

JHOSPITALIST network

「積極的に生活習慣へ介入すると体重は減るか」

Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention:
the look AHEAD study

2015年4月16日

担当者

水戸協同病院

総合診療科/代謝内分泌・糖尿病内科

五十野桃子

責任者 五十野博基



症例

18歳男性

十二指腸潰瘍で入院となった際に、BMI:33 (身長174cm, 体重100kg)の高度肥満、肝機能障害、脂質異常症、糖尿病が指摘された。二次性肥満のスクリーニングは陰性であり、単純性肥満およびメタボリックシンドロームとして外来フォロー中である。

出生2940g、乳児健診では異常指摘なし、小学校3年生ごろから体重増加があり、小学校5年で小児肥満を指摘されて通院歴あり。中学生で100kgを超え、最大106kg。高校を卒業した後も体重減量は出来ず、現在に至る。

▶ 疑問

通常の外来診療では、栄養指導を定期的に入れ、認知行動的介入を意識して運動療法を勧めるが、たかだか月1回のフォローである。

長期継続するためには、どんな減量方法が効果的で、継続可能なのだろうか？

食事療法、運動療法だけでいいのか。

EBMの実践 5 steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

P: 肥満の2型糖尿病患者

I: 総合的な生活習慣改善への介入

C: 食事・運動療法

O: 減量

クリニカルクエスションは「治療」に該当。

Step 2論文の検索

1 次研究(primary studies)を利用した

▶ PubMed

“type 2 Diabetes, Obese”[Mesh] AND

“lifestyle intervention”[Mesh] AND

Results: 1 to 20 of 668

“clinical trial”

Results: 1 to 20 of 249

[Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study.](#)

Look AHEAD Research Group.

Obesity (Silver Spring). 2014 Jan;22(1):5-13. doi: 10.1002/oby.20662.

PMID: 24307184 [PubMed - indexed for MEDLINE] **Free PMC Article**

この論文を選択した

Original Article

CLINICAL TRIALS: BEHAVIOR, PHARMACOTHERAPY, DEVICES, SURGERY



Eight-Year Weight Losses with an Intensive Lifestyle Intervention: The Look AHEAD Study

The Look AHEAD Research Group

PMID: 24307184

研究デザイン

PICO 米国16の多施設, RCT, ITT

P 2型糖尿病、45-76歳、
BMI \geq 25(インスリン使用者はBMI \geq 27)

I Intensive Lifestyle Intervention(ILI)

C 通常の指導
Diabetes support and education(DSE)

O 体重の減少

▶ 論文の背景：減量目標

2型DMの予防や改善、
血圧や脂質の減少、
非アルコール性肝疾患の改善、
失禁や性的機能低下の改善などのために、
5%以上の体重を減量し、維持することが
有効とされている。

2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight
and Obesity in Adults

Obesity and female stress urinary incontinence;
urology 2013 oct, 759-763

Effect of intensive lifestyle intervention on sexual dysfunction in women with type 2 Diabetes;
Diabetes Care 36:2937-2944, 2013

▶ 論文の背景

現状では、食事療法の種類で差はない

減量法:どんな食事でもアドヒアランスが得られれば、摂取カロリーを消費より減少させ、体重は減少する。

48個のRCT:

食事プログラムは、低炭水化物食、中等度主要栄養素食、低脂肪食など

減量に、食事療法による差はなし

食事療法なしと比較して、有意に減量(6ヶ月で6-8kg)12ヶ月時点では6ヶ月と比較して平均1-2kg更に減量

Uptodate: **What's new in endocrinology and diabetes mellitus**

Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. JAMA. 2014 Sep;312(9):923-33.

