



Title	リアルワールドデータを用いた血糖関連指標に関する研究
Author(s)	宮腰, 崇
Description	配架番号 : 2878
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16154号
Issue Date	2024-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16154
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93522
Type	doctoral thesis
File Information	MIYAKOSHI_Takashi.pdf



学位論文

リアルワールドデータを用いた血糖関連指標に関する研究
(Studies on the blood glucose-related indicators using real-world data)

2024 年 9 月
北海道大学
宮腰 崇

学位論文

リアルワールドデータを用いた血糖関連指標に関する研究
(Studies on the blood glucose-related indicators using real-world data)

2024 年 9 月
北海道大学
宮腰 崇

目次

発表論文目録及び学会発表目録	2
要旨	3
略語表	6
緒言	8
1. 第1章 臨床研究におけるウェアラブルデバイス活用の現状評価.....	12
1.1. 緒言.....	12
1.2. 方法.....	17
1.3. 結果.....	19
1.4. 考察.....	35
2. 第2章 時間依存性 Cox 解析による抗精神病薬治療の糖代謝異常のリスク評価	50
2.1. 緒言.....	50
2.2. 方法.....	53
2.3. 結果.....	56
2.4. 考察.....	71
3. 第3章 公的に利用可能なウェアラブル型データベースを用いて調査した血糖データと生理学的データ及び食事調査からの栄養学的データの関連の検討	75
3.1. 緒言.....	75
3.2. 方法.....	82
3.3. 結果.....	91
3.4. 考察.....	157
結論	166
謝辞	168
利益相反	168
引用文献	169

発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Takashi Miyakoshi, Yoichi M. Ito

Assessing the current utilization status of wearable devices in clinical research

Journal of the Society for Clinical Trials, 21, 470-482 (2024)

2. Takashi Miyakoshi, Shuhei Ishikawa, Ryo Okubo, Naoki Hashimoto, Norihiro Sato, Ichiro Kusumi, Yoichi M. Ito

Risk factors for abnormal glucose metabolism during antipsychotic treatment: A prospective cohort study

Journal of Psychiatric Research, 168, 149-156 (2023)

本研究の一部は以下の論文に投稿中である。

1. Takashi Miyakoshi, Yoichi M. Ito

Association of blood glucose data with physiological and nutritional data from dietary surveys investigated using publicly available wearable-type databases

Physiological Measurement

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 宮腰崇、伊藤陽一

ウェアラブルデバイスの臨床研究への利活用状況の調査

日本臨床試験学会第14回学術集会総会、2月10日、金沢、日本 (2023)

要旨

【背景と目的】

リアルワールドデータはリアルワールドエビデンスの基礎を形成し、電子医療記録データベース及びウェアラブルデバイス等の様々な情報源から抽出されたデータベースであり、これらの医療データの分析は、注目を集めている。本研究では、リアルワールドデータを用いて、血糖関連指標の検討をする目的で実施した。

第1章「臨床研究におけるウェアラブルデバイス活用の現状評価」：

リアルワールドデータの収集のためのツールの一つとして、ウェアラブルデバイスに注目した。臨床研究でのウェアラブルデバイス活用が進む中で、どのような疾患領域、介入方法、使用されている機種の種類や目標症例数の経年的な推移等、臨床研究におけるウェアラブルデバイスの使用状況は、依然として明らかではない。研究計画段階におけるリストバンド型ウェアラブルデバイスに関する臨床研究の動向を包括的にレビューし、臨床研究への応用について検討した。

第2章「時間依存性Cox解析による抗精神病薬治療の糖代謝異常のリスク評価」：

既存のリアルワールドデータを用い、血糖関連指標を用いた検討として実施した。抗精神病薬は糖代謝異常のリスクを高めるが、臨床においてはこのリスクは薬物関連因子や背景因子の影響を受けるため、予測することは困難である。抗精神病薬治療中の糖代謝異常の危険因子を同定することを目的とした。

第3章「公的に利用可能なウェアラブル型データベースを用いて調査した血糖データと生理学的データ及び食事調査からの栄養学的データの関連の検討」：

公的データベースである PhysioNet からダウンロードしたウェアラブルデバイスを使用した臨床研究のデータを用いて実施した。食事、活動、運動、ストレス等、血糖値に影響を与える多くの要因が報告されているが、血糖とこれらの要因についての関連性について、リアルワールドにおける評価は定まっていない。血糖と各生理学的指標及び栄養学的指標との関連について検討した。

【対象と方法】

第1章：臨床研究の計画段階におけるウェアラブルデバイスの使用傾向を明らかにするため、臨床研究を登録・発信する著名なプラットフォームである ClinicalTrials.gov にて検索した。"ActiGraph"、"Apple Watch"、"Empatica"、"Fitbit"、"Garmin" 及び "wearable devices" のキーワードで検索し、入手したデータベースの分析では、様々な変数の単純・時系列集計、機種別の評価に焦点を当てた。

第2章：統合失調症、統合失調感情障害及び双極性障害の患者を対象に多施設共同前向きコホート研究を行った。これらの患者のうち、境界域糖尿病あるいは糖尿病疑いのある患者は除外した。最終的に706例が解析に組み入れられた。各因子のハザード比（HR）は、実施施設の種類により層別化され、利用可能な背景因子および薬剤関連因子で調整された時間依存Cox回帰分析を用いて、高血糖に進行するイベントについて算出された。

第3章：PhysioNet database を用いて、3つの解析方法でのアプローチをおこなった。血中グルコースと各生理学的指標について、1) 各生理学的指標と血中グルコースの相関の解析を実施した。2) 食後の経時グルコースにおけるピークまでの上昇の傾き、ピーク以降の下降の傾きと各生理学的指標の平均値及び標準偏差及び栄養学的指標との関連性について重回帰分析と3) 一元配置分散分析を実施した。

【結果】

第1章：全体として、2012年以降、ウェアラブルデバイスを取り入れた臨床研究が増加している。介入研究は観察研究を上回り、行動介入とデバイスベースの介入が特に普及している。疾患の種類では、がんと心血管疾患が全体の約20%を占めた。注目すべきは、114の研究が臨床研究の中で複数のウェアラブルデバイスを同時に採用していることである。

第2章：オランザピン（HR = 2.06、95%信頼区間 [CI] = 1.05~4.05）、クロザピン（HR = 4.25、95%CI = 1.56~11.60）、クロルプロマジン（HR = 4.48、95%CI = 1.21~16.57）、過体重・肥満（HR = 1.57、95%CI = 1.02~2.41）及び高トリグリセリド血症（HR = 1.72、95%CI = 1.02~2.88）は、高血糖への進行のイベント発生が有意に高いことと関連していた。抗精神病薬の投与剤数や1日投与量は高血糖の発症とは関連していなかった。

第3章：血中グルコースと生理学的指標との相関の推移の解析結果については、身体活動、心拍数、皮膚温度、皮膚電気活動等のデータで、相関が認められた項目があった。血糖の上昇及び下降の傾きに関連する生理学的指標および栄養学的指標の関係性を評価した解析結果については、重回帰分析及び一元配置分散分析のいずれの解析においても、生理学的指標は、体温、身体活動、皮膚温度、皮膚電気活動、心拍数等の項目で、栄養学的指標としては、炭水化物、糖質、タンパク質で関連性があった。

【考察と結論】

第1章：調査結果から、さまざまな疾患領域におけるデータ収集と行動介入へのウェアラブルデバイスの利用が、時間の経過とともに増加していることが明らかになった。特に過去3年間の研究数の増加は著しく、この傾向は今後も加速することが示唆された。徹底的な検証を経て正確性が確認され、確立された法的規制を遵守した機器とその評価方法は、分散型臨床試験を可能にし、評価において極めて重要な役割を担うことになるだろう。アプリを活用した行動介入療法も広がりを見せており、プログラム医療機器として承認される事例も今後増えていくことが予想される。

第2章：本研究により、オランザピン、クロザピン、クロルプロマジン投与中は糖代謝異常の発現が高いため、より慎重なモニタリングが必要であることが示された。肥満や高トリグリセリド血症の患者では、抗精神病薬の種類にかかわらず、糖代謝異常の発生についてモニタリングすることが必要である。

第3章：血糖と関連性のある指標として、生理学指標としては、皮膚温度、身体活動、心拍数及び皮膚電気活動であり、栄養学的指標値としては、炭水化物、食物繊維及び糖質であった。これらの結果は、既報とも一致していた。

略語表

ACC	Acceleration 加速度
BMI	Body Mass Index 肥満度指数
BP	bipolar disorder 双極性障害
BVP	Blood Volume Pulse 血液量脈拍
CE Marking	Conformité Européene Marking CEマーキング
CI	Confidence Interval 信頼区間
CGM	Continuous Glucose Monitoring 連続グルコースモニター
CPZ	Chlorpromazine Equivalent クロルプロマジン換算値
COVID-19	Corona virus Disease 2019 新型コロナウイルス感染症
CSV	Computerized System Validation コンピュータ化システムバリデーション
DCT	Decentralized Clinical Trial 分散型臨床試験
DNA	Deoxyribonucleic Acid デオキシリボ核酸
ECG	Electrocardiogram 心電図
EDA	Electro Dermal Activity 皮膚電気活動
ER / ES	Electronic Record / Electronic Signature 電磁的記録・電子署名
FDA	Food and Drug Administration 食品医薬品局
HbA1c	glycated hemoglobin グリコヘモグロビン
HDL	High Density Lipoprotein 高比重リポ蛋白
HR	Hazard Ratio ハザード比
HR	Heart Rate 心拍数
HRV	Heart Rate Variability 心拍変動
IBI	Inter-Beat Interval 脈動間隔
ICU	Intensive Care Unit 集中治療室
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 国際疾病分類
ICT	Information and Communication Technology 情報通信技術
IEEE	The Institute of Electrical and Electronics Engineers 電気電子学会
IQR	Interquartile Range 四分位範囲
LOPOCV	Leave-one-out cross-validation 一個抜き交差検証
MET Rate	Metabolic Rate 代謝率
mRS	modified Rankin Scale 脳卒中予後を示す日常生活指標
NCT Number	National Clinical Trial Number

NISS	National Institutes of Health Stroke Scale 米国国立衛生研究所脳卒中スケール
OTC	Over The Counter 医師の処方不要の
OWEAR	Open Wearables Initiative
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPG	Photo Plethysmo Gram 光電式容積脈波
PSG	Polysomnography 終夜睡眠ポリグラフ
RHR	Resting Heart Rate 安静時心拍数
RSP	Respiratory effort 呼吸努力を含む連続心肺信号
RWD	Real world data リアルワールドデータ
RWE	Real world evidence リアルワールドエビデンス
SD	Standard Deviation 標準偏差
SpO ₂	Saturation of percutaneous oxygen 経皮的酸素飽和度
Sz	Schizophrenia 統合失調症
SzA	Schizoaffective disorder 統合失調感情障害
TEMP	Temperature 温度
UMIN	University Hospital Medical Information Network 大学病院医療情報ネットワーク
VAS	Visual Analog Scale 視覚的評価スケール
2D	2-Dimensional 2次元
510 (k)	Premarket Notification 市販前届出

緒言

リアルワールドデータはリアルワールドエビデンスの基礎を形成し、健康保険請求データ、電子医療記録データ、処方箋データ、患者レジストリ、ヘルスケアデータ、患者ネットワーク、臨床医が評価したパフォーマンス測定値、患者報告結果測定値、画像検査、生体標本、ウェアラブルデバイス及びモバイルヘルスアプリからの患者生成データ等の幅広い情報源から抽出されたデータベースであり、これらの長期的な医療データの分析は、注目を集めている (Andre et al, 2020; Cave et al, 2019; Cohen et al, 2020; Franklin et al, 2019)。

ランダム化比較試験は、交絡因子の偏りのない分布、治療割り付けにおける系統的な差の最小化及び盲検化された手順の適用等により、多くの研究分野において理想的な研究デザインとなっているが、バイアスのリスクを減らすために、厳格な組み入れ基準により、集団への一般化可能性が制限され、大規模なサンプルサイズが必要とされるため、高コストとなる。このため、試験期間が短くなることが多く、稀な副作用や遅発性副作用の検出や長期的な有効性をカバーできないことがある。リアルワールドデータは、ランダム化比較試験に登録された高度に選択された集団から得られたデータのギャップを埋める上で、特に重要なものとなっており、日常臨床のシナリオをよりよく表現できること、コストが低いこと、観察期間が長いことで有害事象の検出を最適化できること、特に一般的に認知された標準治療がまだないような稀な疾患の管理を改善するために非常に有用であるが、バイアスのリスクが非常に高い (Monti et al, 2018)。このように、リアルワールドデータは、ランダム化比較試験のエビデンスと競合するのではなく補完し、日常の臨床使用における医薬品の使用と性能に関する新たな洞察を導き出す可能性を提供する (Cave et al, 2019)。

リアルワールドエビデンスの有効性に関する規制当局の決定への貢献は限定的であるが、規制上の意思決定をサポートできる事例として、1) 研究対象の疾患が稀であり、希少疾患や低頻度の分子サブセットによる高度に標的を絞った治療等、十分な検出力を備えたランダム化比較試験の実施が困難になる場合に、外部コントロールデータとして用いられるケース、2) 小児への適応拡大等補足的な適応の承認の裏付けのために用いられるケース、3) 条件付承認や早期承認をサポートするために用いられるケース (例：条件付承認期間中にその薬剤を投与された患者の転帰をレジストリやその他のリアルワールドデータソースに記録することで、本承認では、臨床転帰や最初の承認時に含まれなかった追加集団に適応をさらに拡大する) 及び 4) 医薬品の安全性の評価に用いられるケース (例：市販後要求事項や承認後に課される試験等のリアルワールドエビデンス安全性試験) 等がある (Andre et al, 2020; Franklin et al, 2019)。

多発性硬化症の疾患経過と重症度は個人差があり、時間経過と共に異なるが、この結果に影響を与える要因はほとんど解明されておらず、エビデンスに基づいた個別化医

療には進んでいないため、多発性硬化症の行動、予後、治療に関する臨床上の疑問に対処するために、患者レジストリとしてリアルワールドデータが使用されている。世界中で 500,000 症例以上の患者がレジストリと関連する取り組みに参加しており、日常診療の指針となる治療推奨につながっている (Cohen et al, 2020)。

糖尿病患者における新型コロナウイルス感染症ワクチンの安全性を評価するために、ワクチン副作用報告システムで報告された新型コロナウイルス感染症ワクチン投与後の重篤な有害事象の分析では、自然言語処理アルゴリズムを適用して、ワクチン副作用報告システムの 625, 628 件の報告の中から糖尿病に罹患している人と罹患していない人を識別した。2 型糖尿病患者 6, 829 症例と健康対照者 20, 487 症例を 1 : 3 マッチングで比較することにより、糖尿病患者は、8 つの重篤な有害事象（脳静脈洞血栓症、脳脊髄炎、ベル麻痺、リンパ節腫脹、虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、血小板減少症、肺塞栓症）の発現する可能性が高かったことが報告されている (Kim et al, 2023)。

肺塞栓症の治療について、独自のデータプラットフォーム（患者 83,612,413 症例、肺塞栓症患者 535,567 症例）により、安全性を比較するために電子健康記録データにアクセスした研究では、超音波補助カテーテル血栓溶解療法又は機械的血栓回収療法で治療されたすべての患者が特定され、大出血について多重ロジスティック回帰分析実施した結果、機械的血栓回収療法が大出血と関連していることが実証された (Monteleone et al, 2023)。

その他、リアルワールドデータを用いてベイジアンネットワークにより、左心室補助装置を装着した患者の死亡率を予測するモデルや、左室補助装置の故障のリスクのモデル化も行われている (Arora et al, 2019)。

近年の規制当局の動きとしては、米国では、アメリカ食品医薬品局（FDA）から、「Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence To Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Product」が 2023 年 8 月に公表され、21 CFR Part 312 (INVESTIGATIONAL NEW DRUG APPLICATION) の規制の適用について特にフォーカスをあてて説明されている (FDA, 2023)。

日本では、6 つのナショナルセンターを中心に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、企業からの参加者も含む研究班（日本医療開発機構 柴田班、林班等）を構成し、「患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究」として、「レジストリデータを医薬品等の承認申請資料等として活用する場合におけるデータの信頼性担保に資する運営・管理に関する留意点」及び「医薬品等の開発において RWD / RWE を利活用する際の生物統計学的側面の留意事項」が作成された (日本医療研究開発機構, 2022)。

また、厚生労働省から、「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について（薬生薬審発 0323 第 1 号 2021 年 3 月 23 日）「レジストリデータを承認

申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について（薬生薬審発 0323 第 2 号 2021 年 3 月 23 日）でリアルワールドデータの一つであるレジストリデータを承認申請等に利用する場合の基本的な考え方や信頼性の担保のための留意点について記載されている（厚生労働省, 2021a）。加えて、「追加的な侵襲・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた 診断用医療機器の性能評価試験の取扱いについて（薬生機審発 0929 第 1 号 2021 年 9 月 29 日）」で人工知能技術を利用した医用画像診断支援システムや DNA シークエンサーを利用した遺伝子変異解析システム等の先端的な技術を活用した診断用医療機器の実用化を目的とした、既存の医用画像データ又は生体試料及びこれらに関連する既存の診療情報等を収集して実施する性能評価試験の取扱いについて記載されている（厚生労働省, 2021b, 2021c）。

欧州でも、European Medicines Agency（EMA）から、「Guideline on registry-based studies」が、2021 年 10 月に公表され、レジストリ研究の実施を計画する製造承認申請者等がレジストリ研究を実施する際の方法論について提供している（European Medicines Agency, 2021）。

ウェアラブルデバイスから取得したリアルワールドデータを用いた研究も盛んにおこなわれている（Adams et al, 2021; Kim et al, 2023a; Christensen et al, 2021; Pickham David et al, 2018）。これにより、ウェアラブルデバイスは、リアルワールドデータを収集する優れたツールとして注目を集めている。第一章では、臨床研究におけるウェアラブルデバイス活用の現状評価として、研究計画段階のウェアラブルデバイスの臨床研究での使用状況を明らかにするために、リストバンド型のウェアラブルデバイスの代表的なデバイスである、Actigraph、Fitbit、Garmin、Apple Watch、Empatica について、ClinicalTrials.gov から得られたデータを用い、臨床試験の動向を探究した。

リアルワールドデータの解析方法として、バイアスを制御するため、様々な解析手法が用いられている（Fang, 2020; Fang et al, 2020; Franklin and Schneeweiss, 2017; Gregg et al, 2023; Lee et al, 2023; Yoshida, 2020; Roche et al, 2014; Togo and Yonemoto, 2022; Zou et al, 2020）。本研究では、時間依存性 Cox 比例回帰ハザードモデルに注目した。

第二章では、時間依存性 Cox 回帰分析による抗精神病薬治療の糖代謝異常のリスク評価として、2013 年 5 月から 2015 年 3 月にかけて、国内 43 施設（総合病院 24 施設、精神科病院 16 施設、精神科クリニック 3 施設）で実施され、大学医療情報ネットワーク（UMIN）の治験登録システム（登録番号：UMIN000009868）に登録された多施設前向き観察コホート研究を対象に、抗精神病薬治療によって引き起こされる糖代謝異常のリスクを正確に予測するために、抗精神病薬の種類、投与量、併用薬を時間依存性共変量として組み込んだ時間依存性 Cox 回帰分析を行い、実施施設の種類や背景因子の影響を

調整した上で、抗精神病薬治療が糖代謝異常の発生に及ぼす影響を推定することを目的に研究を実施した。

リアルワールドデータのオープンデータ化が進み、研究者はデータの二次分析や共同分析の機会を求めている。データ共有は、研究データ管理計画、オープンアクセス、ライセンス等が含まれ、FAIR原則【Findable（検索可能性）、Accessible（アクセス可能性）、Interoperable（相互運用性）及びReusable（再利用可能性）】は、データの発見可能性、アクセス性、及び再利用性を向上させる方法を提案している (Cohen et al, 2020)。公的に利用可能な生物医学データベースも存在し、これらを紹介した報告では、がん、糖尿病、心臓病、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）等の慢性疾患に関連する 40 個のデータベースが紹介されている (Bilionis et al, 2023)。PhysioNetは、睡眠時無呼吸症候群の検出、不整脈の認識、ストレスの検出、人間の活動認識等、多くの分野の研究目的のために、生理学的及び臨床データの大規模なコレクションと関連するオープンソースソフトウェアを提供する大規模なデータベースである。米国国立衛生研究所 (NIH) によって設立され、マサチューセッツ工科大学の計算生理学研究室によって管理されている (Sabry et al, 2022)。第三章では、実際に、PhysioNetからダウンロードしたウェアラブルデバイスを使用した臨床研究のデータベースをダウンロードして、データの加工や、統計的解析を実施した。食事 (Russell et al, 2016)、活動・運動 (Boulé et al, 2011)、ストレス (Lloyd et al, 2005)、概日リズム (Qian and Scheer, 2016) 等、血糖値に影響を与える多くの要因や心拍数 (Panzer et al, 2002)、体温 (Kenny et al, 2016) 及び発汗運動反応 (Maarek et al, 2015) を含む自律機能 (Grandinetti et al, 2007) 等、血糖変動に関連する要因が報告されているが (Bent et al, 2021a)、血糖とこれらの要因について関連性についてリアルワールドにおける評価は定まっていない。PhysioNetの既存データ (Peter Choらの「BIG IDEAs Lab Glycemic Variability and Wearable Device Data」) を用いて、血糖と各生理学的指標、食事の栄養学的指標との関連性について探索的に検討した。

1. 第1章 臨床研究におけるウェアラブルデバイス活用の現状評価

1.1. 緒言

ウェアラブルデバイスから取得したリアルワールドデータを用いた研究が活発におこなわれている。事例として、1) パーキンソン病患者を対象に、クリニックの内外でウェアラブルセンサーを使用して活動、歩行、震えを測定する研究 (Adams et al, 2021)、2) 研究室環境以外で概日リズムを定量化するため、大規模なリアルワールドのウェアラブルデータセット (590日を超える体温データと、183,613 日以上的心拍数データ) を用いて、近似ベースの最小二乗法のモデルの開発を実施した研究 (Kim et al, 2023)、3) スマートフォンに接続された補聴器を介して周囲の音響と、自分のウェアラブルから5分間隔の連続平均心拍数を記録した補聴器ユーザーからのデータ (被験者98名) を使用し日常の周囲音の多次元音響特性と連続平均心拍数との間の短期的な関連について調査した研究 (Christensen et al, 2021) 及び4) 褥瘡防止のための体位変換をおこなう角度の大きさ、減圧時間等の質について、ウェアラブルセンサーを用いてICUの入院患者 (被験者555名) を対象に調査した研究 (Pickham David et al, 2018) 等があった。このように、ウェアラブルデバイスは、リアルワールドデータを取得するツールとして注目を集めている。

ウェアラブルデバイスは、腕や頭部等の身体に装着して利用するInformation and Communication Technology (情報通信技術: ICT) 端末である。装着形態に応じて、メガネ型、時計型、リストバンド型に分類される (Ministry of Economy Trade and Industry, 2015)。その他にも、指輪型のデバイス (体動、心拍に加えて、体温の変化、睡眠状態をチェックする) (Zambotti et al, 2019)、乳幼児モニターとして、靴型の形状デバイス (酸素濃度、心拍、体温をモニターする) もある (Anjewierden et al, 2021)。また、心拍数、心電図の計測として、着衣可能な形状で生体情報の連続計測ができる着衣型心電計 (Kana et al, 2018; Ousaka et al, 2022)、姿勢測定用のスマートウェア (Kang et al, 2017) やシール型のタトゥー (Bandodkar et al, 2015) 等、装着のしやすさを重視したものもある。現在開発中のウェアラブルデバイスとして、汗から体組成を分析し、乳酸、グルコース、カリウムを計測するデバイスや (Gao et al, 2016)、継続的なブドウ糖モニタリングと糖尿病性網膜症の治療のためのスマートコンタクトレンズがある (Hosseinian et al, 2022; Keum et al, 2020)。

このように、ウェアラブルデバイスのヘルスケア分野の活用の現状としては、デバイスに搭載されたセンサーを通じて、装着している人の生体情報を取得・送信し、クラウド上で解析しフィードバックすることにより、効果的な疾病・介護予防サービスや健康増進プログラムを提供する事例が拡大している (Ministry of Economy Trade and Industry, 2019)。

事例としては、センサーを腕につけることによって24時間連続での血糖トレンドの把握が可能なデバイス（FreeStyle リブレ、アボット、米国）がある（Ministry of Economy Trade and Industry, 2019; Murata et al, 2018; Toyoda et al, 2020）。このデバイスは、2017年9月よりすべてのインスリン患者を対象に保険適用がされ、導入している医療機関では、通院期間の血糖変動や低血糖等の把握に活用されている（Ministry of Economy Trade and Industry, 2019）。近赤外線を用い、脳活動を見える化により、日常生活空間での脳活動・認知機能の計測が可能になり、運動・脳トレ等による認知症予防サービスの提供および効果検証を簡易的に実現できることが期待されているウェアラブルデバイス（XB-01, NeU Inc, 日本）もある（Ministry of Economy Trade and Industry, 2019; Yasumitsu, 2022）。また、排尿を予測することで、予期せぬ失禁を防止し、自立支援にも貢献し、適切なトイレ誘導を行うことで、介護従事者の負担軽減にも寄与できると考えられているウェアラブルデバイス（DFree, トリプルW, 日本）がある（Ministry of Economy Trade and Industry, 2019; Strauven et al, 2020）。このように、ウェアラブルデバイスは、ヘルスケア分野で応用され始めてきているが、ウェアラブルデバイスで測定できる生体データの項目が多くなり（Guk et al, 2019; Sharma et al, 2021）、精度も機種ごとには異なるが、測定項目によっては高いものも存在し、機種のアップデートにより改善されてきている（Fuller et al, 2020）。

ウェアラブルデバイスの市場シェアで主要なタイプはリストバンド型、時計型であり（Mück et al, 2019）、代表的な機種として Actigraph（Actigraph LLC, USA）、Apple Watch（Apple Inc., USA）、Empatica（Empatica Inc., USA）、Fitbit（Fitbit, Inc., USA）及び Garmin（Garmin Ltd., USA）がある（図1.1）。



図1.1 リストバンド型、時計型の代表的な機種

Actigraphは、研究用に特化された仕様の機器で、加速度のRawデータ、アクティビティ数、エネルギー消費、MET Rate、歩数、身体活動強度、活動区間解析、座位期間、

体位、睡眠解析パラメータ、周囲光、心拍数、RR間隔、血圧、呼吸数、血中酸素飽和度及び皮膚温等のデータ収集が可能である (Actigraph, n.d.)。Actigraphを用いた研究として、心血管疾患領域で薬剤による治療介入研究のランダム化比較試験で身体活動を評価していた研究や (Howard et al, 2023)、薬剤介入による睡眠の評価を実施した試験が実施されていた (Gringras et al, 2017; Santisteban et al, 2014)。

Apple Watchは、コマーシャルユースの機器としては、医療機器として心電図が測定できるという特徴がある。アメリカでは、2018年9月にFDAがDeNovo申請（一般的な管理又は一般的及び特別な管理により安全性と有効性が保証され、リスクが軽度から中等度の新規の医療機器で、同等の機器が存在しない場合に適用する申請）を承認しており、クラスIIの「一般（OTC）用心電計ソフトウェア」に該当すると判断された (U.S. Food & Drug Administration, 2018)。2020年9月に日本においても医療機器として承認されており、家庭用の医療機器として本来であればクラス IIと呼ばれる分類に当てはまるが、「家庭用心電計プログラム」「家庭用心拍数モニタプログラム」という一般的名称が新たに用意され、これに該当すると判断された (Ministry of Health, n.d.)。その他にも、心拍数、運動量、血中酸素飽和度、睡眠、月経周期追跡機能、騒音レベル測定及び転倒検出等の測定が可能となっている (Apple Inc.)。Apple Watchを用いた研究として、心血管疾患でデジタルヘルス介入を使用して、バイタルサイン及び活動を追跡した試験の報告もあった (Marvel et al, 2021)。

Empaticaは、CE Marking及びFDA認可を受けた研究用機器として、臨床的に検証されたバイオマーカーと組み合わせたデータ収集のためのセンサーを装備しており、脈拍数、皮膚電気活動、加速度、皮膚温度、光電式容積脈波、心拍間隔、睡眠、歩数・活動量、呼吸数、血中酸素飽和度及び体位等の測定が可能である (Empatica Inc., n.d.)。発作モニタリングに関するFDA承認（成人：2018年8月、小児2019年1月）を取得しており (Empatica Inc., 2019)、COVID-19を含む呼吸器感染症のウェアラブルベースの早期症状検出でCE Markingを獲得（2021年3月）している (Empatica Inc., 2022)。医療機器として認可されるためには、検証試験が必要で、発作モニタリングについては、てんかんと診断された141症例の患者（成人：80症例、小児：61症例）を対象にてんかんモニタリングユニットで臨床試験が実施され、54の全身性強直間代発作のうち53が、臨床試験中98%の正解率で検出された (Empatica Inc., 2019)。また、COVID-19を含む呼吸器感染症のウェアラブルベースでの早期症状検出については、ウェアラブルソリューションであるAriaシステムがCE Markingを取得した。これは、Empaticaスマートウォッチのバイタルサインを分析し、データを装着者の過去のベースラインと比較しており、検証研究では、Ariaは0.94の感度で、H1N1インフルエンザ、ライノウイルス又はSARS-CoV-2感染可能性患者を検出した。検出は、感染後平均2日で発生していた (Empatica Inc., 2022)。また、Empatica Health Monitoring Platformが2022年11月にFDA承

認を受け、皮膚電気活動、SpO₂及び皮膚温度等、睡眠中の動きをモニタリングするために使用される臨床的に検証されたデジタルバイオマーカーが含まれていた。さらに、このプラットフォームにおいて、2023年10月に、脈拍数と呼吸数のデジタルバイオマーカーがFDAの510 (k) の認可を取得した (Empatica Inc., 2023) 。 Empaticaを用いた研究として、社会的ストレスを軽減するための動物介在療法の可能性を評価する目的で、自律神経反応性を評価した報告があった (Mueller et al, 2021) 。

Fitbitは、コマーシャルユースのデバイスとしてこれらのデバイスの中では、比較的長期間使用されてきた機器であり、呼吸数、心拍変動 (HRV) 、心電図 (日本未承認) 、皮膚温、血中酸素飽和度、安静時心拍数 (RHR) 、睡眠スコア及びストレスマネジメントスコア等のデータ収集が可能である (Fitbit, n.d.) 。 Fitbitを用いた研究として、身体活動を評価した介入臨床研究のメタアナリシスとナラティブレビューの報告があった (Ringeval et al, 2020; Fleur et al, 2021) 。

Garminもコマーシャルユースのデバイスで、エネルギーレベル、ストレスレベル、呼吸数、睡眠モニタリング、心拍計、ブレスワーク (ストレス状態と呼吸を追跡) 及び血中酸素飽和度等のデータ収集が可能である (Garmin, n.d.) 。 Garminを用いた研究として、肥満領域での運動介入研究で身体活動を評価する臨床試験があった (Frediani et al, 2020) 。

リストバンド型、時計型の代表的な機種の生体データ計測機能を示す (表1.1) 。

表1.1 リストバンド型、時計型の代表的な機種の生体データ計測機能

	Actigraph	Apple Watch	Empatica	Fitbit	Garmin
心拍数	○	○	○	○	○
血圧	○				
心電図		○		○	
呼吸数	○		○	○	○
ストレスレベル			○	○	○
血中酸素	○	○	○	○	○
皮膚温	○	○	○	○	
睡眠	○	○	○	○	○
周囲光	○				
歩数、身体活動	○	○	○	○	○
加速度データ	○		○		
体位	○		○		
エネルギーレベル	○	○	○	○	○
代謝率	○				

こうした、臨床研究でのウェアラブルデバイス活用が進む中で、どのような疾患領域、介入方法、Phaseで用いられているか、使用されている機種のトレンドや目標症例数の経年的な推移等、臨床研究でのウェアラブルデバイスの使用状況についての詳細は明らかではない。本研究では、研究計画段階のウェアラブルデバイスの臨床研

究での使用状況を明らかにするために、リストバンド型のウェアラブルデバイスの代表的なデバイスである、Actigraph、Fitbit、Garmin、Apple Watch及びEmpaticaについて、ClinicalTrials.govから得られたデータを用い、臨床試験の動向を探究した。

1.2. 方法

1.2.1. 臨床試験の選択基準、解析対象

ウェアラブルデバイスの臨床研究での使用状況（使用されているデバイスの種類、介入の種類、疾患領域、研究数の推移等）を明らかにするため、腕時計型、リストバンド型の代表的なActigraph、Apple Watch、Empatica、Fitbit及びGarminを調査対象とした。デバイスの選択の理由としては、一般的に流通しており研究にも用いられているデバイスとして、Apple Watch、Fitbit及びGarminを選択した。また、一般用途ではほとんど使用されていないが、研究用として著名なActigraph及びEmpaticaに注目して研究対象として選択した。これら以外のリストバンド型のウェアラブルデバイスやリストバンド型以外の他のウェアラブルデバイスも ”Wearable device” という用語を用いて参考のために調査した。

ClinicalTrials.gov を用いて、2022年8月21日時点で、データベースの抽出をおこなった。抽出されたデータベースの機種別の構成を図1.2 に示す。

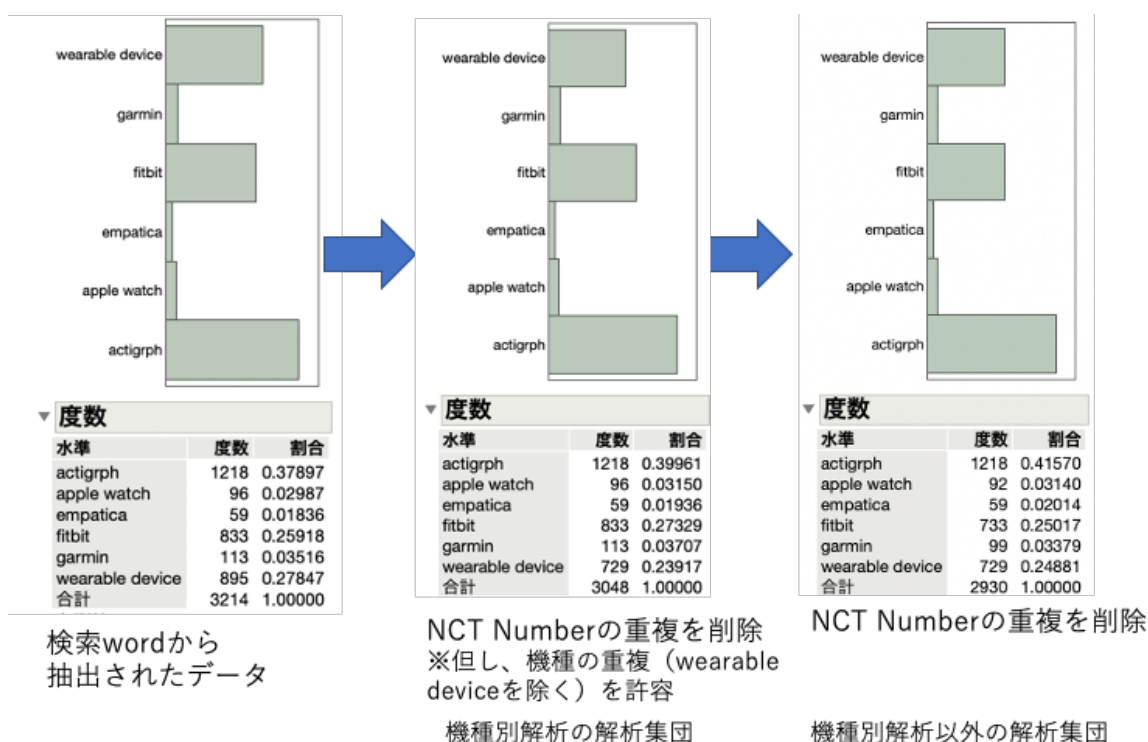


図1.2 抽出されたデータベースの機種別の構成

Actigraph:1218研究、Apple Watch : 96研究、Empatica:59研究、Fitbit : 833研究、Garmin : 113研究及びWearable device : 895研究 : 合計 : 3214研究が同定された。重複しているNCT Numberの研究を除外し、合計 : 2930研究を調査対象とした。

ただし、機種別の解析については、同一臨床研究内で複数のデバイスが使用されているケースが 114 研究で認められたため、Wearable device 以外の各デバイス間の重複を許容し、3048 研究を調査対象とした（Actigraph：1218 研究、Apple Watch96 研究、Empatica：59 研究、Fitbit：833 研究、Garmin：113 研究及び Wearable device：729 研究）。

1.2.2. 解析方法

ClinicalTrials.gov からダウンロードできるデータベースを用いて、Study type、Intervention、Phase、Device（機種）及び Conditions の変数については、単純集計を実施した。

Study type は、研究の性質として Interventional 又は Observational で分類した。

Intervention については、arm/group 又は the investigational product に関連する介入と定義されている。変数のカテゴリー化の方法については、例えば”Behavioral：Martial Arts|Behavioral：Functional Training”であれば、”Behavioral”のみを抽出し、Behavioral、Device、Drug、Dietary Supplement、Diagnostic Test 及び Procedure 等のカテゴリーに分類した。

機種は、ClinicalTrials.gov で検索した検索ワード（Actigraph、Apple Watch、Empatica、Fitbit、Garmin 及び wearable devices）を直接カテゴリー化した。Conditions は、研究対象となる疾患、障害、症候群及び疾病と定義されている。この変数の記述内容を基に、デバイスが使用された臨床研究の疾患等の分野として、Cancer、Cardiovascular Disease、Obesity、Physical Activity、Sleep、及び Diabetes 等のカテゴリーに分類した。集計の際、全部で 61 カテゴリーとなったため、40 件未満は、other にまとめて集計した。

Start date という変数は、臨床試験の被験者募集開始予定日又は最初の被験者が登録された実際の日付と定義されており、時系列データ（カテゴリー別の実数の変化率や累積）を算出するためにその値を使用した。

Enrollment という変数は、登録される被験者の推定総数（目標症例数）又は臨床研究に登録される被験者の実際の総数と定義されており、登録症例を集計するためにその値を使用した。

このうち Conditions、Intervention の上位 6 位までについては、機種別の解析として、モザイク図を作成した。さらに Enrollment の平均値を機種別に比較する分析を実施した。

また、年ごとの Enrollment と Trial number の経時的な関係性について 2D 散布図を用いて確認した。

これらの解析は、JMP Pro 16.10（SAS Institute, Cary, NC）及び Microsoft Excel for Mac version 16（Microsoft）を用いて実施した。

1.3. 結果

1.3.1. 一般的な説明

1.3.1.1. Study type、Intervention、Phase、Device及びConditionsの単純集計

Study type、Intervention、Phase、機種及び Conditions の単純集計、時系列的な集計の結果を図 1.3-1～1.3-5 に示す。

Study type では Interventional な研究が 2411 件、Observational な研究が 519 件であった (図 1.3-1)。

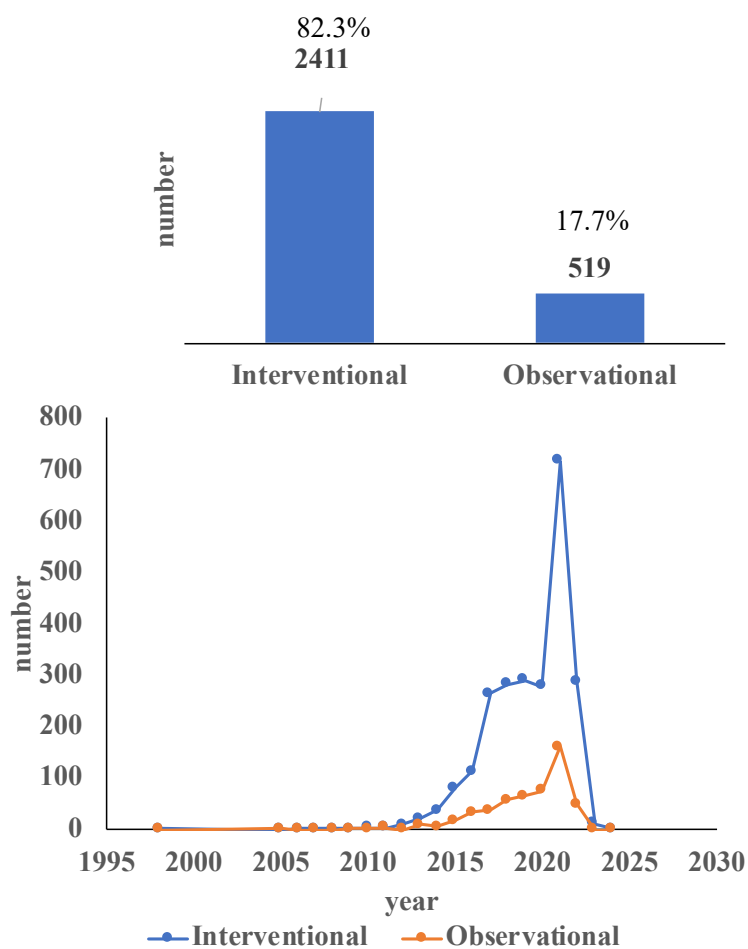


図 1.3-1 Study type の単純集計及び時系列的な集計

Intervention では、上位 6 位までの項目として、Behavioral 1218 件、Device 740 件、Drug 132 件、Dietary supplement 61 件及び Procedure 38 件であった（図 1.3-2）。

