とした。この評価研究をさらに深め発展させるため、特に階層的メタアナリシスの方法論の検討および最終文献レビュー、公表バイアスの検討、メタアナリシスの実施、MetSへの生活習慣教育の効果の総合的評価を実施した。

研究成果の概要(英文)：This research aimed to conduct a systematic review and a meta-analysis of the evaluation of the education effects of the lifestyle to resolve a metabolic syndrome (MeTS). The hypothesis of this study was "The education based on a lifestyle educational program will improve the resolution from metabolic syndrome (MeTS) compared with the control group." In order to further deepen this evaluation study and to develop it, integrated evaluation of the effect of examination of the methodology of a hierarchical meta-analysis, the latest literature review (RCT) and examination of Publication bias, implementation of a meta-analysis were carried out.

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：メタアナリシス メタボリック症候群 生活習慣教育 多変量 評価

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おり、2008年4月からは40歳以上を対象とした特定健康診査も導入され、メタボリックシンドローム (MetS) 予防も含めた取り組みがなされている。米国のATPでは、動脈硬化性疾患のハイリスクに対して生活習慣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蔵肥満 (胴周囲や BMI)、高血圧、脂質代謝異常 (HDL、TG)、空腹時血糖値などの改善が期待されるとしている。しかし世界的に見て、MetS の診断基準として NCEP-ATP や WHO の診断基準などがあり、基本的な構成要素はほぼ同等であっても、未だ統一した診断基準はない。さらにこれらの MetS に対するガイドラインは、MetS 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 MetS 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、MetS 改善のために、生活習慣教育の効果がどの程度のものであるかという、科学的根拠に基づく評価は緊急の課題である。申請者らはこれまで MetS への生活習慣教育の効果に関するメタアナリシス研究を実施してきた。しかし、この期間での生活習慣教育に対するシステムティックレビューでヒットする無作為化試験は少なく、加えて研究間で MetS の定義が異なり、症候項目も一致した項目が取られていないという限界があった。このような限界のなかで公表バイアスの問題などあるが、数件の文献からは生活習慣教育には一定の改善効果が示唆された。一方で、定義の相違への対処として MetS 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開発し、論文としてまとめてきた (圖師・山岡・丹後ら, 日本公衆衛生学会誌, 2010;12:

1043-1134)。そして試験的にメタアナリシス研究に適用し、今後の発展性について考察してきた。一方で、臨床試験登録サイトでのレビューの結果、ここ数年での MetS への生活習慣教育の効果に関する臨床試験では、近年、対象となる研究が数多く実施され始め、終了年に達する研究もあり論文として発表されつつあることがわかった。そこで、これらの点を踏まえ、本研究ではメタボリックシミュレータのメタアナリシスへの適用、多変量メタアナリシス、ネットワーク・メタアナリシスなどに関する方法論の検討を行うことは意義があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、MetS 改善のための生活習慣病予防のための教育効果の評価に関する研究を、さらに深め発展させることである。本研究では、特に次の2点に焦点を当て、研究を遂行した。

1) 無作為化比較試験を対象としたメタアナリシスにより統合した評価を、MetS の2つの特徴、すなわち、定義が国によって異なる、複合症候群として複数の診断基準の構成要素に基づき診断される、という特徴を考慮し、前者は、メタボリックシミュレータにより一定の定義として捉え、比較可能な形でメタアナリシスを行う。後者は、個別の診断基準の統合値を多変量メタアナリシスやネットワーク・メタアナリシスなどの考え方を検討したうえで評価する。

2) MetS の有無が複数の診断基準の構成要素に基づき診断されるという特徴を取り入れた、階層的な構造を考慮したメタアナリシスの方法論に基づいた分析を検討する。

3. 研究の方法

研究デザインは、システム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:「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 MetS 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。」とした。

2) 結果変数: MetS の病態からの改善率や個別の診断基準要素である内蔵肥満(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とした。Effect size はこれらの検査値のベースラインからの平均の差とした。

