

JHOSPITALIST Network Journal Club

低炭水化物食は死亡率を減らすか

cf: Low-carbohydrate diets and all-cause mortality:
a systematic review and meta-analysis of observational studies.
PLoS One. 2013;8(1):e55030.

2017年2月

亀田総合病院 総合内科

作成: 小林 知志

監修: 森 隆浩

症例～とある食堂にて～

先生、おかずだけですか？

今炭水化物抜いてるんだよ
低炭水化物ダイエットってやつ

えっ、それって健康に良いの？
俺炭水化物食べまくってるけど...

Clinical Question

低炭水化物食は
死亡率を減らすのか？

EBMの実践 5 Steps

Step 1. 疑問の定式化(PICO)

Step 2. 論文の検索

Step 3. 論文の批判的吟味

Step 4. 症例への適用

Step 5. Step 1-4の見直し

Step1. 疑問の定式化(PICO)

P: 一般的な成人において

I: 炭水化物制限した群と

C: 炭水化物制限しなかった群で

O: 死亡率は変わるのか？

Step2. 論文の検索

PubMed “PubMed Clinical Queries”において
low carbohydrate diet mortality, Prognosis narrowで検索し
Article types: Review を選択した

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, the NCBI logo and navigation links for 'Resources' and 'How To' are visible. The search bar contains the query '(Prognosis/Narrow[filter]) AND (low carbohydrate diet mortality)'. Below the search bar, there are links for 'Create RSS', 'Create alert', and 'Advanced'. On the left side, there is a sidebar with various filters: 'Article types' (with 'Review' selected), 'Text availability', 'PubMed Commons', and 'Publication dates'. The main content area displays 'Search results' with 'Items: 4'. A message indicates that filters are activated and shows 20 items. The first result is a systematic review and meta-analysis of observational studies on low-carbohydrate diets and all-cause mortality, published in PLoS One in 2013.

NCBI Resources ▾ How To ▾

PubMed.gov PubMed (Prognosis/Narrow[filter]) AND (low carbohydrate diet mortality)

US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Create RSS Create alert Advanced

Article types clear Format: Summary ▾ Sort by: Most Recent ▾ Send to ▾

Clinical Trial

✓ Review

Customize ...

Text availability

Abstract

Free full text

Full text

PubMed Commons

Reader comments

Trending articles

Publication dates

5 years

10 years

Search results

Items: 4

i Filters activated: Review. [Clear all](#) to show 20 items.

[Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies.](#)

1. [Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. PLoS One. 2013;8\(1\):e55030. doi: 10.1371/journal.pone.0055030. Review. PMID: 23372809 Free PMC Article Similar articles](#)

選んだ論文

OPEN ACCESS Freely available online

 PLOS ONE

Low-Carbohydrate Diets and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies

Hiroshi Noto^{1,2*}, Atsushi Goto^{1,2}, Tetsuro Tsujimoto^{1,2}, Mitsuhiko Noda^{1,2}

¹ Department of Diabetes and Metabolic Medicine, Center Hospital, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan, ² Department of Diabetes Research, Diabetes Research Center, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

PLoS One. 2013;8(1):e55030.

Step 3. 論文の批判的吟味

- ①論文の背景
- ②論文のPICO
- ③結果は妥当か
- ④結果は何か

①論文の背景

- 高蛋白食を併用した低炭水化物食は体重減少に効果的である

Obes Rev. 2009 Jan;10(1):36-50

JAMA. 2003 Apr 9;289(14):1837-50.

N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2074-81.

- 心血管リスクを減少させたという報告もある

N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2082-90.

- 一方で、心血管リスクが上昇した報告もある

BMJ. 2012 Jun 26;344:e4026.

長期的な利益はよく分かっていない

②論文のPICO

P: 一般的な成人

I: 糖質制限した群

C: 糖質制限しなかった群

O: 死亡率やCVDの発生率

③結果は妥当か

- (1) 関連する研究の検索は、詳細かつ網羅的か？
＞＞ 検索した研究の条件
検索方法、検索結果、Statistical Analysis
- (2) レビューは明確でかつ適切な適格基準を採用していたか？
- (3) 研究において選択バイアスや報告バイアスの可能性はあるか？
- (4) 一次研究は方法論的に質が高かったか？
- (5) 研究の評価は再現可能か？

③-(1)