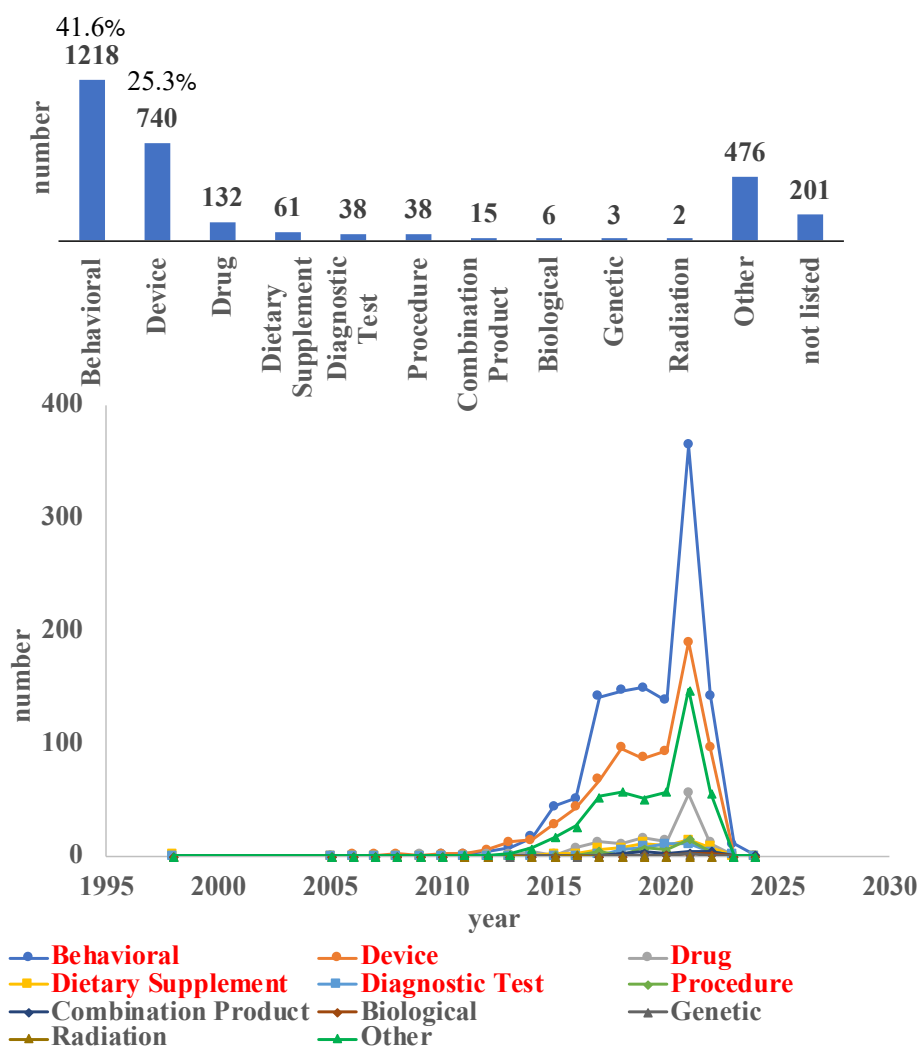


図 1.3-2 Intervention の単純集計及び時系列的な集計

Phase では、Phase2 が 82 件、Phase4 が 54 件、Phase1 が 41 件、Phase3 が 34 件、Phase1/2 が 19 件、Phase2/3 が 16 件で、Early Phase 1 が 13 件で、及び該当なしが 2152 件であった（図 1.3-3）。

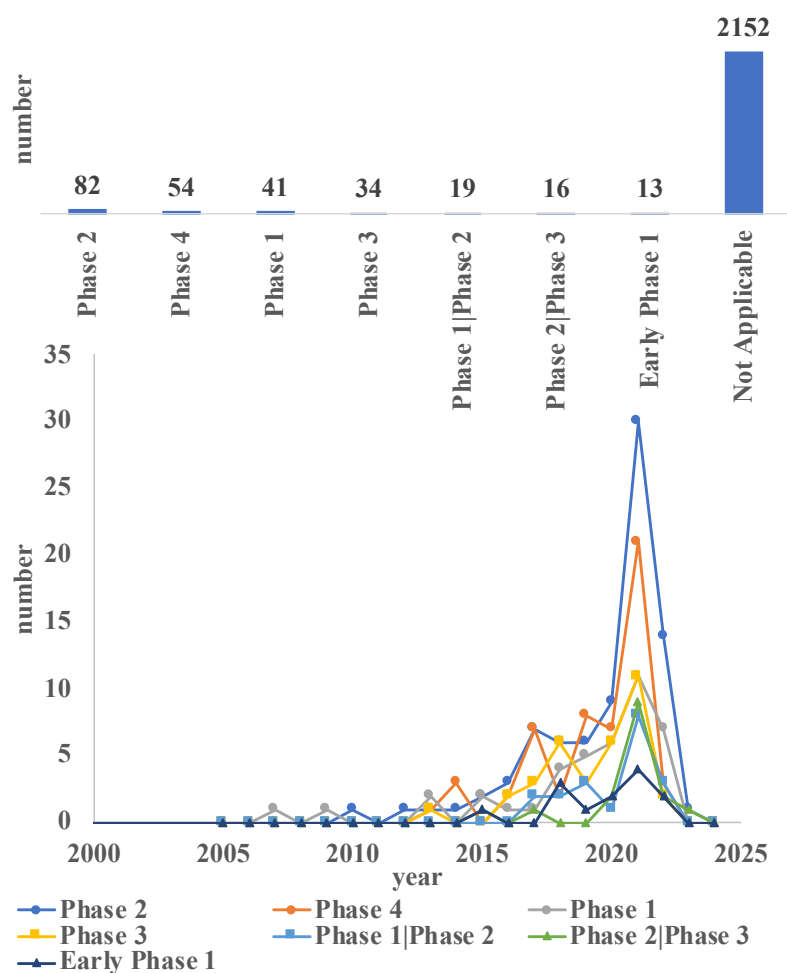


図 1.3-3 Phase の単純集計及び時系列的な集計

機種では、Actigraph が 1218 件、Fitbit が 833 件、Garmin が 113 件、Apple Watch が 96 件、Empatica が 59 件及び Wearable device が 729 件であった（図 1.3-4）。

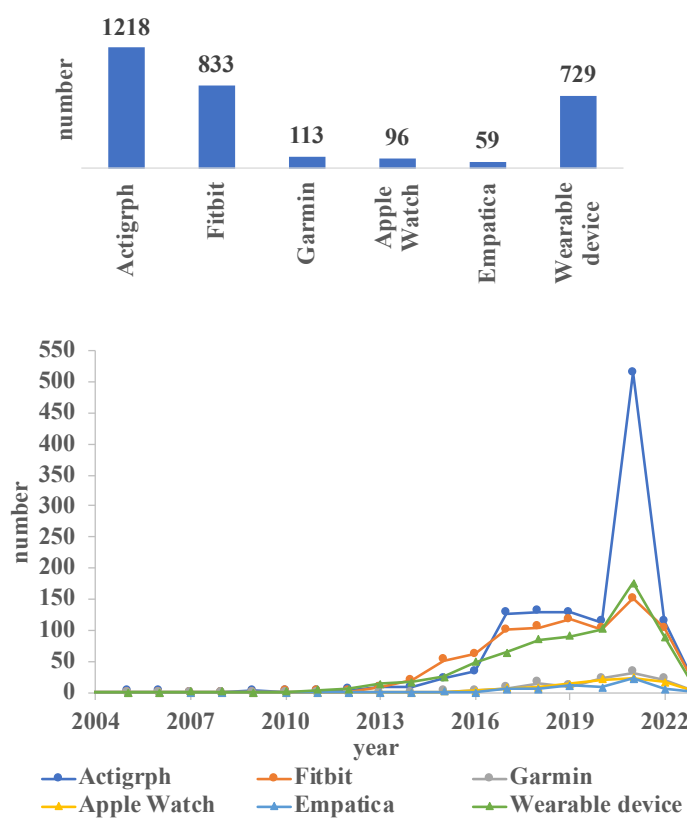


図 1.3-4 機種の単純集計及び時系列的な集計

Condition では、上位 6 位までの項目として、Cancer 294 件、Cardiovascular Disease 267 件、Physical Activity 257 件、Obesity 240 件、Sleep 167 件及び Diabetes 158 件であった。その他、Psychiatric disorder 138 件、Respiratory disease 111 件、Pain 94 件及び Cerebrovascular disease 79 件等様々な疾患領域で使用されていた（図 1.3-5）。

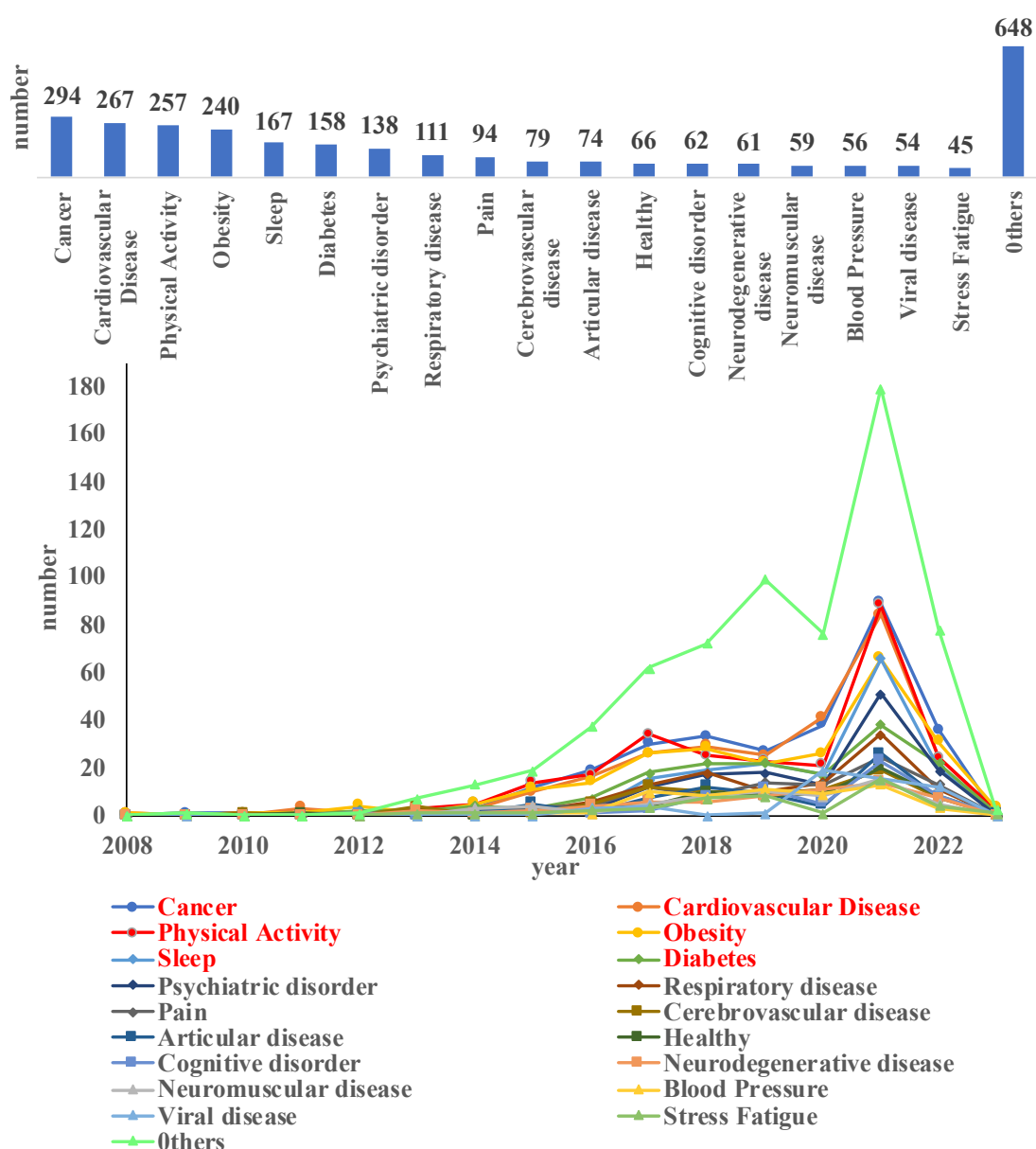


図 1.3-5 Condition の単純集計及び時系列的な集計

1.3.1.2. 機種別のEnrollmentの解析結果

機種別の Enrollment の解析結果を図 1.3-6、表 1.3-1 に示す。

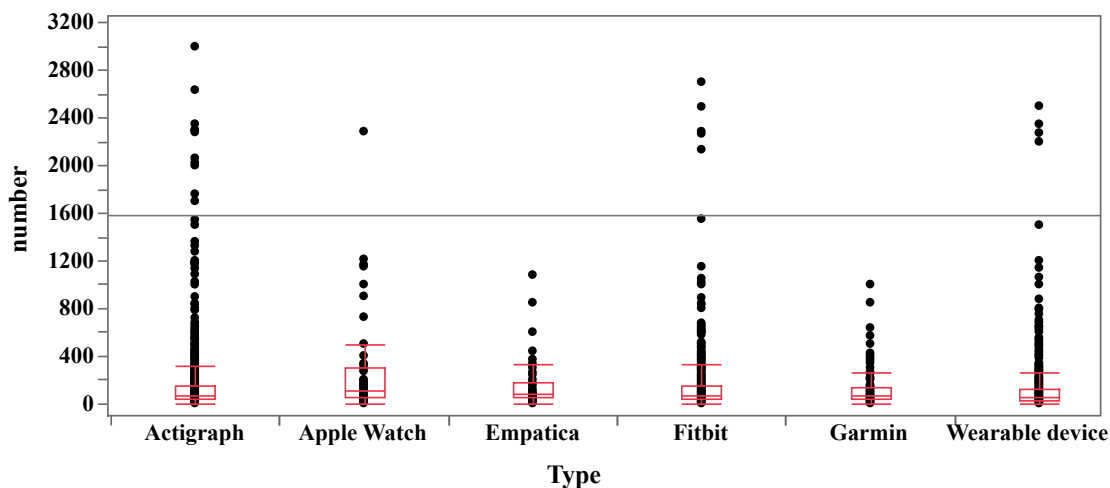


図 1.3-6 機種別の Enrollment の解析結果（箱ヒゲ図、分散）

表 1.3-1 機種別の Enrollment の解析結果

Type	Number	Mean	Interquartile Range	
			25 %	75 %
Actigraph	1216	167.2	34	150
Apple Watch	96	21880.3	50	299.3
Empatica	59	1837.4	50	171
Fitbit	833	808.1	33	150
Garmin	113	1038.8	32.5	130
Wearable device	729	2219.3	23.5	121

Actigraph（n = 1216）では、平均値 167.2 症例【Interquartile Range (IQR) : 34～150】、Apple Watch（n = 96）では、平均値 21880.3 症例（IQR : 50～299.3）、Empatica（n = 59）では、平均値 1837.4 症例（IQR : 50～171）、Fitbit（n = 833）では、平均値 808.1 症例（IQR : 33～150）、Garmin（n = 113）では、平均値 1038.8 症例（IQR : 32.5～130）及び Wearable device（n = 729）では、平均値 2219.3 症例（IQR : 23.5～121）であった。

1.3.2. 年位推移

1.3.2.1. Study type、Intervention、Phase、Device及びConditionsの年位推移

Study type、Intervention、Phase、機種及び Conditions の時系列的な集計の結果を図 1.3-7～1.3-11 及び図 1.3-1～1.3-5 に示す。

Study typeの年推移としては、比率の大きな変動はなかった（図1.3-7）。

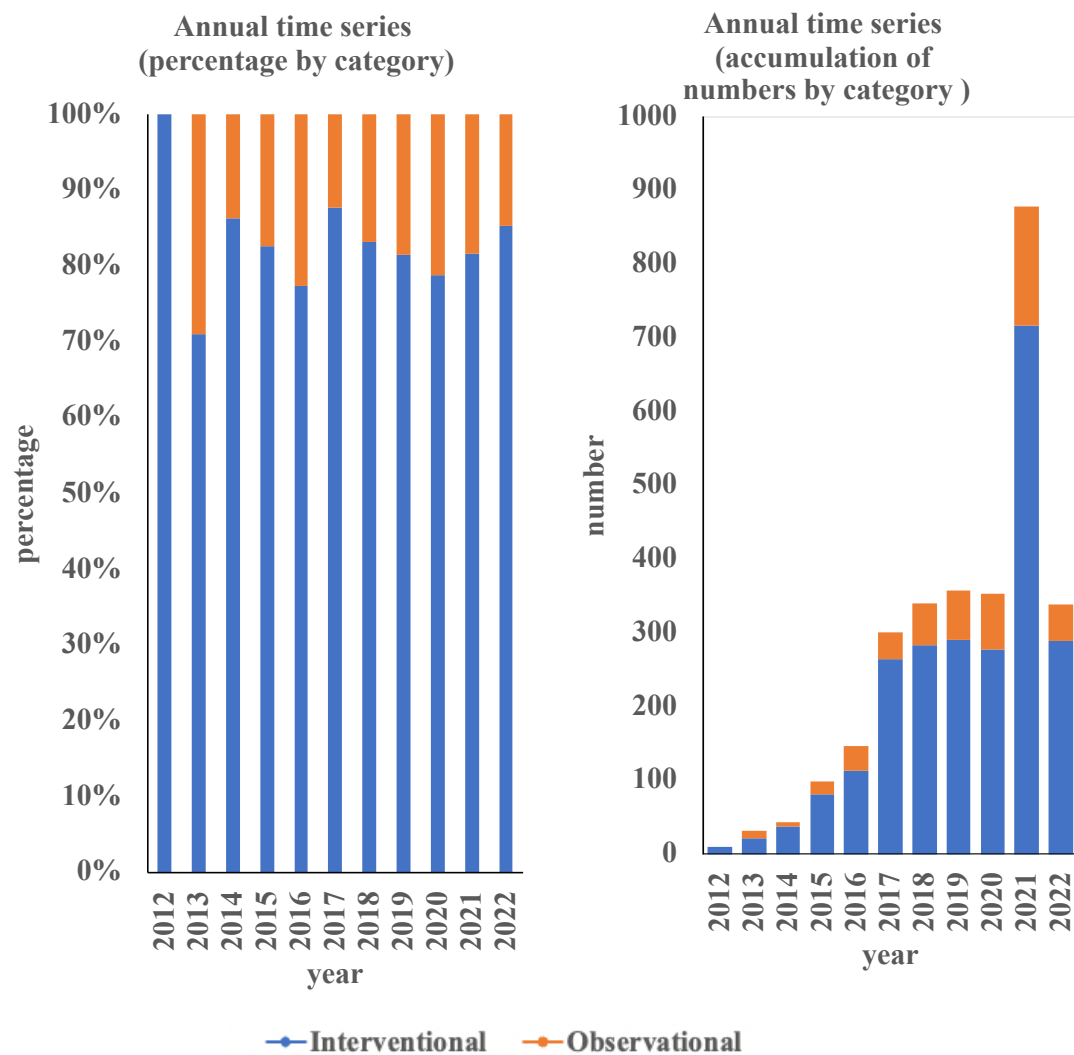


図 1.3-7 Study type の時系列的な集計

Intervention の年推移は、2012 年、2013 年には、Device の比率が 50 %程度であったが、2014 年以降は、20 %～30 %の間で推移しており、Behavioral の比率は、30 %程度であったが、2014 年以降は、40 %～50 %の間で推移していた（図 1.3-8）。

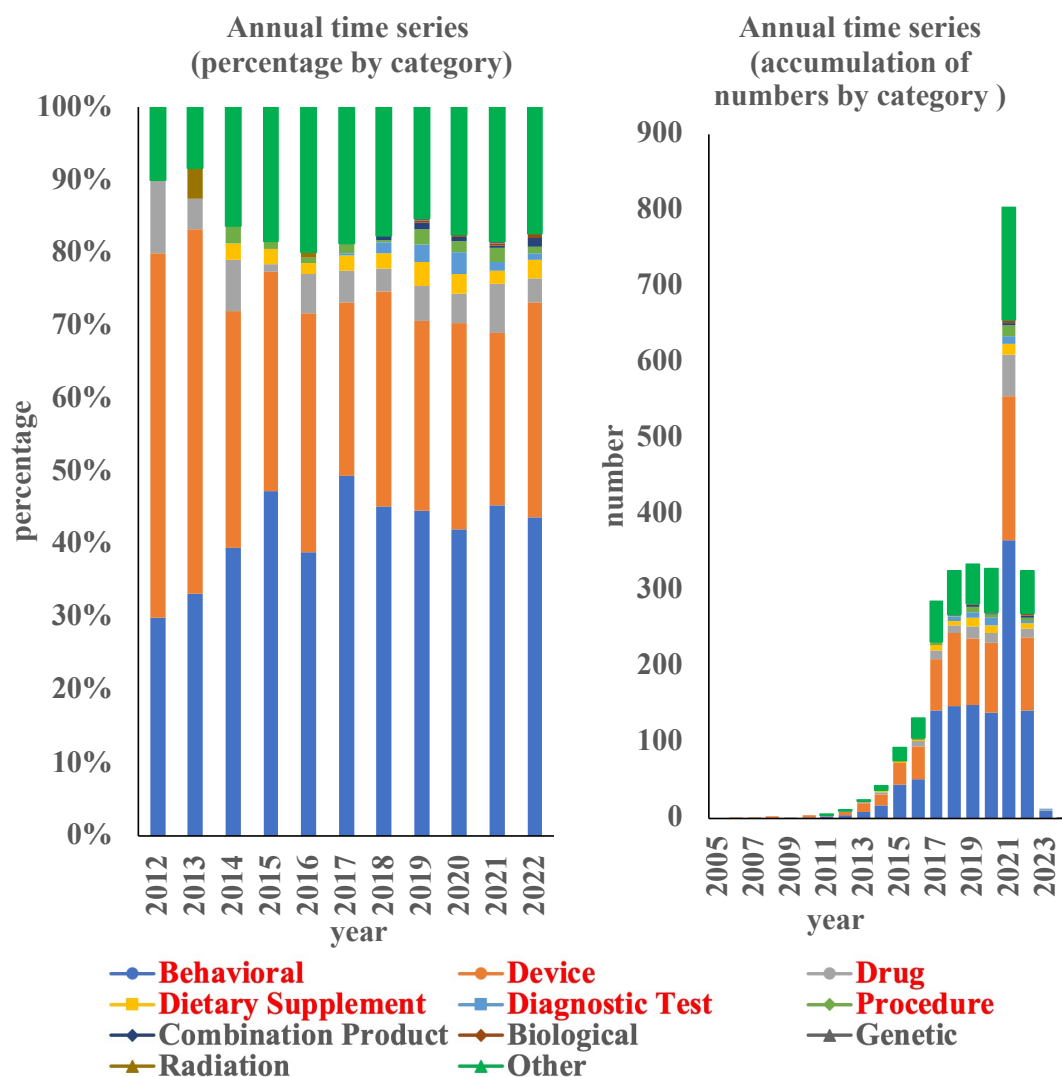


図1.3-8 Interventionの時系列的な集計

Phase の年推移については、2013 年以降 Phase2 の比率の大きな変動はないが Phase1、3、4 の比率は、年ごとに変動していた（図 1.3-9）。

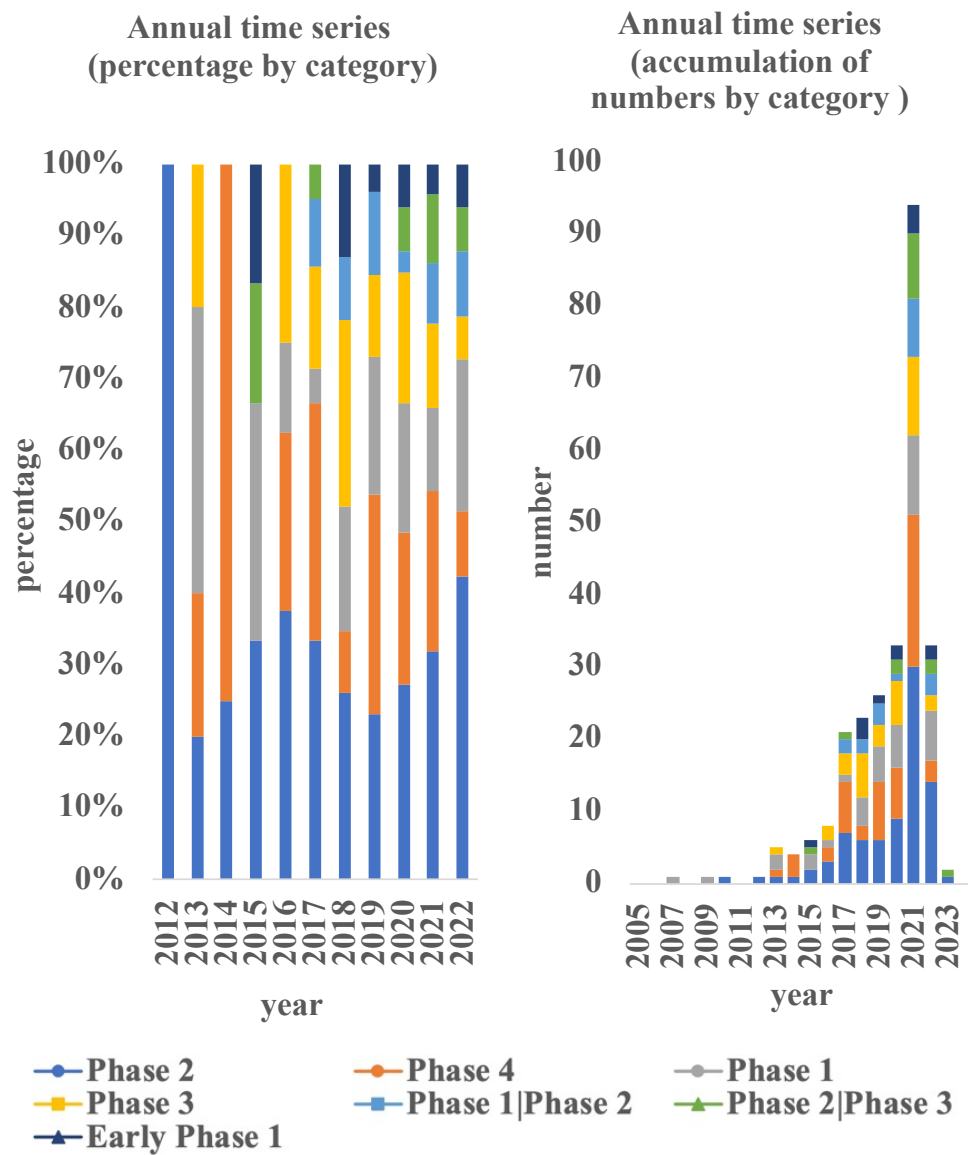


図 1.3-9 Phase の時系列的な集計

機種別の年推移としては、2012 年から 2015 年までは、Fitbit の比率は上昇したが、2016 年以降は減少した。一方、2015 年以降、Apple Watch、Garmin 及び Empatica の臨床研究での使用がされてきており、全体割合からは 10%未満ではあるが徐々に比率は高くなってきている（図 1.3-10）。

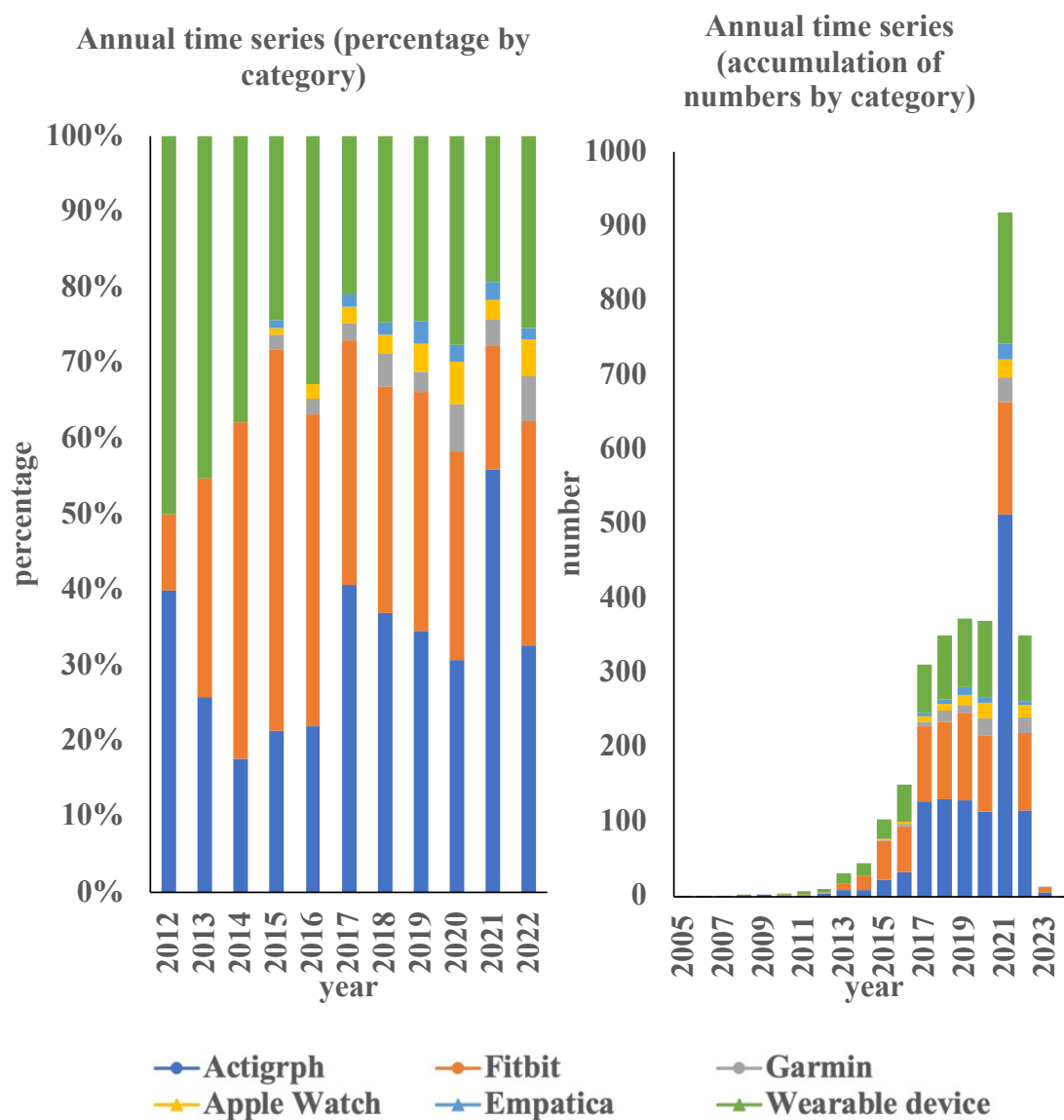


図 1.3-10 機種別の時系列的な集計

Condition の年位推移は、2012 年は、 Cardiovascular Disease が 10 %程度 Obesity が 40 %程度及び Diabetes が 20 %程度を占める割合であったが、2013 年以降は、疾患領域が細分化され、2014 年以降の、上位 6 位の項目（Cancer、Cardiovascular Disease、Physical Activity、Obesity、Sleep 及び Diabetes）が占める割合は、40 %から 50 %程度で推移していた（図 1.3-11）。

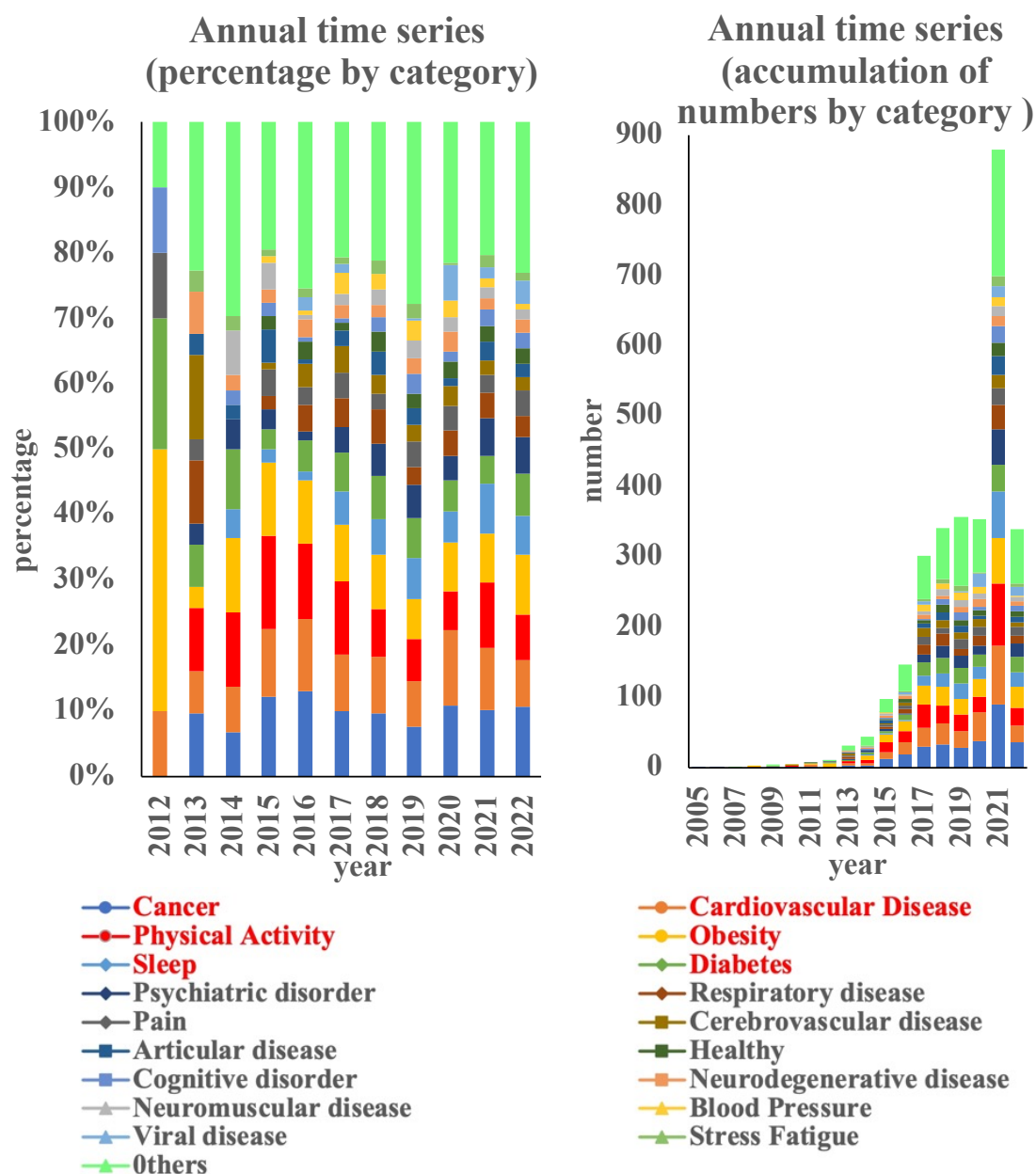


図 1.3-11 Condition の時系列的な集計

1.3.2.2. 年ごとのEnrollmentとTrial numberの経時的な関係性

2D 散布図を図 1.3-12 に示す。

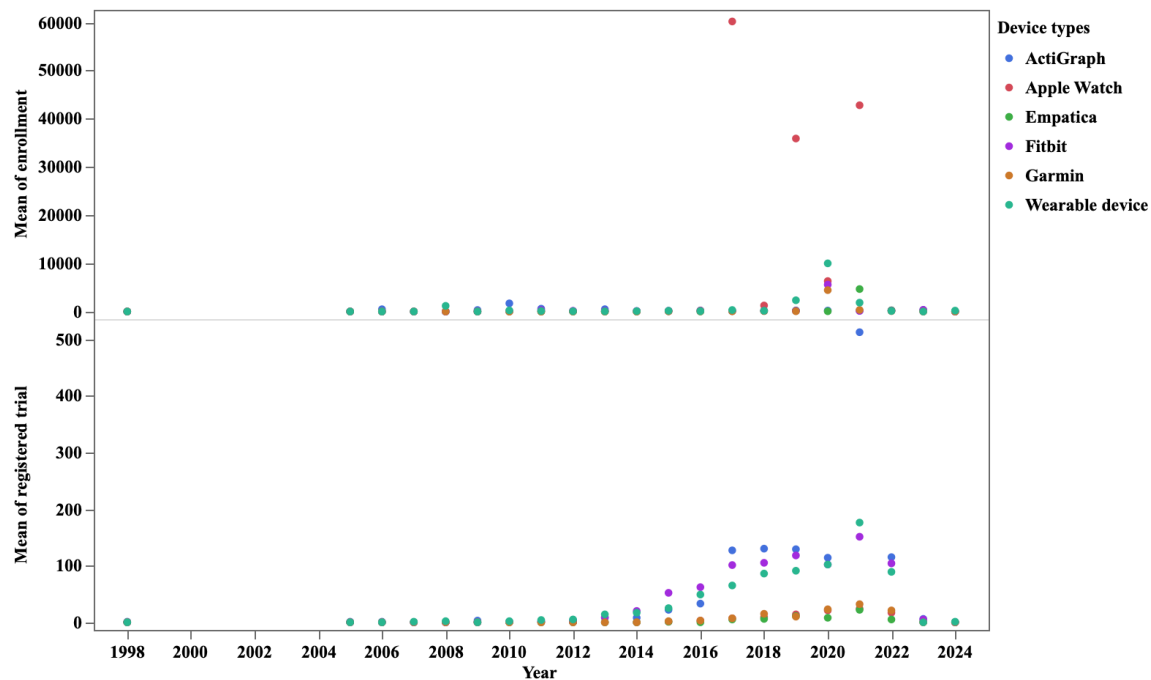


図 1.3-12 年ごとの Enrollment と Trial number の経時的な関係性の 2D 散布図

Enrollment の平均値では、Apple Watch が 2017 年で 60210.4 症例、2019 年で 35914.2 症例、2021 年で 42819.1 症例となっており、他の機種の同一時点と比較して値が大きかった。Trial number の平均は、Actigraph が 2021 年で 512 件と他の機種の同一時点と比較して値が大きかった。

1.3.3. Conditionの機種別の分割表の解析

上位 6 位までの項目（Cancer、Physical Activity、Cardiovascular Disease、Obesity、Sleep 及び Diabetes）について、機種別に割合の比較をおこなった。

Condition のモザイク図を図 1.3-13 、分割表を表 1.3-2 に示す。

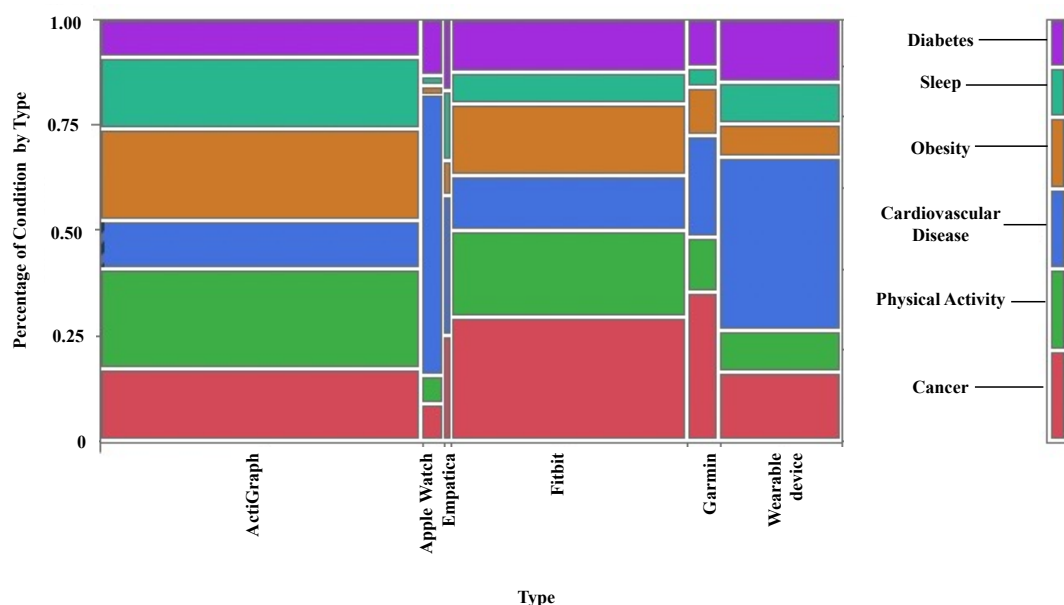


図 1.3-13 Condition のモザイク図

表 1.3-2 Condition の分割表

Frequency %	Cancer	Physical Activity	Cardiovascular Disease	Obesity	Sleep	Diabetes	Total
Actigraph	108 17.14	149 23.65	72 11.43	138 21.90	107 16.98	56 8.89	630
Apple Watch	4 8.89	3 6.67	30 66.67	1 2.22	1 2.22	6 13.33	45
Empatica	3 25.00	0 0.00	4 33.33	1 8.33	2 16.67	2 16.67	12
Fitbit	137 29.59	95 20.52	59 12.74	80 17.28	35 7.56	57 12.31	463
Garmin	22 35.48	8 12.90	15 24.19	7 11.29	3 4.84	7 11.29	62
Wearable device	39 16.32	24 10.04	98 41.00	19 7.95	24 10.04	35 14.64	239
Total	313	279	278	246	172	163	1451

