

氏名	うえだ ともゆき 上田 智之		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1665 号		
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 21 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Follow-up to the STYLIST study (Lifestyle Changes Through the Use of Delivered Meals and Dietary Counseling): the STYLIST EXTENSION study （スタイリスト研究 1 年後の生活習慣にかかわる追跡調査（スタイリストエクステンション））		
論文審査委員	（主 査） 福岡大学	教授	朔 啓二郎
	（副 査） 福岡大学	教授	有馬 久富
	福岡大学	教授	小林 邦久
	福岡大学	講師	大久保 久美子

内 容 の 要 旨

【背景と目的】

体重是正が必要な生活習慣病（糖尿病、高血圧症）の患者（200 例）を対象に管理栄養士の栄養指導とカロリーを適正に調整した提供食の有効性を比較検討した STYLIST 研究（課題名：提供食摂取下の栄養指導による生活習慣病の改善の検討）が 2011 年 10 月から 2012 年 2 月に行われた。最初の 4 週間は、通常食の摂取下で栄養指導のある群とない群に 1 : 1 に無作為に割り付けたが、栄養指導の有無による体重減少の変化は認められなかった。それに引き続き、各群をそれぞれ栄養指導の有無で 1 : 1 に無作為に再割付し、併せて、適正カロリー食を 4 週間（週 5 日、昼夕）摂取していただいた。その結果、栄養指導が全くなかった群を除く全症例（どこかの時期で栄養指導を受けた症例）において有意な体重減少が明らかになった。また、4 週間または 8 週間の栄養指導と提供食で血圧、グルコアルブミン、HbA_{1c} も有意に低下した。

先行研究である STYLIST 研究は、従来の介入とは異なり、管理栄養士の栄養指導とカロリーを適正に調整した提供食の短期介入で有意な体重減少を認めたが、効果の持続は不明である。そこで、本研究では STYLIST 研究を終了した患者を対象に 1 年後の体重の変化とそれに関するアンケート調査を実施し、STYLIST 研究における介入効果の持続性を検討することを目的とした。

【対象と方法】

福岡大学病院および友愛病院の外来患者で STILISTY 研究を終了した 200 名中、選択・除外基準に適合し、本研究の参加に同意を得た 103 名を研究対象とした。

STILIST 研究終了後に体重変化を来たす新たな疾患の発症、悪性腫瘍の診断、喫煙状態の変更、生活習慣病の改善目的の新たな臨床試験に参加した者は除外した（除外基準）。STILIST 研究におけるグループ毎の参加者は、グループ A（栄養指導がなく 4 週間の提供食のみ実施）27 名、グループ B（0 週から 4 週の間栄養指導および 4 週間の提供食を実施）23 名、グループ C（4 週から 8 週の間栄養指導および 4 週間の提供食を実施）28 名、グループ D（0 週から 8 週と 4 週から 8 週に栄養指導および 4 週間の提供食を実施）25 名であった。

主要評価項目は、STILIST 研究後の栄養指導有無によって分類したグループ A とグループ B+C+D の 1 年後の体重変化量とし、その他の評価項目として腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、HbA_{1c} およびグルコアルブミンの変化量を対応のある t 検定で解析した。また、生活習慣に関するアンケート調査は単純集計し、グループ A とグループ B+C+D で比較した。

本研究は福岡大学医に関する倫理委員会の承認（No12-12-08）を受けて実施した。すべての統計解析は SAS（Statistical Analysis System Version. 9.4, SAS Institute Inc. Cary, NC, USA）を使用した。

【結果】

STILIST 研究終了 1 年後の体重は、本研究におけるグループ A では STILIST 研究 8 週目 65.9 ± 9.2 kg から 1 年後には 66.8 ± 11.3 kg、グループ B+C+D では STILIST 研究 8 週目 65.2 ± 11.2 から 1 年後には 66.2 ± 10.8 kg と有意に増加していた。

腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧およびグルコアルブミンにおいては本研究におけるグループ A とグループ B+C+D において STILIST 研究 8 週目と比較し有意な差はなかったが、グループ A のみにおいて HbA_{1c} は 5.9% から 5.7% と有意に減少していた。