論文の背景: DPP (Diabetes Prevention Program) が包括的な肥満への介入として有名。期間が2.8年と短い。

PICO	多施設、RCT、ITT
P	耐糖能異常を伴う肥満患者(平均BMI34)3234名
I	①メトホルミン850mg 1日2回 ②最低7%の体重減少と週150分の運動習慣を目標とした行動変容プログラム
C	プラセボ
O	糖尿病発症

平均フォローアップ期間2.8年で
DM発症率は、プラセボ11.0%、薬剤7.8%、プログラム4.8%と有意に減少
体重減少は、-0.1、-2.1、-5.6kg

▶ 論文の背景 Look AHEAD study とは

- The Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study の Primary outcome は心血管有病率と死亡率であったが、結果はILIと通常のケアで有意差は得られなかった(平均フォローアップ9.6年)。
- しかし二次解析では、ILI群で1年目に気分やquality of life、睡眠時無呼吸、身体機能などに改善があったとしている。
- Look AHEADはILIの体重減少に対する効果について、最も規模が大きく、期間の長いRCTである。

▶ Inclusion criteria

- 2型糖尿病
- 45-76歳、
- BMI ≥ 25 (インスリン使用者であれば $27 \leq \text{BMI}$)
- 運動負荷テストとアドヒアランステストをクリアしている

▶ Exclusion criteria

- 年齢が基準外
- 糖尿病ではない
- 1型糖尿病に近い
- スタッフが適さないと判断した
- 高血圧
- ランニングの習慣がある

▶ 介入 Intervention : Intensive Lifestyle Intervention(ILI)

要約：ILIの特徴は、より短いintervalで食事と運動指導が入り、認知行動療法の介入がある。

Year 1 : 1-6ヶ月 グループセッション(60-75分)を3週間
➡個別カウンセリング(20-30分)を4週目

1200-1800Kcal/day(BMI別に設定),

脂肪摂取30%以下,蛋白摂取15%以上

1-4ヶ月 2食+1栄養食品(液体シェイク+スティック栄養剤)

5-12ヶ月 1食+1栄養食品

175分/週以上の中等度運動➡200分/週まで増やす

食事内容、活動量、その他の行動について日記をつける

▶ 介入 Intervention : Intensive Lifestyle Intervention(ILI)

Year2-8 : 個別に生活指導

毎月個別に20-30分のカウンセリング➡2週間後に電話やe-mail

食事のカロリーは個別に設定

1食 + 1 栄養食品

200分/週以上の運動

週 1 回以上の体重測定

月 1 回グループミーティング

カウンセリングには管理栄養士、心理学者、運動のスペシャリスト

▶ 比較 Comparison

: Diabetes support and education(DSE)

Year1-4 : 年1回1時間のグループミーティングを3つ（食事、運動、社会的サポート）

Year5-8 : 年1回ミーティング

更なる介入の希望があれば、かかりつけ医に自由に問いあわせることができる。

Outcome : Primary Endpoints

体重変化

(The Look AHEAD studyのそもそものPrimary outcomeは心血管有病率と死亡率)

▶ 倫理的配慮

全ての患者はconsent formにより承諾を得た。

Step 3 批判的吟味

治療に関する論文のユーザーズガイド

①結果は妥当か

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

患者はランダム割り付けされていたか

ランダム化割り付けは隠蔽化(concealment)されていたか

既知の予後因子は群間で似ていたか=base lineは同等か

研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

研究はどの程度盲検化されていたか(一重～四重盲検)

研究完了時点で両群は、予後のバランスがとれていたか

追跡は完了しているか=追跡率・脱落率はどうか

患者はIntention to treat解析されたか

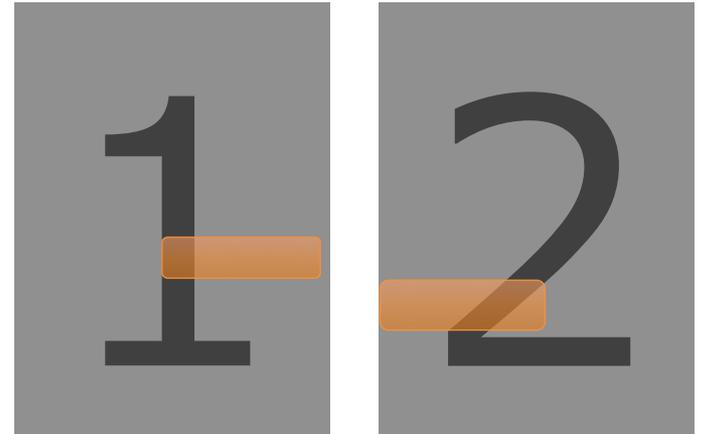
試験は早期中止されたか

介入群と対照群は同じ予後で開始
したか

患者はランダム割り付けされていたか

eligibility criteria have been reported and included applicants' completing a graded exercise test and a test of behavioral adherence (1,2). Those who remained eligible were randomly assigned, with equal probability, to ILI or DSE. All participants signed a consent form approved by their center's institutional review board.