Cancer については、Garmin、Fitbit で比率が高く（Garmin : 35.48%、Fitbit : 29.59%）、Empatica、Actigraph、Apple Watch 及び Wearable device ではそれぞれ、25.00%、17.14%、8.89%及び 16.32%であった。Physical activity については、Actigraph、Fitbit で比率が高く（Actigraph : 23.65%、Fitbit : 20.52%）、Garmin、Apple Watch、Empatica 及び Wearable

device ではそれぞれ、12.90 %、6.67 %、0 %及び 10.04 %であった。Cardiovascular Disease については、Apple Watch、Empatica、及び Garmin で比率が高く（Apple Watch : 66.67 %、Empatica : 33.33 %及び Garmin : 24.19 %）、Fitbit、Actigraph 及び Wearable device ではそれぞれ 12.74 %、11.43 %及び 41.00 %であった。Obesity については、Actigraph、Fitbit で比率が高く（Actigraph : 21.90 %、Fitbit : 17.28 %）Garmin、Empatica、Apple Watch 及び Wearable device ではそれぞれ、11.29 %、8.33 %、2.22 %及び 7.95 %であった。

Sleep については、Actigraph、Empatica で比率が高く（Actigraph : 16.98 %、Empatica : 16.67 %）、Fitbit、Garmin、Apple Watch 及び Wearable device ではそれぞれ、7.56 %、4.84 %、2.22 %及び 10.04 %であった。Diabetes については、Empatica、Apple Watch で比率が高く（Empatica : 16.67 %、Apple Watch : 13.33 %）Fitbit、Garmin、Actigraph 及び Wearable device ではそれぞれ、12.31 %、11.29 %、8.89 %及び 14.64 %であった。

1.3.4. Interventionの機種別の分割表の解析

Intervention のモザイク図を図 1.3-14、 分割表を表 1.3-3 に示す。

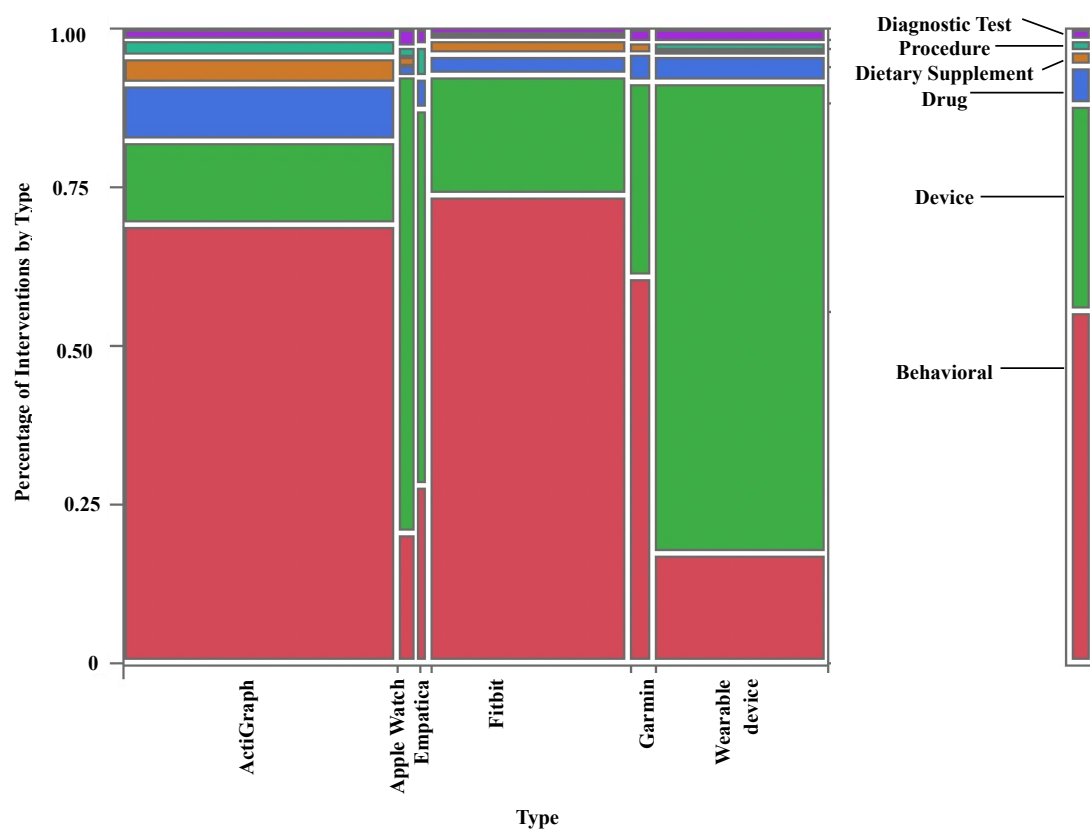


図 1.3-14 Intervention のモザイク図

表 1.3-3 Intervention の分割表

Frequency %	Behavioral	Device	Drug	Dietary Supplement	Procedure	Diagnostic Test	Total
Actigraph	626 69.25	117 12.94	83 9.18	39 4.31	26 2.88	13 1.44	904
Apple Watch	14 20.59	49 72.06	1 1.47	1 1.47	1 1.47	2 2.94	68
Empatica	11 28.21	23 58.97	2 5.13	0 0.00	2 5.13	1 2.56	39
Fitbit	483 73.74	125 19.08	19 2.90	18 2.75	4 0.61	6 0.92	655
Garmin	50 60.98	25 30.49	4 4.88	1 1.22	0 0.00	2 2.44	82
Wearable device	99 17.43	421 74.12	25 4.40	3 0.53	6 1.06	14 2.46	568
Total	1283	760	134	62	39	38	2316

Behavioral については、Fitbit、Actigraph 及び Garmin で比率が高く（Fitbit : 73.74 %、Actigraph : 69.25 % 及び Garmin : 60.98 %）、Empatica、Apple watch 及び Wearable

device ではそれぞれ、28.21 %、20.59 %及び 17.43 %であった。 Device については、Apple Watch、Empatica で比率が高く（Apple Watch：72.06 %、Empatica：58.97 %）、Garmin、Fitbit、Actigraph 及び Wearable device ではそれぞれ、30.49 %、19.08 %、12.94 %及び 74.12 %であった。

Drug については、Actigraph で比率が高く（9.18 %）、Empatica、Garmin、Fitbit、Apple Watch 及び Wearable device ではそれぞれ、5.13 %、4.88 %、2.90 %、1.47 %及び 4.40 %であった。

Dietary Supplement については、Actigraph で比率が高く（4.31 %）、Fitbit、Apple Watch、Garmin、Empatica 及び Wearable device ではそれぞれ、2.75 %、1.47 %、1.22 %、0 %及び 0.53 %であった。Procedure については、Empatica、Actigraph で比率が高く（Empatica：5.13 %、Actigraph：2.88 %）、Apple Watch、Fitbit、Garmin 及び Wearable device ではそれぞれ、1.47 %、0.61 %、0 %及び 1.06 %であった。Diagnostic test については、Apple Watch、Empatica で比率が高く（Apple Watch：2.94 %、Empatica：2.56 %）、Garmin、Actigraph、Fitbit 及び Wearable device ではそれぞれ、2.44 %、1.44 %、0.92 %及び 2.46 %であった。

1.4. 考察

1.4.1. 一般的な説明についての考察

ClinicalTrials.gov データベースを解析し、ウェアラブルデバイスのヘルスケア分野で実施されている臨床研究の状況（使用機器の種類、介入の種類、疾患領域、研究件数等）を把握した。ウェアラブルデバイスの臨床研究では、観察研究よりも介入研究が多く、機種別においては、Actigraph、Fitbit の使用割合が高かった。これらの結果は、ウェアラブル活動トラッカーを用いた医学研究のシステマティックレビューの結果と一致している (Chan et al, 2022)。

また、疾患領域別では、特にがん領域及び心血管疾患領域での使用割合が高かった。これらの領域において既存文献を調査した結果、がんに焦点を当てたいくつかのアンブレラレビュー、システマティックレビュー及び文献レビューが複数存在し (Beauchamp et al, 2020; Belcher et al, 2022; Coughlin et al, 2020; Qiu et al, 2023)、心血管疾患領域においてウェアラブルデバイスを含むデジタルヘルス介入でシステマティックレビューが複数存在した。よって、本研究の結果の通り、この領域で活発に研究が行われていることが示唆された (Akinosun et al, 2021; Hannan et al, 2019; Jiang et al, 2019; Wongvibulsin et al, 2021)。

がん患者及び生存者の座りっぱなし行動を減らすための介入のシステマティックレビューのアンブレラレビューでは、26 研究が対象となった。これらの介入は、主に、電子的、ウェアラブル健康技術ベース及び行動変容テクニック等の戦略を含んでいることが示された (Qiu et al, 2023)。

介入別で行動介入による介入の割合が高かったが、がん領域及び循環器領域の事例の通り (Akinosun et al, 2021; Beauchamp et al, 2020; Belcher et al, 2022; Coughlin et al, 2020; Hannan et al, 2019; Jiang et al, 2019; Qiu et al, 2023; Wongvibulsin et al, 2021)、いくつかのデジタルヘルス研究には行動介入が組み込まれており (Mizuno et al, 2021)、本研究の結果から考えても、ウェアラブルデバイスの臨床研究の特徴と見なすことができる。

また、同一研究内に複数の機種のデバイスを用いた研究が存在していた (Bai et al, 2018; Shapiro et al, 2020; Thomson et al, 2019)。市販の複数の機種のウェアラブルデバイスを使用して、個人から生成した健康データから、新型コロナウイルス感染症やインフルエンザ疾患の特徴を明らかにする研究が行われた。この研究では、Web ベースで被験者を募集し、複数のウェアラブルを使用してデータ収集が可能な Achievement Studies プラットフォーム (Evidation Health, Inc., San Mateo, CA, USA) が使用された (Deering et al, 2019; Shapiro et al, 2020)。今後、このようなプラットフォームを利用した Web ベースのウェアラブル端末を用いた研究が普及することが推測される。

1.4.2. 年位推移に対する考察

経時的な結果について、研究数は、2012 年以降、経時的に増加傾向を示しており、2010 年 1 月から 2019 年 2 月までの期間における広範なウェアラブルヘルスマonitoring 分野の文献の調査でも同様に、増加傾向の結果が示されている。(Loncar-Turukalo et al, 2019)。

また、2D 散布図を使用して、年間 Enrollment 数と Trial 数の関係を経時的に確認した結果において、Apple Watch が他のどの機種よりも高い割合で使用された年が複数年あった。

Enrollment の分布 (図 1.4-1) から、Apple Watch の Enrollment の平均が高いのは、Apple Watch を使用して実施された 10 万症例以上の被験者による 4 つの大規模な研究によるものであると推測した。

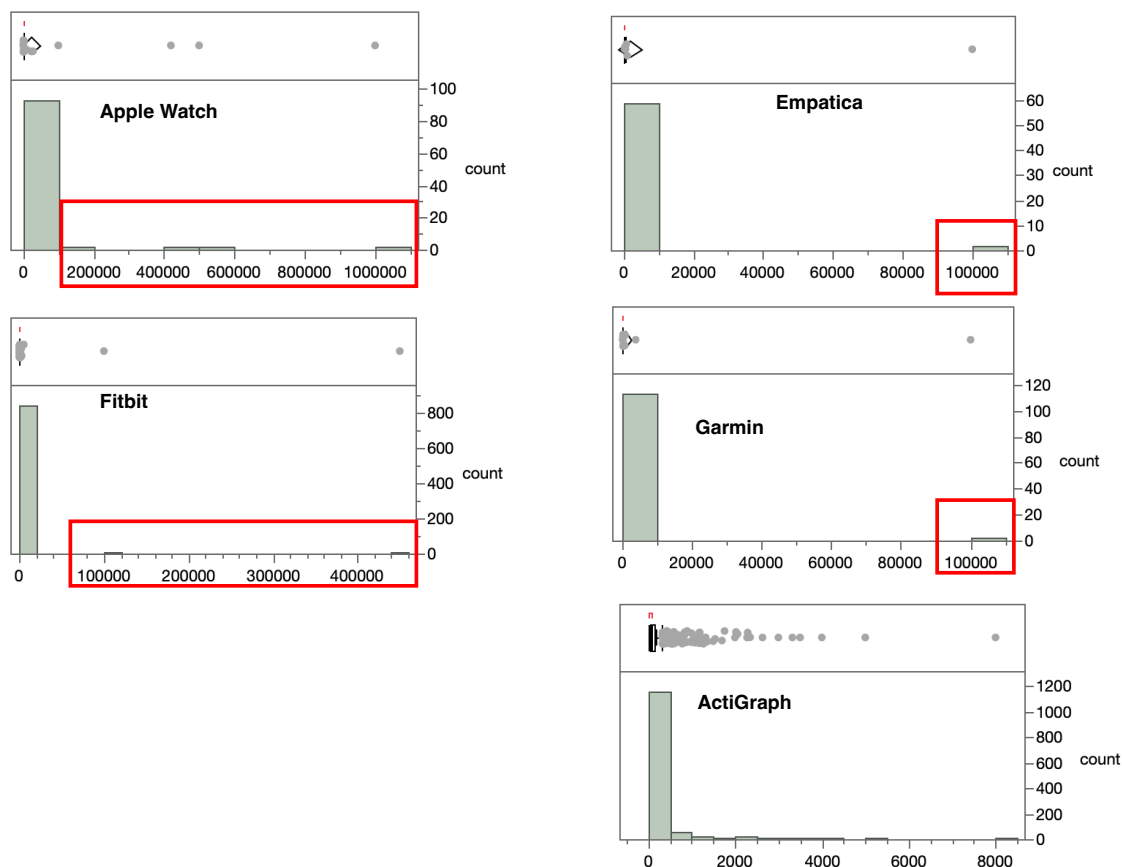


図 1.4-1 Enrollment の分布

(1) インフルエンザ様症状やその他の疾患を検出できるかどうかを判断するためのアプリベースの研究 (Fitbit や Garmin も使用されている) (Scripps Translational Science Institute, 2020)、(2) Apple Watch から得られた ECG と症状データが個々のケアを導

くの十分な品質であるかどうかを判断するための研究 (Friedman, 2021) 、 (3) 心房細動の陽性的中率を調査するための Apple Heart Study (Perez et al, 2019) 及び (4) 運動能力と心機能の低下を引き起こす可能性がある要因を調査するための研究 (Calum, 2019) である。

その他のデバイスにおける 10 万症例以上の被験者を対象とした大規模な試験では、Empatica の研究がある。この研究では、てんかん患者の全身強直間代発作等の発作イベントをモニタリングした (Empatica Inc., 2016) 。 また、Fitbit の研究は、心房細動ソフトウェアを検証する大規模研究である Fitbit Heart Study が行われた (Lubitz et al, 2021) 。

医療機関内外で収集したデータを解析するために、市販のウェアラブルデバイスをを用いた大規模な臨床研究が行われ、医学的知見が得られている (Perez et al, 2019; Strain et al, 2020; Radin et al, 2020; Hicks et al, 2019; Goodday et al, 2021; Lubitz et al, 2021; Schüssler-Fiorenza Rose et al, 2019) 。

また、前述の Apple Heart Study のように、ウェアラブル端末を所有している被験者を対象とした大規模臨床試験が実施されるケースもあり nssen Scientific Affairs LLC, 2020; Calum, 2019; Scripps Translational Science Institute, 2020; Perez et al, 2019; Empatica Inc., 2016; Lubitz et al, 2021; Radin et al, 2020; Hicks et al, 2019) 、今後増加する可能性がある。

さらに、ウェアラブル機器自体の承認とそれに伴う医療機器としての応用に向けた実証試験として、このような大規模な試験が行われた事例もあった (Perez et al, 2019; Empatica Inc., 2016; Lubitz et al, 2021) 。 10 万症例の大規模試験のスポンサーを確認したところ、Apple Watch の 4 試験のうち Apple 社がスポンサーになっていたものが 2 試験 (Perez et al, 2019; Calum, 2019) 、 Fitbit の 1 試験 (Lubitz et al, 2021) 及び Empatica の 1 試験 (Empatica Inc., 2016) が、それぞれ Fitbit 社及び Empatica 社がスポンサーとなっていた。この結果からは、ウェアラブルデバイスの開発メーカーが大規模な試験に積極的に取り組んでいるという注目すべき傾向が示唆され、これらのデバイスの機能や機能向上に対する関心が後押ししている可能性があることを意味している。

1.4.3. Conditionの機種別の分割表の解析についての考察

疾患領域の上位 6 位である、癌、循環器疾患、肥満、身体活動、睡眠及び糖尿病について、機種別のモザイク図においては、機種ごとに特色があり、例えば、Actigraph では、肥満及び身体活動領域での研究において使用割合が高く、Apple Watch 及び Empatica では、循環器疾患領域及び糖尿病での使用割合が高い状況であった。モザイク図から、疾患領域別に高頻度に使用された機種で、割合が高かった介入は何かを特定し、研究における個別の使用事例を確認した (表 1.4-1) 。

表 1.4-1 疾患領域別に高頻度で使用された機種で、割合が高かった介入における個別事例

Condition の種類	よく使う デバイス	よく使わ れる 介入	研究における個別の使用事例
Cancer	Garmin : 68.75 % Fitbit : 69.23 % 図 1.4.3-1 表 1.4.3-1	Behavioral	乳がん後の肥満をコントロールし、運動を通じて患者を活性化させることで身体機能のレベルと強度を増加又は維持し、症状と副作用を軽減し、生活の質を改善するための食事、運動及び身体活動の介入 (Ferrante, 2016; M.D. Anderson Cancer Center, 2019; Fred Hutchinson Cancer Center, 2018; University of Nebraska, 2020; Mikkelsen, 2018)
Cardio vascular disease	Apple Watch : 80 % Empatica : 100 % 図 1.4.3-2 表 1.4.3-2	Device	デバイスの心拍数及び心電図検出機能の精度を、より正確な心電図の精度と比較する。スマートフォンアプリの開発 (Marc, 2018; Tufts Medical Center, 2022; Yale University, 2021; Janssen Scientific Affairs, 2020; Kuopio University Hospital, 2019, 2021)
Obesity	Actigraph : 92.08 % Fitbit : 91.43 % 図 1.4.3-3 表 1.4.3-3	Behavioral	減量のための生活習慣、食事及び心理カウンセリングやコーチング等の運動介入 (Hospital et al, 2018; Silva, 2017; Fundacio d'Investigacio en Atencio Primaria Jordi Gol i Gurina, 2013; Children's Hospital Medical Center, 2015; Soma, 2017)
Physical activity	Actigraph : 93.08 % Fitbit : 90.59 % 図 1.4.3-4 表 1.4.3-4	Behavioral	インセンティブ (例:1 日の歩数に応じて獲得できるポイント)、ギフトや慈善寄付としての寄付及びエンゲージメントを高めるためのゲーム (例:「ポケモン GO」)を含む、運動、身体活動及びライフスタイルへの介入 (Saurabh, 2019; Ginja, 2014; Lucas, 2017; Sam, 2022; Elena, 2016; University of Pennsylvania, 2021)
Sleep	Actigraph : 57.83 % Fitbit : 73.08 % Empatica : 100 % 図 1.4.3-5 表 1.4.3-5	Behavioral	睡眠を促進するための認知行動療法、睡眠カウンセリング及び太極拳等の運動介入 (Michelle, 2020; Siu, 2020; Popovich-Hymowitz, 2021; Sheares, 2011; VA Office of Research and Development, 2007; Redline, 2018; Jernelöv, 2019)
Diabetes	Apple Watch : 60 % Empatica : 50 % 図 1.4.3-6 表 1.4.3-6	Device	1 型糖尿病のインスリン投与と食事管理のためのアプリケーションの開発。インスリン投与システム使用時の心理的及び生理学的ストレスの評価 (Medtronic Diabetes, 2021; Buckingham, 2019; Jacob Center for Health Research, 2019; Sansum Diabetes Research Institute, 2019)

Cancer では、Garmin, Fitbit で比率が高かった。Garmin、Fitbit の Cancer の集団の Intervention を確認した結果、Behavioral の割合が高かった（図 1.4-2、表 1.4-2：Garmin 68.75%、Fitbit 69.23%）。個別の事例においては、1) 乳がん後の肥満をコントロールする目的、2) 運動による患者の活性化によって身体機能のレベルと強度を増加又は維持する目的及び 3) 症状と副作用を軽減し生活の質を改善する目的で、食事、運動及び身体活動等に関する行動介入があった（Ferrante, 2016; M.D. Anderson Cancer Center, 2019; Fred Hutchinson Cancer Center, 2018; University of Nebraska, 2020; Mikkelsen, 2018）。

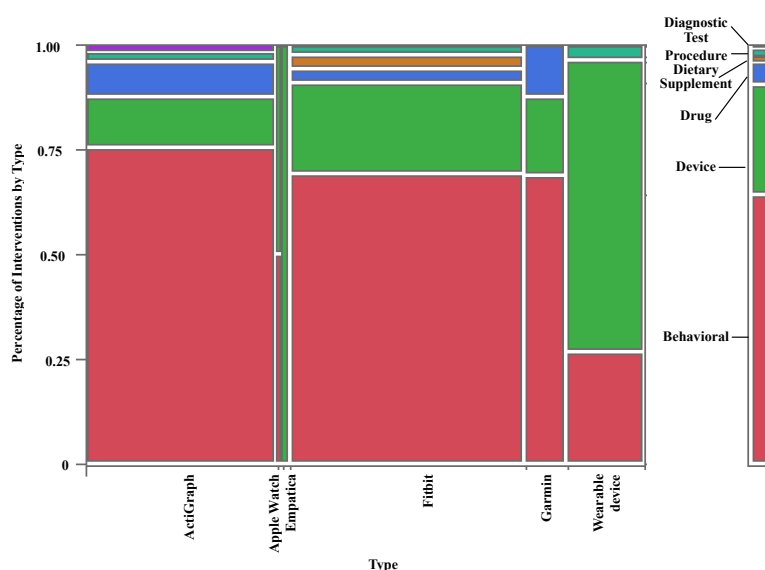


図 1.4-2 機種別、介入別の疾患（Cancer）におけるモザイク図

表 1.4-2 機種別、介入別の疾患（Cancer）における分割表

Frequency %	Behavioral	Device	Drug	Dietary Supplement	Procedure	Diagnostic Test	Total
Actigraph	56 75.68	9 12.16	6 8.11	0 0.00	2 2.70	1 1.35	74
Apple Watch	1 50.00	1 50.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	2
Empatica	0 0.00	3 100.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	3
Fitbit	63 69.23	20 21.98	3 3.30	3 3.3	2 2.20	0 0.00	91
Garmin	11 68.75	3 18.75	2 12.50	0 0.00	0 0.00	0 0.00	16
Wearable device	8 26.67	21 70.00	0 0.00	0 0.00	1 3.33	0 0.00	30
Total	139	57	11	3	5	1	216

Cardiovascular Disease では、Apple Watch、Empatica で比率が高かった。Apple Watch、Empatica の Intervention を確認した結果、Apple Watch、Empatica では Device での介入割合が高かった（図 1.4-3、表 1.4-3：Apple Watch 80 %、Empatica 100 %）。Device での介入の事例としては、デバイスの心拍、心電図を検出する機能について、より高精度な ECG との比較による精度の比較に関するものが多く、その他、スマートフォンアプリケーションの開発のための研究もあった (Marc, 2018; Tufts Medical Center, 2022; Yale University, 2021; Janssen Scientific Affairs, 2020; Kuopio University Hospital, 2019, 2021)。

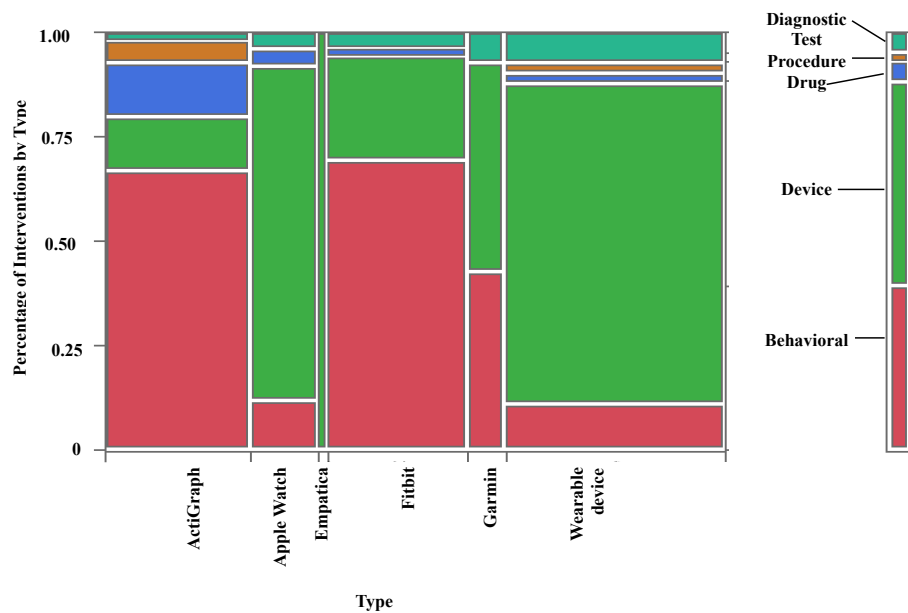


図 1.4-3 機種別、介入別の疾患（Cardiovascular Disease）におけるモザイク図

表 1.4-3 機種別、介入別の疾患（Cardiovascular Disease）における分割表

Frequency %	Behavioral	Device	Drug	Procedure	Diagnostic Test	Total
ActiGraph	36 66.67	7 12.96	7 12.96	3 5.56	1 1.85	54
Apple Watch	3 12.00	20 80.00	1 4.00	0 0.00	1 4.00	25
Empatica	0 0.00	3 100.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	3
Fitbit	36 69.23	13 25.00	1 1.92	0 0.00	2 3.85	52
Garmin	6 42.86	7 50.00	0 0.00	0 0.00	1 7.14	14
Wearable device	9 11.11	62 76.54	2 2.47	2 2.47	6 7.41	81
Total	90	112	11	5	11	229

Obesity では、Actigraph、Fitbit で比率が高かった。Actigraph、Fitbit の Obesity 集団の Intervention を確認した結果、 Behavioral での介入の割合が高かった（図 1.4-4、表 1.4-4 : Actigraph 92.08 %、Fitbit 91.43 % ）。 Behavioral での介入の事例としては、減量のためのライフスタイル、食事及び運動に対する行動介入研究や心理学的なカウンセリングやコーチングのような介入研究があった (Hospital et al, 2018; Silva, 2017; Fundacio d’Investigacio en Atencio Primaria Jordi Gol i Gurina, 2013; Children’s Hospital Medical Center, 2015; Soma, 2017) 。

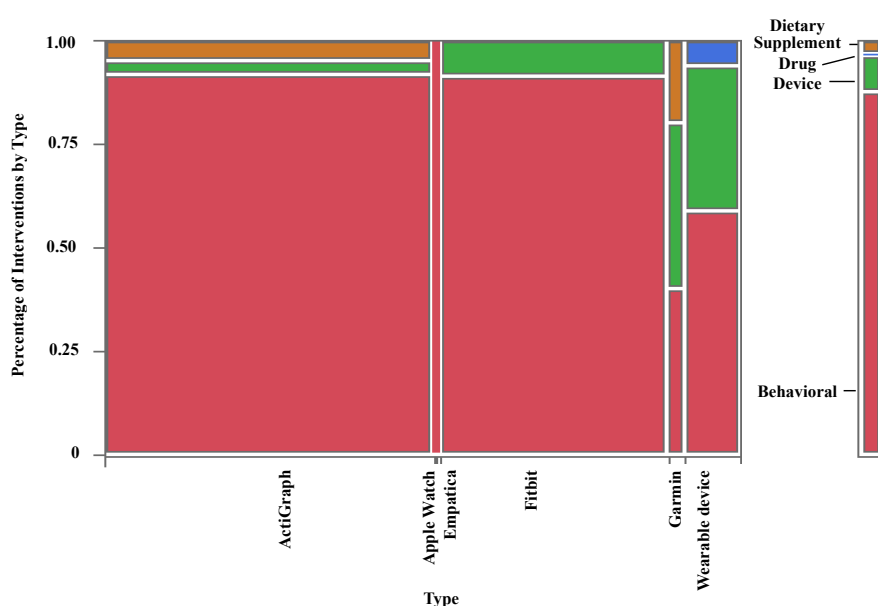


図 1.4.4 機種別、介入別の疾患（Obesity）におけるモザイク図

表 1.4.4 機種別、介入別の疾患（Obesity）における分割表

Frequency %	Behavioral	Device	Drug	Dietary Supplement	Total
Actigraph	93 92.08	3 2.97	0 0.00	5 4.95	101
Apple Watch	1 100.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	1
Empatica	1 100.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	1
Fitbit	64 91.43	6 8.57	0 0.00	0 0.00	70
Garmin	2 40.00	2 40.00	0 0.00	1 20.00	5
Wearable device	10 58.82	6 35.29	1 5.88	0 0.00	17
Total	171	17	1	6	195

Physical activity については、Obesity 同様に、Actigraph、Fitbit で比率が高かった。Intervention を確認した結果、Behavioral での介入の割合が高かった（図 1.4-5：Actigraph 93.08%、Fitbit 90.59%）。Behavioral での介入の事例としても、Obesity 同様、運動、身体活動及びライフスタイルに関連した行動介入研究であった。中でも、1 日の歩数によってポイントが得られ、ギフトや慈善事業として寄付等が得られるインセンティブや、「Pokemon Go」等のゲーム等で活動する動機付けを促すような介入が含まれていたのが印象的であった（Saurabh, 2019; Ginja, 2014; Lucas, 2017; Sam, 2022; Elena, 2016; University of Pennsylvania, 2021）。

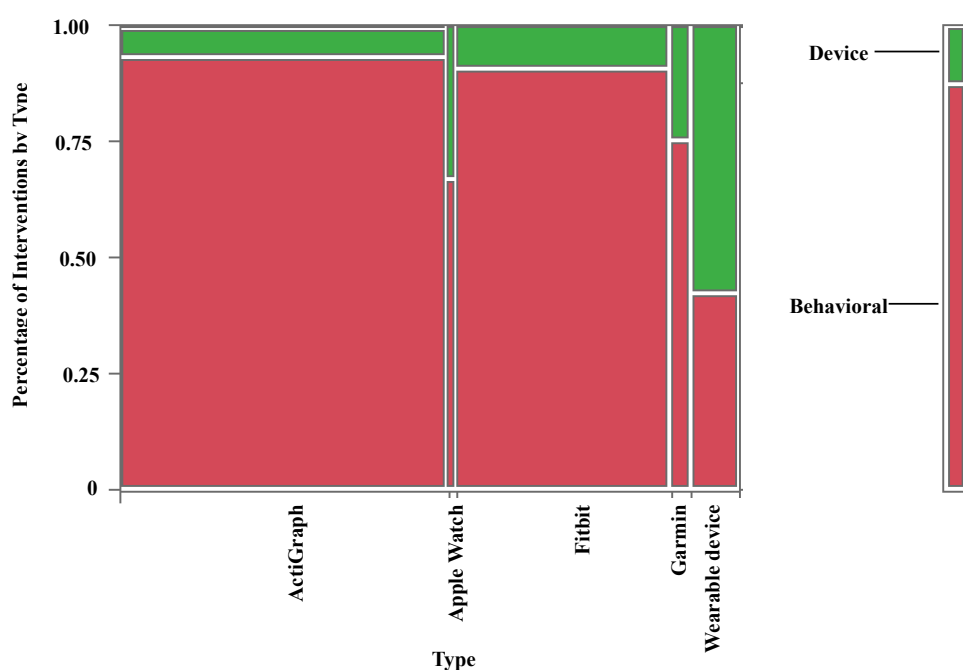


図 1.4-5 機種別、介入別の疾患（Physical activity）におけるモザイク図

表 1.4-5 機種別、介入別の疾患（Physical activity）における分割表

Frequency %	Behavioral	Device	Dietary Supplement	Total
Actigraph	121 93.08	8 6.15	1 0.77	130
Apple Watch	2 66.67	1 33.33	0 0.00	3
Fitbit	77 90.59	8 9.41	0 0.00	85
Garmin	6 75.00	2 25.00	0 0.00	8
Wearable device	8 42.11	11 57.89	0 0.00	19
Total	214	30	1	245

Sleep については、Actigraph、Empatica で比率が高かった。Intervention を確認した結果、Behavioral での介入の割合が高かった（図 1.4-6、表 1.4-6：Actigraph 57.83 %、Fitbit 73.08 %、Empatica 100.00 %）。Behavioral での介入の事例としては、睡眠を促す様な認知行動療法、睡眠カウンセリング及び太極拳等の運動介入研究があった (Michelle, 2020; Parco M. Siu, 2020; Genna Popovich Popovich-Hymowitz, 2021; Beverley J Sheares, 2011; VA Office of Research and Development, 2007; Redline, 2018; Jernelöv, 2019)。

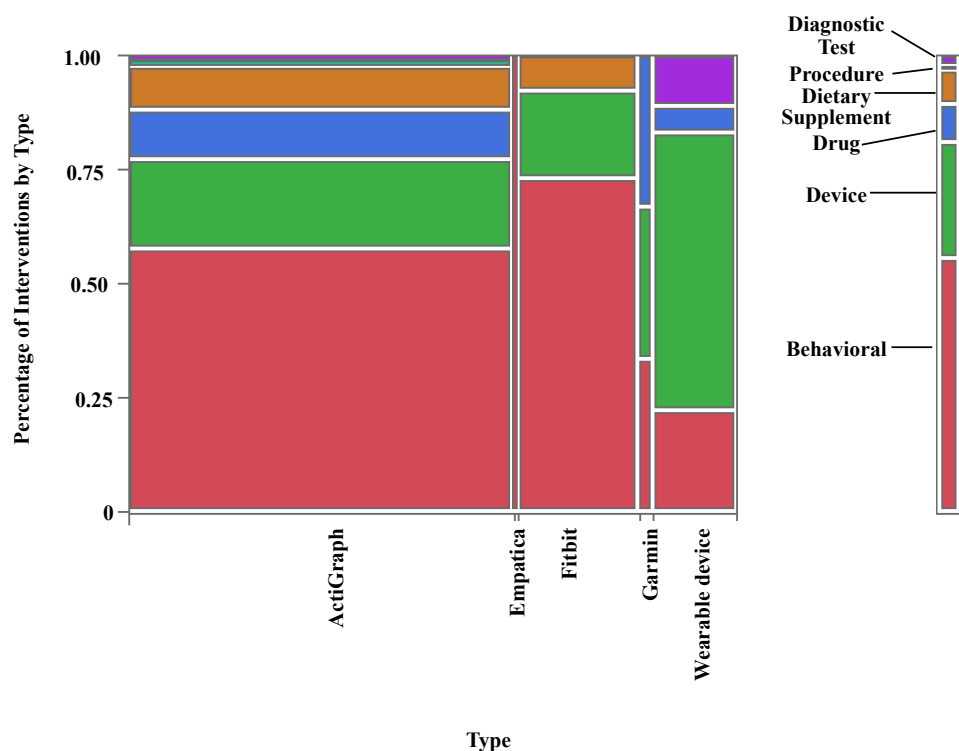


図 1.4-6 機種別、介入別の疾患（Sleep）におけるモザイク図

表 1.4-6 機種別、介入別の疾患（Sleep）における分割表

Frequency %	Behavioral	Device	Drug	Dietary Supplement	Procedure	Diagnostic Test	Total
Actigrph	48 57.83	16 19.28	9 10.84	8 9.64	1 1.20	1 1.20	83
Empatica	1 100.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	1
Fitbit	19 73.08	5 19.23	0 0.00	2 7.69	0 0.00	0 0.00	26
Garmin	1 33.33	1 33.33	1 33.33	0 0.00	0 0.00	0 0.00	3
Wearable device	4 22.22	11 61.11	1 5.56	0 0.00	0 0.00	2 11.11	18
Total	73	33	11	10	1	3	131

Diabetes については、Apple Watch、Empatica で比率が高かった。Intervention を確認した結果、Device での介入の割合が高かった（図 1.4-7、表 1.4-7：Apple Watch 60 %、Empatica 50 %）。Device での介入の事例としては、1 型糖尿病における、インスリン投与、食事管理に関するアプリケーション開発や、インスリン投与システム使用時の心理的及び生理学的ストレスの評価についての研究があった（Medtronic Diabetes, 2021; Buckingham, 2019; Jaeb Center for Health Research, 2019; Sansum Diabetes Research Institute, 2019）。

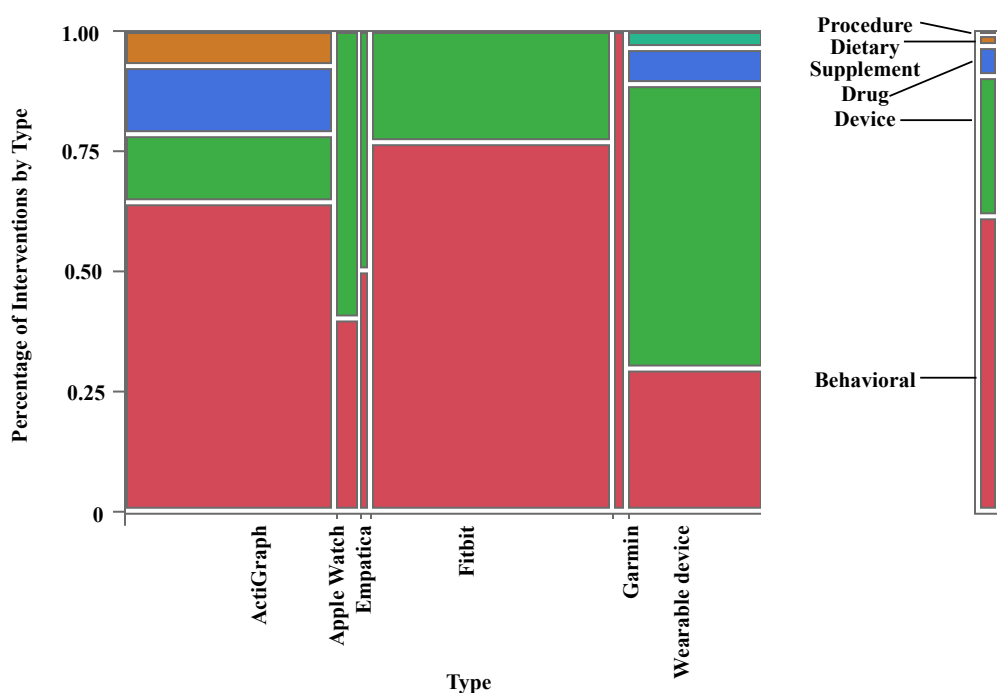


図 1.4-7 機種別、介入別の疾患（Diabetes）におけるモザイク図

表 1.4-7 機種別、介入別の疾患（Diabetes）における分割表

Frequency %	Behavioral	Device	Drug	Dietary Supplement	Procedure	Total
Actigph	27 64.29	6 14.29	6 14.29	3 7.14	0 0.00	42
Apple Watch	2 40.00	3 60.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	5
Empatica	1 50.00	1 50.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	2
Fitbit	37 77.08	11 22.92	0 0.00	0 0.00	0 0.00	48
Garmin	3 100.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	3
Wearable device	8 29.63	16 59.26	2 7.41	0 0.00	1 3.70	27
Total	78	37	8	3	1	127

これらの分析により、ウェアラブルデバイスの具体的な特徴、例えば測定可能なパラメータ、専門領域（例：Apple Watch 心電図機能を有する心血管疾患領域、Actigraph：照度計を有する睡眠領域）、介入方法の種類（例：行動介入、デバイス介入）が、各疾患領域内での使用パターンの形成に影響を及ぼすことが示された。

心血管疾患と糖尿病を除き、行動介入は高い割合で使用され、デバイス介入は心血管疾患と糖尿病の症例で高い割合で使用された。心血管疾患の分野では、デバイスの心拍数と心電図検出機能の精度を比較する研究が個々の症例で実施されている (Marc, 2018; Tufts Medical Center, 2022; Yale University, 2021; Janssen Scientific Affairs, 2020; Kuopio University Hospital, 2019, 2021)。さらに、Apple Watchを用いた大規模な研究が実施され (Perez et al, 2019)、その結果、心電図機能がFDAに承認された (U.S. Food & Drug Administration, 2018)。糖尿病に関しては、1型糖尿病のインスリン投与と食事管理のためのアプリケーションの開発等、臨床研究が進行中である (Medtronic Diabetes, 2021; Buckingham, 2019; Jaeb Center for Health Research, 2019; Corbett et al, 2022; Wong et al, 2022; Suttiratana et al, 2022; Lum et al, 2021; Kesavadev et al, 2020; Sansum Diabetes Research Institute, 2019)。