関連する研究の検索は詳細かつ網羅的か？

- 検索した研究の条件

- 低炭水化物食の群とそうでない群で
死亡率もしくはCVDの発生率を比較している

- RCTもしくは1年以上の観察研究

- 相対危険度、ハザード比
リスク比、オッズ比が示されている
(年齢、性別、肥満、喫煙、糖尿病、高血圧、
脂質異常症、CVDの既往、CVDの家族歴のうち
少なくとも3項目について多変量解析している)

- 低蛋白/高蛋白の比(LH/HP score)が利用できる

③-(1)

関連する研究の検索は詳細かつ網羅的か？

- 検索方法

- ＞MEDLINE、EMBASE、ISI Web of Science

- Cochrane Library、ClinicalTrial.gov

- 上記で2012年12月12日までのものを検索した

- ＞検索用語

- ‘low-carbohydrate diet’ or ‘carbohydrate-stricted diet’
and ‘mortality’ or ‘survival’
and ‘cardiovascular disease’

③-(1)

関連する研究の検索は詳細かつ網羅的か？

- 検索方法(前スライドの続き)

- 学術論文雑誌も検索している

- 個々の論文の参考文献まで調べている

- 個々の研究者や専門家に連絡を取ったか不明

- ClinicalTrial.govで出版されていない研究も探している

- 同じ研究が複数報告されている場合、最も包括的かつpopulationが被っていないを採用している

- 英語以外で書かれた研究も探したか不明

③-(1)