体重が増加した要因を探るために、STILIST 研究における 0 週から 8 週目において体重減少があった改善群と 0 週から 8 週目に体重が不変または増加した非改善群で比較したところ改善群では STILIST 研究 8 週目 64.3 ± 9.0 kg から 1 年後には 65.6 ± 10.4 kg であり、1.2 kg 有意に増加していた。非改善群では STILIST 研究 8 週目 67.5 ± 13.2 kg から 1 年後には 68.1 ± 11.8 kg であり、0.5 kg 増加していたが、有意差はなかった。

アンケート調査では STILIST 研究で栄養指導を受けていたグループ B+C+D の 73% が栄養指導を受けたことを覚えており、その中の 80% が栄養指導の内容を覚えていると回答し

た。一方、栄養指導を受けていないグループ A においても 43%が栄養指導を受けたと回答しているが、これは STYLIST 研究開始時に管理栄養士との面会調査が関係していると考えられる。提供食の量については、グループ A で 76%、グループ B+C+D で 90%が満足していた。しかし、適正カロリーを意識していたのはグループ A で 10%、グループ B+C+D で 21%であった。適正カロリーに調整した STYLIST 研究に再度参加したいかとの質問に対し全グループの約 70%が参加したいとの回答があった。

【結論】

STYLIST 研究の短期間の管理栄養士による栄養指導および適正カロリーの提供食は、糖尿病や高血圧患者の体重減少に効果的であったが、STYLIST 研究終了 1 年後には栄養指導の有無にかかわらず、1.0kg 体重が増加した。つまり、4 週から 8 週間の短期間の栄養指導と適正カロリーの食事提供による体重減少の効果は持続しなかった。

審査の結果の要旨

本論文は、糖尿病および高血圧患者を対象とした管理栄養士による栄養指導と適正カロリーに調整した提供食の体重減少への有効性を示した STYLIST 研究（経済産業省「平成 23 年度医療・介護等関連分野における規制改革・産業創出調査研究事業」）の長期効果を追跡調査した論文（STYLIST EXTENSION 研究）である。STYLIST 研究終了 1 年後の体重は栄養指導の有無とは関係なく、1.0kg が増加していた。その要因分析として、STYLIST 研究において体重が減少した改善群で有意な体重増加があり、リバウンド現象が認められた。また、本研究でのアンケート調査の結果では、適正カロリーを意識した食生活の維持が困難と考えられた。過去の短期介入および長期効果を検討した食生活介入研究と比較した場合、介入試験後の追加栄養指導がなかったこと、家族を含まない個人栄養指導であったこと、運動介入がなかったことが、体重減少の持続に影響していると考えられた。以上のことから、短期間の適正カロリーの提供食と管理栄養士による栄養指導による体重減少は、1 年後までその効果が持続しないことが明らかになった。

1. 斬新さ

肥満が生活習慣病にとって問題視されている日本において、経済産業省事業で実施された STYLIST 研究で、短期の管理栄養士による栄養指導と適正カロリーの提供食の併用による減量効果が示されたことは、貴重な研究結果である。その長期有効性を検討した本研究は、費用対効果を踏まえた今後の長期肥満対策に対する新たな提言を示すことができたという点で斬新さがある。

2. 重要性

日本における肥満は増加傾向にあり、さらに高血圧や糖尿病罹患率も高くなっている。

そのため、非薬物療法の重要性は以前より指摘されており、これまで種々の非薬物介入が行われてきた。しかし、STYLIST 研究のように管理栄養士による栄養指導と、減量食でない提供食で、無理なく短期間で体重減少を示した報告はなかった。栄養指導内容を理解し、カロリーを制限せず、適正にカロリーに調整された食事を4週間摂取することで、対象者が長期的に体重維持ができると期待したが、本研究の結果、その効果は認められなかった。このことから、体重コントロールの長期効果について、先行研究で行われた介入方法を再検討をする必要性を示した点で重要な研究であると考えられる。