一方、Apple Watchのユーザーが最初に設計・開発したアルゴリズムに基づく自動インスリン投与モバイルアプリケーションTidepool Loopは、2023年1月にFDAの承認を受けた (Braune et al, 2023; Downey et al, 2024)。心血管疾患と糖尿病の分野でデバイスによる介入が多いのは、この種の研究によるものと推察される。

ウェアラブルデバイスでの血糖の評価については、これまで、FreeStyleリブレ（アボット、米国）等、侵襲的な方法が一般的であった。しかし、電気化学的、光学的、マイクロ波等の方法を含む、非侵襲性又は低侵襲性のアプローチが多数登場してきている。特に、汗、唾液、涙、間質液等の生体液中のグルコース濃度の電気化学分析は、継続的なモニタリングを達成するための有望な方法として注目されている (Kazanskiy et al, 2024)。また、糖尿病関連パラメータのモニタリングするために、モバイルやウェアラブルデバイスが使用されることが、有望であることが示されている。最も一般的に使用されているセンサーは加速度センサーで、次にグルコースモニターと心拍数モニターが使用されていた (Rodriguez-León et al, 2021)。以上より、糖尿病領域において、これらの指標で、ウェアラブルデバイスによるリアルワールドデータの収集が進み、臨床研究においても活用が促進すると考えられる。

1.4.4. Interventionの機種別の分割表の解析についての考察

介入の上位6である、Behavioral、Device、Drug、Dietary supplement、Diagnostic test 及び Procedure について、機種別のモザイク図（図 1.3-14）では、特徴として、Actigraph、Fitbit 及び Garmin では、行動介入の割合が高く、Apple Watch 及び Empatica では、機

器による介入の割合が高かった。また、医薬品及び健康食品での介入については Actigraph の使用割合が高かった。介入別に割合の高かった機種で、研究における個別の使用事例を確認した（表 1.4-8）。

表 1.4-8 介入別に割合の高かった機種での個別事例

介入	機種	研究における個別の使用事例
Behavioral	Fitbit, Garmin, Actigraph	Cancer、Obesity、Physical activity 及び Sleep 領域で実施。身体活動測定機能を持つ Fitbit、Garmin 及び Actigraph を利用した介入等、身体活動を促進する介入について多数のシステマティックレビューが実施されており、その結果は今回の知見と一致。(Qiu et al, 2023; Coughlin et al, 2020; Mercer et al, 2016; Brickwood et al, 2019)
Device	Apple Watch, Empatica	Cardiovascular Disease 及び Diabetes に対するデバイスの精度確認とアプリケーション介入研究。
Drug, Dietary supplement	Actigraph	様々な薬剤投与による介入についての睡眠及び身体活動等の評価に使用。(Saint-Joseph University, 2018; Aurora Health Care, 2023; Duke University, 2013; Alice, 2012; Larsen, 2017; University of East Anglia, 2018; Stéphanie, 2020)
Diagnostic test	Apple Watch, Garmin	診断テストとして認知能力や日常活動を定量化し、心電図を用いて、心房細動や心血管疾患イベントの診断を評価するために使用。(Julia, 2021; Garmin International, 2021; Calum, 2019)
Procedure	Actigraph, Empatica	身体活動、睡眠及びストレスレベルのデータを取得し、運動療法（トレーニングやリハビリテーション等）を評価し、複数の治療法を比較するために使用。(University Hospital, 2019; Reis, 2013; Agnes, 2013; Steven, 2014; Lee, 2018)

Behavioral については、Fitbit、Garmin 及び Actigraph で比率が高かった。Cancer、Obesity、Physical activity 及び Sleep 領域において実施された。広範な身体活動測定機能を持つ Fitbit、Garmin 及び Actigraph を用いたもの等、数多くのシステマティックレビューが実施されており、その結果は本研究の知見と一致していた (Brickwood et al, 2019; Coughlin et al, 2020; Mercer et al, 2016; Qiu et al, 2023)。

Device については、Apple Watch 及び Empatica で比率が高かった。個別の事例としては、Cardiovascular Disease 及び Diabetes において、デバイスの精度の確認やアプリ介入研究が実施されていた。

Drug 及び Dietary Supplement については、Actigraph の比率が高く、様々な薬剤投与による介入についての睡眠及び身体活動等の評価に用いられていた。これは、Actigraph が市販の研究調査目的の機器よりも信頼性の高い加速度センサーや睡眠モニターを搭載しているため、無作為化比較試験を含む多くの評価で利用されていることが関係していると推測した (Saint-Joseph University, 2018; Aurora Health Care, 2023; Duke University, 2013; Alice, 2012; Larsen, 2017; University of East Anglia, 2018; Stéphanie, 2020;

Taibi et al, 2009; Camargos et al, 2014; Madsen et al, 2016; Willis et al, 2019; Hess et al, 2020; Tessier et al, 2021)。

Diagnostic test については、Apple Watch 及び Garmin で比率が高く、診断テストとして、認知能力や日常活動の定量化及び心房細動や心血管疾患イベントの wearable device の心電図による診断評価に用いられていた (Julia, 2021; Garmin International, 2021; Calum, 2019)。

Procedure については、Actigraph 及び Empatica で比率が高く、トレーニング、リハビリテーション等の運動療法や複数の治療法の比較に対する評価として、身体活動、睡眠及びストレスレベル等のデータを取得していた (University Hospital, 2019; Reis, 2013; Agnes, 2013; Steven, 2014; Lee, 2018)。

ウェアラブルデバイスの機種の種類に基づく測定可能な項目及び疾患領域別の使用状況は、介入方法の特徴と関連付けられる可能性がある。

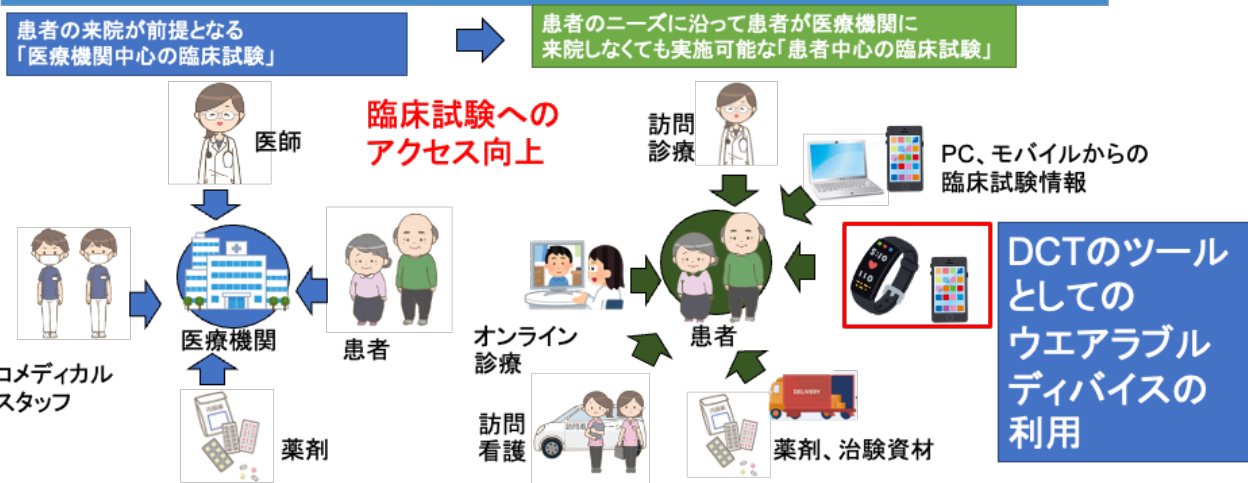
1.4.5. 今後のウェアラブルデバイスの臨床研究での利用について

ウェアラブルデバイス等の新しいテクノロジーは、主に補助的な臨床評価で使用されている。しかし、海外を中心に、ウェアラブルデバイスを用いて主要評価や副次評価の臨床評価指標を測定し、評価する試みが増加している。ウェアラブルデバイスを使用した場合に想定される代用エンドポイントも検討されている (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2020)。

一方、法規制については、ウェアラブルデバイスは、データの電子的取得のための様々なシステムと同様に、ER/ES 指針 (Electronic Record/Electronic Signature) に準拠する必要がある。また、コンピュータ化システムバリデーション (Computerized System Validation, CSV) も必要である。試験開始後の運用管理や試験終了後のシステム廃棄に至るまでについての検討や、ウェアラブルデバイスから転送されたデータが保持・管理されるクラウドシステムについても、CSV が適用されているかどうかを確認する必要がある (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2020)。

臨床試験の実施方法においても、医療機関への来院に依存する臨床試験から、オンラインで医療機関に来院しないもしくはオンラインと来院を組み合わせた臨床試験の取り組みが進められ、Decentralized Clinical Trial (DCT) への活用が模索されていく (Coert et al 2021; De Brouwer et al, 2021; Lee et al, 2021; Naik et al, 2020; Price et al, 2021; Rogers et al, 2022; Sommer et al, 2018; Spertus et al, 2021; Van Norman, 2021) (図 1.4-8)。

来院を必要としないまたは必要時にのみ来院する 分散化臨床試験Decentralized Clinical Trial(DCT)



医療機関への来院に依存しない臨床試験手法の導入及び活用に向けた検討より一部引用 (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2020)

図 1.4-8 Decentralized Clinical Trial (DCT) の概念とウェアラブルデバイスの利用

DCT の目的としては、COVID-19 の影響や患者来院の負担を軽減し、臨床試験へのアクセスを向上させることである。これにより、従来の医療機関への患者の来院が前提となる「医療機関中心の臨床試験」から、疾患により来院が困難な場合等、患者のニーズに合わせて患者が医療機関に来院しなくても実施可能な「患者中心の臨床試験」を構築する。従来の臨床試験では、被験者募集から試験完了までの各プロセスは実施医療機関に来院することにより行われていたのに対し、DCT では、自宅にて Web 上で電子版同意説明文書に生体認証等を用いて自宅で電子署名し、オンライン診断、訪問診療・看護での問診・採血、ウェアラブルデバイスや電子患者報告アウトカムでのデータ収集、試験薬等の配送を受けて実施することになる (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2020)。ウェアラブルデバイスの DCT へ向けての課題を表 1.4-9 にまとめた。

表 1.4-9 ウェアラブルデバイスの DCT への活用に向けての課題

課題	現状									
測定精度の確保	医薬品の承認申請に耐えうる精度のものが充実することが待たれる。現状では、探索的な評価項目であることが多く、主要評価項目や主な副次評価項目に代わるデータとしては使用された実績がない。近年報告された精度確認の論文を以下に示す。 <table><tr><td>Miller et al., 2022</td><td>Apple Watch 及び Garmin 等の 6 デバイスにおいて、睡眠データは睡眠時ポリグラフとの一致性を確認及び心拍変動は心拍計との一致性を確認</td></tr><tr><td>Fuller et al., 2020</td><td>Apple Watch、Fitbit 及び Garmin 等の歩数、心電図及びエネルギー消費量の平均誤差率を確認し、ラボベースの設定で歩数と心拍数を測定するのに正確だが、メーカーとデバイスの種類によって信頼性や妥当性が異なると考察</td></tr></table>	Miller et al., 2022	Apple Watch 及び Garmin 等の 6 デバイスにおいて、睡眠データは睡眠時ポリグラフとの一致性を確認及び心拍変動は心拍計との一致性を確認	Fuller et al., 2020	Apple Watch、Fitbit 及び Garmin 等の歩数、心電図及びエネルギー消費量の平均誤差率を確認し、ラボベースの設定で歩数と心拍数を測定するのに正確だが、メーカーとデバイスの種類によって信頼性や妥当性が異なると考察					
Miller et al., 2022	Apple Watch 及び Garmin 等の 6 デバイスにおいて、睡眠データは睡眠時ポリグラフとの一致性を確認及び心拍変動は心拍計との一致性を確認									
Fuller et al., 2020	Apple Watch、Fitbit 及び Garmin 等の歩数、心電図及びエネルギー消費量の平均誤差率を確認し、ラボベースの設定で歩数と心拍数を測定するのに正確だが、メーカーとデバイスの種類によって信頼性や妥当性が異なると考察									
評価指標の開発	海外を中心に主要評価や副次評価の臨床評価指標を遠隔で測定し、評価する試みが増加傾向にあり、ウェアラブルデバイスを利用した場合に想定される代用エンドポイントも検討されている。 <table><tr><th>疾患</th><th>ウェアラブルデバイスを利用しないウェアラブルデバイスを利用した場合の代用評価指標</th><th>ウェアラブルデバイスを利用した場合の評価指標</th></tr><tr><td>疼痛</td><td>VAS や質問票を使った評価</td><td>活動レベルや睡眠の質又は長さのデータ</td></tr><tr><td>脳卒中</td><td>脳卒中重症度スケール (NIHSS、mRS 等) を用いた評価</td><td>足取り、歩調、左右バランス、視野のスコア及び音声等のデータ</td></tr></table>	疾患	ウェアラブルデバイスを利用しないウェアラブルデバイスを利用した場合の代用評価指標	ウェアラブルデバイスを利用した場合の評価指標	疼痛	VAS や質問票を使った評価	活動レベルや睡眠の質又は長さのデータ	脳卒中	脳卒中重症度スケール (NIHSS、mRS 等) を用いた評価	足取り、歩調、左右バランス、視野のスコア及び音声等のデータ
疾患	ウェアラブルデバイスを利用しないウェアラブルデバイスを利用した場合の代用評価指標	ウェアラブルデバイスを利用した場合の評価指標								
疼痛	VAS や質問票を使った評価	活動レベルや睡眠の質又は長さのデータ								
脳卒中	脳卒中重症度スケール (NIHSS、mRS 等) を用いた評価	足取り、歩調、左右バランス、視野のスコア及び音声等のデータ								
法規制の整備	ER/ES 指針 (Electronic Record/Electronic Signature) に則っていることが必要で、コンピュータ化システムバリデーション (Computerized System Validation、CSV) も必要。 DCT 実施に向けてオンライン治験に係るガイダンスが発行されることが期待。									
医療機関への来院に依存しない臨床試験手法の導入及び活用に向けた検討より一部引用 (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, 2020)										

今後、デバイスやアプリケーション自体の検証がなされ、ウェアラブルデバイスを利用した場合の評価方法が確立し、法規制が整備され、これを満たすデバイス、アプリ及びクラウド等が整備された場合には、ウェアラブルデバイスを DCT のツールとして活用するケースが増えることが予測される。

本研究には、いくつかの限界があった。

第一に、適用可能な研究の検索に用いたデータベースは、ClinicalTrial.gov に限定されていたことである。

第二に、本研究は、腕時計型、リストバンド型の主要なウェアラブルデバイス (Actigraph、Apple Watch、Empatica、Fitbit 及び Garmin) のみを調査したことである。

第三に、本研究は、ウェアラブルデバイスを用いた臨床試験の計画段階における疾患領域や対象介入症例数等の傾向を明らかにしたが、研究適格性のスクリーニングは実施されなかった。その結果、データベースには、完了した臨床試験だけでなく、未完了、中止、または中断された研究も含まれている。さらに、データベースには、研究結果が公表されていない完了した臨床試験が含まれている。その結果、本研究では、臨床研究におけるウェアラブルデバイスの使用傾向は特定することができたが、解析結果を高い精度で評価することはできなかった。

2. 第2章 時間依存性Cox解析による抗精神病薬治療の糖代謝異常のリスク評価

2.1. 緒言

第一章では、リアルワールドデータの収集のためのツールの一つとして、ウェアラブルデバイスに注目し、研究計画段階におけるリストバンド型ウェアラブルデバイスに関する臨床研究の動向を包括的にレビューした。その結果、がん領域、心血管疾患領域及び糖尿病領域等、さまざまな疾患領域におけるデータ収集と行動介入へのウェアラブルデバイスの利用が時間の経過とともに増加していることが明らかになった。また、DCT等の手法を用いて、市販のウェアラブルデバイスを用いた大規模な臨床研究から収集されたリアルワールドデータから、医学的知見が得られていることも確認された。

一方、リアルワールドデータの解析方法において、バイアスを制御するために、回帰モデルに基づく方法や時間依存性 Cox 比例回帰ハザードモデル、Inverse Probability Weighting 法、2 重ロバスト法及び傾向スコアを説明変数に含めた回帰分析等が使用されている (Fang, 2020; Fang et al, 2020; Franklin and Schneeweiss, 2017; Gregg et al, 2023; Lee et al, 2023; Yoshida, 2020; Roche et al, 2014; Togo and Yonemoto, 2022; Zou et al, 2020)。

本研究では、縦断的研究のデータ構造において、時間依存性共変量を組み込むことができ、生存時間解析である時間依存性Cox 比例回帰ハザードモデルに焦点を当てた。この解析は、時間の経過に伴って変化する変数を使用して、予測関係を探索するための有用なツールとなり得ることが示唆されている (Fisher and Lin, 1999; Hendry, 2014)。臨床結果に対する薬剤等の曝露の影響を評価する際、これらの曝露の多くは、観察期間を通して常に存在するわけではなく、間隔を置いて発生する。このような「変動する」変数は時間依存性共変量と呼ばれ、時間依存性の曝露状況を統計モデルに組み込んで解析する必要がある (Munoz-Price et al, 2016)。時間依存性 Cox 比例回帰ハザードモデルの特徴は、従来の時間に関係なく一定の共変量を使用する Cox 回帰分析モデルと同様に、時間依存性共変量を含めて、イベントの瞬間的なハザードに対する共変量の影響を推定できることである (Austin et al, 2020)。さらに、モデルには、時間と共に変化する共変量効果 (イベントの瞬間的なハザードに対する特定の共変量の効果) を組み込むことも可能である (Feldman et al, 2003)。

時間依存性 Cox 比例回帰ハザードモデルをリアルワールドデータの解析に適用した事例としては、以下のような研究が挙げられる。

- 1) 天然痘及びサル痘ウイルスワクチンとサル痘ウイルスの関連性について時間依存性Cox比例回帰ハザードモデルで推定した研究 (Wolff Sagy et al, 2023)
- 2) 心房細動患者の直接経口抗凝固薬服用による脳卒中、全身性塞栓症及び大出血イベントの関連性について時間依存性Cox比例回帰ハザードモデルで推定した研究 (Yamashita et al, 2017)

- 3) 2型糖尿病患者において、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤とメトホルミンの併用がメトホルミン単独療法と比較して骨折発症リスクに及ぼす影響について、時間依存性Cox比例回帰ハザードモデルで推定した研究 (Dombrowski et al, 2017)
- 4) 慢性閉塞性肺疾患と心不全を併発する患者に対する治療法について、特定の慢性閉塞性肺疾患の治療薬及び心不全治療薬の非使用者と使用者との死亡率に及ぼす影響について、時間依存性Cox比例回帰ハザードモデルで推定した研究 (Su et al, 2019)
- 5) ICU 入室時に抗生物質感受性グラム陰性杆菌が定着していた患者を対象に、抗生物質（カルバペネム、ピペラシリン-タゾバクタム又はセフトラジジム）への曝露と抗生物質耐性のあるグラム陰性細菌獲得までの時間との関連性を時間依存性Cox比例回帰ハザードモデルで推定した研究 (Munoz-Price et al, 2016)

これらの研究は、リアルワールドデータを用いて特定の治療法の影響を評価するために、時間依存性Cox比例回帰ハザードモデルを有効に活用している。

一方、抗精神病薬は、統合失調症及び双極性障害の重要な治療の選択肢である (Japanese Society of Neuropsychopharmacology, 2021; Kanba et al, 2013)。しかし、これらの薬剤のほとんどは糖代謝異常を引き起こし、死亡のリスクを高める (Henderson et al, 2015; Ray et al, 2009; Vancampfort et al, 2016)。したがって、抗精神病薬で患者を安全に治療するためには、糖代謝異常の発生を予測して予防することが重要である。

これまでの研究で、抗精神病薬の種類が糖代謝異常のリスクに影響を与えることが報告されている (Pillinger et al, 2020)。例えば、オランザピンとクロザピンを服用している患者では一貫して血糖値の上昇リスクが高いことが報告されているが、アリピプラゾールとルラシドンを服用している患者では血糖値の上昇リスクが低いことが報告されている (Carnovale et al, 2021; Pillinger et al, 2020; Zhang et al, 2017)。さらに、高用量の抗精神病薬の服用又はポリファーマシーは、糖代謝異常の発生と関連している (Mamakou et al, 2018; Ulcickas Yood et al, 2011)。しかし、抗精神病薬の種類、1日の投与量、投与回数と糖代謝異常との関連は研究によって異なっている。この理由の1つは、糖代謝異常の多因子性である (Ward and Druss, 2015)。重度の精神疾患を持つ患者は、治療とは無関係に、糖代謝異常のリスクが高いことが実証されており (Holt, 2019; Schwenkreis and Assion, 2004)、初回エピソードの精神疾患ではリスクがさらに高くなる (Pillinger et al, 2023)。その理由は、精神疾患の発症前からあった心理社会的要因や周産期要因に加え、精神疾患による生活習慣の変化による肥満や脂質代謝異常等の代謝異常が、薬物療法の効果とは無関係に、糖代謝異常の発生に影響を与える可能性があるためである (Annamalai and Tek, 2015; Hert et al, 2009; Garcia-Rizo et al, 2022; Tosato et al, 2020)。

これらの知見は、抗精神病薬治療が糖代謝異常の独立した危険因子ではなく、むしろ他の危険因子を有する患者における発症を早める因子であることを示唆している (Holt,

2019; Schwenkreis and Assion, 2004) 。したがって、抗精神病薬治療によって引き起こされる糖代謝異常のリスクを正確に予測するために、これらの追加要因を考慮する必要がある。

もう一つの理由は、薬物治療の効果は時間の経過とともに変化する可能性があるにもかかわらず、多くの研究がこれを考慮せずに実施してきたことである。抗精神病薬治療中の糖代謝異常の発生を正確に予測するためには、薬物治療に関わる時間依存的な要因（抗精神病薬の種類、1日の投与量、投与剤数、併用薬の種類）を実際の臨床データを用いて考慮した研究を行う必要がある。

そこで本研究では、抗精神病薬の種類、投与量、投与剤数、併用薬を時間依存性共変量として組み込んだ時間依存性Cox回帰分析を行い、実施施設や背景因子の影響を調整した上で、抗精神病薬治療が糖代謝異常の発生に及ぼす影響を正確に推定することを目的とした。

2.2. 方法

2.2.1. 研究デザインと母集団

本研究は、2013年5月から2015年3月にかけて、国内43施設（総合病院24施設、精神科病院16施設、精神科クリニック3施設）で実施され、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）の臨床試験登録システム（登録番号：UMIN000009868）に登録された多施設前向き観察コホート研究「試験名：統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究（略称：matSaB研究）」である。

本研究には、新規に抗精神病薬を投与された患者又は抗精神病薬治療が切り替えられた患者や追加された患者が含まれていた。また、統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害の合計1323症例の患者が含まれていた。

ICD-10（世界保健機関、1993年）に基づいて精神科医によって統合失調症、統合失調感情障害又は双極性障害と診断された患者を本研究に含めた。選択基準は、(i) 第1世代又は第2世代の抗精神病薬の開始、(ii) 登録前の12ヵ月の投薬歴及び (iii) ベースラインスクリーニング前の糖尿病の診断を受けていないことであった。除外基準は、ベースラインスクリーニング時に糖尿病、境界域糖尿病又は糖尿病疑いがある患者であった。

本研究は、ヘルシンキ宣言のガイドラインに従って実施され、各施設の倫理審査委員会によって審査され、承認された。さらに、すべての被験者は、研究手順について十分な情報を得ており、文書によるインフォームドコンセントが実施された。

2.2.2. 結果変数

本研究では、統合失調症患者における血糖値モニタリングガイドラインに準じた血液検査時（研究開始時及び3、6、12ヵ月後）のアウトカムを評価し、糖代謝異常の発生を正常から境界域糖尿病又は糖尿病疑いへの進行と定義した（表2.2）。

表 2.2 高血糖の進行の判定基準

基準	正常	境界域糖尿病	糖尿病疑い
空腹時血糖値	< 110 mg / dL	110～125 mg / dL	> 125 mg / dL
食後血糖値	< 140 mg / dL	140～179 mg / dL	> 179 mg / dL
HbA1c	< 6.0 %	6.0～6.4 %	> 6.4 %

HbA1c : glycated hemoglobin

上記のモニタリングガイドラインでは、血糖値を次のように定義した：(i) 正常（空腹時血糖値 < 110 mg / dL、食後血糖値 < 140 mg / dL、又はHbA1c < 6.0 %）、(ii) 境界域糖尿病（空腹時血糖値 110～125 mg / dL、食後血糖値 140～179 mg / dL又はHbA1c 6.0～6.4 %）、及び (iii) 糖尿病疑い（空腹時血糖値 > 125 mg / dL、食後血糖値 > 179 mg / dL、HbA1c >

6.4%) (Kusumi et al, 2011)。

2.2.3. 調査項目

初回のスクリーニングでは、年齢、性別、外来又は入院患者の状態、喫煙及び飲酒の状態、家族歴（糖尿病、脂質異常症）、併存する医学的診断（高血圧、心臓病、脂質異常症）、治療的介入（食事、運動、及び医学的療法）及び登録前及び12ヵ月の研究期間中の投薬歴等の被験者の人口統計学的特性が調査された。治療的介入は、糖脂質代謝異常の治療として、運動（全身有酸素運動、レジスタンス運動等）、食事療法（栄養指導等）及び内科的治療（薬物治療）と定義された。

ベースラインでは、血糖値（空腹時又は食後）又はHbA1c及び血清脂質【総コレステロール、高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール及びトリグリセリドレベル】、体重及びBody Mass Index（BMI）を調査してから、新しい抗精神病薬による治療を開始した。

投薬情報（抗精神病薬の種類、併用された抗精神病薬の数、抗精神病薬の1日投与量、併用薬（気分安定薬、抗うつ薬）は、アウトカムに大きな影響を与え、経時的にモニタリングする必要があるため、ベースライン時及び研究登録後に検討した。

2.2.4. 統計解析

主要評価項目は、試験開始から12ヵ月間の高血糖への進行であった。高血糖進行のイベントは、上記のように、正常から境界域糖尿病又は糖尿病疑いへの進行として定義された。イベントまでの時間は、研究開始日から高血糖進行日又は最後の投薬期間の終了日までの時間間隔として定義された。時間依存性Cox比例ハザード回帰モデルを用いて、報告された各因子【抗精神病薬の種類、抗精神病薬の1日投与量、併用薬の数、併用薬（抗うつ薬、気分安定薬）及びその他のベースライン背景因子】における抗精神病薬関連の糖代謝異常の影響を評価した。

抗精神病薬の種類、薬剤数、投与量及び併用薬（抗うつ薬及び気分安定薬）は、経時的に変化する時間依存的因子であった。抗精神病薬の種類については、各薬剤の使用に名義尺度（0、1）を使用した。1日の投与量に関するデータは、本研究の開始時と終了時にのみ利用可能であったため、各時点での抗精神病薬の推定値は線形補完によって計算され、クロルプロマジン換算値（CPZ）に変換された（Henderson et al., 2015）。

性別、年齢（<30歳、>50歳又は30～50歳）、診断（統合失調症及び統合失調感情障害又は双極性障害）、治療状況（外来患者又は入院患者）、喫煙状況（現在の喫煙者かどうか）、飲酒状態（現在の飲酒者かどうか）、家族歴（糖尿病及び脂質異常症）、併存する医学的診断（高血圧、心臓病又は脂質異常症）、BMI（<25 vs ≥ 25 kg/m²）、総コレステロール値（<220 vs ≥ 220 mg/dL）、HDLコレステロール値（<40 vs ≥ 40 mg/dL）及びトリグリセリド値（<150 vs ≥ 150 mg/dL）をベースライン測定値として含めた（Feldman et al,

2017)。

年齢については、以下の理由により、30～50歳を参照年齢範囲として用いた。

- 1) 2型糖尿病患者を対象としたいくつかの研究が30～50歳の年齢層で実施されており (Feldman et al, 2017; Basit et al, 2023; Seol and Chun, 2022)、50歳を超えると2型糖尿病の発生が増加する (Minderhoud et al, 2016; Fieffe et al, 2011; Nanayakkara et al, 2018; Ringborg et al, 2008)。
- 2) 統合失調症患者の糖尿病の有病率は年齢とともに直線的に増加し、発生率は50歳以降に劇的に増加することが示されている (Mukherjee et al, 1996; Semyak et al, 2002)。

また、実施施設によって患者や処方行動が異なる可能性があるため、これらの影響を考慮し、実施施設の種類（総合病院、精神科病院、精神科クリニック）ごとに層別化因子を用いて層化時間依存性 Cox 回帰分析を行った。

これらの変数は、ベースライン時及びフォローアップ時に精神科医によって被験者から取得された。時間依存性 Cox 多変量因子のハザード比 (HR) 及び95%信頼区間 (confidence interval : CI) は、以下の各グループを参照グループとして Cox 比例ハザードモデルを使用して計算された。

抗精神病薬の併用数と抗精神病薬の1日投与量 (CPZ) は、以前の報告に基づいて3つのレベルに分類され、参照群は、高血糖進行の発生率が低い抗精神病薬の1日投与量 (CPZ) 0 及び <300 とした (Mamakou et al, 2018; Wubeshet et al, 2019)。

すべての統計解析は、SAS 9.4及びJMP Pro 16.10 (SAS Insitute, Cary, NC) を使用して実行された。時間依存のCox比例ハザード回帰モデルの結果については、フォレストプロットを作成し、各因子のHRの点推定値と95%CIを表示した。

2.3. 結果

2.3.1. 被験者とベースライン特性

被験者のフローチャートを図2.3.1に示す。

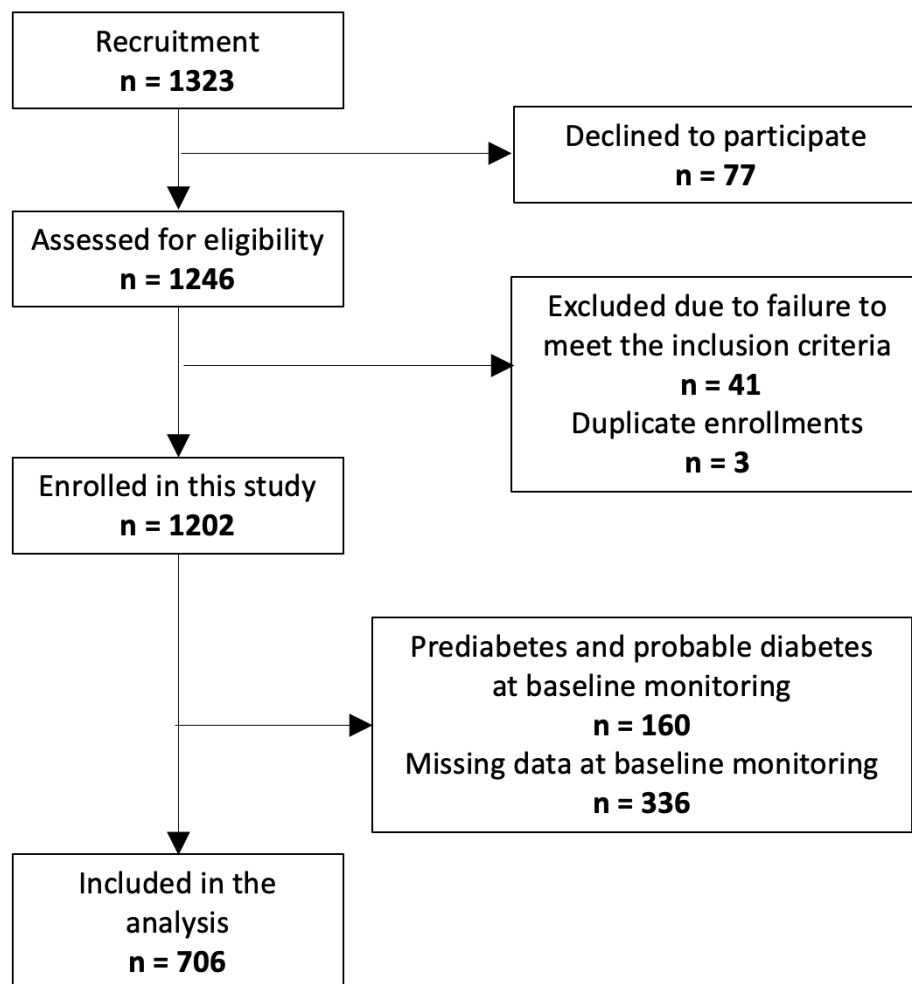


図2.3-1 被験者のフローチャート

このコホートでは、第1世代又は第2世代の抗精神病薬による治療を開始した統合失調症、統合失調感情障害又は双極性障害の患者1323症例を募集した。これらの患者のうち、77症例が参加を辞退した。41症例の患者が適格基準を満たさず、3症例が重複登録として除外され、1202症例の患者が組み入れられた。さらに、境界域糖尿病又は糖尿病疑いの被験者（160症例の患者）及びベースラインモニタリング時の欠損データ（336症例の患者）は、高血糖進行への影響を決定するために、時間依存性Cox比例ハザード回帰モデルの分析から除外された。最後に、706症例の被験者を解析に含めた。

被験者の特徴を表2.3-1と表2.3-2に示した。

表 2.3-1 被験者の特徴、ベースラインのモニタリング、治療（ベースライン因子）

	Total (N = 706)		Hyperglycemic progression			
			No	(N = 598)	Yes	(N = 108)
Baseline characteristics						
Men / women, N (%)	299 / 407	(42.4) / (57.7)	253 / 345	(42.3) / (57.7)	46 / 62	(42.6) / (57.4)
Age, n (%)						
< 30 years	116	(16.4)	108	(18.1)	8	(7.4)
30–50 years	325	(46.0)	273	(45.7)	52	(48.2)
> 50 years	265	(37.5)	217	(36.3)	48	(44.4)
Diagnosis, N (%)						
Schizophrenia	519	(73.5)	437	(73.1)	82	(75.9)
Schizoaffective disorder	71	(10.1)	60	(10.0)	11	(10.2)
Bipolar disorder	116	(16.4)	101	(16.9)	15	(13.9)
Outpatient/inpatient, N (%)	363 / 343	(51.4) / (48.6)	307 / 291	(51.3) / (48.7)	56 / 52	(51.9) / (48.2)
Smoking status, N (%)	217	(30.7)	187	(31.3)	30	(27.8)
Drinking status, N (%)	131	(18.6)	112	(18.7)	19	(17.6)
Familial history, N (%)						
Diabetes	137	(19.4)	113	(18.9)	24	(22.2)
Dyslipidemia	75	(10.6)	64	(10.7)	11	(10.2)
Coexisting medical diagnoses, N (%)						
Dyslipidemia	85	(12.0)	65	(10.9)	20	(18.5)
Hypertension	69	(9.8)	49	(8.2)	20	(18.5)
Heart disease	27	(3.8)	20	(3.3)	7	(6.5)
Therapeutic interventions, N (%)						
Dietary therapy	24	(3.4)	19	(3.2)	5	(4.6)
Exercise therapy	17	(2.4)	12	(2.0)	5	(4.6)
Medical therapy	26	(3.7)	23	(3.9)	3	(2.8)
Conducted sites, N (%)						
General hospitals	361	(51.1)	303	(50.7)	58	53.7
Psychiatric hospitals	342	(48.4)	292	(48.8)	50	46.3
Psychiatric clinics	3	(0.4)	3	(0.5)	0	
Monitoring at baseline						
Body weight, kg : mean (SD)	61.5	(14.4)	61.1	(14.0)	63.4	(16.0)
Body mass index, kg/m ² : mean (SD)	23.5	(4.7)	23.3	(4.5)	24.6	(5.4)
Body mass index : ≥ 25, N (%)	227	(32.2)	181	(30.3)	46	(42.6)
Fasting blood glucose, mg/dL : mean (SD)	87.9	(9.3)	87.7	(9.3)	89.3	(9.3)
Postprandial blood glucose, mg/dL : mean (SD)	99.2	(15.6)	98.2	(15.2)	103.7	(16.9)
HbA1c, % : mean (SD)	5.3	(0.3)	5.3	(0.3)	5.5	(0.4)
Total cholesterol, mg/dL : mean (SD)	187.2	(38.6)	186.4	(38.8)	191.3	(37.0)
Total cholesterol : ≥ 220, N (%)	137	(19.4)	115	(19.2)	22	(20.4)
HDL cholesterol, mg/dL : mean (SD)	58.3	(17.4)	58.8	(17.8)	55.9	(14.6)
HDL cholesterol : < 40, N (%)	83	(11.8)	69	(11.5)	14	(13.0)
Triglyceride, mg/dL : mean (SD)	115.7	(78.9)	113.9	(81.2)	125.8	(63.9)
Triglyceride : ≥ 150, N (%)	146	(20.7)	116	(19.4)	30	(27.8)

HbA1c : glycated hemoglobin、HDL : high-density lipoprotein、SD : standard deviation

表 2.3-2 被験者のベースライン治療（時間依存性因子）

	Total (N = 706)		No	Hyperglycemic progression (N= 598) Yes (N = 108)		
Baseline medications						
Administered antipsychotics						
Aripiprazole	252		217		35	
Olanzapine	178		149		29	
Quetiapine	171		145		26	
Risperidone	159		132		27	
Blonanserin	79		64		15	
Perospirone	74		63		11	
Levomepromazine	100		82		18	
Paliperidone	49		43		6	
Haloperidol	39		34		5	
Clozapine	23		16		7	
Sulpiride	30		25		5	
Zotepine	25		17		8	
Fluphenazine	10		7		3	
Chlorpromazine	15		11		4	
Number of coadministered antipsychotics, N (%)						
0	345	(48.9)	291	(48.7)	54	(50.0)
1	256	(36.3)	225	(37.6)	31	(28.7)
≥ 2	105	(14.9)	82	(13.7)	23	(21.3)
Daily dose of antipsychotics (CPZ) ,N (%)						
< 300 mg	315	(44.6)	269	(45.0)	46	(42.6)
300~600 mg	206	(29.2)	173	(28.9)	33	(30.6)
> 600 mg	185	(26.2)	156	(26.1)	29	(26.9)
Daily dose of antipsychotics, mg : mean (SD)	467.4	(475.2)	460.9	(458.1)	503.9	(561.8)
Coadministered non-antipsychotics, N (%)						
Mood stabilizers	152	(21.5)	130	(21.7)	22	(20.4)
Antidepressants	118	(16.7)	96	(16.1)	22	(20.4)

CPZ : chlorpromazine equivalent、SD : standard deviation

706症例の被験者のうち、108症例が研究期間において、抗精神病薬を服用中に高血糖に進行した（表2.3-3）。

表2.3-3 高血糖への進行の判定基準を満たした症例の内訳

Criteria used in judging	N
Fasting blood glucose	11
Postprandial blood glucose	47
HbA1c	45
Postprandial blood glucose + HbA1c	5

HbA1c : glycated hemoglobin

これらの患者のうち、519症例（73.5 %）が統合失調症、71症例（10.1 %）が統合失調感情障害、116症例（16.4 %）が双極性障害と診断された。

ベースライン時の初回の抗精神病薬は、アリピプラゾール（252症例）、オランザピン（178症例）、クエチアピン（171症例）、リスペリドン（159症例）、ブロナンセリン（79症例）、ペロスピロン（74症例）、レボメプロマジン（100症例）、パリペリドン（49症例）、ハロ

ペリドール（39症例）、クロザピン（23症例）、スルピリド（30症例）、ゾテピン（25症例）、フルフェナジン（10症例）及びクロルプロマジン（15症例）であった。

研究登録時に、345症例（48.9％）の被験者が抗精神病薬単剤療法、256症例（36.3％）が2種類の抗精神病薬、105症例（14.9％）が3種類以上の抗精神病薬併用療法を受けていた。

コホートには、300mg未満の1日平均投与量（CPZとして）の抗精神病薬で治療された315症例（44.6％）の被験者、1日平均投与量300～600 mgの抗精神病薬で治療された206症例（29.2％）及び1日平均投与量 600 mgを超える抗精神病薬で治療された185症例（26.2％）が含まれていた。すべての被験者が服用した抗精神病薬の1日平均投与量は467.4 mgであった。

被験者の約半数は、研究に参加する前にすでに抗精神病薬による治療を受けており、これらの被験者の多くはリスペリドン、クエチアピン又はオランザピンを服用していた。対照的に、研究開始前に抗うつ薬と気分安定薬による治療を受けていた被験者の数は、それぞれ15.2％と21.2％であった（表2.3-4及び表2.3-5）。