関連する研究の検索は詳細かつ網羅的か？

• 検索結果

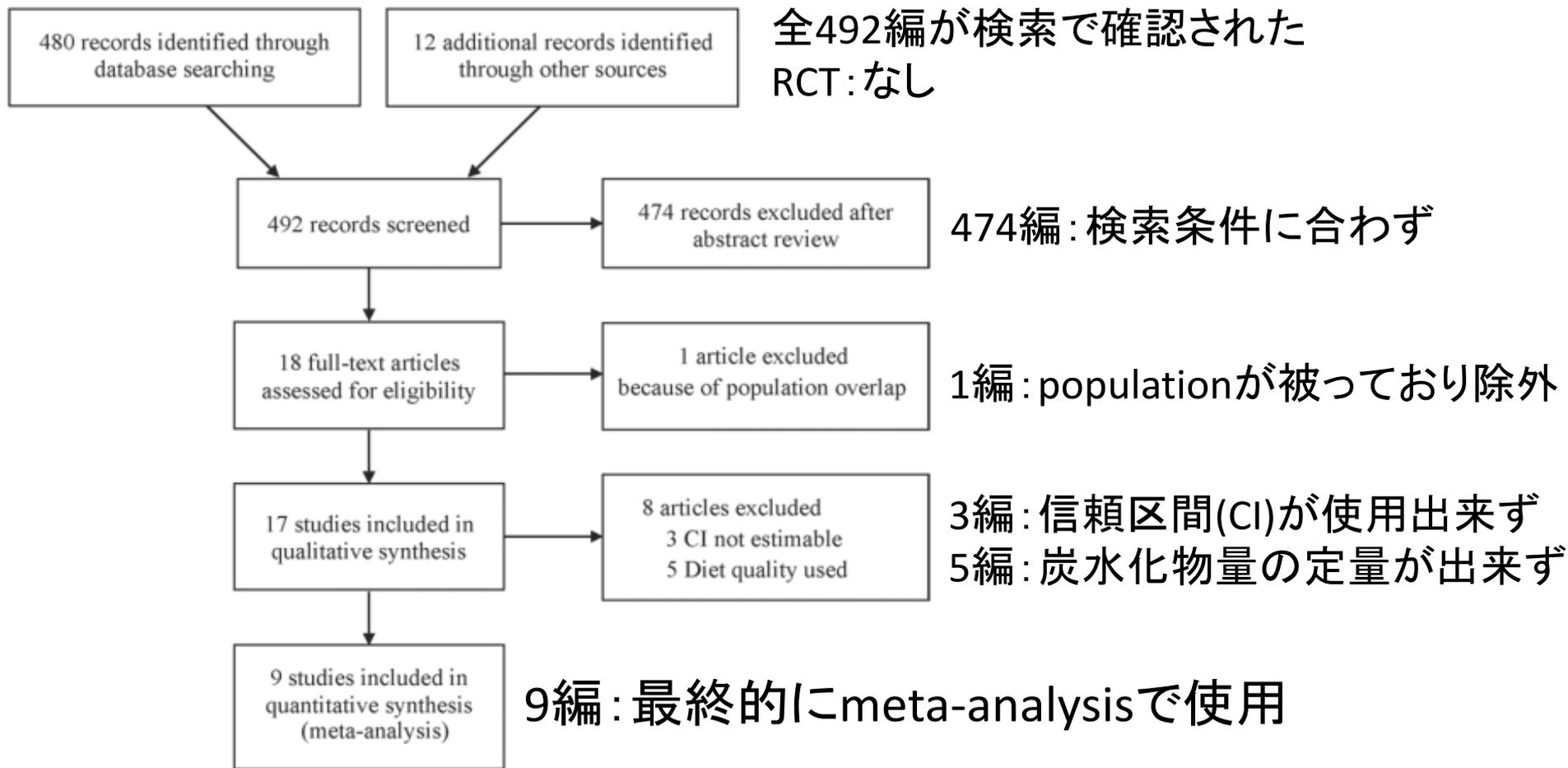


Figure 1. Flow diagram of study selection.

doi:10.1371/journal.pone.0055030.g001

③-(1)

関連する研究の検索は詳細かつ網羅的か？

- Statistical analysis

- ＞ 相対危険度を95%信頼区間を用いて評価した

- * 分散逆数重み付け法によるrandom-effects modelを使用

- ＞ 男女別々に相対危険度が計算されている場合は、
分散逆重み付け法によるfixed-effects modelで統合した

- ＞ 異質性は I^2 統計量を用いて検討した

- ＞ 統計学的計算はReview manager(version 5.1)を使用した

③-(2)レビューは明確でかつ適切な適格基準を採用していたか？

- 組み込まれた患者の範囲(年齢の高い患者と低い患者、重症度の高い患者と低い患者など)は全般を通して似たような結果だといえるか
 - 年齢は大体同じくらい
 - 性別はばらつきが大きい印象である
- 研究の介入または曝露の範囲(高い投与量と低い投与量、専門家による検査の解釈と非専門家による検査の解釈など)は全般を通して似たような結果だと言えるか
 - LH/HP scoreといった客観的指標を利用して均一化を図っている

③-(2)レビューは明確でかつ適切な適格基準を採用していたか？

- アウトカムを測定するための方法の範囲（追跡期間が短期と長期など）は全般を通して似たような結果だといえるか
 - 最短6年、最長26年で長期である
- 結果として、実際に患者、介入およびアウトカムの範囲全般を通じて似たような結果だったか（すべての研究が似たような結果だったかなど）
 - meta-analysisに組み込まれた9編の論文に関しては患者層や介入方法に大きな違いはなく、アウトカムもおおまかに一致していた（動物性蛋白質か植物性蛋白質かの違いは散見した）

③-(3) 研究において 選択バイアスや報告バイアスの可能性は？

- 選択バイアス
 - ＞複数の評価者がおり、評価者間で異なる評価になった場合、合意を形成して最終的な評価を下している
 - ＞**選択バイアスは少ないと判断した**
- 報告バイアス
 - ＞ファンネルプロットを使用した評価はされておらず
多くの報告がヨーロッパとアメリカからの報告である
 - ＞**報告バイアスがある可能性がある**

③-(4)