- ▶ randomizedされている



ランダム割り付けは隠蔽化されていたか

本文中に、割付方法の記載はない。

既知の予後因子は群間で似ていたか

▶ 2群間に差はない

(本文中にnot differ significantlyと記載)



TABLE 1 Baseline characteristics of participants in the ILI and DSE groups

Characteristic	ILI N = 2,570	DSE N = 2,575	P Value
Sex (no. of subjects)			
Female	1,526 (59.3)	1,537 (59.6)	0.85
Male	1,044 (40.7)	1,038 (40.4)	
Ethnicity			
African American	399 (15.5)	404 (15.7)	0.28
American Indian/Alaskan Native	130 (5.1)	128 (5.0)	
Asian/Pacific Islander	29 (1.1)	21 (0.8)	
Hispanic/Latino	339 (13.2)	338 (13.2)	
Non-Hispanic White	1,618 (63.1)	1,628 (63.3)	
Other/multiple	48 (1.9)	50 (1.9)	
Use of insulin	381 (14.8)	408 (15.8)	0.31
Age (yr)	58.6 ± 6.8	58.9 ± 6.9	0.12
Weight (kg)			
Females	94.8 ± 17.9	95.4 ± 17.3	0.34
Males	108.9 ± 19.0	109.0 ± 18.0	0.94
Body mass index (kg/m²)			
Females	36.3 ± 6.2	36.6 ± 6.0	0.15
Males	35.3 ± 5.7	35.1 ± 5.2	0.41
Body mass index (kg/m²)			
<30	403 (15.7)	362 (14.1)	0.13
30 to <35	918 (35.7)	899 (34.9)	
35 to <40	672 (26.1)	740 (28.7)	
≥40	577 (22.5)	574 (22.3)	

Values shown are means ± SDs or frequency counts (with percentages).

研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

研究はどの程度盲検化されていたか

- ▶ 体重測定者が盲検化されている。

介入の性質上、参加者・治療者は盲検化できない

staff who were masked to intervention assignment. Physical activity was assessed at baseline and years 1, 4, and 8 by the Paffenbarger

参考 : Look AHEAD studyに関する過去の報告では、The trial was not blinded, but clinical assessors and end-point adjudicators were un- aware of study-group assignments. とある。
N Engl J Med 2013;369:145-54.
のp146



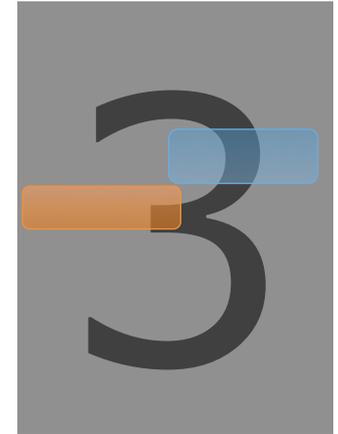
研究完了時点で両群は、予後の
バランスがとれていたか

追跡は完了しているか 患者は、ランダム割り付けされた集団において解析されたか

mary endpoint paper included participants at different stages of intervention, ranging from 8.2 to 11 years.) Differences between the DSE and ILI groups in changes in weight over the 8 years were analyzed using a mixed effects analysis of covariance, which included baseline weight, clinical center, and treatment arm. **The analyses followed the intention-to-treat principle** in which participants were

Participants' baseline characteristics

ILI and DSE participants did not differ significantly on baseline characteristics, as reported previously (see Table 1) (2,33). Overall, average (\pm SD) age was 58.7 ± 6.8 years, BMI was 36.0 ± 5.9 kg/m², and duration of type 2 diabetes was 6.8 ± 6.5 years. Figure 1 shows **that 89.9% and 88.3% of ILI and DSE participants,** respectively, completed the 8-year outcomes assessment ($P = 0.077$).