表 2.3-4 ベースライン時の向精神薬（抗精神病薬、抗うつ薬、気分安定薬）の服用歴

Drug	N
Antipsychotic medications	
Aripiprazole	49
Olanzapine	80
Quetiapine	90
Clozapine	2
Chlorpromazine	11
Sulpiride	9
Zotepine	13
Paliperidone	23
Haloperidol	18
Fluphenazine	5
Blonanserin	27
Perospirone	20
Risperidone	99
Levomepromazine	47
Antidepressant medications	
SNRI	29
SSRI	46
Amoxapine	6
Other tricyclics	7
Other tetracyclics	1
Trazodone	15
Mianserin	2
Mirtazapine	29
Mood stabilizer medications	
Gabapentin	5
Carbamazepine	12
Others	1
Valproic acid	88
Lamotrigine	17
Lithium	53

症例数は総症例数

表 2.3-5 ベースライン時の向精神薬の投薬歴のある患者とない患者の割合

	Yes		No	
Medication history				
Antipsychotics, N (%)	352	(49.9)	354	(50.1)
Antidepressants, N (%)	107	(15.2)	599	(84.8)
Mood stabilizers, N (%)	150	(21.2)	556	(78.8)

被験者706症例のうち、651症例が罹病期間に関する情報が入手可能であり、平均罹病期間が14.6ヵ月であった。また、91症例（14％）が初回エピソードを経験した（表2.3-6及び表2.3-7）。

表 2.3-6 平均罹病期間（SD）

N	651
Mean (month)	14.6
SD	13.5

SD : standard deviation

表 2.3-7 罹病期間のレベルによって分類された患者

Duration of illness (years)	N	Percentage (%)
0	91	14.0
0<, <5	98	15.1
5 ≤, <10	101	15.5
10 ≤, <20	168	25.8
>20	193	29.6
Missing measurements	55	-

2.3.2. 抗精神病薬治療中の高血糖進行の発生に対する時間依存性因子の影響

高血糖進行のリスクに対する各抗精神病薬の効果は、時間依存性因子、ベースライン因子及び各患者で薬物切り替えが発生した経時的な測定値の調整を含む、多変量時間依存性Cox回帰分析を使用して検討された。オランザピン（HR = 2.06、95 % CI = 1.05～4.05）、クロザピン（HR = 4.25、95 % CI = 1.56～11.60）及びクロルプロマジン（HR = 4.48、95 % CI = 1.21～16.57）による治療は、高血糖進行の発生率が有意に高かった（図2.3-2、表2.3-8）。

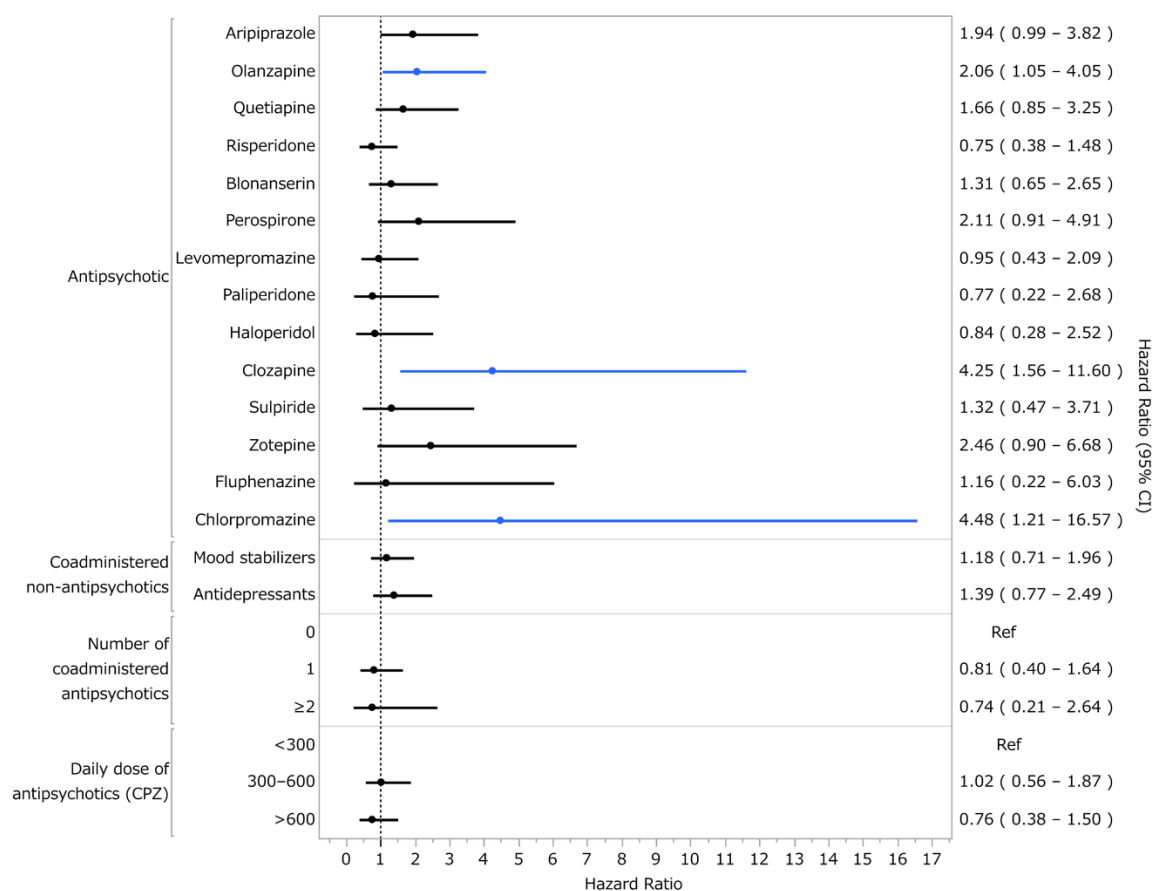


図2.3-2 高血糖進行の発生に対する時間依存的薬剤の効果

CI : confidence interval、CPZ : chlorpromazine equivalent

青線：統計的に有意な差

時間依存性因子における抗精神病薬の投与剤数については、単剤抗精神病薬投与群と比較して、2剤投与群及び3剤以上の抗精神病薬投与群では、高血糖進行の発生の有意な増加は認められなかった（図2.3-2、表2.3-8）。

表 2.3-8 高血糖進行の発生率に対する時間依存性因子における薬剤の効果

		Time-dependent Cox proportional hazards model analysis (N = 706)					
		Hazard ratio			(95 % CI)	P	
Time-dependent medication							
Antipsychotics							
Aripiprazole	1.94	(	0.99	-	3.82	)	0.055
Olanzapine	2.06	(	1.05	-	4.05	)	0.037
Quetiapine	1.66	(	0.85	-	3.25	)	0.140
Risperidone	0.75	(	0.38	-	1.48	)	0.402
Blonanserin	1.31	(	0.65	-	2.65	)	0.447
Perospirone	2.11	(	0.91	-	4.91	)	0.084
Levomepromazine	0.95	(	0.43	-	2.09	)	0.890
Paliperidone	0.77	(	0.22	-	2.68	)	0.686
Haloperidol	0.84	(	0.28	-	2.52	)	0.760
Clozapine	4.25	(	1.56	-	11.60	)	0.005
Sulpiride	1.32	(	0.47	-	3.71	)	0.594
Zotepine	2.46	(	0.90	-	6.68	)	0.078
Fluphenazine	1.16	(	0.22	-	6.03	)	0.859
Chlorpromazine	4.48	(	1.21	-	16.57	)	0.025
Coadministered non-antipsychotics							
Mood stabilizers	1.18	(	0.71	-	1.96	)	0.521
Antidepressants	1.39	(	0.77	-	2.49	)	0.274
Number of coadministered antipsychotics							
0	Ref						
1	0.81	(	0.40	-	1.64	)	0.560
≥ 2	0.74	(	0.21	-	2.64	)	0.647
Daily dose of antipsychotics (CPZ)							
< 300	Ref						
300–600	1.02	(	0.56	-	1.87	)	0.939
> 600	0.76	(	0.38	-	1.50	)	0.422

表 2.3.1-1 に示した因子はすべて調整済みである。

CPZ : chlorpromazine equivalent

表 2.3-9 イベント時の抗精神病薬の 1 日投与量

Antipsychotics taken at the event	N	Events	At the event	
			Dose, mg : Mean (SD)	CPZ, mg : Mean (SD)
Aripiprazole	259	35	12.0 (9.7)	300.9 (241.9)
Olanzapine	210	34	9.8 (6.4)	393.3 (256.0)
Quetiapine	187	27	258.4 (223.1)	391.6 (338.0)
Perospirone	80	12	6.9 (3.4)	85.8 (43.0)
Blonanserin	94	13	13.7 (8.1)	341.9 (201.5)
Risperidone	186	19	8.1 (12.0)	419.8 (316.3)
Levomepromazine	109	16	44.4 (38.2)	44.4 (38.2)
Paliperidone	70	4	7.3 (4.3)	483.9 (285.1)
Clozapine	29	8	337.6 (201.2)	675.2 (402.4)
Haloperidol	47	5	3.8 (4.7)	190.0 (233.6)
Sulpiride	29	5	91.0 (117.4)	45.5 (58.7)
Zotepine	31	5	100.0 (61.2)	151.5 (92.8)
Fluphenazine	8	2	4.8 (3.1)	240.0 (155.6)
Chlorpromazine	19	3	106.0 (84.1)	106.0 (84.1)

CPZ : chlorpromazine equivalent、SD : standard deviation

表 2.3-10 イベントでの薬剤重複

Drug duplication	Frequency
-	57
2 drugs	32
3 drugs	13
4 drugs	3
5 drugs	1
6 drugs	1
7 drugs	1

さらに、時間依存因子のCPZとして算出した1日投与量では、1日投与量が 300mg未満の群と比較して、1日投与量が300～600 mg、1日投与量が600 mgを超える群では、高血糖進行の発生に有意な増加は認められなかった（図2.3-2、表2.3-8）。

抗うつ薬又は気分安定薬の併用は、高血糖進行の発生リスクと関連していなかった。

しかし、併用薬の効果を詳細に検討したところ、ミルタザピン併用（HR=2.36、95%CI = 1.07～5.19）のみが糖代謝異常の発生リスクを有意に増加させることが示された（表2.3-11～表2.3-13）。

表 2.3-11 抗うつ薬

Antidepressant medications	N	Events
SNRI	56	9
SSRI	74	10
Other tricyclics	9	3
Other tetracyclics	4	0
Amoxapine	7	1
Sulpiride	4	0
Trazodone	20	1
Mianserin	7	0
Mirtazapine	47	10

表 2.3-12 気分安定薬

Mood stabilizer medications	N	Events
Others	1	0
Gabapentin	5	1
Topiramate	1	0
Valproic acid	115	18
Lamotrigine	36	4
Lithium	80	7

表 2.3-13 抗うつ薬及び気分安定薬が高血糖の進行に及ぼす影響

Time-dependent medications Coadministered non-antipsychotics	Time-dependent Cox proportional hazards model analysis (N = 706)		
	Hazard ratio	(95 % CI)	P
SNRI	1.19	(0.48 - 2.92)	0.709
SSRI	1.12	(0.54 - 2.32)	0.754
Other tricyclics	4.97	(0.39 - 63.39)	0.217
Amoxapine	1.66	(0.06 - 43.05)	0.760
Trazodone	0.46	(0.03 - 8.52)	0.601
Mirtazapine	2.36	(1.07 - 5.19)	0.033
Gabapentin	0.69	(0.01 - 36.46)	0.852
Valproic acid	1.45	(0.78 - 2.70)	0.238
Lamotrigine	1.12	(0.37 - 3.35)	0.846
Lithium	0.62	(0.25 - 1.53)	0.302

主解析と同様に、患者背景と薬物関連因子を説明変数として時間依存性 Cox 回帰分析を行い、抗うつ薬と気分安定薬については、個々の抗うつ薬と気分安定薬（イベントの原因となった薬剤のみ）を代わりに用いた。

SNRI : serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor、SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor

さらに、初回エピソードにおける糖代謝異常の発生メカニズムが慢性精神疾患患者とは異なることが既存の研究 (Annamalai and Tek, 2015; Hert et al, 2009; Pillinger et al, 2023; Garcia-Rizo et al, 2022; Tosato et al, 2020) により示唆されているため、初回エピソード患者を除外した感度解析を行った。その結果も、本解析の結果とほぼ一致した (表2.3-14、表2.3-15)。

表2.3-14 高血糖の進行に対するベースライン因子と薬物の影響

(罹病期間が 0 でない群 n=560 で層別化)

		Time-dependent Cox proportional hazards model analysis (N = 560)				
		Hazard ratio		(95% CI)		P
Baseline factors						
Sex	(male/female)	1.01	(	0.59	- 1.75)	0.967
Age						
	<30 years	0.36	(	0.12	- 1.09)	0.070
	30–50 years	Ref				
	>50 years	1.11	(	0.62	- 2.00)	0.730
Diagnosis	(Sz and SzA/BP)	2.11	(	0.89	- 4.98)	0.089
	Inpatient/outpatient	1.02	(	0.57	- 1.85)	0.939
	Smoking status	1.00	(	0.56	- 1.79)	0.998
	Drinking status	0.88	(	0.46	- 1.69)	0.704
Familial history						
	Diabetes	1.52	(	0.88	- 2.64)	0.135
	Dyslipidemia	0.59	(	0.25	- 1.39)	0.225
Coexisting diagnoses						
	Dyslipidemia	1.52	(	0.68	- 3.41)	0.306
	Hypertension	1.67	(	0.84	- 3.29)	0.142
	Heart disease	1.41	(	0.50	- 3.98)	0.522
Therapeutic interventions						
	Dietary therapy	1.06	(	0.33	- 3.35)	0.927
	Exercise therapy	1.06	(	0.36	- 3.15)	0.914
	Medical therapy	0.29	(	0.06	- 1.47)	0.134
Baseline measurements						
	Body mass index, $\geq 25 / < 25$ kg/m ²	1.66	(	0.98	- 2.83)	0.062
	Total cholesterol, $\geq 220 / < 220$ mg/dL	0.63	(	0.32	- 1.23)	0.177
	HDL cholesterol, $< 40 / \geq 40$ mg/dL	0.61	(	0.26	- 1.45)	0.262
	Triglyceride, $\geq 150 / < 150$ mg/dL	1.70	(	0.89	- 3.24)	0.108

BP : bipolar disorder、CI : confidence interval、HbA1c : glycated hemoglobin、

HDL : high-density lipoprotein、Sz : schizophrenia、SzA : schizoaffective disorder

表 2.3-15 高血糖の進行に対するベースライン因子と薬物の影響（罹病期間が 0 でない群 n=560 で層別化）

		Time-dependent Cox proportional hazards model analysis (N = 560)					
		Hazard ratio		(95% CI)		P	
Time-dependent medications							
Antipsychotics							
Aripiprazole	2.34	(	0.99	-	5.53	)	0.052
Olanzapine	2.44	(	1.08	-	5.50	)	0.032
Quetiapine	1.38	(	0.60	-	3.19	)	0.446
Risperidone	0.90	(	0.39	-	2.12	)	0.816
Blonanserin	1.69	(	0.73	-	3.92	)	0.220
Perospirone	2.91	(	1.08	-	7.82	)	0.035
Levomepromazine	0.88	(	0.32	-	2.42	)	0.803
Paliperidone	0.32	(	0.03	-	3.79	)	0.369
Haloperidol	0.74	(	0.18	-	2.98	)	0.672
Clozapine	7.28	(	2.16	-	24.53	)	0.001
Sulpiride	0.75	(	0.16	-	3.54	)	0.713
Zotepine	3.16	(	1.00	-	9.97	)	0.049
Fluphenazine	0.72	(	0.03	-	15.44	)	0.833
Chlorpromazine	4.95	(	0.94	-	26.13	)	0.060
Coadministered non-antipsychotics							
Mood stabilizers	1.16	(	0.63	-	2.14	)	0.631
Antidepressants	1.48	(	0.73	-	3.00	)	0.279
Number of coadministered antipsychotics							
0	Ref						
1	0.80	(	0.33	-	1.98	)	0.634
≥2	0.78	(	0.17	-	3.63	)	0.753
Daily dose of antipsychotics (CPZ)							
< 300	Ref						
300–600	1.26	(	0.59	-	2.69	)	0.559
> 600	0.85	(	0.37	-	1.94	)	0.693

CPZ : chlorpromazine equivalent

また、糖代謝異常の絶対ハザードは年齢層によって異なる場合があるため、実施施設に加えて年齢層（<30歳、30～50歳、>50歳）を層別化因子として感度解析を行った。その結果は、主解析の結果とほぼ一致した（表2.3-16～表2.3-18）。

表 2.3-16 年齢による層別化（30 歳未満、30～50 歳、50 歳以上）後の試験被験者数とイベント数

	< 30 years	30～50 years	> 50 years	Total
Total data	451	868	550	1869
N	116	325	265	706
Events	8	52	48	108

表 2.3-17 高血糖進行の発生率に対する時間依存性薬物の効果
(層別因子：年齢群)

		Time-dependent Cox proportional hazards model analysis (N=706)					
		Hazard ratio	(95% CI)			P	
Time-dependent medications							
Antipsychotics							
Aripiprazole	2.02	(	0.99	-	4.11	)	0.054
Olanzapine	2.06	(	1.02	-	4.15	)	0.045
Quetiapine	1.66	(	0.83	-	3.34	)	0.152
Risperidone	0.74	(	0.36	-	1.55	)	0.432
Blonanserin	1.22	(	0.59	-	2.54	)	0.597
Perospirone	2.24	(	0.92	-	5.46	)	0.078
Levomepromazine	0.90	(	0.40	-	2.05	)	0.809
Paliperidone	0.75	(	0.20	-	2.82	)	0.673
Haloperidol	0.82	(	0.26	-	2.62	)	0.735
Clozapine	2.83	(	0.98	-	8.17	)	0.054
Sulpiride	1.17	(	0.39	-	3.50	)	0.774
Zotepine	2.37	(	0.86	-	6.55	)	0.097
Fluphenazine	1.30	(	0.27	-	6.39	)	0.743
Chlorpromazine	4.75	(	1.21	-	18.58	)	0.025
Coadministered non-antipsychotics							
Mood stabilizers	1.15	(	0.69	-	1.92	)	0.597
Antidepressants	1.41	(	0.78	-	2.57	)	0.257
Number of coadministered antipsychotics							
0	Ref						
1	0.82	(	0.39	-	1.72	)	0.593
≥2	0.74	(	0.19	-	2.89	)	0.663
Daily dose of antipsychotics (CPZ)							
< 300	Ref						
300–600	1.00	(	0.54	-	1.86	)	0.990
> 600	0.74	(	0.37	-	1.45	)	0.375

CPZ : chlorpromazine equivalent

表 2.3-18 高血糖の進行に対するベースライン因子と薬剤の影響
(層別化因子：年齢群)

	Time-dependent Cox proportional hazards model analysis (N = 706)					
	Hazard ratio	(95% CI)			P	
Baseline factors						
Sex (male/female)	0.96	(	0.62	- 1.48	)	0.844
Diagnosis (Sz and SzA/BP)	1.95	(	0.91	- 4.17	)	0.087
Inpatient/outpatient	1.55	(	0.96	- 2.50	)	0.071
Smoking status	1.01	(	0.60	- 1.68	)	0.973
Drinking status	0.89	(	0.50	- 1.59	)	0.690
Familial history						
Diabetes	1.24	(	0.75	- 2.05	)	0.395
Dyslipidemia	0.83	(	0.40	- 1.74	)	0.624
Coexisting diagnoses						
Dyslipidemia	1.42	(	0.72	- 2.79	)	0.311
Hypertension	1.44	(	0.81	- 2.54	)	0.211
Heart disease	1.61	(	0.70	- 3.70	)	0.263
Therapeutic interventions						
Dietary therapy	1.17	(	0.31	- 4.44	)	0.816
Exercise therapy	1.17	(	0.37	- 3.68	)	0.793
Medical therapy	0.23	(	0.05	- 1.12	)	0.069
Baseline measurements						
Body mass index, $\geq 25 / < 25$ kg/m ²	1.62	(	1.03	- 2.52	)	0.035
Total cholesterol, $\geq 220 / < 220$ mg/dL	0.67	(	0.38	- 1.16	)	0.150
HDL cholesterol, $< 40 / \geq 40$ mg/dL	0.63	(	0.32	- 1.24	)	0.183
Triglyceride, $\geq 150 / < 150$ mg/dL	1.68	(	0.99	- 2.84	)	0.055

BP : bipolar disorder、CI : confidence interval、HbA1c : glycated hemoglobin、

HDL : high-density lipoprotein、Sz : schizophrenia、SzA : schizoaffective disorder

2.3.3. 抗精神病薬治療中の高血糖進行の発生に対するベースライン要因と測定値の影響

ベースライン因子及び測定値が高血糖進行の発生に及ぼす影響については、過体重及び肥満（BMI>25kg/m²）（HR=1.57、95%CI=1.02～2.41）及び高トリグリセリド血症（HR=1.72、95%CI=1.02～2.88）が高血糖進行の発生と有意に関連していることがわかった（図2.3-3及び表2.3-19）。

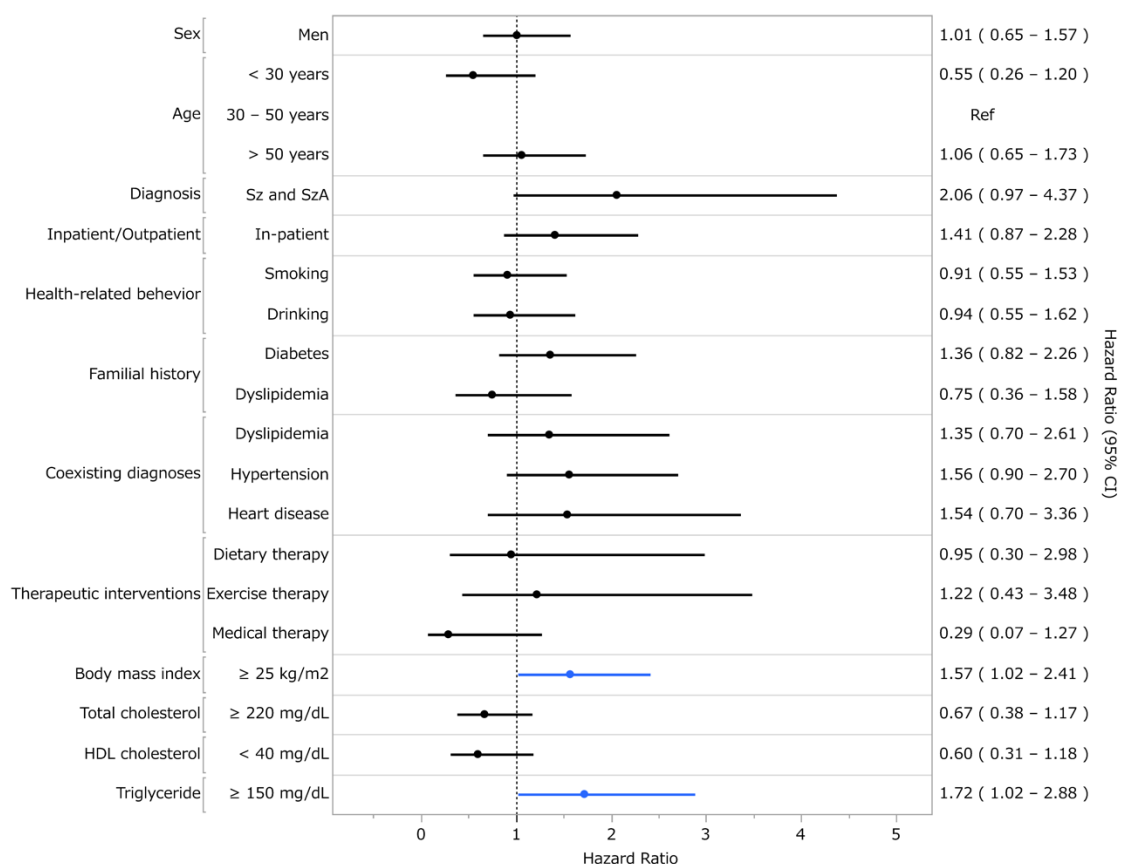


図2.3-3 高血糖の進行に対するベースライン因子と薬剤の影響

CI : confidence interval、Sz : schizophrenia、SzA : schizoaffective disorder :、HDL : high-density lipoprotein

表2.3-19 高血糖の進行に対するベースライン因子と薬剤の影響

		Time-dependent Cox proportional hazards model analysis (N = 706)				
		Hazard ratio			(95 % CI)	P
Baseline factors						
Sex	(male/female)	1.01	(	0.65	- 1.57)	0.955
Age						
	<30 years	0.55	(	0.26	- 1.20)	0.134
	30–50 years	Ref				
	>50 years	1.06	(	0.65	- 1.73)	0.812
Diagnosis	(Sz and SzA/BP)	2.06	(	0.97	- 4.37)	0.060
	Inpatient/outpatient	1.41	(	0.87	- 2.28)	0.164
	Smoking status	0.91	(	0.55	- 1.53)	0.730
	Drinking status	0.94	(	0.55	- 1.62)	0.827
Familial history						
	Diabetes	1.36	(	0.82	- 2.26)	0.232
	Dyslipidemia	0.75	(	0.36	- 1.58)	0.452
Coexisting diagnoses						
	Dyslipidemia	1.35	(	0.70	- 2.61)	0.374
	Hypertension	1.56	(	0.90	- 2.70)	0.113
	Heart disease	1.54	(	0.70	- 3.36)	0.282
Therapeutic interventions						
	Dietary therapy	0.95	(	0.30	- 2.98)	0.923
	Exercise therapy	1.22	(	0.43	- 3.48)	0.707
	Medical therapy	0.29	(	0.07	- 1.27)	0.101
Baseline measurements						
	Body mass index, $\geq 25 / < 25$ kg/m ²	1.57	(	1.02	- 2.41)	0.042
	Total cholesterol, $\geq 220 / < 220$ mg/dL	0.67	(	0.38	- 1.17)	0.158
	HDL cholesterol, $< 40 / \geq 40$ mg/dL	0.60	(	0.31	- 1.18)	0.141
	Triglyceride, $\geq 150 / < 150$ mg/dL	1.72	(	1.02	- 2.88)	0.041

体重、空腹時血糖値、食後血糖値以外の表 2.3.1-1 に示した因子はすべて調整した。BP : bipolar disorder、

CI : confidence interval、HbA1c : glycated hemoglobin、

HDL : high-density lipoprotein、Sz : schizophrenia、SzA : schizoaffective disorder

2.4. 考察

本研究では、糖代謝異常の危険因子を特定した。その結果、糖代謝異常の発生は、オランザピン投与群で2.1倍、クロザピン投与群で4.3倍及びクロルプロマジン投与群で4.5倍に増加した。しかし、抗精神病薬の投与回数及び1日投与量と糖代謝異常の発生との間に有意な関連は認められなかった。本研究は、糖代謝異常の発生を正確に予測するために、実施施設の種別を層別化因子とした層別時間依存Cox回帰分析を用いて、時間依存性共変量としての薬物関連因子（薬剤の種類、投与剤数、投与量及び併用薬）が糖代謝異常の発生リスクに及ぼす影響を検討した初めての研究である。

オランザピン及びクロザピン治療による糖代謝異常の発生の増加は、ランダム化比較試験を組み込んだネットワークメタアナリシス及び集団ベース研究のシステマティックレビューで報告されており (Bernardo et al, 2021; Pillinger et al, 2020) 、我々の知見と一致している。興味深いことに、クロルプロマジンは糖代謝異常の発生率が高いことがわかった。

クロルプロマジンは古い薬であるため、最近の臨床試験に組み込まれることはめったにない。いくつかの研究では、クロルプロマジンと糖代謝異常の発生との関連が報告されている。クロルプロマジンとクロザピンの有効性と安全性を比較した無作為化二重盲検試験では、両群の血糖値が研究開始後52週間でベースラインを上回ったことが示された (Lieberman et al, 2003) 。この研究の結果は我々の知見と一致しており、糖代謝異常のリスクはクロルプロマジン治療でもクロザピンと同じくらい高い可能性があることを示している。抗精神病薬誘発性血糖異常の病因は不明のままである。現在の仮説では、病因は、体重増加、インスリン抵抗性及び膵臓のβ細胞機能障害の3つの主要な経路で構成されていることが示唆されている (Holt, 2019) 。特に、急性血糖異常は、β細胞機能障害によるインスリン分泌の減少や、食物摂取量の増加及び骨格筋によるインスリン非依存性グルコース取り込み量の減少によって引き起こされる (Tosur et al, 2020) 。5-HT_{2c}、H₁及びM₃拮抗作用等の薬理学的特性は、これらの代謝調節に関与している (Kowalchuk et al, 2019; Starrenburg and Bogers, 2009) 。オランザピン、クロザピン及びクロルプロマジンは、強力な5-HT_{2c}、H₁及びM₃受容体遮断薬であり (Blin, 1999) 、我々の結果は薬理学的観点から裏付けられている。

本研究では、抗精神病薬治療の毎日の投与量と併用剤数は、糖代謝異常の発生と関連していないこともわかった。抗精神病薬効果と錐体外路症状に関連するドーパミンD₂受容体遮断作用はすべての抗精神病薬に共通だが、耐糖能障害の発生に関連するH₁、M₃及び5HT_{2c}受容体の遮断 (Kowalchuk et al, 2019) は、すべての抗精神病薬に共通ではない。抗精神病薬治療における薬理学的効果のこれらの違いは、現在の結果に影響を与えた可能性がある。実際、以前の研究では、H₁、M₁、M₃及び5-HT_{2c}受容体の強力な遮断を伴う抗精神病薬の高血糖進行の発生率の用量依存的な増加が示された (Ishikawa et al, 2022) 。したがって、抗精神病薬の1日投与量と糖代謝異常の発生との間に関連がある可能性がある。H₁、

M₁、M₃及び5-HT_{2c}受容体の強力な遮断を伴う抗精神病薬についてのみ、糖代謝異常の発生に関連している。

抗うつ薬と気分安定薬の併用は、本研究における糖代謝異常の発生と有意な関連はなかったが、抗うつ薬と気分安定薬の併用による効果を詳細に検討した探索的データ解析により、ミルタザピンの併用は糖代謝異常の発生率の増加と関連していることが示された（表2.3.2-6）。これらの結果は、抗うつ薬と気分安定薬が糖代謝に及ぼす影響を実証した以前の研究の結果と一致して、使用される薬物の種類が併用薬における糖代謝異常の発生にも関連していることを示唆している。ミルタザピンの使用は、糖代謝異常と体重増加の発生リスクを高めるが、これは本研究の結果と一致している (Domecq et al, 2015; Sifakis and Papazisis, 2018)。

本研究で使用したmatSaB研究のデータベースを用い、時間依存性Cox比例回帰ハザードモデルを使用せず、ベースライン時の薬剤を説明変数として、Cox比例回帰ハザードモデルを用いて糖代謝に及ぼす影響を実証した先行研究 (Ishikawa et al, 2022) では、クロザピン、ゾテピンで糖代謝異常に関連があった。本研究では、オランザピン、クロザピン、クロルプロマジンがイベント発生との関連が見いだされ、先行研究と比較して、ランダム化比較試験を組み込んだネットワークメタアナリシス及び集団ベース研究のシステマティックレビュー (Bernardo et al, 2021; Pillinger et al, 2020) との一致性が高かった。

一方、薬剤の数、投与量に関しては、本研究と先行研究のいずれにおいても、イベント発生と関連性は見られなかった。

時間依存性Cox回帰分析を用いることで、イベントの瞬間的なハザードに対する共変量の影響を推定可能であることから (Austin et al, 2020)、時間と共に変化する因子（抗精神病薬の種類）と糖代謝異常の発生との関連性について、ベースライン変数のみを用いたCox回帰分析と比較して、発症時点で服用している薬剤の影響をより感度高く検出できる可能性が示唆された。

糖尿病領域において、時間依存性Cox回帰分析を用いた解析の既報として、1) 曝露因子を肥満の期間、イベントを2型糖尿病のリスクとしてそれらの関連を調査した研究 (Abdullah et al, 2011)、2) 曝露因子を血糖降下剤、イベントを死亡率として血糖降下剤とがん死亡率との関係を調査した報告 (Bowker et al, 2010)、3) 曝露因子を糖尿病の期間、イベントを虚血性脳卒中として、それらのリスクとの関連を調査した研究 (Banerjee et al, 2012)、4) 曝露因子を1型糖尿病の発症年齢と従来の血管危険因子、イベントを糖尿病性網膜症として発症に及ぼす影響としてそれらの関連を調査した研究 (Forga et al, 2016) 及び 5) 曝露因子を腎移植、イベントを移植後糖尿病としてイベント発症に及ぼす影響を調査した研究 (Kasiske et al, 2003) 等が存在しており、本解析は、糖尿病領域においても、リアルワールドデータの解析手法としての選択肢になりうると考えられた。

さらに、過体重や肥満 (BMI > 25 kg/m²) では、糖代謝異常の発生率が1.6倍、高トリグ

リセリド血症（トリグリセリド ≥ 150 mg / dL）の発生率が1.7倍に増加することがわかった。慢性精神疾患患者では、過体重や肥満が糖代謝異常のリスクを高めることが報告されているが、初回エピソードの精神疾患患者で低体重又は標準体重の患者は、肥満の患者と比較して体重増加やその後の代謝異常のリスクが高い (Schutkowski et al, 2014)。本研究では、過体重又は肥満が糖代謝異常の発生を増加させることが示されたが、これは被験者の初回エピソードの精神疾患患者の割合が小さいことが一因である (表2.3-6及び 表2.3-7)。

過体重又は肥満の推定ハザード比は、初回エピソードの精神疾患患者を除外した感度解析で類似していた (表2.3-14)。さらに、抗精神病薬で治療を受けた初回エピソードの精神疾患患者は、一般に糖尿病よりも早く体重増加を発症することが示されており、ほとんどの体重増加は、治療開始後1年以内に発生し、治療開始後3年で血糖パラメータの増加を伴う (Pérez-Iglesias et al, 2014; Vázquez-Bourgon et al, 2020)。本研究の観察期間は、抗精神病薬治療による介入後わずか1年であり、治療開始後に発生する急激な体重増加後の糖代謝異常の発生を観察するのに十分な期間ではなかった。

さらに、高トリグリセリド血症は、糖代謝異常の高い頻度の発生率と関連しており、これは本研究の結果と一致していた (Chapman and Sposito, 2008; Nichols et al, 2007)。

肥満、高脂血症及び過体重は高い確率でインスリン抵抗性を引き起こし、インスリンの需要の増大とそれに続く β 細胞機能の亢進は、 β 細胞の疲弊と機能不全につながる可能性がある (Martyn et al, 2008)。本研究の結果は、肥満及び高トリグリセリド血症の患者は、血糖値が正常な集団の中でも潜在的な糖代謝異常を有することを示しており、これは糖代謝異常の発生率が高いことを意味する可能性があることを示している。これらの知見は、過体重、肥満又は高トリグリセリド血症によるインスリン抵抗性が、抗精神病薬治療介入後の糖代謝異常の早期発生に寄与した可能性があることを示唆している。

したがって、肥満や高トリグリセリド血症の患者が抗精神病薬で治療される場合、血糖値が正常であるかどうかに関係なく、糖代謝異常を回避又は発見するための予防策を講じる必要がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、1日投与量に関するデータは、抗精神病薬の新規開始時、切り替え時又は追加時及び中止時又は研究終了時にのみに取得された。

したがって、イベントが発生した場合、その時点での1日投与量は線形推定式によって推定され、実際の1日投与量とは異なる場合がある。

第二に、本研究では、統合失調症患者の血糖値モニタリングに関する日本のガイドライン (ベースライン及び研究登録後3、6及び12ヵ月) に従って血糖値とHbA1c値を測定した。

このモニタリング方法は、新規に開始された抗精神病薬服用後の血糖値のモニタリングに最適化されている (Kusumi et al, 2011)。したがって、測定スケジュールが本研究に対応しておらず、研究期間中に使用された抗精神病薬が変化し、検出が不十分であった可能

性がある。しかし、すべての患者が同一の時点で評価されたため、特定の薬剤への偏りはない。

第三に、各薬剤のサンプルサイズが薬剤間で異なるため、他の薬剤と比較してサンプルサイズが小さい薬剤では、糖代謝異常のリスクが正確に推定されなかった可能性がある。

第四に、糖尿病のリスクは人種によって異なるが、本研究には日本人のみが含まれていた。したがって、本研究結果を日本人以外の人種に適用する際には注意が必要である。

最後に、重度の精神疾患患者は、特に初回エピソードの精神疾患の患者において、治療とは無関係に糖代謝異常のリスクが高いことが示されている。その理由は、精神疾患の発症に伴う生活習慣の変化や潜在的なリスク（心理社会的要因及び周産期要因等）及び初期治療の効果等が報告されている (Schwenkreis and Assion, 2004; Pillinger et al, 2023; Holt, 2019) 。しかし、本研究では、精神疾患の発症が糖代謝異常に及ぼす影響については検討できず、これが限界であった。さらに、本研究の被験者は、研究開始時に抗精神病薬治療の状態に変化があった患者のみであり、被験者の多くは罹病期間が長く、研究に含まれる初回エピソードの精神疾患患者は少なかった。しかし、初回エピソードの精神疾患患者を除外した感度分析の結果は、主解析の結果とほぼ一致していた（表2.3-14及び表2.3-15）。それにもかかわらず、本研究の結果は、精神疾患の発症に関連する効果が初回エピソードの精神疾患で特に強いと想定されているため、抗精神病薬の効果をより強く反映する可能性が高いことに注意する必要がある。したがって、本研究の結果を罹病期間が短い患者（特に初回エピソードの精神疾患）に適用する場合は注意が必要である。

3. 第3章 公的に利用可能なウェアラブル型データベースを用いて調査した血糖データと生理学的データ及び食事調査からの栄養学的データの関連の検討

3.1. 緒言

第一章で述べたようにウェアラブルデバイスは、さまざまな生体データ計測機能が充実してきており、リアルワールドデータとして、臨床研究の被験者から活動量や生理学的な計測データを収集及び分析することで、臨床研究のエンドポイントとして従来のスケールと比較して疾患活動性のより感度の高い測定値を提供する可能性があり、臨床試験でのより迅速で客観的な評価が可能になる (Izmailova et al, 2018)。

ウェアラブルデバイスは、生体データを連続的に収集することが可能で、リアルタイムに複数の項目のデータが収集でき、デバイスから得られる生体データは、大きさと複雑さに応じて、データマイニング等のデータ処理により、データの前処理、特徴抽出及び選択がおこなわれ、異常検出、予測、診断又は意思決定等に適用されている (Banaee et al, 2013)。

一方、近年、データレポジトリが進み、ウェアラブルデバイスを用いた大規模なオープンデータベースが利用できるようになった。データマイニング技術はここ数年で大幅に進歩し、これらのオープンデータが利用できるようになったことで、ウェアラブルセンサーに適したアルゴリズムを実現する新たな可能性が存在する (Banaee et al, 2013)。既存オープンデータベースを活用した研究の実例を表3.1に示す。ここで示した実例においては、ウェアラブルセンサーデータからの機械学習によるアルゴリズムや予測モデルの確立といった目的で研究が多数実施されている。

表3.1 既存オープンデータベースを活用した研究

	論文	雑誌	引用データベース	データ タベ ース 数	目的	方法
1	Automated feature extraction from population wearable device data identified novel loci associated with sleep and circadian rhythms (Li and Zhao, 2020)	PLoS Genetics	UK biobank : 中高年層の様々な複雑な疾患の原因を特定するためのオープンアクセスリソース (2015)	1	概日リズムの特徴を導き出す計算効率の高い方法を開発	機械学習に基づく教師なし特徴抽出手法を開発
2	Detecting sleep outside the clinic using wearable heart rate devices (Perez-Pozuelo et al, 2022)	Scientific Reports	バイオバンク検証研究 (2015) アテローム性動脈硬化に関する多民族の研究 (2015) PhysioNet Apple Watch (2019) PhysioNet 健康な人の活動と睡眠を多段階でモニタリング (2020) アテローム性動脈硬化に関する多民族の研究 (2015)	4	人の入力が必要としない心拍数ベースのアルゴリズムを開発及びテスト	異なる研究用及び消費者向けのデバイスで 2,000 泊以上使用した 4 つの研究コホートで評価
3	AI-Driven sleep staging from Actigraphy and heart rate (Song et al, 2023)	PLoS One	男性骨粗鬆症性骨折研究の睡眠データ (2011) PhysioNet Apple Watch 研究 (2019)	3	自動モバイル睡眠ステージングのための人工知能技術のモデルの検証	2 つの独立した研究集団コホートからのアクチグラフィと粗心拍数データを使用してモデルを検証した。3 クラスのステージング モデルを無関係の Apple Watch データセットに拡張した。
4	The combination of topological data analysis and mathematical modeling improves sleep stage prediction from consumer-grade wearables (Lee et al, 2023a)	bioRxiv preprint	アテローム性動脈硬化に関する多民族の研究 (2015) PhysioNet Apple Watch 研究 (2019)	2	睡眠段階を予測するニューラルネットワーク アルゴリズムの開発	精度評価のため、睡眠ポリグラフィーを受けている被験者が着用している Apple Watch からの動作と心拍数のデータにそれを適用し、予測された睡眠段階を対応するグラウンドトゥルースの PSG 記録と比較した。
5	Personalized recognition of wake / sleep state based on the combined shapelets and K-means algorithm (Geng et al, 2022)	Biomed Signal Process Control	PhysioNet Apple Watch (2019) PhysioNet 睡眠時無呼吸データベース (2010) PhysioNet 健康者の活動と睡眠を多段階でモニタリング (2020)	3	覚醒 / 睡眠認識の汎化能力を向上させ、体動による悪影響を回避するために、覚醒 / 睡眠状態を認識するために心拍数変動のみを必要とする教師なし手法を提案し、分類結果を公開で検証	シェイプレット アルゴリズムは HRV セグメント間の類似性を定量化するために使用され、K 平均法クラスタリング アルゴリズムはシェイプレット アルゴリズムを改善して覚醒 / 睡眠の分類を実現するために使用。データベース内の睡眠タグは、改善前後の分類結果を検証及び比較するために使用。2 つのアルゴリズムの分類性能に対する不均衡なサンプルの影響を分析した。