一次研究は方法論的に質が高かったか？

- 全て観察研究

- 1次研究の質はそこまで高くないと判断する

③-(5)研究の評価は再現可能か？

- 以下③-(3)より再度掲載

- ＞複数の評価者があり、評価者間で異なる評価になった場合、合意を形成して最終的な評価を下している

- ＞複数の評価者があり評価は再現可能と判断した

④結果は何か

(1)結果は研究同士で似ていたか

研究結果のばらつきを評価する

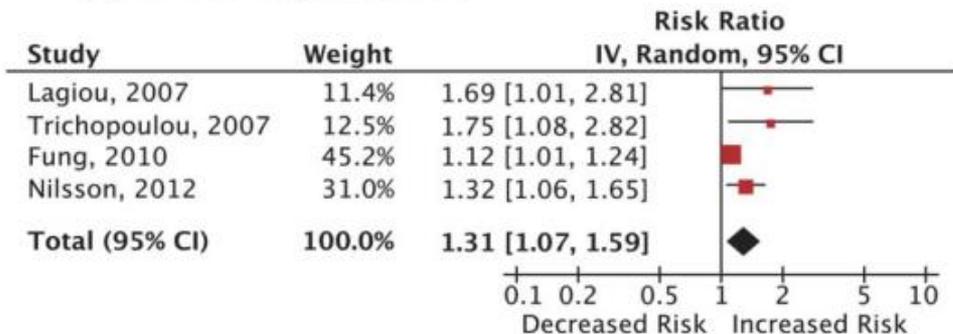
- ばらつきの視覚的評価: 点推定値はどの程度似ているか/信頼区間の重なりはどの程度か
- ばらつきを評価するための統計的検定
 - 異質性検定 (YesかNoかの判定、p値で示される)
 - I^2 検定 (研究間の結果の違いで説明されるばらつきを定量化する)

(2)レビューの全体的な結果は何か

(3)結果はどれくらい正確か

④結果は何か—異質性の評価—

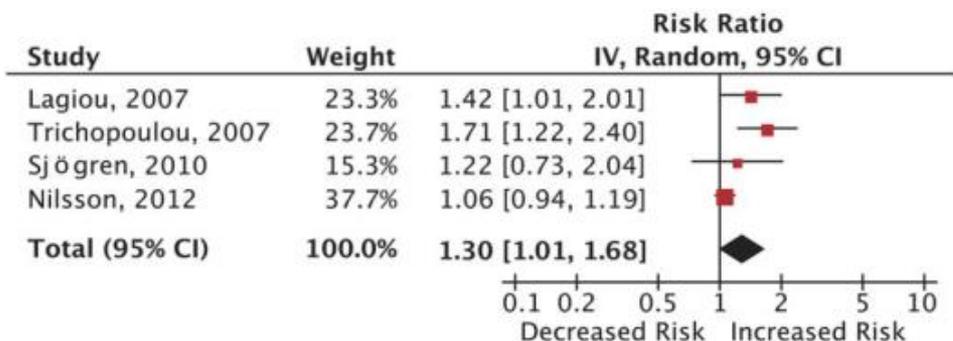
(A) Low-carbohydrate score



Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.02$; $\text{Chi}^2 = 6.44$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.09$); $I^2 = 53\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.68$ ($P = 0.007$)

異質性は高い

(B) Low-carbohydrate / high-protein score

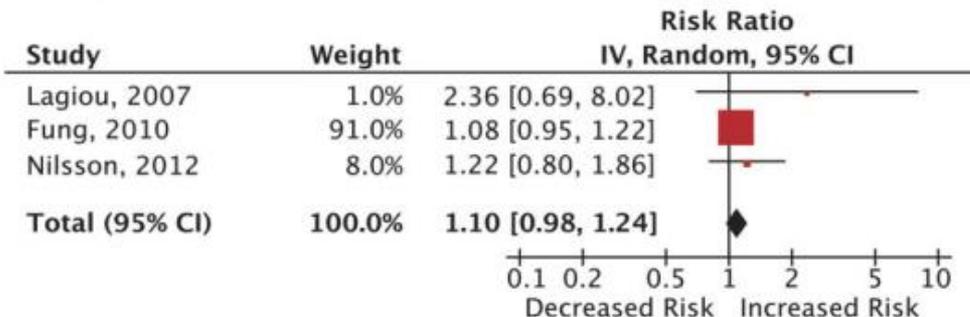


Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.04$; $\text{Chi}^2 = 8.55$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.04$); $I^2 = 65\%$
 Test for overall effect: $Z = 2.01$ ($P = 0.04$)

Figure 2. Adjusted risk ratios for all-cause mortality associated with low-carbohydrate diets. Analysis was done based on (A) the low-carbohydrate score and (B) the low-carbohydrate/high-protein score. Boxes, estimated risk ratios (RRs); bars, 95% confidence intervals (CIs). Diamonds, random-effects model RRs; width of diamonds; pooled CIs. The size of each box is proportional to the weight of each study in the meta-analysis. IV, inverse-variance.
 doi:10.1371/journal.pone.0055030.q002