3) 研究対象: MetS と診断された成人とした。

4) 研究のタイプ: 6ヶ月以上の介入期間のとした。

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とした。

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- 2011.10)。成人を対象としたもので、言語は英語のみとした。

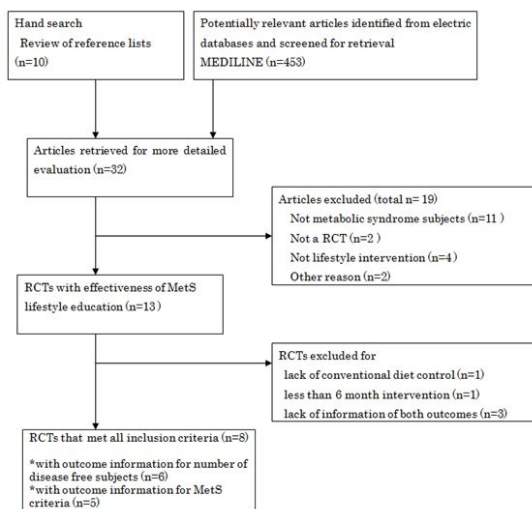
7) 解析方法: 統合値の計算では、主として変量効果モデル(DerSimonian-Laird method)を用いるが、このほか、ベイズモデル(Bayesian model with non-informative priors (MCMC))、母数効果モデル(General variance-based method)等により検討した。これは、母数効果モデルは研究間の均質性が保証されるときに有効であり、研究間での生活習慣教育の違いや研究期間のばらつきが想定されること、さらに均質性の検定の検出力は高くないことを考慮したことによった。また、研究間の均質性の検討はカイ2乗検定により検討した。結果はフォレストプロットで図表現した。

4. 研究成果

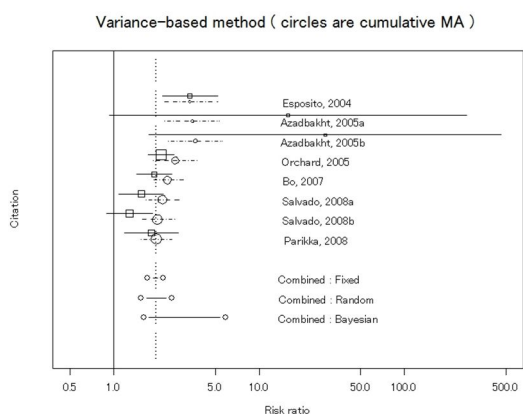
システマティックレビューの結果、最終的に9RCT論文13介入がメタアナリシス対象として抽出された。まず、単変量メタアナリシス(URMA)により変量効果モデル、ベイズモデル、固定効果モデルにより統合値を求めた。MetSの定義に関しては(NECP ATP III, AHA/NHLBI, ICF, EC Japan, MHLW)の5通りの異なる定義を取り上げ、メタボリックシミュレータ(Zushi, 2010)を用いてATP IIIに合わせて検討した。また、多変量メタアナリシスは、“two-stage”アプローチ(Riley, 2007; Jackson, 2010)により変量効果モデルによる分析を行った。

個別要素のうち、FBSでは4介入が、腹囲では3介入で欠損値があった。MeTS改善については、対照群と比較して、ライフスタイル(食事のみを含む)教育介入グループ中のMetSのリスクは、変量効果モデルによる分出来では、完全データ(5RCT, 7介入)による分析で19% [95%のCI: 11%~28%]、メタボリックシミュレータによる分析(7RCT, 9介入)で23% [13%~0.32%]の減少が認められた。個別要素については多変量メタアナリシス(MRMA)を実施したところ、変量効果モデルでは解が得られず、固定効果モデルのみの解からみると、UVMAの結果と大きく異なっていなかった。また、これらのうち欠測のあった腹囲と空腹時血糖値については、固定効果モデルによる多変量メタアナリシスの結果と比較して欠測値の有無のよる大きな相違は認められなかった。これには“borrow of strength”による影響があろう。しかしながら、変量効果モデルによる解は得られなかった。今後は固定効果モデルによる分析でのバイアスや変量効果モデルの適用等について、さらに検討する必要である。