	論文	雑誌	引用データベース	デー タベ ース 数	目的	方法
6	Multitask Deep Learning for Cost-Effective Prediction of Patient's Length of Stay and Readmission State Using Multimodal Physical Activity Sensory Data (Ali et al, 2022)	IEEE J Biomed Heal Informatics	PhysioNet 加速度計センサー システムで測定された院内身体活動 (2020)	1	患者の 入院期間 と再入院の両方を予測できるマルチモーダル マルチタスク長短期記憶深層学習モデルを開発	47 症例の患者のマルチセンサーデータを 8 つの 1 時間セッションに分割し、1 時間に 6 ステップを持つ時間ステップを構築。このデータから得られた統計的特徴を用い、30 日の再入院を 2 値分類、入院期間を回帰タスクとして予測するモデルを開発。
7	Impact of subject-specific training data in anxiety level classification from physiologic data (Selzler et al, 2021)	2021 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications	PhysioNet クモを怖がる人がクモのビデオクリップを見たときの心電図、皮膚コンダクタンス、呼吸 (2020)	1	蜘蛛恐怖症の個人がコントロールされた試験で蜘蛛の映像を見る際の 2〜3 段階の不安を予測するための機械学習手法を探索	心電図と皮膚電気時系列信号から特徴が抽出される。具体的には、テスト対象に関連するデータ量がトレーニングセットで増加するにつれて、モデルの性能を探索。標準の K 分割交差検証と、サンプル補完を伴うリーキーグループ分割交差検証を比較し、テスト対象のデータをトレーニングセットに含める数を体系的に変化させる。
8	A Neural Network Approach for Anxiety Detection Based on ECG (Vulpe-Grigorasi and Grigore, 2021)	2021 9th E-Health Bioeng Conf EHB	PhysioNet クモを怖がる人がクモのビデオクリップを見たときの心電図、皮膚コンダクタンス、呼吸 (2020)	1	超短時間の HRV で計算された特徴が、不安の発症を検出する信頼できる尺度として使用できるかどうかを検証	クモ恐怖症の人の超短時間の HRV 変動測定に基づいて不安を検出するためのディープラーニングアプローチ
9	Utility of the Full ECG Waveform for Stress Classification (Arquilla et al, 2022)	Sensors	PhysioNet クモを怖がる人がクモのビデオクリップを見たときの心電図、皮膚コンダクタンス、呼吸 (2020)	1	短期間の時間枠に焦点を当てたストレス検出アルゴリズムの場合、ECG 波形内の小さなピーク (P、Q、S 及び T 波) の検出から得られる HRV 特徴を含めることに潜在的な利点があるが、二値ストレス分類に小さな波を含めることの潜在的な利点を実証	クモのビデオを見たときにクモに対する恐怖を自己申告した被験者 57 症例(18〜40 歳)の ECG 記録の既存のデータセットを使用して、R ピーク特徴のみを備えたモデルと小さなピーク特徴を備えた 2 つのモデルを比較
10	Respiratory markers significantly enhance anxiety detection using multimodal physiological sensing (Gazi et al, 2021)	BHI 2021 – 2021 IEEE EMBS Int Conf Biomed Heal Informatics, Proc	PhysioNet クモを怖がる人がクモのビデオクリップを見たときの心電図、皮膚コンダクタンス、呼吸 (2020)	1	心電図 (ECG) と皮膚電気活動 (EDA) から抽出された特徴を使用して、恐怖症性不安の期間と休息期間を正確に区別できるが、ここでは、呼吸努力 (RSP) 信号から抽出された特徴がこの機能をさらに強化できることを実証。	呼吸マーカーを分類器に追加し、並べ替えと削除によって特徴の重要性を評価することによって調査

論文	雑誌	引用データベース	データ ベース 数	目的	方法
11	Digital Health Data, a Way to Take Under Control the Quality During the Elaboration Processes (Bellandi et al, 2022)	Proc - 16th Int Conf Signal-Image Technol Internet-Based Syst SITIS 2022	2	信頼性の低いイベントを除外し、データの最適化された部分を取得して、適切な統計を計算し、データを評価して派生測定を構築できるようにすること	近い時間枠で発生する他のイベントと関連させて、イベントの測定された属性の不確実性を調査。フレームワークの開発では、ウェアラブルデバイスからのデータ（合成データ セットと公開されているベンチマークの両方）を使用していくつかの実験を進める。
12	Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation from Dynamic ECG Recordings Based on a Deep Learning Model (Hu et al, 2023)	J Pers Med; 13. Epub ahead of print	5	短期 ECG サンプルに対する新しい心房細動検出方法を提案すること	深層学習モデルを用いて心房細動を検出し、心房細動と心房フラッターとの違いを区別せず、ECG で似たパターンを示す両者を識別し、心臓の正常リズムからの心房細動の検出とその発生・終了を検知。提案されたモデルはリジューアルブロックとトランスフォーマーエンコーダを用い、CPSC2021 チャレンジから得られたデータを使用し、4 つの公開データセットでのテストにより、提案手法の有用性を検証。
13	A comparative study on neural networks for paroxysmal atrial fibrillation events detection from electrocardiography (Wen and Kang, 2022)	J Electrocardiol	1	動的心電図記録からの発作性心房細動イベントの検出に対する、様々なアーキテクチャのニューラル ネットワークの影響に関する比較研究を実施	セグメンテーション ニューラルネットワークモデルを使用して、心房細動のサンプルポイントごとの予測をおこなった。
14～18 は糖尿病関連の研究					
14	Deep physiological model for blood glucose prediction in T1DM patients (Munoz-Organero, 2020)	Sensors (Switzerland)	2	T1DM 患者の血糖予測における最先端技術をレビューし、生理的血糖法の代謝挙動を模倣するために深層機械学習モデルを分解する新しいハイブリッド モデルを提案、実装、検証及び比較する。	生理学的モデルにおける炭水化物及びインスリン吸収の微分方程式は、長短期記憶セルを使用して実装されたりカレントニューラルネットワークを使用してモデル化される

論文	雑誌	引用データベース	データ ベース 数	目的	方法
15	Int J Med Inform	DINAMO 非侵襲的 1 型糖尿病管理研究のためのマルチモーダル データセット (2018) REPLACE-BG 1 型糖尿病の成人対象に定期血糖モニタリングの有無による連続血糖モニタリングを比較ランダム化試験 (2017) 1 型糖尿病の高齢者の重度の低血糖に関連する危険因子 (2016)	3	CGM システムには時間遅延があり、特に急激な変化時には CGM と実際の血糖レベルとの間に臨床的に有意な差が生じる。本研究の目的は、時間遅延を克服するために、将来の CGM 測定値を予測するモデルの開発と検証の可能性を探る。	人工ニューラルネットワーク (NN) 回帰アプローチを用いて、15 分のリードタイムで CGM 値を予測した。NN は、2,300 万分の CGM で学習及び内部検証され、200 万分の CGM で外部検証された。検証には、3 つの異なる CGM センサーを使用した 278 症例の 1 型糖尿病患者のデータが含まれた。NN の性能は、線形外挿、スプライン外挿及び最終観測繰越の 3 つの代替手法と比較された。
16	Comput Methods Programs Biomed	DINAMO 非侵襲的 1 型糖尿病管理研究のためのマルチモーダル データセット (2018) FN モートル大学病院の患者 16 人から収集した血糖値データ (2020)	2	速効型インスリン吸収シミュレーションのために各メソッドをコンパートメントモデルと組み合わせながら、個別のアルゴリズムと比較したアンサンブルメソッドの予測能力を示す。	使用されている血糖予測アルゴリズムを組み合わせるアプローチが提案され、3 つの異なるアンサンブル手法が適用され、予測期間の 30 分、45 分及び 60 分先の正確な予測を提供する能力を評価する。
17	Sensors	Detection of Physical Activity Using Machine Learning Methods Based on Continuous Blood Glucose Monitoring and Heart Rate Signals (Dénes-Fazakas et al, 2022) 血糖値予測のためのオハイオ T1DM データセット (2018)	1	継続的なグルコースモニタリングシステムと心拍数を提供するウェアラブルセンサーを使用した身体活動の検出	身体活動検出器を開発するために、患者データを使用して、単純な機械学習ベースのアルゴリズムを確立する。
18	IEEE Sens J	DINAMO 非侵襲的 1 型糖尿病管理研究のためのマルチモーダル データセット (2018)	1	グルコース、ECG、ACC、呼吸センサー等のさまざまな種類のウェアラブル センサーからのデータを使用して糖尿病を予測すること。個々のセンサーデータからの糖尿病予測結果と、特徴を融合した組み合わせセンサー データを比較すること	機械学習アルゴリズムを使用して糖尿病疾患を予測するために複数のセンサーデータを使用することに焦点を当て、糖尿病をより適切に予測するために、健康センサーのさまざまな組み合わせを検討する。どのセンサーとどの組み合わせが糖尿病疾患をより適切に、より高い精度で予測できるかについても調査する。さらに、さまざまなセンサーデータを使用して、糖尿病予測に最適なウィンドウサイズも評価する。

オープンデータベースが公開されているWEBサイトとして、1) 研究データの保存、様々な分野の研究データのアクセスができるように設計された研究データプラットフォームであるIEEE Data Port (IEEE Data port. Home page, n.d.)、2) アルゴリズムとデータセットをオープンに共有することにより、臨床研究におけるウェアラブルセンサーの効果的な使用を促進することを目的としたOpen Wearables Initiative (OWEAR) (Open Wearables Initiative. Home page) 及び 3) うっ血性心不全、てんかん、歩行障害、睡眠時無呼吸及び加齢等、公衆衛生に大きな影響を与える領域において、健康な被験者や様々な状態の患者からの心肺、神経及びその他の生物医学信号のコレクションが含まれているデータベースが検索可能なPhysioNetが存在している (PhysioNet. Home page, n.d.)。これらのサイトから、データ収集の手段としてウェアラブルデバイスを使用した臨床研究のデータベースをダウンロード可能である。

第二章では、リアルワールドデータベースを用い、時間依存性Cox比例回帰ハザードモデルに注目し、血糖関連指標をイベントとして、抗精神病薬治療中に引き起こされる糖代謝異常のリスク評価をおこない、糖代謝異常に関連するリスク因子を明らかにした。本章では、PhysioNetから血糖関連指標が含まれたウェアラブルデータベースであるPeter Choらの「BIG IDEAs Lab Glycemic Variability and Wearable Device Data (version 1.1.1)」(Cho et al, 2022; Goldberger et al, 2000)を選択し、検討を行った。

本研究で使用したウェアラブルデータベースを用いた既報は、2つある。

1つ目の報告では、個々の患者に適した血中グルコースの変動を継続的に検出し、血中グルコースの変化を予測する可能性を示した。このために、LOPOCVランダムフォレスト回帰モデルを使用し、各変数が血中グルコース予測にどの程度寄与するかを決定した。その結果、「食事」、「概日リズム」、「ストレス」、「活動」、「皮膚温度」、「心拍数」、「皮膚電気活動」、「生物学的性別」及び「HbA1c」が重要な特徴として抽出された (Bent et al, 2021a)。

2つ目の報告では、境界域糖尿病の検出とHbA1c とグルコースの変動の推定方法を評価することを目的としている。ウェアラブルから得られるデジタルバイオマーカーを使用して、HbA1c と血糖の変動を推定した。ウェアラブルから抽出された特徴と血糖変動、およびHbA1cとの関係を調査した結果、グルコース変動指標を高精度で推定し、HbA1cも高精度で推定できることが示された。特に、非侵襲性の手首装着型ウェアラブルから開発したHbA1c推定モデルは、侵襲性CGM ベースの米国糖尿病協会のestimated A1cと同等の正確性であった。本研究で使用されたセンサー (加速度、心拍数、皮膚電気活動及び皮膚温度) はすべてグルコース変動指標とHbA1cの推定に重要であることが示された (Bent et al, 2021b)。

これらの報告は、上述の「既存オープンデータベースを活用した研究の実例(表3.1)」と同様に、機械学習による血糖関連指標の予測モデルの確立といった目的で実施され、ランダムフォレスト回帰モデルを解析手法として用いていた。

一方で、食事 (Russell et al, 2016) 、活動及び運動 (Boulé et al, 2011) 、ストレス (Lloyd et al, 2005) 及び概日リズム (Qian and Scheer, 2016) 等、血糖値に影響を与える多くの要因や心拍数 (Panzer et al, 2002)、体温 (Kenny et al, 2016) 及び発汗運動反応 (Gandhi et al, 2015) を含む自律機能等 (Grandinetti et al, 2007) 、血糖変動に関連する要因が報告されているが (Bent et al, 2021a) 、血糖とこれらの要因の関連性についてリアルワールドにおける評価は定まっていない。

本研究においては、PhysioNetの既存データを用い、従来から広く使用されてきた相関係数や重回帰分析等のシンプルな解析手法を用いて、リアルワールドにおける血糖と各生理学的指標及び栄養学的指標との関連性について探索的に検討した。

3.2. 方法

3.2.1. データベースの選択とデータセットの作成

データベースの探索として、PhysioNetから ”Wearable” という用語で検索し、11研究がヒットした（2023年5月2日）。第一章において、ウェアラブルデバイスの市場シェアで主要なタイプはリストバンド型及び時計型であることから (Mück et al, 2019) 、リストバンド型のウェアラブルデバイスにフォーカスを当てて調査したが、本研究においても同様にリストバンド型ウェアラブルデバイスを使用しているデータベースにフォーカスを当てて調査した。結果として、11研究中7研究にリストバンド型ウェアラブルデバイス (Empatica : 5研究、Apple Watch : 2研究、Fitbit : 2研究、Garmin : 1研究、Samsung Galaxy watch : 1研究、Xiaomi : 1研究及びBiovotion Everion : 1研究) が使用されていた (表3.2-1) 。

表3.2-1 PhysioNetにおけるウェアラブルデバイス研究のデータベースの探索結果

No	dataset 名	作成者	デバイス	対象	エンドポイント
1	CogWear : Can we detect cognitive effort with consumer-grade wearables?	Michal K Grzeszczyk	<u>Empatica E4</u> <u>Samsung Galaxy Watch4</u> Muse S EEG headband	パイロット試験 : 11 症例 Gaming 試験 : 13 症例	被験者が認知的に要求の厳しいタスクを実行するタイミングを検出
2	SCG-RHC : Wearable Seismocardiogram Signal and Right Heart Catheter Database	Michael Chan	electrocardiogram (ECG) tri-axial seismocardiogram (SCG)	心不全 (HF) 状態の血行力学的評価のために紹介された患者 73 症例	HF 患者の臨床状態の評価
3	BIG IDEAs Lab Glycemic Variability and Wearable Device Data	Peter Cho	Dexcom G6 CGM <u>Empatica E4</u>	HbA1c が境界域糖尿病 (測定値が 5.3~6.4 %) の患者 16 症例	mHealth ベースの境界域糖尿病及び高血糖リスクのデジタルバイオマーカーを生成
4	Wearable-based signals during physical exercises from patients with frailty after open-heart surgery	Daivaras Sokas	Polar H10	開心術後に心臓リハビリテーション プログラムに参加した高齢フレイル患者 80 症例	フレイル健康状態を評価するための一連の運動テスト時の評価
5	In-Gauge and En-Gage : Understanding Occupants' Behaviour, Engagement, Emotion, and Comfort Indoors with Heterogeneous Sensors and Wearables	Nan Gao	<u>Empatica E4</u>	学生 23 症例、教師 4 症例	学校での熱的快適性、学習への関与及び感情を調べるための毎日の調査
6	Motion and heart rate from a wrist-worn wearable and labeled sleep from polysomnography	Olivia Walch	<u>Apple Watch</u>	被験者 31 症例	PSG による睡眠のモニタリングと同時に、Apple Watch から記録された生の加速度と心拍数
7	A Wearable Exam Stress Dataset for Predicting Cognitive Performance in Real-World Settings	Md Rafiul Amin	<u>Empatica E4</u>	被験者 10 症例	試験の成績に対するストレスの影響を測定
8	Electrocardiogram, skin conductance and respiration from spider-fearful individuals watching spider video clips	Frank R Ihmig	wearable BITalino biosignal measurement device	蜘蛛恐怖症 被験者 57 症例	生体信号からのオンライン不安レベル検出
9	GLOBEM Dataset : Multi-Year Datasets for Longitudinal Human Behavior Modeling Generalization	Xuhai Xu	<u>Fitbit</u>	被験者 497 例 (全体で 705 人年)	縦断的な行動モデリング 身体活動と睡眠行動を収集
10	Gesture Recognition and Biometrics ElectroMyogram (GRABMyo)	Ning Jiang	EMGUSB2+ OT Bioelettronica	健康被験者 43 症例	筋電図ベースのジェスチャ認識の研究
11	BigIdeasLab_STEP : Heart rate measurements captured by smartwatches for differing skin tones	Brinnae Bent	<u>Apple Watch 4</u> <u>Fitbit Charge 2</u> <u>Garmin Vivosmart 3</u> <u>Xiaomi Miband 3</u> <u>Empatica E4</u> <u>Biovotion Everion</u>	被験者 53 症例	ウェアラブルの精度を調査するためのデータで構成肌の色、信号の遅れ、デバイスの種類等の共変量を調査

リストバンド型ウェアラブルデバイスは下線

これらの検索結果において、リストバンド型ウェアラブルデバイスの中で最も多く用いられているEmpatica E4を使用した研究の1つで、血糖領域の指標を計測している研究は、Peter Choらの「BIG IDEAs Lab Glycemic Variability and Wearable Device Data (version 1.1.1)」(Cho et al, 2022; Goldberger et al, 2000) であった。このデータベースを

使用して、血糖と各生理学的指標及び栄養学的指標との関連性について探索的に調査した。

この臨床研究の主要な適格性基準は、35～65歳の男女（女性は、閉経後の女性のみを含む）が対象であり、ポイント・オブ・ケアのHbA1c測定値が5.2～6.4%であった。HbA1cが正常高値及び境界域糖尿病の範囲（測定値：5.3～6.4%、平均：5.73%、標準偏差：0.28%）の患者16症例（男性：7症例、女性：9症例）が組み入れられ、Dexcom G6連続血糖測定器及びEmpatica E4で8～10日間モニターした。被験者の個別の背景を以下に示す（表3.2-2）。

表3.2-2 データベースの個別の被験者の背景

ID	Sex	HbA1c (%)
a01	female	5.5
a02	male	5.6
a03	female	5.9
a04	female	6.4
a05	female	5.7
a06	female	5.8
a07	female	5.3
a08	female	5.6
a09	male	6.1
a10	female	6.0
a11	male	6.0
a12	male	5.6
a13	male	5.7
a14	male	5.5
a15	female	5.5
a16	male	5.5

HbA1c : glycated hemoglobin

なお、すべてのデータは、再識別を防ぐために日付でタイムシフトされている。Dexcom G6連続グルコースモニター（CGM）を用いて、5分ごとに間質性グルコース濃度（mg/dL、以下、血中グルコース）を測定し、Empatica E4は光電式容積脈波（PPG）、皮膚電気活動（ μ S、EDA）、皮膚温度（ $^{\circ}$ C、TEMP）及び3軸加速度計からの加速度（ m/s^2 、ACC）を測定した。PPGは64 Hzでサンプリングされ、1秒ごとに心拍数（HR）と血液量脈拍（BVP）信号が得られ、そこから拍動間隔（ms、IBI）が計算された。EDAとTEMPは4 Hzでサンプリングし、加速度計は32 Hzでサンプリングされた（Cho et al, 2022）。

ACCについては、3軸のデータをユークリッド ノルムを使用して、平均的な動きの指標として、3 軸で以下の計算式を用いて計算した（Looff et al, 2019）。

$$ACC = \sqrt{(ACC_x)^2 + (ACC_y)^2 + (ACC_z)^2}$$

本研究のデータベースとして、測定間隔が一番広い間隔（5分間隔）である血中グルコースに合わせて、Empaticaを用いて収集した各生理学的指標（ACC、HR、TEMP、EDA、BVP及びIBI）も5分間隔でデータを抽出した。

また、Peter Choらのデータベースが2023年3月6日にバージョン1.0.0からバージョン1.1.0にアップデートされた際に、食事調査記録からの栄養学的指標の計算結果が追加されたため、栄養学的指標のデータを解析データセットに含めた。栄養学的指標のパラメータとしては、カロリー（Calorie）、総炭水化物（Total carbon）、食物繊維（Dietary fiber）、糖質（Sugar）、タンパク質（Protein）及び総脂肪（Total fat）であった。これらの各栄養学的指標については、各時点の値を合算した。

上記でデータ加工して作成したデータセットを用いて、以下の3解析を実施した。詳細な解析方法を次項以降に示す。

- ① 血中グルコースと各生理学的指標の相関
- ② 食後の経時血中グルコースにおけるピークまでの上昇傾き（血中グルコースとの上昇傾き）及びピーク以降の下降傾き（血中グルコースの下降傾き）と各生理学的指標及び栄養学的指標の重回帰分析
- ③ 血中グルコース上昇及び下降の傾きと各生理学的指標及び栄養学的指標の中央値より高いグループ・低いグループについての一元配置分散分析

3.2.2. 血中グルコースと各生理学的指標の相関

各生理学的指標（ACC、HR、TEMP、EDA、BVP及びIBI）の平均値及び標準偏差が血中グルコースの平均値及び標準偏差への影響を及ぼすかどうかを確認するため、血中グルコースと各生理学的指標との相関を算出し検討した。

血中グルコースと各生理学的指標については、同一被験者内の5分間隔の計3時点（計10分間）の平均値及び標準偏差を算出し、それぞれの変数として生成した。生成した変数を用いて、血中グルコースとそれらの変数の相関係数を算出した。

また、各生理学的指標が血中グルコースへ与える影響について、血中グルコースのデータを収集した時点よりも以前及び以降の生理学的な指標への影響を検討するため、ラグデータ（血中グルコースデータ収集以前の生理学的な指標のデータ 8時点：-120分、-105分、-90分、-75分、-60分、-45分、-30分及び-15分、並びに血中グルコースデータ収集以降の生理学的な指標のデータ 8時点：15分、30分、45分、60分、75分、90分、105分及び120分）のデータセットを作成し、グルコースと各生理学的指標との相関係数について算出した。血中グルコースデータ収集以前の生理学的な指標のデータのラグデータは以下の図のように、各生理学的指標を15分ごとに120分までタイムシフトして作成した（図3.2-1）。

15分単位でラグデータとして-120分までタイムシフト

ID	No	Time min	N_ Rows	Mean_ Glucose_	Mean_ acc_	MEAN_ ACC_ lag1	MEAN_ ACC_ lag2	MEAN_ ACC_ lag3	MEAN_ ACC_ lag4	MEAN_ ACC_ lag5	MEAN_ ACC_ lag6	MEAN_ ACC_ lag7	MEAN_ ACC_ lag8
					0	-15	-30	-45	-60	-75	-90	-105	-120
A001	1	0	3	59.33	67.61								
A001	2	15	3	63.00	61.86	67.61							
A001	3	30	3	63.33	60.47	61.86	67.61						
A001	4	45	3	72.00	67.04	60.47	61.86	67.61					
A001	5	60	3	116.67	64.01	67.04	60.47	61.86	67.61				
A001	6	75	3	138.33	62.70	64.01	67.04	60.47	61.86	67.61			
A001	7	90	3	131.67	65.15	62.70	64.01	67.04	60.47	61.86	67.61		
A001	8	105	3	114.33	68.29	65.15	62.70	64.01	67.04	60.47	61.86	67.61	
A001	9	120	3	110.33	64.34	68.29	65.15	62.70	64.01	67.04	60.47	61.86	67.61
A001	10	135	3	119.00	59.84	64.34	68.29	65.15	62.70	64.01	67.04	60.47	61.86
A001	11	150	3	123.33	62.82	59.84	64.34	68.29	65.15	62.70	64.01	67.04	60.47
A001	12	165	3	120.00	60.81	62.82	59.84	64.34	68.29	65.15	62.70	64.01	67.04
A001	13	180	3	108.33	65.97	60.81	62.82	59.84	64.34	68.29	65.15	62.70	64.01
A001	14	195	3	104.67	62.96	65.97	60.81	62.82	59.84	64.34	68.29	65.15	62.70
A001	15	210	3	97.67	58.23	62.96	65.97	60.81	62.82	59.84	64.34	68.29	65.15

Glucose (mg/dL、血中グルコース)、ACC (m/s²)

図3.2-1 データ収集以前のラグデータ 8時点 (-120分、-105分、-90分、-75分、-60分、-45分、-30分及び-15分) のタイムシフト

血中グルコースデータ収集以降の生理学的な指標のデータのラグデータは以下の図のように、各血中グルコースデータを15分ごとに120分までタイムシフトして作成した (図3.2-2)。

ID	No	Time	N_ Rows	Mean_ Glucose_	MEAN_ GLU_lag1	MEAN_ GLU_lag2	MEAN_ GLU_lag3	MEAN_ GLU_lag4	MEAN_ GLU_lag5	MEAN_ GLU_lag6	MEAN_ GLU_lag7	MEAN_ GLU_lag8	Mean_ acc_
A001	1	0	3	59.33									67.61
A001	2	15	3	63.00	59.33								61.86
A001	3	30	3	63.33	63.00	59.33							60.47
A001	4	45	3	72.00	63.33	63.00	59.33						67.04
A001	5	60	3	116.67	72.00	63.33	63.00	59.33					64.01
A001	6	75	3	138.33	116.67	72.00	63.33	63.00	59.33				62.70
A001	7	90	3	131.67	138.33	116.67	72.00	63.33	63.00	59.33			65.15
A001	8	105	3	114.33	131.67	138.33	116.67	72.00	63.33	63.00	59.33		68.29
A001	9	120	3	110.33	114.33	131.67	138.33	116.67	72.00	63.33	63.00	59.33	64.34

15分単位でラグデータとして120分までタイムシフト

Glucose (mg/dL、血中グルコース)、ACC (m/s²)

図3.2-2 データ収集以降のラグデータ 8時点 (15分、30分、45分、60分、75分、90分、105分及び120分) のタイムシフト

すなわち、ラグデータを作成した意図としては、例えば、グルコースとACCの相関の場合、15分前、30分前、45分前、60分前、75分前、90分前、105分前及び120分前のACC並びに15分後、30分後、45分後、60分後、75分後、90分後、105分後及び120分後のACCとグルコースの相関を算出し経時的な関係性検討することであった。

なお、相関係数の算出には、Spearmanの相関係数を用いた。

3.2.3. 血中グルコースの上昇傾き及び下降傾きと各生理学的指標及び栄養学的指標の重回帰分析

食後の血中グルコースと、生理学的指標及び栄養学的指標との関係性について検討するため、食後の経時グルコースにおけるピークまでの傾き及びピーク以降の傾きと生理学的指標及び栄養学的指標との関係について重回帰分析を実施した。

重回帰分析には以下の変数を用いて実施した。

3.2.3.1. 目的変数

- ・ 血中グルコースの上昇傾き
- ・ 血中グルコースの下降傾き

傾きを算出する計算式は、以下を用いた。

$$b = \frac{\sum(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sum(x - \bar{x})^2}$$

x : 時間 (分) 、y : 血中グルコース (mg/dL)

3.2.3.2. 説明変数

- ・ 栄養学的指標の計算結果【Total carbon (以下、Carbon) 、Protein、Calorie、Sugar、Dietary fiber及びTotal Fat (以下、Fat) 】
- ・ 以下時点の同一被験者内の生理学的指標 (ACC、HR、TEMP、EDA、BVP及びIBI) の平均値及び標準偏差

＜時点及び該当する時点の各生理学的指標の変数名＞

- ① 食後直近のグルコース～グルコースのピークまでの時点

変数名 : ACC、HR、TEMP、EDA、BVP及びIBI

- ② グルコースのピーク～グルコースピークからの最下降までの時点

(データ数が減少するため、ピーク上昇の傾きの重回帰分析には含めなかった)

変数名 : ACCaf、HRaf、TEMPaf、EDAaf、BVPaf及びIBIaf

- ③ 食後直近グルコース～食後直近グルコース30分前までの時点

変数名 : ACC30、HR30、TEMP30、EDA30、BVP30及びIBI30

④ 食後直近グルコース30分前～食後直近グルコース60分前までの時点

変数名：ACC60、HR60、TEMP60、EDA60、BVP60及びIBI60

⑤ 食後直近グルコース60分前～食後直近グルコース90分前までの時点

変数名：ACC90、HR90、TEMP90、EDA90、BVP90及びIBI90

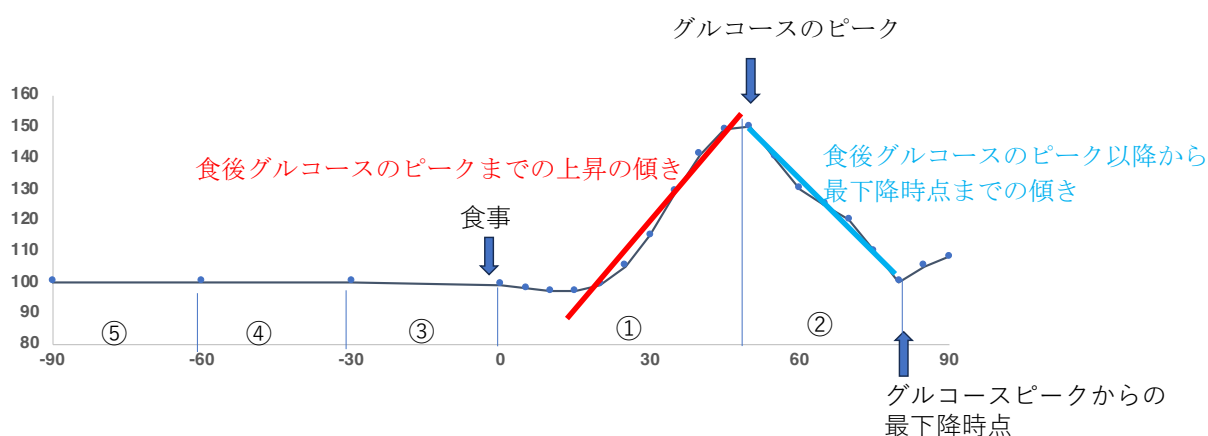


図3.2-3 重回帰分析に用いた目的変数（血中グルコースの傾き）及び説明変数（生理学的指標）の収集時点

重回帰分析は、変数減少法を用い、変数減少の基準とした有意水準は、 $P=0.20$ とした。

3.2.4. 食後の血中グルコース上昇及び下降の傾きと各生理学的指標及び栄養学的指標の中央値より高いグループ・低いグループについての一元配置分散分析

3.2.3の重回帰分析の補足的な解析として、血中グルコースの上昇及び下降傾きと各指標の中央値より高いグループ・中央値以下のグループとの関係性について一元配置分散分析を実施し比較した。なお比較対照としては、中央値以下のグループとした。

一元配置分散分析には以下の変数を用いて実施した。

3.2.4.1. 目的変数

- ・ 血中グルコースの上昇傾き
- ・ 血中グルコースの下降傾き

傾きを算出する計算式は、3.2.3.1 項と同一とする。

3.2.4.2. 説明変数

以下の指標について、各指標の中央値より高いグループを1、中央値以下のグループ0とし、生理学的指標平均値と栄養学的指標別で、グループの組み合わせをパターン化し、変

数を作成した。この際に欠測が含まれるグループの組み合わせや極端に少ないグループの組み合わせは解析集団に含めなかった。この解析集団内の個別の指標も説明変数とした。

- ・ 以下の時点の生理学的指標（ACC、HR、TEMP及びEDA）の平均値
- ・ 栄養学的指標の計算結果（Carbon、Protein、Calorie、Sugar及びDietary fiber）

なお、重回帰分析の結果、血中グルコースの上昇及び下降の傾きに関連する生理学的指標はTEMP、ACC、HR及びEDA、栄養学的指標はCarbon、Protein、Calorie、Sugar及びDietary fiberであったため、これらの指標に注目した。

<時点及び該当する時点の各生理学的指標の変数名>

- ① 食後直近のグルコース～グルコースのピークまでの時点
変数名：ACC、HR、TEMP及びEDA
- ② グルコースのピーク～グルコースピークからの最下降までの時点
(本解析には含めなかった)
- ③ 食後直近グルコース～食後直近グルコース30分前までの時点
変数名：ACC30、HR30、TEMP30及びEDA30
- ④ 食後直近グルコース30分前～食後直近グルコース60分前までの時点
変数名：ACC60、HR60、TEMP60及びEDA60
- ⑤ 食後直近グルコース60分前～食後直近グルコース90分前までの時点
変数名：ACC90、HR90、TEMP90及びEDA90

図3.2.3参照

<生理学的指標平均値及び栄養学的指標別 グループの組み合わせパターン化>

(1) 生理学的指標の平均値のグループの組み合わせパターン

1) TEMP、ACC、HR及びEDAの組み合わせパターン

例)

- ・ TEMP、ACC、HR及びEDAが全て中央値以下のグループの組み合わせパターン（比較対照とした）

TEMP : ACC : HR : EDA = 0000

- ・ TEMP、ACC、HR及びEDAが全て中央値より高いグループの組み合わせパターン

TEMP : ACC : HR : EDA = 1111

- ・ TEMP、ACC、HR及びEDAのうち、TEMP及びEDAは中央値より高く、それ以外の指標は中央値以下のグループの組み合わせパターン

TEMP : ACC : HR : EDA = 1001

2) TEMP、ACC、HR及びEDAのそれぞれの経時的データの（0分、30分、60分及び90分）

組み合わせパターン

例)

- TEMP、TEMP30、TEMP60及びTEMP90が全て中央値以下のグループの組み合わせパターン（比較対照とした）

TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 0000

- TEMP、TEMP30、TEMP60及びTEMP90が全て中央値より高いグループの組み合わせパターン

TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 1111

- TEMP、TEMP30、TEMP60及びTEMP90のうち、TEMP及びTEMP90が中央値より高く、それ以外の時点の指標は中央値以下のグループの組み合わせパターン

TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 1001

(2) 栄養学的指標のグループの組み合わせパターン

例)

- 栄養学的指標の各指標が全て中央値以下のグループの組み合わせパターン（比較対照とした）

Calorie : Carbon : Dietary fiber : Sugar : Protein = 00000

- 栄養学的指標の各指標が全て各指標の中央値より高いグループの組み合わせパターン

Calorie : Carbon : Dietary fiber : Sugar : Protein = 11111

- 栄養学的指標の各指標でCarbon及びSugarにおいて中央値より高く、それ以外の指標は中央値以下のグループの組み合わせパターン

Calorie : Carbon : Dietary fiber : Sugar : Protein = 01010

すべての解析は、JMP Pro 16.10、SAS 9.4（SAS Insitute, Cary, NC）、Microsoft Excel for Mac version 16（Microsoft）を用いて実施した。

3.3. 結果

3.3.1. 血中グルコースと各生理学的指標の相関の結果

3.3.1.1. 血中グルコース平均値と各生理学的指標平均値のラグデータの相関係数の推移

3.3.1.1.1. ラグデータが血中グルコースデータ収集以前の各生理学的な指標の場合

血中グルコースの平均値と生理学的指標平均値のラグデータの相関係数の推移のグラフと表を図3.3-1、表3.3-1に示す。

血中グルコースを測定した時点のデータ及びそれ以前のデータであるラグデータの相関係数の推移について、HRでは、-120分：-0.068、-105分：-0.076、-90分：-0.084、-75分：-0.088、-60分：-0.097、-45分：-0.109、-30分：-0.129、**-15分：-0.147**及び0分：-0.143で、負の相関で推移し、ラグデータの-15分値がピークであった。

TEMPでは-120分：0.080、105分：0.081、-90分：0.080、-75分：0.080、-60分：0.086、-45分：0.096、-30分：0.111、-15分：0.126及び**0分：0.135**で、正の相関で推移し、0分値がピークであった。

EDAでは-120分：-0.115、105分：-0.119、-90分：-0.127、-75分：-0.133、-60分：-0.138、-45分：-0.141、-30分：-0.151、**-15分：-0.164**及び0分：-0.161で、負の相関で推移し、ラグデータの-15分値がピークであった。

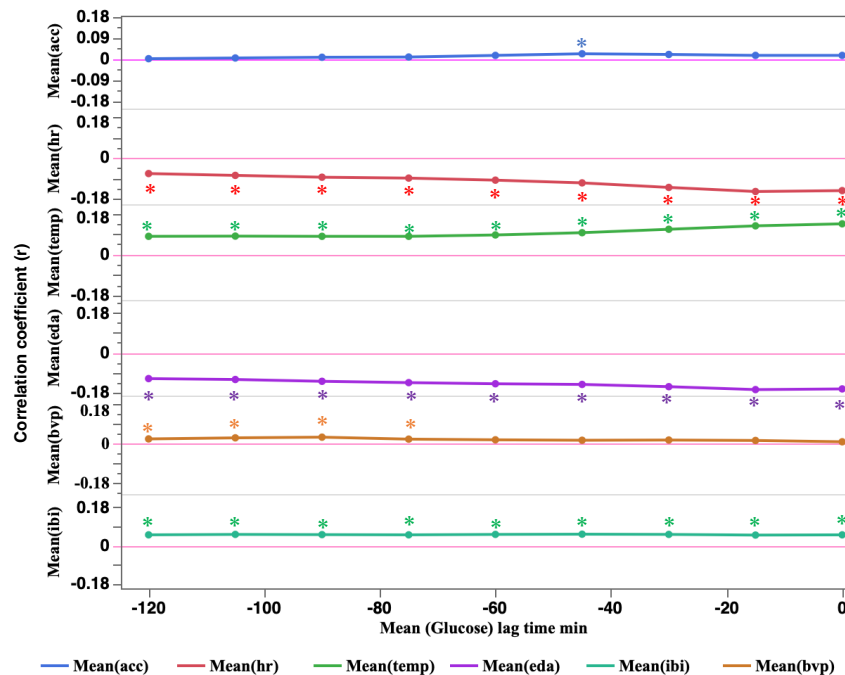


図 3.3-1 血中グルコース平均値と各生理学的指標平均値のラグデータの相関の推移
(血中グルコースデータ収集以前の生理学的な指標のラグデータ)

表3.3-1 血中グルコース平均値と各生理学的指標平均値のラグデータの相関の推移
(血中グルコースデータ収集以前の生理学的な指標のラグデータ)

Mean_ Glucose_ lag	Mean_ACC			Mean_HR			Mean_TEMP		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
-120	9491	0.001	0.930	9491	-0.068	<.0001	9491	0.080	<.0001
-105	9507	0.004	0.707	9507	-0.076	<.0001	9507	0.081	<.0001
-90	9523	0.007	0.499	9523	-0.084	<.0001	9523	0.080	<.0001
-75	9539	0.008	0.427	9539	-0.088	<.0001	9539	0.080	<.0001
-60	9555	0.015	0.136	9555	-0.097	<.0001	9555	0.086	<.0001
-45	9571	0.022	0.030	9571	-0.109	<.0001	9571	0.096	<.0001
-30	9587	0.019	0.068	9587	-0.129	<.0001	9587	0.111	<.0001
-15	9603	0.015	0.130	9603	-0.147	<.0001	9603	0.126	<.0001
0	9619	0.015	0.148	9619	-0.143	<.0001	9619	0.135	<.0001
Mean_ Glucose_ lag	Mean_EDA			Mean_BVP			Mean_IBI		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
-120	9069	-0.115	<.0001	9491	0.021	0.043	5558	0.049	0.0003
-105	9084	-0.119	<.0001	9507	0.026	0.010	5568	0.051	0.0002
-90	9099	-0.127	<.0001	9523	0.029	0.005	5580	0.050	0.0002
-75	9114	-0.133	<.0001	9539	0.020	0.045	5590	0.049	0.0003
-60	9129	-0.138	<.0001	9555	0.017	0.104	5601	0.051	0.0001
-45	9144	-0.141	<.0001	9571	0.015	0.136	5610	0.052	<.0001
-30	9159	-0.151	<.0001	9587	0.016	0.114	5618	0.051	0.0001
-15	9174	-0.164	<.0001	9603	0.014	0.178	5624	0.048	0.0003
0	9189	-0.161	<.0001	9619	0.008	0.429	5629	0.049	0.0002