④結果は何か—異質性の評価—

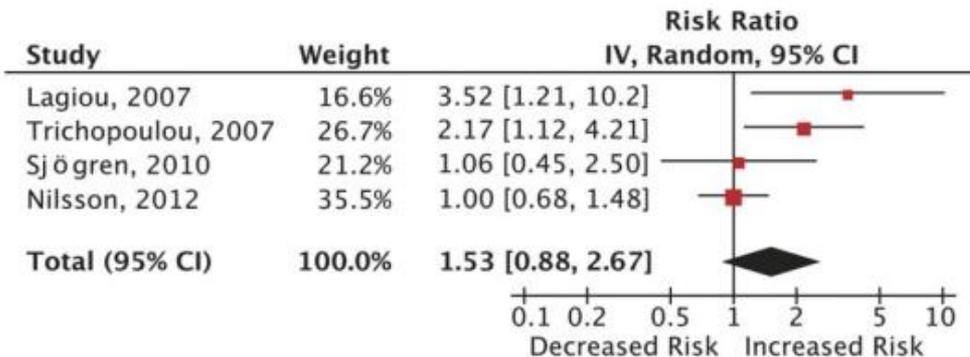
(A) Low-carbohydrate score



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 1.81$, $df = 2$ ($P = 0.41$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.55$ ($P = 0.12$)

異質性は低い

(B) Low-carbohydrate / high-protein score



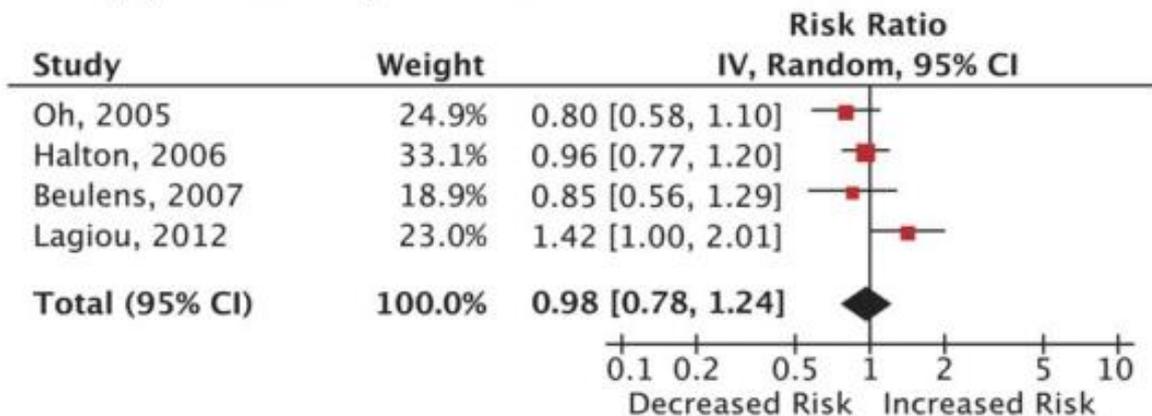
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.19$; $\chi^2 = 7.63$, $df = 3$ ($P = 0.05$); $I^2 = 61\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.51$ ($P = 0.13$)

異質性は高い

Figure 3. Adjusted risk ratios for CVD mortality associated with low-carbohydrate diets. Analysis was done based on (A) the low-carbohydrate score and (B) the low-carbohydrate/high-protein score. Boxes, estimated risk ratios (RRs); bars, 95% confidence intervals (CIs). Diamonds, random-effects model RRs; width of diamonds; pooled CIs. The size of each box is proportional to the weight of each study in the meta-analysis. IV, inverse-variance. doi:10.1371/journal.pone.0055030.g003

④結果は何か—異質性の評価—

(A) Low-carbohydrate score



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.03$; $\chi^2 = 6.43$, $df = 3$ ($P = 0.09$); $I^2 = 53\%$
 Test for overall effect: $Z = 0.16$ ($P = 0.87$)

異質性は高い

(B) Low-carbohydrate / high-protein score

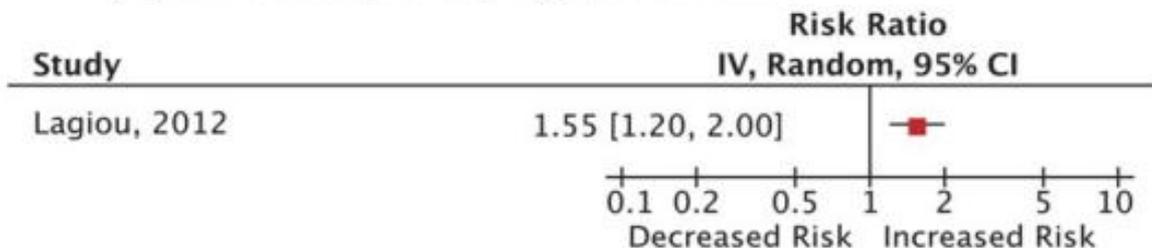


Figure 4. Adjusted risk ratios for CVD incidence associated with low-carbohydrate diets. Analysis was done based on (A) the low-carbohydrate score and (B) the low-carbohydrate/high-protein score. Boxes, estimated risk ratios (RRs); bars, 95% confidence intervals (CIs). Diamonds, random-effects model RRs; width of diamonds; pooled CIs. The size of each box is proportional to the weight of each study in the meta-analysis. IV, inverse-variance.
 doi:10.1371/journal.pone.0055030.g004