- ITT解析
- 追跡期間 8年
- 追跡率ILI群89.9%、DSE群88.3%、死亡者を母数から除けば94%

試験は早期中止されたか

- 追跡期間8年で解析されている。
- Look AHEAD自体の予定期間は、2001年から04年に計5145人の患者を集め、最長13.5年のフォローアップ予定であったが、2012年9月に中断されているが、個々の患者で8年以上(8.2-11年)はフォローされている。

治療に関する論文のユーザーズガイド

②結果は何か

治療効果の大きさはどれくらいか

RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか

治療効果の推定値はどれくらい精確か

上記それぞれの95%CI区間の範囲は適切か・広すぎないか

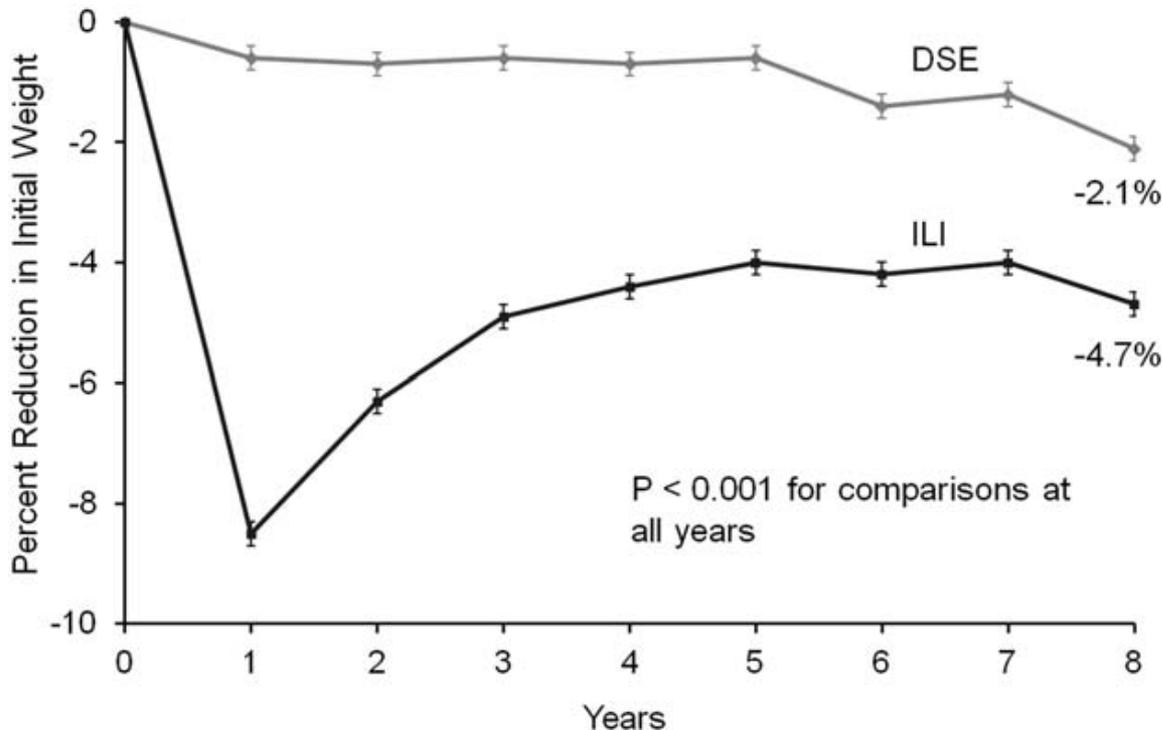
▶ 治療効果の大きさはどれくらいか

Baselineからの減少率は、

ILI群 $4.7\% \pm 0.2\%$, DSE群 $2.1\% \pm 0.2\%$ で、P値は <0.001

ILI群で最初1年で8.5%減のピーク、4-6年で平衡状態

結果が達成、非達成等の2値でないため、NNT算出不可



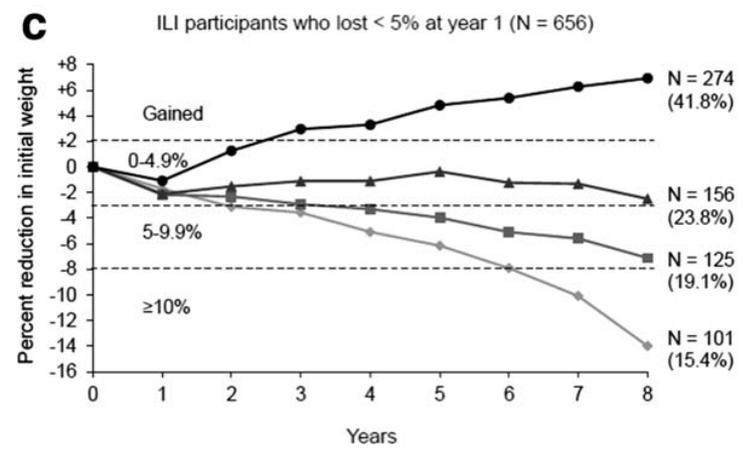
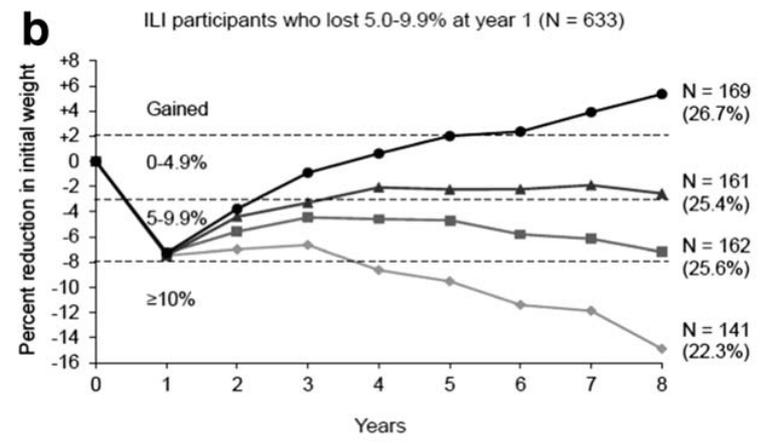
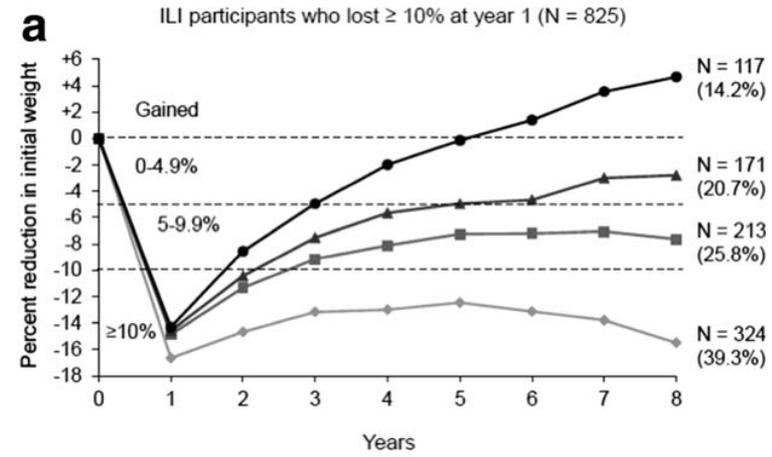


TABLE 4 Weight control behaviors at Year 8 for ILI participants who maintained (N = 324) versus regained (N = 117) their $\geq 10\%$ weight loss, achieved at Year 1

Year 8 behaviors	Year 8 weight change		P value
	Maintained $\geq 10\%$ Loss	Gained above baseline weight	
Physical activity (kcal/wk)	1471.9 \pm 121.2	799.9 \pm 100.9	0.001
Reduced Kcal (no. wk/yr)	20.4 \pm 1.4	11.9 \pm 2.1	<0.001
Reduced fat (no. wk/yr)	24.2 \pm 1.5	15.6 \pm 2.2	<0.001
Increased exercise (no. wk/yr)	12.9 \pm 1.3	8.2 \pm 1.8	0.013
Meal replacements (no. wk/yr)	22.8 \pm 2.0	17.3 \pm 2.9	0.072
Monitored weight			
\geq Weekly, N (%)	262 (82.4)	81 (69.8)	0.001
\geq Daily, N (%)	152 (47.8)	33 (28.4)	<0.001