N : データ数、R : 相関係数、P : P値

3.3.1.1.2. ラグデータがグルコースデータ収集以降の生理学的な指標の場合

グルコースの平均値と生理学的指標の平均値のラグデータの相関係数の推移のグラフと表を図3.3-2、表3.3-2に示す。

グルコースを測定した時点のデータ及びそれ以降のデータであるラグデータの相関係数の推移について、HRでは、0分：-0.143、15分：-0.133、30分：-0.140、**45分：-0.148**、60分：-0.139、75分：-0.124、90分：-0.120、105分：-0.122及び120分：-0.121で、負の相関で推移し、ラグデータの45分値がピークであった。

TEMPでは0分：0.135、15分：0.138、30分：0.144、45分：0.155、**60分：0.161**、75分：0.157、90分：0.154、105分：0.153及び120分：0.152で、正の相関で推移し、ラグデータ60分値がピークであった。

EDAでは**0分：-0.161**、15分：-0.151、30分：-0.142、45分：-0.132、60分：-0.123、75分：-0.108、90分：-0.092、105分：-0.076及び120分：-0.062で、負の相関で推移し、0分値がピークであった。

IBIでは0分：0.049、15分：0.053、30分：0.061、45分：0.066、60分：0.073、75分：0.083、90分：0.098、105分：0.106及び**120分：0.120**で、正の相関で推移し、ラグデータ120分値がピークであった。

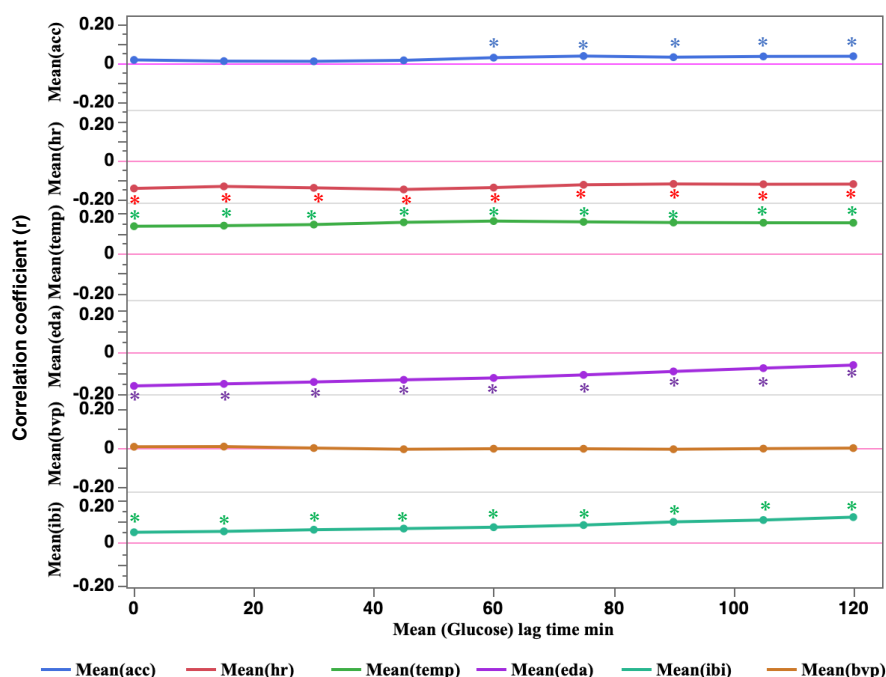


図 3.3-2 血中グルコース平均値と各生理学的指標平均値のラグデータの相関の推移
(血中グルコースデータ収集以降の生理学的な指標のラグデータ)

表3.3-2 血中グルコース平均値と各生理学的指標平均値のラグデータの相関の推移
(血中グルコースデータ収集以降の生理学的な指標のラグデータ)

Mean_ Glucose_ lag	Mean_ACC			Mean_HR			Mean_TEMP		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
0	9619	0.015	0.148	9619	-0.143	<.0001	9619	0.135	<.0001
15	9603	0.009	0.394	9603	-0.133	<.0001	9603	0.138	<.0001
30	9587	0.008	0.456	9587	-0.140	<.0001	9587	0.144	<.0001
45	9571	0.013	0.215	9571	-0.148	<.0001	9571	0.155	<.0001
60	9555	0.026	0.010	9555	-0.139	<.0001	9555	0.161	<.0001
75	9539	0.035	0.001	9539	-0.124	<.0001	9539	0.157	<.0001
90	9523	0.029	0.005	9523	-0.120	<.0001	9523	0.154	<.0001
105	9507	0.033	0.001	9507	-0.122	<.0001	9507	0.153	<.0001
120	9491	0.033	0.001	9491	-0.121	<.0001	9491	0.152	<.0001
Mean_ Glucose_ lag	Mean_EDA			Mean_BVP			Mean_IBI		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
0	9189	-0.161	<.0001	9619	0.008	0.429	5629	0.049	0.0002
15	9173	-0.151	<.0001	9603	0.009	0.376	5622	0.053	<.0001
30	9157	-0.142	<.0001	9587	0.001	0.895	5617	0.061	<.0001
45	9141	-0.132	<.0001	9571	0.005	0.640	5609	0.066	<.0001
60	9125	-0.123	<.0001	9555	0.002	0.839	5601	0.073	<.0001
75	9109	-0.108	<.0001	9539	0.002	0.821	5593	0.083	<.0001
90	9093	-0.092	<.0001	9523	0.005	0.643	5588	0.098	<.0001
105	9077	-0.076	<.0001	9507	0.002	0.877	5579	0.106	<.0001
120	9061	-0.062	<.0001	9491	0.001	0.915	5573	0.120	<.0001

N : データ数、R : 相関係数、P : P値

3.3.1.2. 血中グルコース平均値と各生理学的指標の標準偏差のラグデータの相関結果

3.3.1.2.1. ラグデータが血中グルコースデータ収集以前の各生理学的な指標の場合

血中グルコースの平均値と生理学的指標の標準偏差のラグデータの相関係数の推移のグラフと表を図3.3-3、表3.3-3に示す。

血中グルコースを測定した時点のデータ及びそれ以前のデータであるラグデータの相関係数の推移について、ACCでは、-120分：-0.101、105分：-0.105、-90分：-0.110、-75分：-0.112、-60分：-0.120、-45分：-0.136、-30分：-0.167、**-15分：-0.190**及び0分：-0.185で、負の相関で推移し、ラグデータの-15分値がピークであった。

HRでは-120分：-0.055、105分：-0.060、-90分：-0.065、-75分：-0.066、-60分：-0.073、-45分：-0.085、-30分：-0.105、**-15分：-0.121**及び0分：-0.117で、負の相関で推移し、ラグデータの-15分値がピークであった。

TEMPでは-120分：-0.075、105分：-0.075、-90分：-0.068、-75分：-0.066、-60分：-0.074、-45分：-0.087、-30分：-0.107、-15分：-0.120及び**0分：-0.121**で、負の相関で推移し、0分値がピークであった。

EDAでは-120分：-0.170、105分：-0.172、-90分：-0.182、-75分：-0.189、-60分：-0.193、-45分：-0.204、-30分：-0.223、**-15分：-0.237**及び0分：-0.236で、負の相関で推移し、ラグデータの-15分値がピークであった。

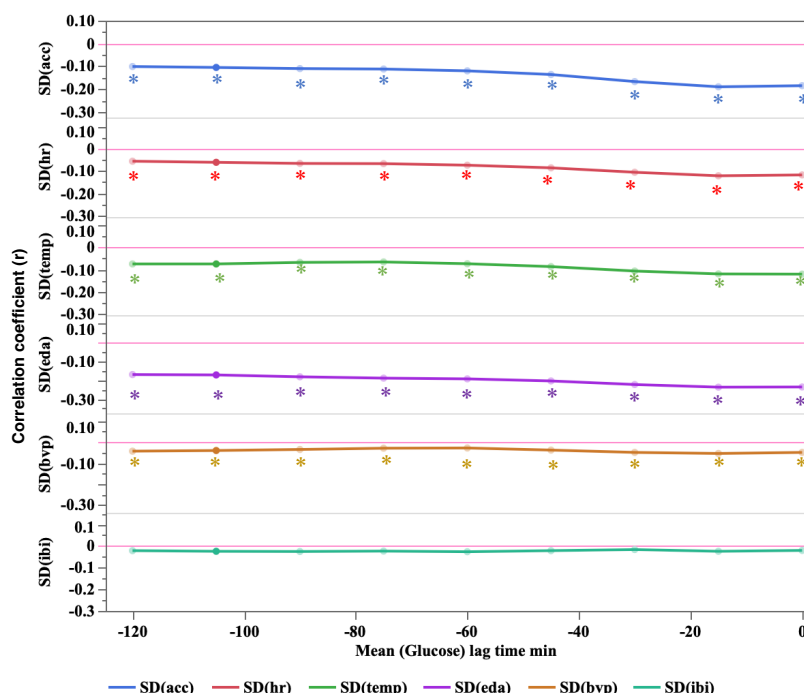


図 3.3-3 血中グルコース平均値と各生理学的指標標準偏差のラグデータの相関の推移
(血中グルコースデータ収集以前の生理学的な指標のラグデータ)

SD : standard deviation

表 3.3-3 血中グルコース平均値と各生理学的指標標準偏差のラグデータの相関の推移
(血中グルコースデータ収集以前の生理学的な指標のラグデータ)

Mean_ Glucose_ lag	SD_ACC			SD_HR			SD_TEMP		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
-120	8824	-0.101	<.0001	8824	-0.055	<.0001	8824	-0.075	<.0001
-105	8839	-0.105	<.0001	8839	-0.060	<.0001	8839	-0.075	<.0001
-90	8854	-0.110	<.0001	8854	-0.065	<.0001	8854	-0.068	<.0001
-75	8869	-0.112	<.0001	8869	-0.066	<.0001	8869	-0.066	<.0001
-60	8884	-0.120	<.0001	8884	-0.073	<.0001	8884	-0.074	<.0001
-45	8899	-0.136	<.0001	8899	-0.085	<.0001	8899	-0.087	<.0001
-30	8914	-0.167	<.0001	8914	-0.105	<.0001	8914	-0.107	<.0001
-15	8929	-0.190	<.0001	8929	-0.121	<.0001	8929	-0.120	<.0001
0	8938	-0.185	<.0001	8938	-0.117	<.0001	8938	-0.121	<.0001

Mean_ Glucose_ lag	SD_EDA			SD_BVP			SD_IBI		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
-120	8401	-0.170	<.0001	8824	-0.043	<.0001	3370	-0.021	0.229
-105	8415	-0.172	<.0001	8839	-0.040	0.0002	3374	-0.024	0.156
-90	8429	-0.182	<.0001	8854	-0.035	0.0009	3379	-0.025	0.141
-75	8443	-0.189	<.0001	8869	-0.029	0.0055	3383	-0.023	0.190
-60	8457	-0.193	<.0001	8884	-0.028	0.0076	3390	-0.026	0.126
-45	8471	-0.204	<.0001	8899	-0.038	0.0004	3396	-0.021	0.231
-30	8485	-0.223	<.0001	8914	-0.049	<.0001	3403	-0.016	0.353
-15	8499	-0.237	<.0001	8929	-0.054	<.0001	3407	-0.024	0.155
0	8507	-0.236	<.0001	8938	-0.049	<.0001	3409	-0.020	0.240

N : データ数、R : 相関係数、P : P値、SD : standard deviation

3.3.1.2.2. ラグデータが血中グルコースデータ収集以降の生理学的な指標の場合

血中グルコースの平均値と生理学的指標の標準偏差のラグデータの相関係数の推移のグラフと表を図3.3-4、表3.3-4に示す。

血中グルコースを測定した時点のデータ及びそれ以降のデータであるラグデータの相関係数の推移について、ACCでは、**0分：-0.185**、15分：-0.170、30分：-0.171、45分：-0.182、60分：-0.171、75分：-0.158、90分：-0.151、105分：-0.141及び120分：-0.132で、負の相関で推移し、0分値がピークであった。

HRでは0分：-0.117、15分：-0.111、30分：-0.120、**45分：-0.127**、60分：-0.117、75分：-0.108、90分：-0.106、105分：-0.104及び120分：-0.096で、負の相関で推移し、ラグデータ45分値がピークであった。

TEMPでは**0分：-0.121**、15分：-0.117、30分：-0.113、45分：-0.119、60分：-0.116、75分：-0.107、90分：-0.094、105分：-0.084及び120分：-0.078で、負の相関で推移し、0分値がピークであった。

EDAでは**0分：-0.236**、15分：-0.229、30分：-0.222、45分：-0.213、60分：-0.196、75分：-0.177、90分：-0.160、105分：-0.144及び120分：-0.131で、負の相関で推移し、0分値がピークであった。

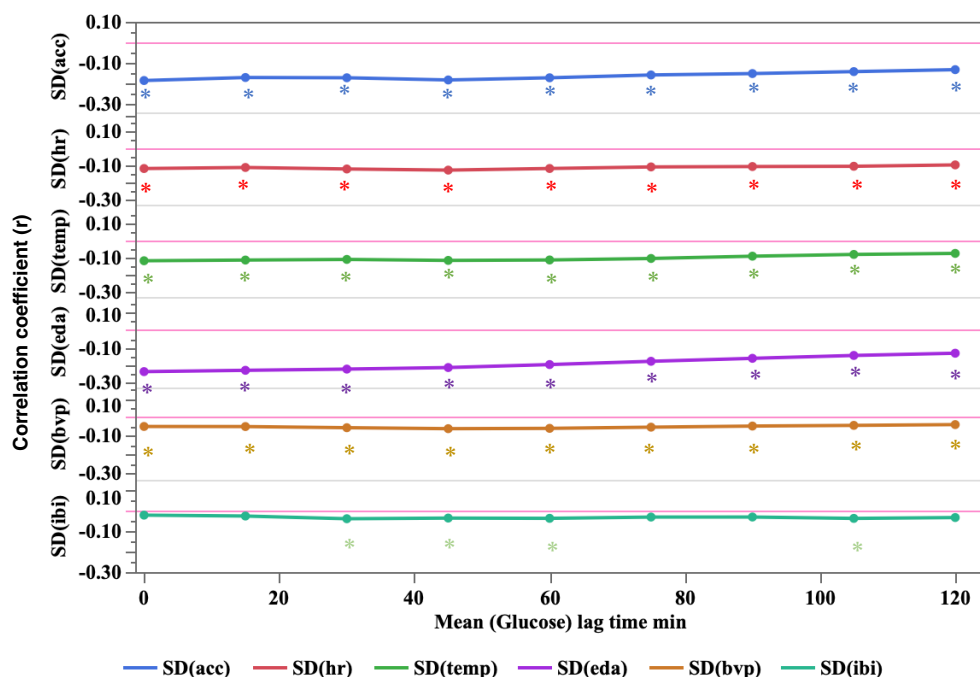


図 3.3-4 血中グルコース平均値と各生理学的指標標準偏差のラグデータの相関の推移
(グルコースデータ収集以降の生理学的な指標のラグデータ)

SD : standard deviation

表 3.3-4 血中グルコース平均値と各生理学的指標標準偏差のラグデータの相関の推移
(グルコースデータ収集以降の生理学的な指標のラグデータ)

Mean_ Glucose_ lag	SD_ACC			SD_HR			SD_TEMP		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
0	8938	-0.185	<.0001	8938	-0.117	<.0001	8938	-0.121	<.0001
15	8923	-0.170	<.0001	8923	-0.111	<.0001	8923	-0.117	<.0001
30	8908	-0.171	<.0001	8908	-0.120	<.0001	8908	-0.113	<.0001
45	8893	-0.182	<.0001	8893	-0.127	<.0001	8893	-0.119	<.0001
60	8878	-0.171	<.0001	8878	-0.117	<.0001	8878	-0.116	<.0001
75	8863	-0.158	<.0001	8863	-0.108	<.0001	8863	-0.107	<.0001
90	8848	-0.151	<.0001	8848	-0.106	<.0001	8848	-0.094	<.0001
105	8833	-0.141	<.0001	8833	-0.104	<.0001	8833	-0.084	<.0001
120	8818	-0.132	<.0001	8818	-0.096	<.0001	8818	-0.078	<.0001

Mean_ Glucose_ lag	SD_EDA			SD_BVP			SD_IBI		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
0	8507	-0.236	<.0001	8938	-0.049	<.0001	3409	-0.020	0.240
15	8492	-0.229	<.0001	8923	-0.049	<.0001	3405	-0.025	0.151
30	8477	-0.222	<.0001	8908	-0.056	<.0001	3403	-0.038	0.027
45	8462	-0.213	<.0001	8893	-0.061	<.0001	3401	-0.035	0.044
60	8447	-0.196	<.0001	8878	-0.059	<.0001	3401	-0.036	0.037
75	8432	-0.177	<.0001	8863	-0.053	<.0001	3397	-0.030	0.084
90	8417	-0.160	<.0001	8848	-0.047	<.0001	3393	-0.029	0.087
105	8402	-0.144	<.0001	8833	-0.043	<.0001	3390	-0.036	0.035
120	8387	-0.131	<.0001	8818	-0.039	0.0003	3386	-0.032	0.063

N : データ数、R : 相関係数、P : P値、SD : standard deviation

3.3.1.3. 血中グルコース標準偏差と各生理学的指標標準偏差の相関結果

3.3.1.3.1. ラグデータが血中グルコースデータ収集以前の各生理学的な指標の場合

血中グルコースの標準偏差と生理学的指標の標準偏差のラグデータの相関係数の推移のグラフと表を図3.3-5、表3.3-5に示す。

グルコースを測定した時点のデータ及びそれ以前のデータであるラグデータの相関係数の推移について、ACCでは、-120分：0.112、105分：0.140、-90分：0.137、-75分：0.143、-60分：0.152、-45分：0.149、-30分：0.150、-15分：0.155及び**0分：0.157**で、正の相関で推移し、0分値がピークであった。

HRでは-120分：0.081、105分：0.096、-90分：0.109、-75分：0.101、-60分：0.112、-45分：0.122、-30分：0.102、-15分：0.132及び**0分：0.142**で、正の相関で推移し、0分値がピークであった。

TEMPでは-120分：0.038、105分：0.049、-90分：0.067、-75分：0.080、-60分：0.089、-45分：0.103、-30分：0.087、-15分：0.098及び**0分：0.127**で、正の相関で推移し、0分値がピークであった。

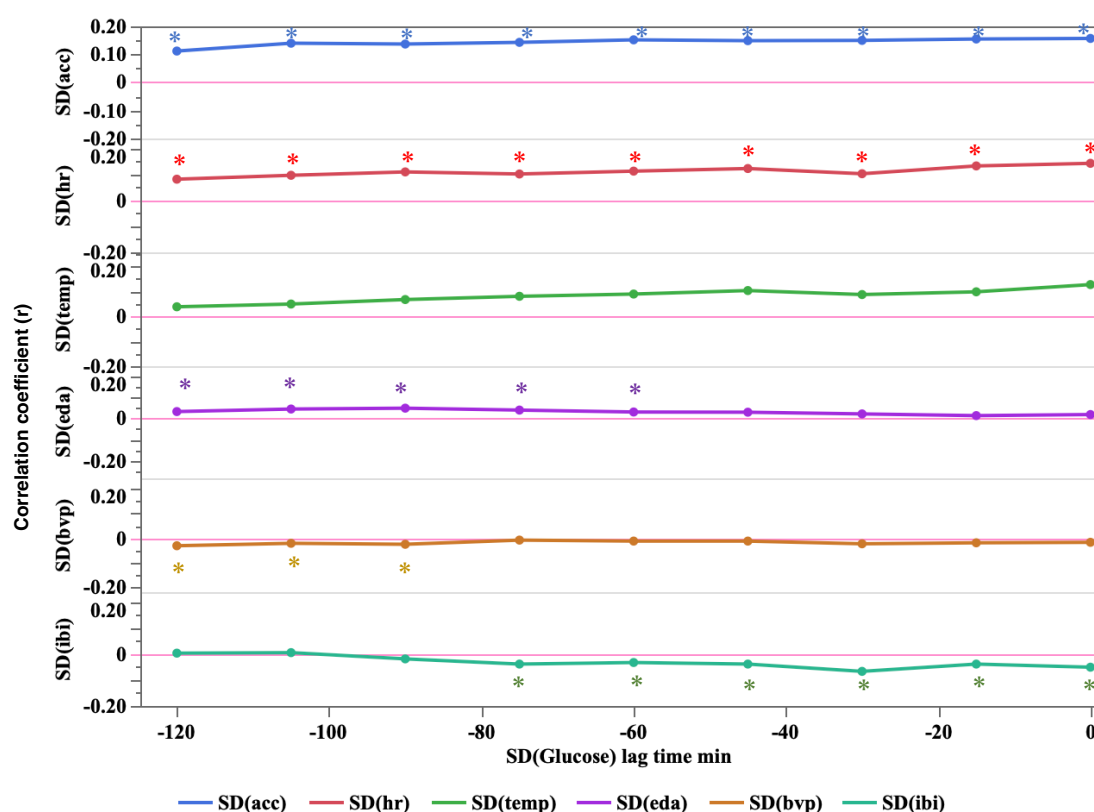


図 3.3-5 血中グルコース標準偏差と各生理学的指標標準偏差のラグデータの相関の推移
(血中グルコースデータ収集以前の生理学的な指標のラグデータ)

SD : standard deviation

表 3.3-5 血中グルコース標準偏差と各生理学的指標標準偏差のラグデータの相関の推移
(血中グルコースデータ収集以前の生理学的な指標のラグデータ)

SD_ Glucose_ lag	SD_ACC			SD_HR			SD_TEMP		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
-120	8818	0.112	<0.0001	8818	0.081	<0.0001	8818	0.038	0.0004
-105	8833	0.140	<0.0001	8833	0.096	<0.0001	8833	0.049	<0.0001
-90	8848	0.137	<0.0001	8848	0.109	<0.0001	8848	0.067	<0.0001
-75	8863	0.143	<0.0001	8863	0.101	<0.0001	8863	0.080	<0.0001
-60	8878	0.152	<0.0001	8878	0.112	<0.0001	8878	0.089	<0.0001
-45	8893	0.149	<0.0001	8893	0.122	<0.0001	8893	0.103	<0.0001
-30	8908	0.150	<0.0001	8908	0.102	<0.0001	8908	0.087	<0.0001
-15	8923	0.155	<0.0001	8923	0.132	<0.0001	8923	0.098	<0.0001
0	8938	0.157	<0.0001	8938	0.142	<0.0001	8938	0.127	<0.0001
SD_ Glucose_ lag	SD_EDA			SD_BVP			SD_IBI		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
-120	8395	0.032	0.003	8818	-0.031	0.003	3369	0.003	0.883
-105	8409	0.044	<0.0001	8833	-0.021	0.049	3373	0.005	0.761
-90	8423	0.048	<0.0001	8848	-0.025	0.018	3377	-0.019	0.282
-75	8437	0.039	0.0004	8863	-0.008	0.428	3382	-0.039	0.025
-60	8451	0.030	0.0053	8878	-0.012	0.244	3387	-0.033	0.053
-45	8465	0.029	0.007	8893	-0.012	0.245	3393	-0.039	0.022
-30	8479	0.021	0.059	8908	-0.023	0.033	3400	-0.067	<0.0001
-15	8493	0.013	0.250	8923	-0.019	0.068	3406	-0.039	0.023
0	8507	0.018	0.100	8938	-0.017	0.105	3409	-0.051	0.003

N : データ数、R : 相関係数、P : P値、SD : standard deviation

3.3.1.3.2. ラグデータが血中グルコースデータ収集以降の生理学的な指標の場合

グルコースの標準偏差と生理学的指標の標準偏差のラグデータの相関係数の推移のグラフと表を図3.3-6、表3.3-6に示す。

グルコースを測定した時点のデータ及びそれ以降のデータであるラグデータの相関係数の推移について、ACCでは、**0分：0.157**、15分：0.132、30分：0.125、45分：0.126、60分：0.119、75分：0.088、90分：0.086、105分：0.066及び120分：0.057で、正の相関で推移し、0分値がピークであった。

HRでは**0分：0.142**、15分：0.100、30分：0.107、45分：0.106、60分：0.101、75分：0.073、90分：0.063、105分：0.051及び120分：0.033で、正の相関で推移し、ラグデータ0分値がピークであった。

TEMPでは**0分：0.127**、15分：0.094、30分：0.079、45分：0.085、60分：0.098、75分：0.068、90分：0.058、105分：0.051及び120分：0.034で、負の相関で推移し、0分値がピークであった。

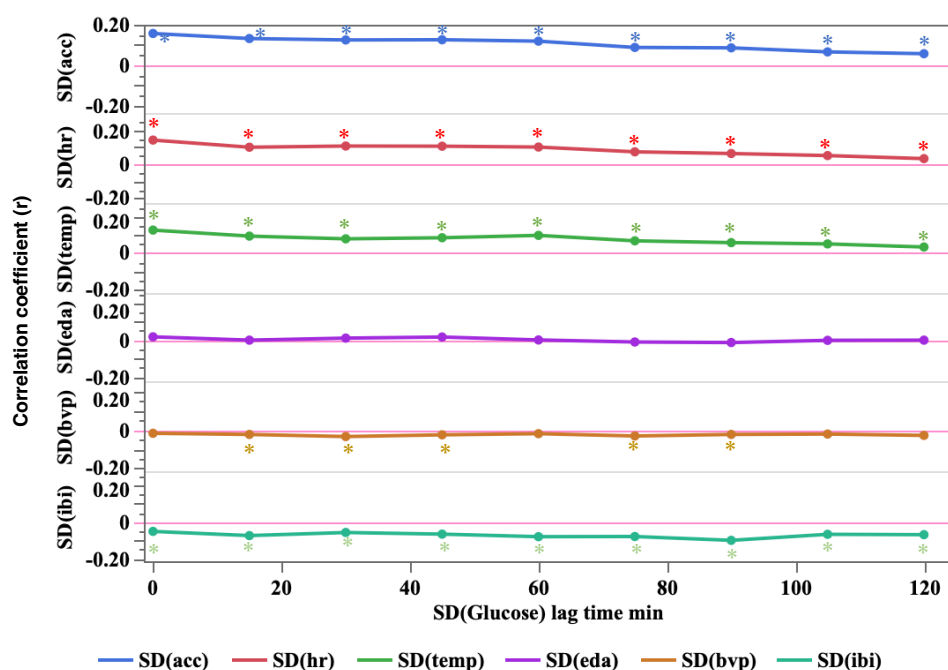


図 3.3-6 血中グルコース平均値と各生理学的指標標準偏差のラグデータの相関の推移
(グルコースデータ収集以降の生理学的な指標のラグデータ)

SD : standard deviation

表 3.3-6 血中グルコース平均値と各生理学的指標標準偏差のラグデータの相関の推移
(グルコースデータ収集以降の生理学的な指標のラグデータ)

SD_ Glucose_ lag	SD_ACC_			SD_HR_			SD_TEMP_		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
0	8938	0.157	<.0001	8938	0.142	<.0001	8938	0.127	<.0001
15	8923	0.132	<.0001	8923	0.100	<.0001	8923	0.094	<.0001
30	8908	0.125	<.0001	8908	0.107	<.0001	8908	0.079	<.0001
45	8893	0.126	<.0001	8893	0.106	<.0001	8893	0.085	<.0001
60	8878	0.119	<.0001	8878	0.101	<.0001	8878	0.098	<.0001
75	8863	0.088	<.0001	8863	0.073	<.0001	8863	0.068	<.0001
90	8848	0.086	<.0001	8848	0.063	<.0001	8848	0.058	<.0001
105	8833	0.066	<.0001	8833	0.051	<.0001	8833	0.051	<.0001
120	8818	0.057	<.0001	8818	0.033	0.002	8818	0.034	0.001

SD_ Glucose_ lag	SD_EDA_			SD_BVP_			SD_IBI_		
	N	R	P	N	R	P	N	R	P
0	8507	0.018	0.100	8938	-0.017	0.105	3409	-0.051	0.0027
15	8492	0.000	0.964	8923	-0.023	0.027	3405	-0.074	<.0001
30	8477	0.011	0.316	8908	-0.034	0.001	3403	-0.057	0.001
45	8462	0.017	0.117	8893	-0.025	0.018	3401	-0.066	0.0001
60	8447	0.001	0.899	8878	-0.019	0.078	3401	-0.080	<.0001
75	8432	-0.010	0.348	8863	-0.031	0.003	3397	-0.079	<.0001
90	8417	-0.013	0.221	8848	-0.023	0.032	3393	-0.100	<.0001
105	8402	-0.001	0.941	8833	-0.021	0.053	3390	-0.067	<.0001
120	8387	0.000	0.984	8818	-0.028	0.009	3386	-0.069	<.0001

n データ数、R : 相関係数、P : P値、SD : standard deviation

3.3.2. 血中グルコースの上昇傾き及び下降傾きと各生理学的指標及び栄養学的指標の重回帰分析の結果

3.3.2.1. 血中グルコースの上昇傾きと各生理学的指標の平均値及び栄養学的指標との重回帰分析結果

血中グルコースの上昇傾きと生理学的指標の平均値及び栄養学的指標との重回帰分析結果を表3.3-7に示す。生理学的指標において、TEMP (t値 ; 2.52、P値 ; 0.0120) が、栄養学的指標において、Calorie (t値 ; -3.98、P値 ; <0.0001)、Carbon (t値 ; 6.53、P値 ; <0.0001)、Dietary fiber (t値 ; -2.51、P値 ; 0.0126) 及びProtein (t値 ; 3.82、P値 ; 0.0002) が、それぞれ血中グルコースの上昇傾きと有意な関連性が示唆された。

表 3.3-7 血中グルコースの上昇傾きと生理学的指標の平均値及び栄養学的指標との重回帰分析結果

項	推定値	標準誤差	t 値	P 値
切片	-0.475	0.495	-0.96	0.3383
平均 (TEMP)	0.038	0.015	2.52	0.0120
平均 (Calorie)	-0.001	0.000	-3.98	<0.0001
平均 (Carbon)	0.010	0.001	6.53	<0.0001
平均 (Dietary fiber)	-0.020	0.008	-2.51	0.0126
平均 (Protein)	0.011	0.003	3.82	0.0002
要因	自由度	平方和	平均平方	F 値
モデル	5	27.67	5.53	16.05
誤差	457	157.53	0.34	P 値
全体 (修正済み)	462	185.19		<0.0001

3.3.2.2. 血中グルコースの下降傾きと各生理学的指標の平均値及び栄養学的指標との重回帰分析結果

血中グルコースの下降傾きと生理学的指標の平均値及び栄養学的指標との重回帰分析結果を表3.3-8に示す。生理学的指標において、ACC (t値 ; 2.67、P値 ; 0.0080) 、HRaf (t値 ; -3.86、P値 ; 0.0001) 及びHR90 (t値 ; 2.27、P値 ; 0.0240) が、栄養学的指標においてSugar (t値 ; -3.72、P値 ; <0.0002) が、それぞれ血中グルコースの下降傾きと有意な関連性が示唆された。

表 3.3-8 血中グルコースの下降の傾きと生理学的指標の平均値及び栄養学的指標との重回帰分析結果

項	推定値	標準誤差	t 値	P 値
切片	-1.779	0.715	-2.49	0.0132
平均 (ACC)	0.029	0.011	2.67	0.0080
平均 (HRaf)	-0.010	0.002	-3.86	0.0001
平均 (HR60)	-0.005	0.003	-1.82	0.0697
平均 (HR90)	0.006	0.003	2.27	0.0240
平均 (Calorie)	0.000	0.000	1.57	0.1179
平均 (Sugar)	-0.006	0.002	-3.72	0.0002
平均 (Protein)	-0.003	0.002	-1.35	0.1773
要因	自由度	平方和	平均平方	F 値
モデル	7	10.34	1.48	5.88
誤差	365	91.62	0.25	P 値
全体 (修正済み)	372	101.96		<.0001

3.3.2.3. 血中グルコースの上昇傾きと各生理学的指標の標準偏差との重回帰分析結果

血中グルコース上昇傾きと生理学的指標の標準偏差との重回帰分析結果を表3.3-9に示す。生理学的指標において、ACC (t値 ; -2.06、P値 ; 0.0402) 、HR30 (t値 ; -2.12、P値 ; <0.0348) 及びEDA90 (t値 ; 1.97、P値 ; 0.0493) が血中グルコースの上昇傾きと有意な関連性が示唆された。

表3.3-9 血中グルコースの上昇傾きと生理学的指標の標準偏差との重回帰分析結果

項	推定値	標準誤差	t 値	P 値
切片	1.114	0.072	15.50	<0001
標準偏差 (ACC)	-0.015	0.007	-2.06	0.0402
標準偏差 (HR30)	-0.010	0.005	-2.12	0.0348
標準偏差 (TEMP60)	-0.048	0.031	-1.58	0.1154
標準偏差 (EDA90)	0.043	0.022	1.97	0.0493
要因	自由度	平方和	平均平方	F 値
モデル	4	5.71	1.43	3.80
誤差	413	154.94	0.38	P 値
全体 (修正済み)	417	160.65		0.0047

3.3.2.4. 血中グルコースの下降傾きと各生理学的指標の標準偏差との重回帰分析結果

血中グルコースの下降傾きと生理学的指標の標準偏差との重回帰分析結果を表3.3-10に示す。血中グルコースの下降傾きと有意な関連性を示す指標は認められなかった。

表 3.3-10 血中グルコースの下降傾きと生理学的指標の標準偏差との重回帰分析結果

項	推定値	標準誤差	t 値	P 値
切片	-0.673	0.050	-13.57	<.0001
標準偏差 (EDA_af)	0.028	0.020	1.36	0.1731
標準偏差 (HR_60)	-0.005	0.004	-1.42	0.1577
要因	自由度	平方和	平均平方	F 値
モデル	2	1.01	0.503	1.89
誤差	377	100.62	0.267	P 値
全体 (修正済み)	379	101.63		0.1532

3.3.3. 血中グルコースの上昇及び下降傾きと各生理学的指標及び栄養学的指標の中央値より高いグループ・低いグループについての一元配置分散分析の結果

3.3.3.1. 食後の血中グルコースの上昇傾きと各生理学的指標の結果

3.3.3.1.1. 血中グルコースの上昇傾きとTEMP、ACC、HR及びEDAの組み合わせパターンの結果及び各指標の結果

3.3.3.1.1.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの上昇傾きと生理学的指標平均値の組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図3.3-7、表3.3-11 及び表3.3-12 に示す。

TEMP、ACC、HR 及びEDA がいずれも中央値以下のグループ (TEMP : ACC : HR : EDA = 0000 上昇傾きの平均値 0.803) と比較して血中グルコースの上昇傾きが大きい組み合わせパターンは、TEMP : ACC : HR : EDA=0101 (上昇傾きの平均値 1.110) 、1000 (上昇傾きの平均値 1.140)、1011 (上昇傾きの平均値 1.048) 及び1101 (上昇傾きの平均値 1.303) であり、TEMP 又はEDA が高い集団の上昇傾きが大きかった。

やや大きい組み合わせパターンは、TEMP : ACC : HR : EDA=0001 (上昇傾きの平均値 0.920) 、0010 (上昇傾きの平均値 0.940) 、0011 (上昇傾きの平均値 0.946) 、0111 (上昇傾きの平均値 0.971) 、1001 (上昇傾きの平均値 0.916) 、1010 (上昇傾きの平均値 0.975) 、1100 (上昇傾きの平均値 0.969) 及び1111 (上昇傾きの平均値 0.922) であり、同様に TEMP 又はEDA が高い集団の上昇傾きが大きい傾向あった。

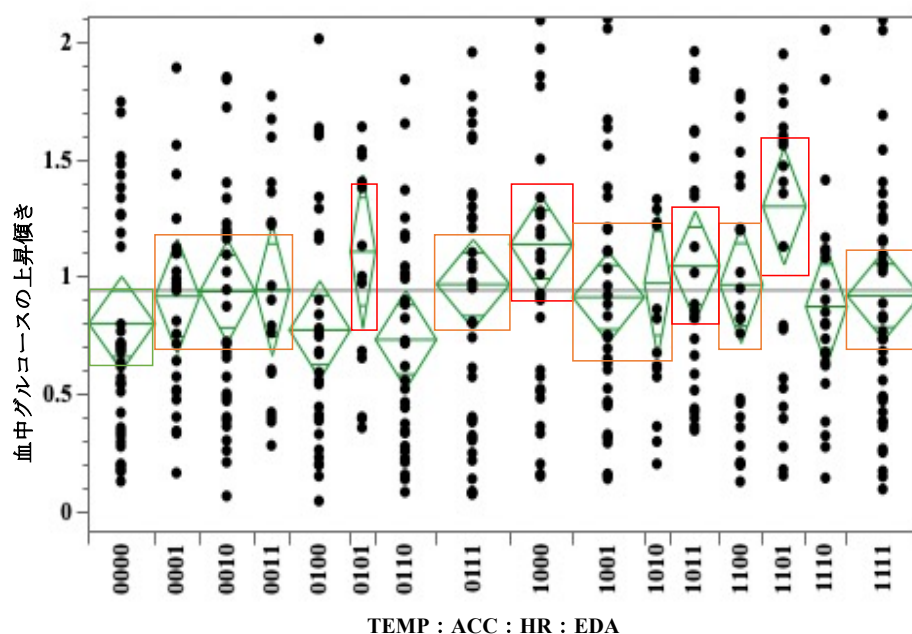


図3.3-7血中グルコースの上昇傾きと組み合わせパターン (TEMP、ACC、HR及びEDA) の関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-11 血中グルコースの上昇傾きと組み合わせパターン (TEMP、ACC、HR及びEDA) の関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
生理学的指標統合 平均	15	8.54	0.57	1.48	0.1096
誤差	448	172.75	0.39		
全体	463	181.29			

TEMP : ACC : HR : EDA	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
0000	37	0.803	0.102	0.603	1.004
0001	25	0.920	0.124	0.676	1.164
0010	31	0.940	0.112	0.721	1.159
0011	19	0.946	0.142	0.666	1.226
0100	34	0.775	0.107	0.566	0.985
0101	14	1.110	0.166	0.784	1.436
0110	34	0.734	0.107	0.525	0.944
0111	41	0.971	0.097	0.780	1.161
1000	35	1.140	0.105	0.934	1.347
1001	40	0.916	0.098	0.723	1.109
1010	15	0.975	0.160	0.660	1.290
1011	27	1.048	0.120	0.813	1.283
1100	24	0.969	0.127	0.720	1.218
1101	24	1.303	0.127	1.054	1.552
1110	23	0.876	0.129	0.621	1.130
1111	41	0.922	0.097	0.731	1.113

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表 3.3-12 結果のまとめ

TEMP : ACC : HR : EDA	数	平均	大小
0000	37	0.803	比較対照
0001	25	0.920	やや大きい
0010	31	0.940	やや大きい
0011	19	0.946	やや大きい
0111	41	0.971	やや大きい
1001	40	0.916	やや大きい
1010	15	0.975	やや大きい
1100	24	0.969	やや大きい
1111	41	0.922	やや大きい
0101	14	1.110	大きい
1000	35	1.140	大きい
1011	27	1.048	大きい
1101	24	1.303	大きい

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

3.3.3.1.1.2. 各指標の結果

血中グルコースの上昇傾きと生理学的指標平均値の各指標の一元配置分散分析の結果を図3.3-8、表3.3-13に示す。

TEMP は、中央値以下のグループ（上昇傾きの平均値 0.879）と比較して、中央値より高いグループ（上昇傾きの平均値 1.013）で上昇傾きが有意に大きかった（ $P=0.0209$ ）。

EDA は、中央値以下のグループ（上昇傾きの平均値 0.893）と比較して、中央値より高いグループ（上昇傾きの平均値 0.997）で上昇傾きが大きい傾向であった。