3. 研究方法の正確性

本研究における対象者は STYLIST 研究に参加した追跡可能な患者において選択基準、除外基準をクリアした者であり、STYLIST 研究に参加した患者背景と比較しても、年齢、性別、疾患背景において選択的バイアスがないことを確認している。また、本研究の症例数における統計学的パワーの低下を配慮し、STYLIST 研究のグループをカテゴリー化して統計解析を行っており、体重の変化の解析においても十分な正確性が保たれている。研究方法、デザインは、福岡大学病院臨床研究審査委員会（#12-12-08）で承認された。

4. 表現の正確さ

目的、方法、結果は正確かつ明確に行った。また、体重の改善群や非改善群などの表現については十分な定義付けを行った。結果に基づいた考察については、過去の文献を十分に検討し、本研究における体重の増加に関して、今後の介入の可能性を示唆した。

5. 主な質疑応答

- Q1. グループ B+C+D と初めにまとめられているが B、C、D 間において差はなかったか？
- A1. B、C、D 間において差がなかったため、B+C+D にグループ化した。
- Q2. A 群において、体重が増加していたにも関わらず、HbA_{1c} は改善した理由はわからないか。
- A2. 影響する因子として糖尿病治療薬の変更を考え、分析対象者すべての薬剤に変更について調査を行ったが、影響を与えるような薬剤変更はなく、HbA_{1c} が改善した原因は特定されなかった。
- Q3. カロリー制限ではなく、適正カロリー食を強調しているが詳細な説明をお願いしたい。
- A3. 身長、体重および運動量からその人に合ったカロリーを計算したものを適正カロリーとした。先行研究は、減量（カロリー制限）食でないことが説明された。
- Q4. 長期間では栄養指導の効果がないという結果になったが、どのようにしたら結果が出たと考えられるか。
- A4. 短期介入後に何回か栄養指導を実施すること、運動療法をいれること、個人指導

に加え家族を含めた栄養指導をおこなうと効果が出るのではないかと考えている。

- Q5. 体重増加の要因について糖尿病薬の前後で変化はなく特定できなかったが、たとえばスルフォニル系は体重が増加しやすい薬剤であるが、その使用はなかったか。
- A5. 本研究では STYLIST 研究後の薬剤の変化に焦点をあてており、糖尿病治療薬の種類ごとの分析していなかったため、今後の参考にしたい。
- Q6. STYLIST 研究では A 群では体重の変化がなかったが、STYLIST EXTENSION 研究では体重が減少した人が研究に参加したということは、健康意識が高い人が参加した可能性が高い。質問表における「適正カロリーを意識しているか」について「大いに」については BCD 群が多いが、「いくらか」を含めると A 群の方が多い。それが関与したことは考えられるか。それが関与したと考えられるのであれば、BCD 群を、適正カロリーを遵守しているまたは意識している人の 2 つの群に分けて分析はしたか。
- A6. その分析は実施したが、体重の数値に影響はしなかった。
- Q7. どのくらいで効果は切れていたか。
- A7. 1 年後にしか調査していないため、詳細は不明であった。
- Q8. STYLIST EXTENSION 研究の対象者は半数になったが選択的バイアスの影響はなかったか。
- A8. A、B、C、D 群の年齢、性別、体重、疾患を解析したが、バイアスはなかった。
- Q9. 今回の研究では 8 週から 1 年後を解析していたが、介入の長期効果を検証するためには、ベースラインから 1 年後の効果を検証した方が良いのではないか。
- A9. 今回の研究で 0 週と 1 年後の体重の変化も分析していたが、体重は増加していた。
- Q10. 提供食は商品化されているか。
- A10. コストがかかり経済的に成り立たないためされていない。

本論文は、糖尿病・高血圧症患者を対象に、栄養指導と適正カロリーに調整された提供食における体重減少の長期効果について検討した研究である。短期間の適正カロリーの提供食と管理栄養士による栄養指導による体重減少は、1 年後までその効果が持続しないことを明らかにした。肥満患者の体重減少における介入方法に示唆を与える研究で、新規性、独創性、発展性があり、学位論文に値すると評価された。