次に定義が同等であった8論文(11介入)についてメタアナリシスを実施した(図1)。



MetS からの改善に関しては(7 介入、n=2839)、対照群と比較して介入群ではより大きなライフスタイル教育効果が認められた (RR=2.0, 95%CI:1.5~2.7)。個別の診断基準要素については(5 介入、n=748)、平均値は収縮期血圧で-6.4 mmHg (95%CI: -9.7~-3.2)、拡張期血圧で-3.3mmHg(95%CI: -5.2~-1.4)、トリグリセリドで-12.0mg/dl (95%CI: -22.2~-2.7cm、腹囲で-2.7 cm (95%CI: -4.6~-0.9)、食後血糖値で-11.5 mg/dl (95%CI: -22.4~-0.6)減少したが、HDL では有意な低下は認められなかった(1.3 mg/dl, 95%CI: -0.6~3.1)。以上の結果からは、生活習慣教育群で個別の診断基準要素の改善が多く要素で認められ、改善につながる事が示唆された。



メタアナリシスの方法論として、近年、ネットワーク・メタアナリシスが様々な分野で用いられつつある。そこでネットワーク・メタ

アナリシスの方法論の理論的検討を行ったところ、一致性の問題など、まだ検討すべき事項があり、この点も含めた応用についての検討も今後の課題である。

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 6 件)

Matsuda A, Yamaoka K, Tango T, Matsuda

T, Nishimoto H. Effectiveness of psycho-educational support on quality of life in early-stage breast cancer patients: a

systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Quality of Life Research* 2013; 24 July: online DOI 10.1007/s11136-013-0460-3 (査読・有)

Adachi M, Yamaoka K, Watanabe M, Nishikawa M, Kobayashi I, Hida E, Tango T.

Effects of lifestyle education program for type 2 diabetes patients in clinics: a cluster randomized controlled trial. *BMC Public Health* 2013; 13: 467

Hida E, Tango T. Three-arm non- inferiority trials with a prespecified margin for inference of the difference in the proportions of binary endpoints. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 2013; 23:

774-789.

Saeki H. and Tango T. Statistical inference for non-inferiority of the difference in correlated proportions in diagnostics procedures based on multiple raters. In Kees van Montfort et al. (Eds.) *Developments in Statistical Evaluation of Clinical Trials*, Springer, 2013.

Yamaoka K, Tango T. Effects of Lifestyle Modification on Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *BMC*

Medicine 2012, 10:138 doi:10.1186/1741-7015-10-138. (査読・有)

Matsuda A, Yamaoka K, Tango T. Quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients receiving palliative chemotherapy: A meta-analysis of randomized controlled trials. Experimental and Therapeutic Medicine 2011;368;134-140. DOI:10.3892/etm. (査読・有)

[学会発表](計 14件)

Watanabe J, Watanabe M, Koga M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Adachi M, Hashimoto Y, Tango T. Association of dietary lifestyle and health of adolescents: preliminary data analysis for design of a cluster randomized controlled trial. 8th Asia Pacific Conference on Clinical Nutrition, 9-12 June, 2013. Tokyo Bay Maihama hotel Club, Tokyo, Japan
Yamaoka K, Tango T. Multivariate meta-analysis for multiple outcomes of QOL measurement: Asimulation study. 34th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Munich (Germany), 25-29 August 2013

Watanabe J, Watanabe M, Koga M, Yamaoka K, Yokotsua M, Adachi M, Hashimoto Y, Tango T. Effects of dietary lifestyle education program for adolescents in middle schools: study design of a cluster randomized controlled trial. IUNS20th International Congress of Nutrition, Granada (Spain), September 15-20 2013

松田彩子, 山岡和枝, 丹後俊郎, 松田智大, 西本寛. 多変量メタアナリシス: 早期乳がん患者における QOL 評価よりみた心理社会的介入の効果による検討より. 2013 年度統計関連学会連合大会, 大阪, 2013 年 9 月 8 日 ~ 11 日

松田彩子, 山岡和枝, 丹後俊郎, 松田智大, 西本寛. 早期乳がん患者における QOL 評価よりみた心理社会的介入の効果—メタアナリシス—. 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 三重県津市, 2013.10.23-25.