④ー(2)レビューの全体的な結果は何か
(3)結果はどれくらい精確か

- 低炭水化物食では死亡率が上昇することが示唆された
- 精確性は保たれている
Low-carbohydrate score : Risk Ratio 1.31(1.07-1.59)
Low-carbohydrate/High protein score :
Risk Ratio 1.30(1.01-1.68)

Step 4. 症例への適応

- 結果を患者のケアにどのように適用できるか

(1)患者にとって重要なアウトカムのすべてが考慮されたか？

(2)いずれかの想定されるサブグループ効果は信頼できるか？

- 仮説は解析の後ではなく解析の前に設定されたか？
- サブグループの差は、検定された数少ない仮説効果のうち1つか？
- サブグループの差は、複数の研究間ではなく研究内の比較によって示唆されるか？
- サブグループの差は、大きいか？
- サブグループの差は、研究全般にわたりに貫しているか？
- サブグループの差は、統計的に有意か
- 仮説のサブグループの差を支持する外部エビデンスはあるか？

(3)全体的なエビデンスの質はどれほどか？

(4)利益はコストや考えられるリスクに見合うか？

④-(1)患者にとって重要なアウトカムは全て評価されたか？

- 全死亡率
- CVDでの死亡率
- CVDの発症率

＞ 重大なアウトカムは十分に考慮されていると考える

④-(2)いずれかの想定されるサブグループ効果は信頼できるか？

- 仮説は解析の後ではなく解析の前に設定されたか？
➢ 解析の後で設定されている
- サブグループの差は、検定された数少ない仮説効果のうち1つか？
➢ サブグループは3つ解析しておりいずれも差を認めた
しかしどれだけの仮説が検定されたかが明らかでない
- サブグループの差は、複数の研究間ではなく研究内の比較によって示唆されるか？
➢ 複数の研究に渡って比較されている

④-(2)いずれかの想定されるサブグループ効果は信頼できるか？

- サブグループの差は、大きいか？

➢ 論文が報告された国

米国 vs ヨーロッパ: RR 1.42 [1.18–1.72] vs 1.12 [1.01–1.24]

性別 男 vs 女: RR 1.19 [1.08–1.31] vs 1.34 [0.96–1.87]

期間 10年未満 vs 10年以上: RR 1.40 [1.12–1.74] vs 1.27 [0.88–1.84]

- サブグループの差は、研究全般にわたりに貫しているか

➢ 評価は困難と考える

- サブグループの差は、統計的に有意か

➢ 評価されていないと考える

- 仮説のサブグループの差を支持する外部エビデンスはあるか？

➢ 確認できず

サブグループ解析の信頼性は
高くないと判断

④-(3)全体的なエビデンスの質はどれほどか？

GRADEシステム：

複数の観察研究は「低」でスタートする

以下の場合上がる

＞効果が大い

本研究では「低」であり

エビデンスの質はそれほど高くない

④-(4)

利益はコストや考えられるリスクに見合うか？

- 特別な薬などは使用していない
- 必要なのは食事の調整のみ

＞コストやリスクは
十分勘案されていると考える

実際の症例への適応

- 特に低炭水化物食で死亡率が下がる証拠はなかった。また、減量も希望していない。

＞今まで通りの食事を摂ることにした

Step 5. 各stepの評価

- Step1
臨床的に意味のある疑問の定式化を行う事が出来た
- Step2
Pubmedを用いて疑問を解決しうる論文を検索できた
- Step3
JAMA user's guideを用いて批判的吟味を行い
内的妥当性の評価を行った
- Step4
本症例に対して外的妥当性もあると判断した

論文のまとめ

- 低炭水化物食で長期的な死亡率の改善は認めず
- むしろ全死亡率の増加が示された
- ただし異質性が大きく研究の質も高くない
- 更なる研究が必要だろう