1年目に体重減少がより大きかったは、8年後の体重減少10%以上を維持出来る可能性がより高い。

達成出来た群は、運動量上昇とカロリー・脂肪摂取量の減量、体重測定の頻度増加など、行動パターンに改善がある。

Table2より比較

- 男女で同等の体重減少を得た。
- **人種**や民族性、性別によらず生活習慣介入が長期の体重減少を得た
- 高齢者(66-76歳)の方が特に8年目で体重減少が得やすい。但しこれが年齢によるものか、基礎疾患の進行によるものか、高齢者の方がアドヒアランスが良いからかは判別出来ない。

Step4 症例への適用

論文の結果が症例に適用できるか吟味する

結果を患者のケアにどのように適用できるか

研究患者は自身の診療における患者と似ていたか
患者にとって重要なアウトカムはすべて考慮されたか
見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

JAMAユーザーズガイドのP79-83参照

研究患者は自身の診療における患者
と似ていたか

患者の方が年齢が若い
体重は同等

海外文献のためアジア人は1%だが、
減量に人種差はなかったと述べられて
いる

患者にとって重要なアウトカムは
すべて考慮されたか

- 臨床的にも患者にとっても重要な結果が吟味されている。

見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

害やコストについては記載がない。

ストレステスト後の運動で、薬物治療は含まれておらず、害は少ないのでないか。

コストは、2-8年目の栄養指導月1回20-30分で、日本では3900円（130点）。

Step5 1-4の見直し

疑問の定式化をうまく行ったことで、それに合致した論文を選ぶことができた。

論文はSynopsesのACP Journal clubと、一次研究のPub med双方から検索した。

論文の批判的吟味では、患者が自分の受ける治療法を認知するため盲検化はされていないが、ILI群で明確な有意差が得られており、結果としては妥当と考えられる。

論文のまとめ

より短いintervalで食事と運動指導が入り、認知行動療法の介入がある
山群は、従来の食事および運動療法よりも良好な体重減少と維持が出来る。

本症例への適応

山群のような多角的で密な介入をすれば、減量5%を達成できる。結果は妥当である。

しかし、

現実問題として認知行動療法を行う専門家やカウンセラーは当院にはいない。

なかなかここまでの介入は難しい。

本症例への適応

運動療法はどうすれば、できるのか？

生活習慣病管理料をとって、運動療法も行っている医療機関や、運動処方せんを発行して指定運動療法施設を利用してもらえれば、可能ではある。

医療機関が運動療法を保険請求できるのか？ —生活習慣病管理料—

糖尿病で1280点(3割負担で3840円)

この大きな自己負担(出来高よりも高額)に見合う運動や食事の指導が困難なため、導入する施設は少ない。

算定条件が大病院は無理: 病床数が200床未満の病院または診療所で、高血圧、脂質異常症、糖尿病を主病とする通院中の患者に療養計画書を交付し、月1回以上主治医による総合的な指導および管理が必要。

肥満のみでの算定はない。

運動する場所ーメディカルフィットネスー

- **医療法第42施設**(疾病予防施設): 医療法人が運営し、運動施設＋医療施設。有酸素性運動の機器を用いて運動させる。背筋力計と肺活量等の測定器、健康運動指導士の配置が必要。
- **指定運動療法施設**: 健康スポーツ医(日本医師会認定)の運動処方せんにより、施設利用料が医療費控除の適用となる。

詳細は、近隣の各施設HPも参照

本症例への適応

当院フォローの継続を希望されている。
出来るだけ頻回に外来受診を促し、その都度、
医師が目標を設定して介入する。
毎日の習慣として、体重と運動量の記録を付けて
もらう。
保険で適応となっている月1回の栄養指導は継
続する。

運動療法が、今後の検討課題である。