渡辺満利子, 山岡和枝, 横塚昌子, 安達美佐, 橋本夕紀恵, 丹後俊郎. 無作為化比較試験に基づく METS 教育プログラム効果の評価—介入前調査の分析結果—. 第 72 回日本公衆衛生学会総会, 三重県津市, 2013.10.23-25.

山岡和枝, 丹後俊郎. メタボリックシンドロームへの生活習慣改善プログラムの介入効果の評価: メタアナリシス. 第 23 回日本疫学会学術総会, 2013, 1, 25 (東京)
渡辺満利子, 山岡和枝, 横塚昌子, 安達美佐, 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栄養教育プログラム効果の評価: 無作為化比較試験研究プロトコル. 第 23 回日本疫学会学術総会, 2013, 1, 25 (東京)

Yamaoka K, Tango T. Empirical evaluation of multivariate meta-analysis for multiple outcomes of QOL measurement using simulated data. The 19th Annual Conference of International Society for Quality of Life Research, Budapest, Hungary, 2012.10.27.

Matsuda T, Matsuda T, Nishimoto H, Yamaoka K, Tango T. Effectiveness of Social support on Quality of life in breast cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. The 19th Annual Conference of International Society for Quality of Life Research, Budapest, Hungary, 2012.10.25.

渡辺満利子, 山岡和枝, 安達美佐, 横塚昌子, 大坪哲雄, 丹後俊郎. RTC に基づくメタボ改善の新栄養教育プログラムの効果の評価 - プロトコル - 第 71 回日本公衆衛生学会, (山口市) 2012.10.25 日本公衆衛生学雑誌 59,10:p549

Matsuda A, Matsuda T, Sobue T, Yamaoka K, Tango T. Multivariate Meta-Analysis on Quality of Life of Early Breast Cancer Patients. The 26th International Biometrics Conference, August 30, 2012, Kobe, Japan. Programme P36.

Adachi M, Yamaoka K, Watanabe M, Nshikawa M, Hida E, Tango T. Effects of Lifestyle Education Program for Type 2 Diabetes Patients in Clinics: A Cluster Randomized Trial. The 26th International Biometrics Conference, August 30, 2012, Kobe, Japan. Programme P36.

Yamaoka K, Zushi M, Tango T. Multivariate meta-analysis of the effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a sensitivity analysis for missing data adopting 'two-stage' approach. East Asia Regional Biometric Conference 2012, Feb. 2-3, 2012, Soul, S.Korea.

〔図書〕(計4件)

社会調査協会, 細谷昂, 飽戸弘, 天野正子, 藤田英典, 盛山和夫, 大谷信介, 山岡和枝, 佐藤健二, 北澤毅, 丸岡吉人, 浅川達人, 小林一穂, 杉岡直人, 油布佐和子編著. 社会調査事典, pp892, 丸善出版, 2014

丹後俊郎, 山岡和枝, 高木晴良 新版 ロジスティック回帰分析-SAS を利用した統計解析の実際 pp281, 朝倉書店, 2013.

Saeki H. and Tango T. Statistical inference for non-inferiority of the difference in correlated proportions in diagnostics procedures based on multiple raters. In Kees van Montfort et al. (Eds.) Developments in Statistical Evaluation of Clinical Trials, Springer, In Press, 2013. Pp360

松原望, 美添泰人, 岩崎学, 金明哲, 竹村和久, 林文, 山岡和枝編著 統計応用の百科事典 丸善出版 pp698 2011

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

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

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者 丹後俊郎 (TANGO, Toshiro)

昭和女子大学・大学院生活機構研究科・客員教授
研究者番号: 70124477