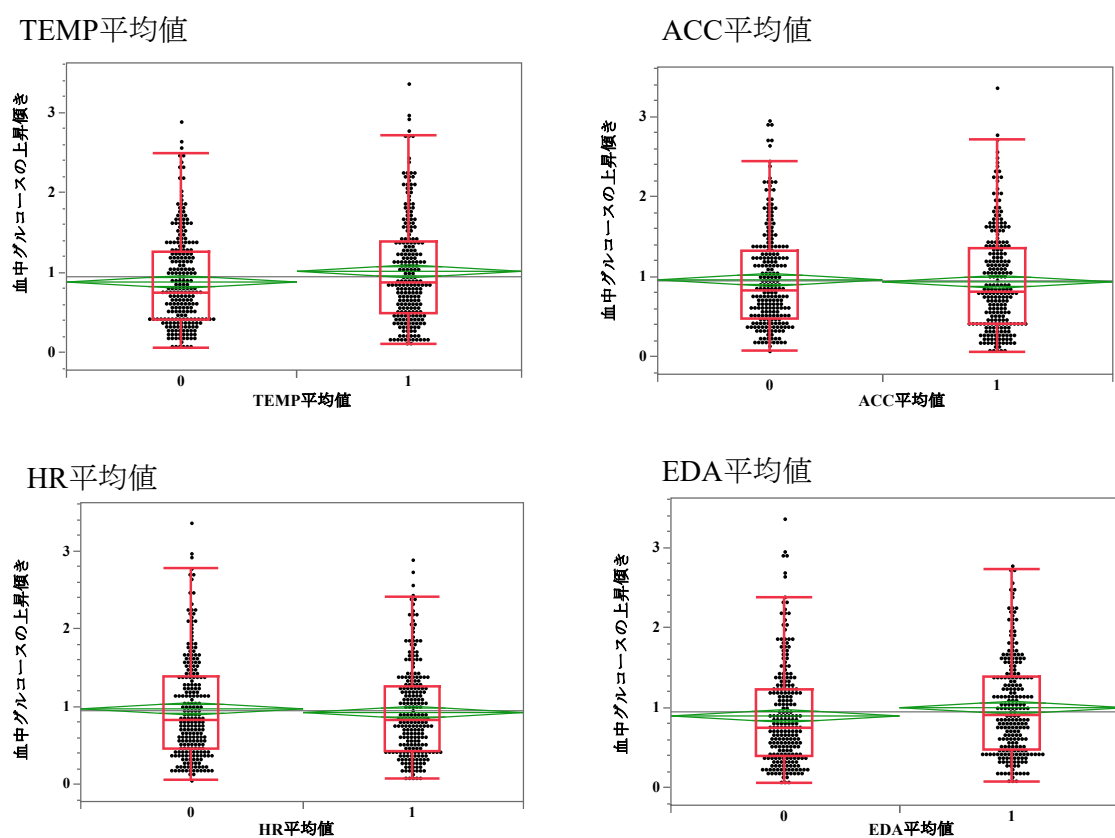


図3.3-8 血中グルコースの上昇傾きと各指標（TEMP、ACC、HR 及びEDA）の関係
各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-13 血中グルコースの上昇傾きと各指標（TEMP、ACC、HR 及びEDA）の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
TEMP 平均値	TEMP 平均値	1	2.08	2.08	5.38	0.0209
	誤差	462	179.21	0.39		
	全体	463	181.29			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	235	0.879	0.041	0.799	0.959
	1	229	1.013	0.041	0.932	1.094
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
ACC 平均値	ACC 平均値	1	0.07	0.07	0.19	0.6653
	誤差	462	181.22	0.39		
	全体	463	181.29			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	229	0.958	0.041	0.876	1.039
	1	235	0.932	0.041	0.852	1.013
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR 平均値	HR 平均値	1	0.26	0.26	0.67	0.4137
	誤差	462	181.03	0.39		
	全体	463	181.29			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	233	0.969	0.041	0.888	1.049
	1	231	0.921	0.041	0.840	1.002
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
EDA 平均値	EDA 平均値	1	1.24	1.24	3.19	0.0747
	誤差	462	180.05	0.39		
	全体	463	181.29			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95%	上側 95%
	0	233	0.893	0.041	0.813	0.974
	1	231	0.997	0.041	0.916	1.078

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.1.2. 血中グルコースの上昇傾きと各生理学的指標平均値の経時データの組み合わせパターンの結果及び各指標の結果

3.3.3.1.2.1. 血中グルコースの上昇傾きとTEMP平均値の経時データの結果

3.3.3.1.2.1.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの上昇傾きと TEMP 平均値の経時データの組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-9、表 3.3-14 及び表 3.3-15 に示す。

TEMP、TEMP30、TEMP60 及び TEMP90 がいずれも中央値以下のグループ (TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 0000、上昇傾きの平均値 0.828) と比較して、血中グルコースの上昇傾きが大きい組み合わせパターンは、TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 0111 (上昇傾きの平均値 1.101)、1001 (上昇傾きの平均値 1.406) 及び 1111 (上昇傾きの平均値 1.116) であり、やや大きい組み合わせパターンは、TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 0001 (上昇傾きの平均値 0.919)、1011 (上昇傾きの平均値 0.989) 及び 1100 (上昇傾きの平均値 0.995) であり、TEMP、TEMP30、TEMP60 及び TEMP90 のすべて又はいずれかの時点で TEMP が高い集団の上昇傾きが大きかった。

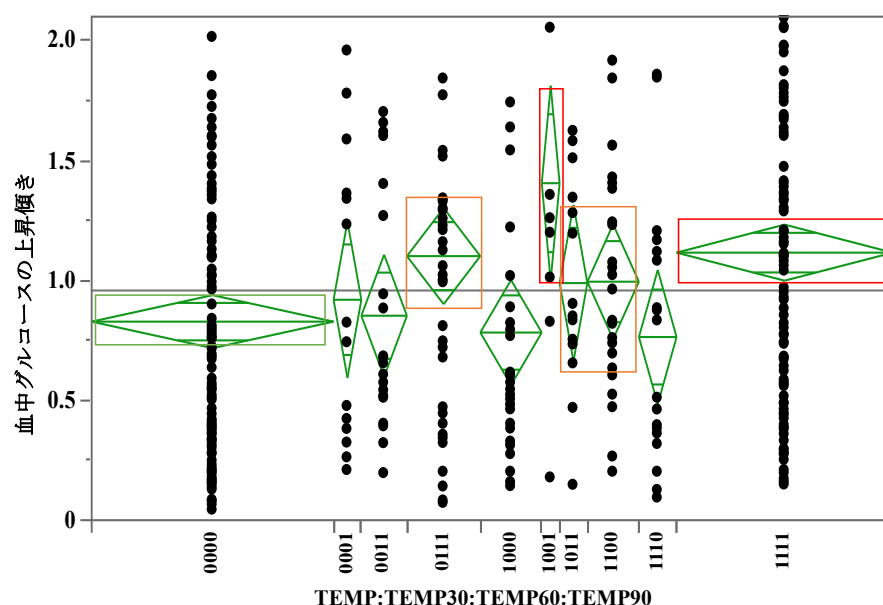


図3.3-9 血中グルコースの上昇傾きとTEMP平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の組み合わせパターンの関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-14 血中グルコースの上昇傾きとTEMP平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンとの関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90	9	9.33	1.04	2.69	0.0048
誤差	394	151.74	0.39		
全体	403	161.08			

TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
0000	122	0.828	0.056	0.718	0.939
0001	14	0.919	0.166	0.593	1.246
0011	23	0.853	0.129	0.598	1.107
0111	37	1.101	0.102	0.901	1.302
1000	31	0.783	0.111	0.564	1.002
1001	9	1.406	0.207	0.999	1.812
1011	14	0.989	0.166	0.663	1.315
1100	26	0.995	0.122	0.755	1.234
1110	19	0.764	0.142	0.484	1.044
1111	109	1.116	0.059	0.999	1.233

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-15 結果のまとめ

TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90	数	平均	大小
0000	122	0.828	比較対照
0001	14	0.919	やや大きい
1011	14	0.989	やや大きい
1100	26	0.995	やや大きい
0111	37	1.101	大きい
1001	9	1.406	大きい
1111	109	1.116	大きい

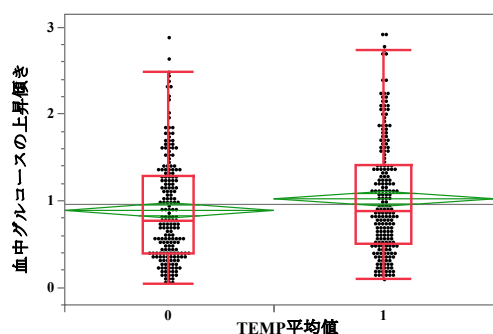
各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.1.2.1.2. 各指標の結果

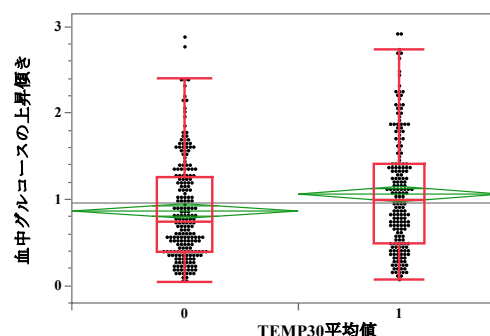
血中グルコースの上昇傾きと TEMP 平均値の経時データの各指標の一元配置分散分析の結果を図3.3-10、表3.3-16に示す。

TEMP の各時点の平均値（0、30、60 及び 90 分）は、すべての時点で、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの上昇傾きが有意に大きかった【TEMP 平均値（中央値以下グループの上昇傾きの平均値 0.889、中央値より大きいグループの上昇傾きの平均値 1.023、 $P=0.0333$ ）、TEMP30（中央値以下グループの上昇傾きの平均値 0.865、中央値より大きいグループの上昇傾きの平均値 1.062、 $P=0.0017$ ）、TEMP60（中央値以下グループの上昇傾きの平均値 0.875、中央値より大きいグループの上昇傾きの平均値 1.041、 $P=0.0079$ ）及び TEMP90（中央値以下グループの上昇傾きの平均値 0.837、中央値より大きいグループの上昇傾きの平均値 1.075、 $P=0.0001$ ）】。

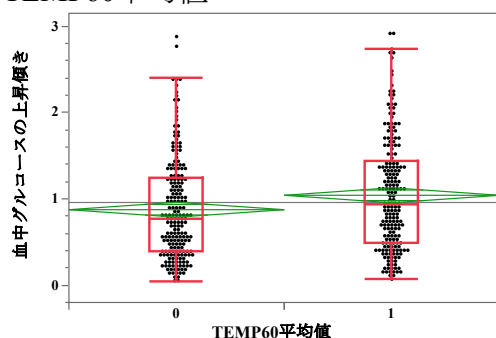
TEMP平均値



TEMP30平均値



TEMP60平均値



TEMP90平均値

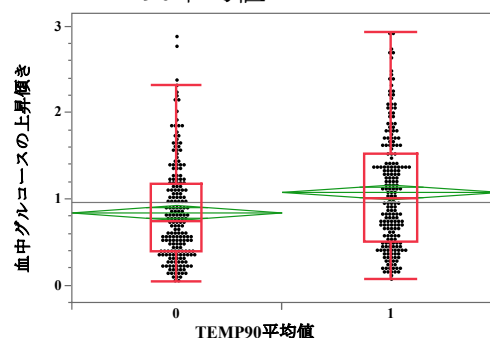


図3.3-10 血中グルコースの上昇傾きとTEMP平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表3.3-16 血中グルコースの上昇傾きとTEMP平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
TEMP 平均値	TEMP 平均値	1	1.81	1.81	4.56	0.0333
	誤差	402	159.27	0.40		
	全体	403	161.08			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	196	0.889	0.045	0.801	0.978
	1	208	1.023	0.044	0.937	1.109
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
TEMP30 平均値	TEMP30 平均値	1	3.89	3.89	9.94	0.0017
	誤差	402	157.19	0.39		
	全体	403	161.08			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	213	0.865	0.043	0.781	0.949
	1	191	1.062	0.045	0.973	1.151
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
TEMP60 平均値	TEMP60 平均値	1	2.81	2.81	7.13	0.0079
	誤差	402	158.27	0.39		
	全体	403	161.08			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	202	0.875	0.044	0.788	0.961
	1	202	1.041	0.044	0.955	1.128
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
TEMP90 平均値	TEMP90 平均値	1	5.71	5.71	14.78	0.0001
	誤差	402	155.36	0.39		
	全体	403	161.08			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	198	0.837	0.044	0.750	0.924
	1	206	1.075	0.043	0.989	1.160

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.1.2.2. 血中グルコースの上昇傾きとACC平均値の経時データの結果

3.3.3.1.2.2.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの上昇傾きと ACC 平均値の経時データの組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図3.3-11、表 3.3-17 及び表 3.3-18 に示す。

ACC、ACC30、ACC60 及びACC90 がいずれも中央値以下のグループ (ACC : ACC30 : ACC 60 : ACC 90=0000、上昇傾きの平均値 0.996) と比較して、血中グルコースの上昇傾きが小さい組み合わせパターンは、ACC : ACC30 : ACC 60 : ACC 90=1101 (上昇傾きの平均値 0.640) であり、やや小さい組み合わせのグループは、0011 (上昇傾きの平均値 0.840)、1110 (上昇傾きの平均値 0.875)、0110 (上昇傾きの平均値 0.877) 及び 0001 (上昇傾きの平均値 0.896) であった。やや大きい組み合わせパターンは、ACC : ACC30 : ACC 60 : ACC 90=0111 (上昇傾きの平均値 1.152) であった。

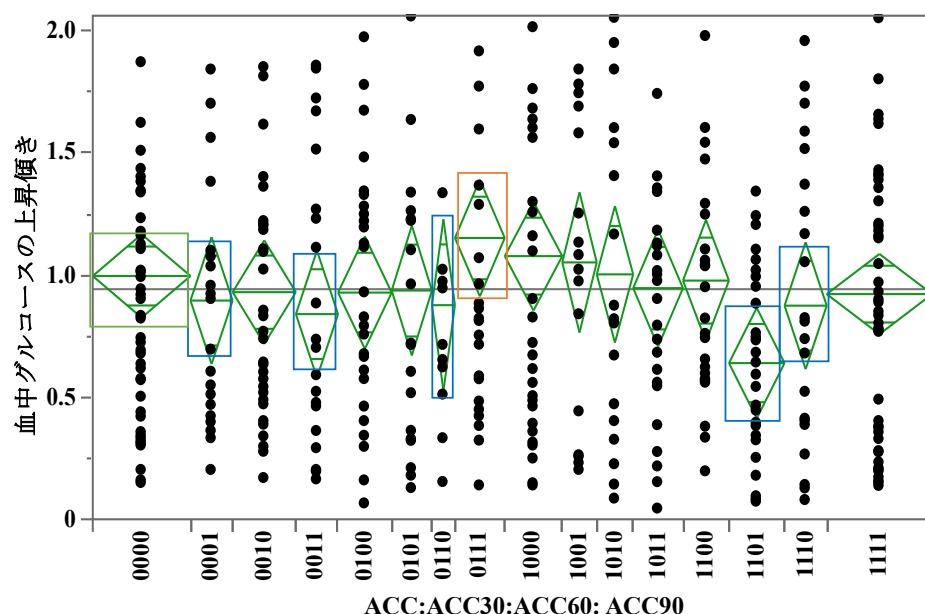


図3.3-11 血中グルコースの上昇傾きとACC平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の組み合わせパターンの関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-17 血中グルコースの上昇傾きとACC平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンの関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90	15	5.28	0.35	0.91	0.5478
誤差	422	162.39	0.38		
全体	437	167.67			
ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
0000	51	0.996	0.087	0.826	1.167
0001	22	0.896	0.132	0.636	1.156
0010	33	0.930	0.108	0.718	1.143
0011	22	0.840	0.132	0.580	1.100
0100	28	0.929	0.117	0.698	1.159
0101	21	0.937	0.135	0.671	1.203
0110	12	0.877	0.179	0.525	1.229
0111	26	1.152	0.122	0.913	1.391
1000	30	1.078	0.113	0.855	1.301
1001	18	1.052	0.146	0.765	1.340
1010	19	1.003	0.142	0.723	1.283
1011	26	0.947	0.122	0.708	1.186
1100	24	0.978	0.127	0.729	1.227
1101	29	0.640	0.115	0.413	0.866
1110	22	0.875	0.132	0.615	1.135
1111	55	0.922	0.084	0.758	1.087

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-18 結果のまとめ

ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90	数	平均	大小
0000	51	0.996	比較対照
1101	29	0.640	小さい
0011	22	0.840	やや小さい
1110	22	0.875	やや小さい
0110	12	0.877	やや小さい
0001	22	0.896	やや小さい
0111	26	1.152	やや大きい

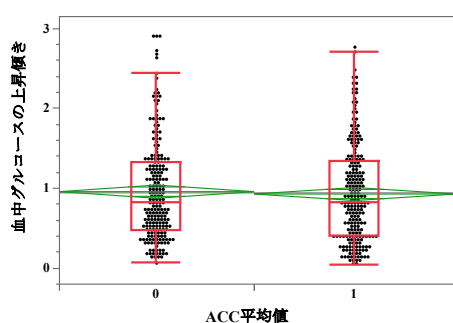
各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.1.2.2.2. 各指標の結果

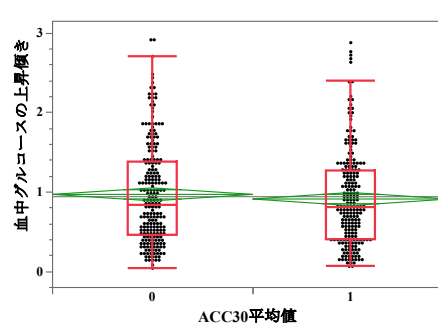
血中グルコースの上昇傾きと ACC 平均値の経時データの各指標の一元配置分散分析の結果を図3.3-12、表 3.3-19 に示す。

ACC の各時点の平均値 (0、30、60 及び90 分) は、60 分を除くすべての時点で、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの上昇傾きがわずかに小さい傾向があった。

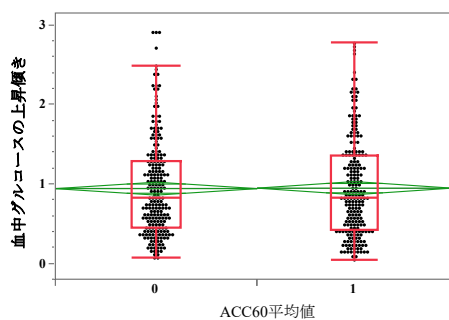
ACC平均値



ACC30平均値



ACC60平均値



ACC90平均値

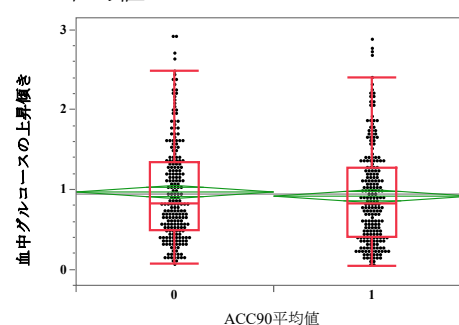


図3.3-12 血中グルコースの上昇傾きとACC平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の各指標の関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-19 血中グルコースの上昇傾きとACC平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
ACC 平均値	ACC 平均値	1	0.10	0.10	0.25	0.6185
	誤差	436	167.57	0.38		
	全体	437	167.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	215	0.958	0.042	0.874	1.041
	1	223	0.928	0.042	0.846	1.010
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
ACC30 平均値	ACC30 平均値	1	0.37	0.37	0.97	0.326
	誤差	436	167.30	0.38		
	全体	437	167.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	221	0.971	0.042	0.889	1.053
	1	217	0.913	0.042	0.830	0.996
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
ACC60 平均値	ACC60 平均値	1	0.00	0.00	0.01	0.9161
	誤差	436	167.66	0.38		
	全体	437	167.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	223	0.939	0.042	0.858	1.021
	1	215	0.946	0.042	0.863	1.029
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
ACC90 平均値	ACC90 平均値	1	0.30	0.30	0.78	0.3763
	誤差	436	167.37	0.38		
	全体	437	167.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	219	0.969	0.042	0.886	1.051
	1	219	0.916	0.042	0.834	0.999

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.1.2.3. 血中グルコースの上昇傾きとHR平均値の経時データの結果

3.3.3.1.2.3.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの上昇傾きと HR 平均値の経時データの組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-13、表 3.3-20 及び表 3.3-21 に示す。

HR、HR30、HR60 及び HR90 がいずれも中央値以下のグループ (HR : HR 30 : HR 60 : HR 90=0000、上昇傾きの平均値 1.084) と比較して、血中グルコースの上昇傾きが小さい組み合わせパターンは、HR : HR 30 : HR 60 : HR 90=1010 (上昇傾きの平均値 0.582) 及び 0110 (上昇傾きの平均値 0.631) であり、やや小さい組み合わせのグループは、0011 (上昇傾きの平均値 0.736)、0001 (上昇傾きの平均値 0.793)、0010 (上昇傾きの平均値 0.838)、1001 (上昇傾きの平均値 0.838)、1011 (上昇傾きの平均値 0.847)、1000 (上昇傾きの平均値 0.879)、0101 (上昇傾きの平均値 0.903)、1110 (上昇傾きの平均値 0.915) 及び 1100 (上昇傾きの平均値 0.980) であった。

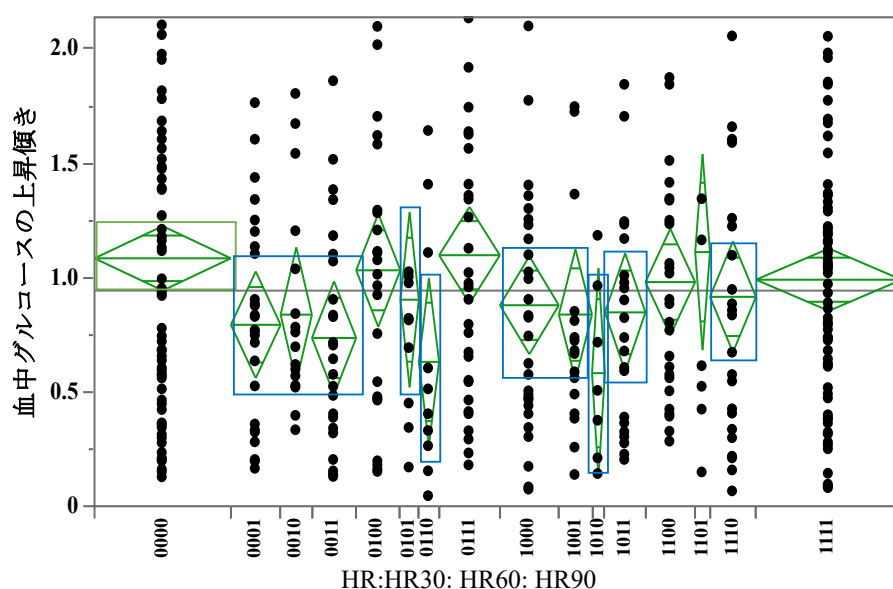


図3.3-13 血中グルコースの上昇傾きとHR平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の組み合わせパターンの関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-20 血中グルコースの上昇傾きとHR平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンの関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR : HR30 : HR60 : HR90	15	7.26	0.48	1.27	0.2156
誤差	422	160.41	0.38		
全体	437	167.67			
HR : HR30 : HR60 : HR90	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
0000	74	1.084	0.072	0.943	1.225
0001	27	0.793	0.119	0.560	1.026
0010	17	0.838	0.150	0.544	1.132
0011	24	0.736	0.126	0.488	0.983
0100	24	1.031	0.126	0.784	1.279
0101	10	0.903	0.195	0.520	1.286
0110	11	0.631	0.186	0.266	0.997
0111	33	1.097	0.107	0.886	1.308
1000	32	0.879	0.109	0.664	1.093
1001	18	0.838	0.145	0.552	1.124
1010	7	0.582	0.233	0.124	1.040
1011	22	0.847	0.131	0.589	1.106
1100	27	0.980	0.119	0.747	1.213
1101	8	1.111	0.218	0.682	1.539
1110	25	0.915	0.123	0.673	1.158
1111	79	0.990	0.069	0.854	1.127

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-21 結果のまとめ

HR : HR30 : HR60 : HR90	数	平均	大小
0000	74	1.084	比較対照
1010	7	0.582	小さい
0110	11	0.631	小さい
0011	24	0.736	やや小さい
0001	27	0.793	やや小さい
0010	17	0.838	やや小さい
1001	18	0.838	やや小さい
1011	22	0.847	やや小さい
1000	32	0.879	やや小さい
0101	10	0.903	やや小さい
1110	25	0.915	やや小さい
1100	27	0.980	やや小さい

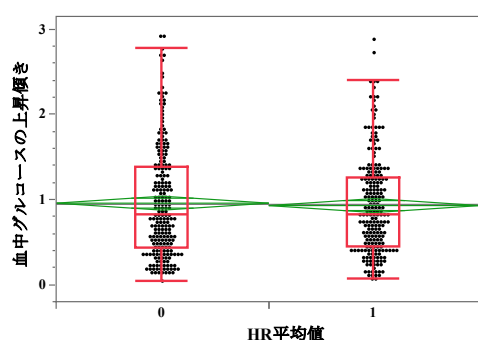
各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.1.2.3.2. 各指標の結果

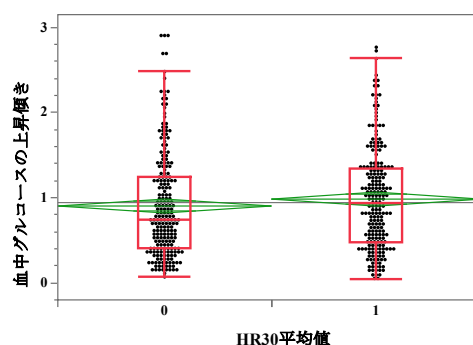
血中グルコースの上昇傾きと HR 平均値の経時データの各指標の一元配置分散分析の結果を図 3.3-14、表 3.3-22 に示す。

HR の各時点の平均値 (0、30、60 及び 90 分) は、30 分を除くすべての時点で、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの上昇傾きがわずかに小さい傾向があった。30 分の時点のみで、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの上昇傾きがわずかに大きい傾向があった。

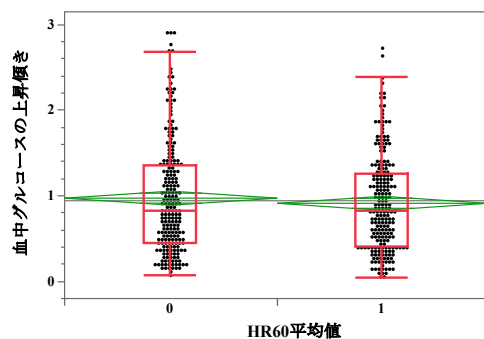
HR 平均値



HR30 平均値



HR60 平均値



HR90 平均値

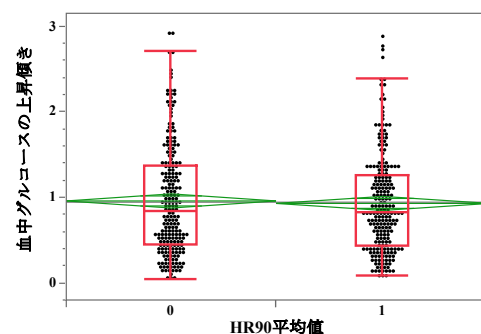


図3.3-14 血中グルコースの上昇傾きとHR平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の各指標の関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-22 血中グルコースの上昇傾きとHR平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR 平均値	HR 平均値	1	0.09	0.09	0.23	0.6337
	誤差	436	167.58	0.38		
	全体	437	167.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	220	0.957	0.042	0.874	1.039
	1	218	0.928	0.042	0.846	1.011
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR30 平均値	HR30 平均値	1	0.72	0.72	1.88	0.1714
	誤差	436	166.95	0.38		
	全体	437	167.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	221	0.902	0.042	0.821	0.984
	1	217	0.983	0.042	0.901	1.066
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR60 平均値	HR60 平均値	1	0.40	0.40	1.03	0.3098
	誤差	436	167.27	0.38		
	全体	437	167.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	220	0.972	0.042	0.890	1.055
	1	218	0.912	0.042	0.830	0.995
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR90 平均値	HR90 平均値	1	0.09	0.09	0.23	0.6283
	誤差	436	167.58	0.38		
	全体	437	167.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	217	0.957	0.042	0.874	1.040
	1	221	0.928	0.042	0.846	1.010

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.1.2.4. 血中グルコースの上昇傾きとEDA平均値の経時データの結果

3.3.3.1.2.4.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの上昇傾きと EDA 平均値の経時データの組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図3.3-15、表 3.3-23 及び表 3.3-24 に示す。

EDA、EDA30、EDA60 及びEDA90 がいずれも中央値以下のグループ (EDA : EDA 30 : EDA 60 : EDA 90=0000、上昇傾きの平均値 0.848) と比較して、血中グルコースの上昇傾きが小さい組み合わせパターンは、EDA : EDA 30 : EDA 60 : EDA 90=0101 (上昇傾きの平均値 0.377) 、やや小さい組み合わせのグループは、0100 (上昇傾きの平均値 0.432) 及び 1001 (上昇傾きの平均値 0.660) であった。

血中グルコースの上昇傾きが大きい組み合わせパターンは、EDA : EDA 30 : EDA 60 : EDA 90 = 1110 (上昇傾きの平均値 1.224) であり、やや大きい組み合わせのグループは、1111 (上昇傾きの平均値 0.969) 、0110 (上昇傾きの平均値 0.989) 、1100 (上昇傾きの平均値 1.055) 、0111 (上昇傾きの平均値 1.092) 、1101 (上昇傾きの平均値 1.121) 、0001 (上昇傾きの平均値 1.144) 及び 0010 (上昇傾きの平均値 1.158) であった。

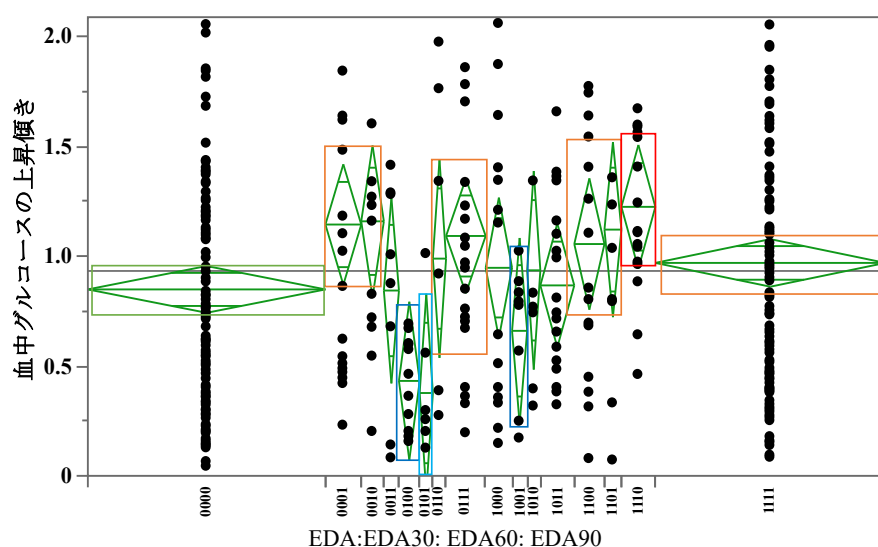


図3.3-15 血中グルコースの上昇傾きとEDA平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の組み合わせパターンの関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-23 血中グルコースの上昇傾きとEDA平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンの関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90	15	10.81	0.72	1.95	0.0176
誤差	407	150.48	0.37		
全体	422	161.29			
EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
0000	126	0.848	0.054	0.742	0.955
0001	19	1.144	0.140	0.870	1.418
0010	12	1.158	0.176	0.813	1.504
0011	8	0.843	0.215	0.421	1.266
0100	11	0.432	0.183	0.072	0.792
0101	7	0.377	0.230	-0.0748	0.829
0110	7	0.989	0.230	0.537	1.441
0111	21	1.092	0.133	0.831	1.353
1000	14	0.947	0.163	0.627	1.266
1001	8	0.660	0.215	0.237	1.083
1010	7	0.935	0.230	0.484	1.387
1011	18	0.867	0.143	0.585	1.149
1100	16	1.055	0.152	0.756	1.354
1101	9	1.121	0.203	0.722	1.519
1110	18	1.224	0.143	0.943	1.506
1111	122	0.969	0.055	0.861	1.077

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-24 結果のまとめ

EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90	数	平均	大小
0000	126	0.848	比較対照
0101	7	0.377	小さい
0100	11	0.432	やや小さい
1001	8	0.660	やや小さい
1111	122	0.969	やや大きい
0110	7	0.989	やや大きい
1100	16	1.055	やや大きい
0111	21	1.092	やや大きい
1101	9	1.121	やや大きい
0001	19	1.144	やや大きい
0010	12	1.158	やや大きい
1110	18	1.224	大きい

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.1.2.4.2. 各指標の結果

血中グルコースの上昇傾きと EDA 平均値の経時データの各指標の一元配置分散分析の結果を図 3.3-16、表 3.3-25 に示す。

EDA の各時点の平均値 (0、30、60 及び 90 分) は、60 分の時点で、中央値より低いグループ (上昇傾きの平均値 0.864) と比較して、中央値より高いグループ (上昇傾きの平均値 1.000) の上昇傾きが有意に大きかった ($P=0.0244$)。60 分を除くすべての時点で、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの上昇傾きが大きい傾向があった。

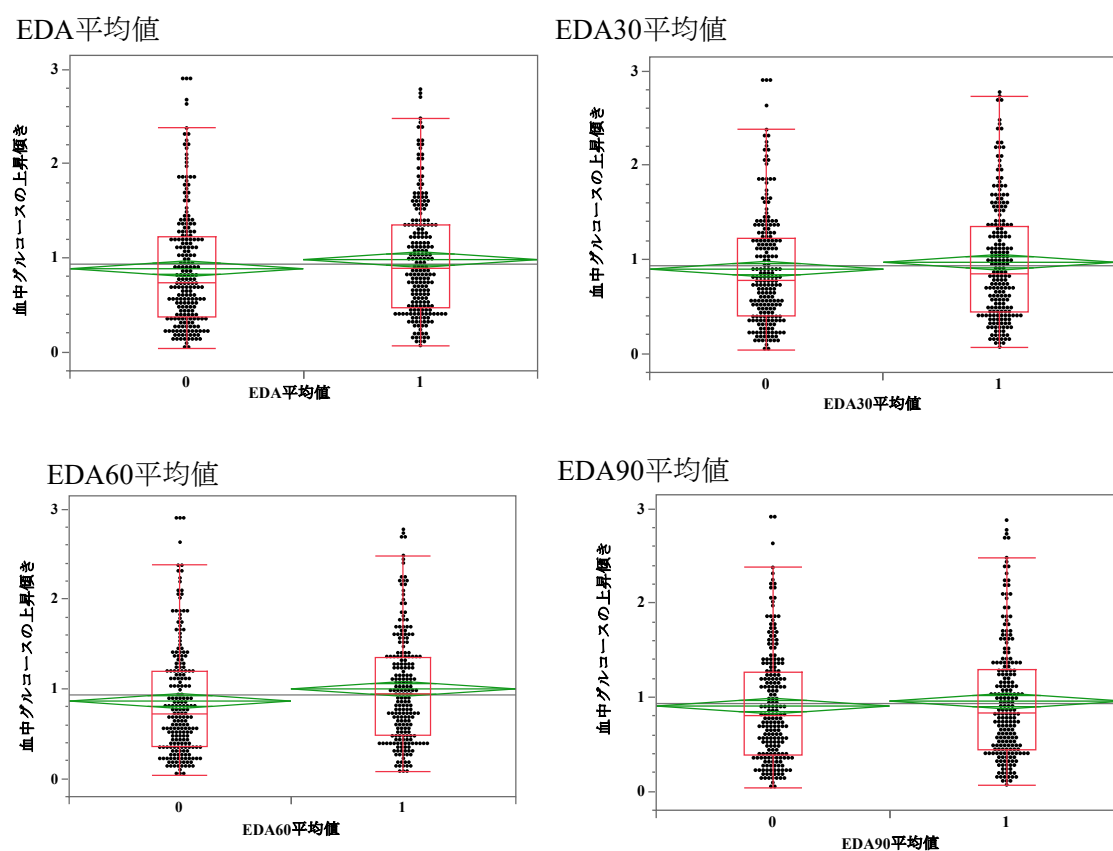


図3.3-16 血中グルコースの上昇傾きとEDA平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の各指標の関係

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表3.3-25 血中グルコースの上昇傾きとEDA平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
EDA 平均値	EDA 平均値	1	0.99	0.99	2.60	0.1076
	誤差	421	160.30	0.38		
	全体	422	161.29			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	211	0.884	0.042	0.801	0.968
	1	212	0.981	0.042	0.897	1.064
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
EDA30 平均値	EDA30 平均値	1	0.56	0.56	1.48	0.2252
	誤差	421	160.73	0.38		
	全体	422	161.29			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	212	0.896	0.042	0.813	0.980
	1	211	0.969	0.043	0.885	1.053
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
EDA60 平均値	EDA60 平均値	1	1.93	1.93	5.10	0.0244
	誤差	421	159.36	0.38		
	全体	422	161.29			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	210	0.864	0.042	0.781	0.948
	1	213	1.000	0.042	0.917	1.083
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
EDA90 平均値	EDA90 平均値	1	0.29	0.29	0.76	0.3829
	誤差	421	161.00	0.38		
	全体	422	161.29			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	211	0.906	0.043	0.823	0.990
	1	212	0.959	0.042	0.875	1.042

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.2. 血中グルコースの下降傾きと各生理学的指標の結果

3.3.3.2.1. 血中グルコースの下降傾きとTEMP、ACC、HR及びEDAの組み合わせパターンの結果及び各指標の結果

3.3.3.2.1.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの下降傾きと生理学的指標平均値の組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-17、表 3.3-26 及び表 3.3-27 に示す。

TEMP、ACC、HR 及び EDA がいずれも中央値以下のグループ (TEMP : ACC : HR : EDA = 0000、下降傾きの平均値 -0.663) と比較して血中グルコースの下降傾きが大きい組み合わせパターンは、TEMP : ACC : HR : EDA = 1011 (下降傾きの平均値 -1.045) であり、TEMP、HR 及び EDA が高い集団の傾きの集団の下降傾きが大きかった。

やや大きい組み合わせパターンは、TEMP : ACC : HR : EDA = 0111 (下降傾きの平均値 -0.751)、1000 (下降傾きの平均値 -0.752)、1010 (下降傾きの平均値 -0.785)、1100 (下降傾きの平均値 -0.787) 及び 1110 (下降傾きの平均値 -0.713) であり、TEMP、EDA に HR、ACC を組み合わせたパターンで下降傾きが大きかった。

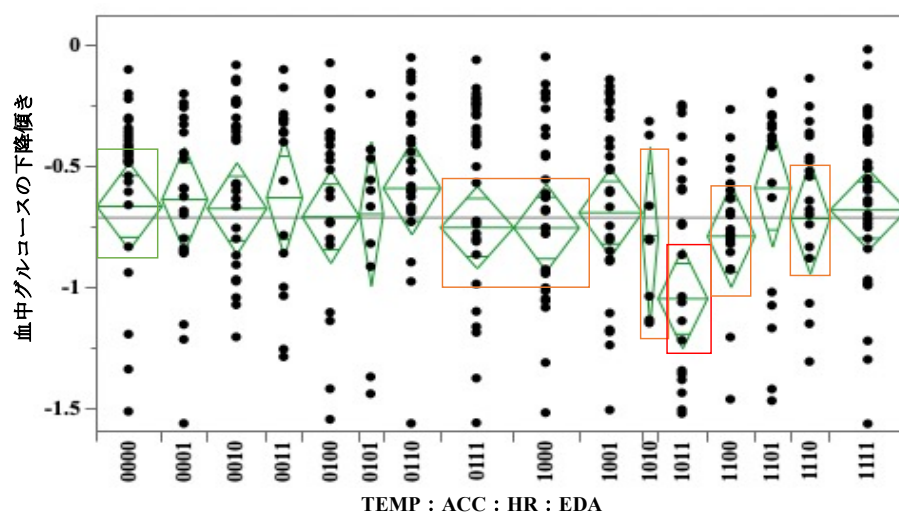


図3.3-17 血中グルコースの下降傾きと組み合わせパターン (TEMP、ACC、HR及びEDA) の関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-26 血中グルコースの下降傾きと組み合わせパターン (TEMP、ACC、HR及びEDA) の関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
TEMP : ACC : HR : EDA	15	4.24	0.28	1.02	0.4348
誤差	394	109.24	0.28		
全体	409	113.47			
TEMP : ACC : HR : EDA	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
0000	33	-0.663	0.092	-0.843	-0.483
0001	23	-0.635	0.110	-0.851	-0.419
0010	30	-0.672	0.096	-0.861	-0.483
0011	18	-0.627	0.124	-0.871	-0.383
0100	29	-0.707	0.098	-0.899	-0.515
0101	12	-0.695	0.152	-0.994	-0.396
0110	29	-0.588	0.098	-0.780	-0.396
0111	37	-0.751	0.087	-0.921	-0.580
1000	33	-0.752	0.092	-0.932	-0.572
1001	32	-0.689	0.093	-0.872	-0.506
1010	8	-0.785	0.186	-1.151	-0.419
1011	25	-1.045	0.105	-1.252	-0.838
1100	24	-0.787	0.107	-0.998	-0.575
1101	18	-0.588	0.124	-0.832	-0.344
1110	20	-0.713	0.118	-0.944	-0.481
1111	39	-0.678	0.084	-0.844	-0.512

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表 3.3-27 結果のまとめ

TEMP : ACC : HR : EDA	数	平均	大小
0000	33	-0.663	比較対照
0111	37	-0.751	やや大きい
1000	33	-0.752	やや大きい
1010	8	-0.785	やや大きい
1100	24	-0.787	やや大きい
1110	20	-0.713	やや大きい
1011	25	-1.045	大きい

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

3.3.3.2.1.2. 各指標の結果

血中グルコースの下降傾きと生理学的指標平均値の各指標の一元配置分散分析の結果を図3.3-18、表3.3-28に示す。

TEMP、HR 及びEDA は、中央値以下のグループと比較して、中央値より高いグループの下降傾きがわずかに大きい傾向があった。ACC は、中央値以下のグループと比較して、中央値より高いグループの下降傾きがわずかに小さい傾向があった。

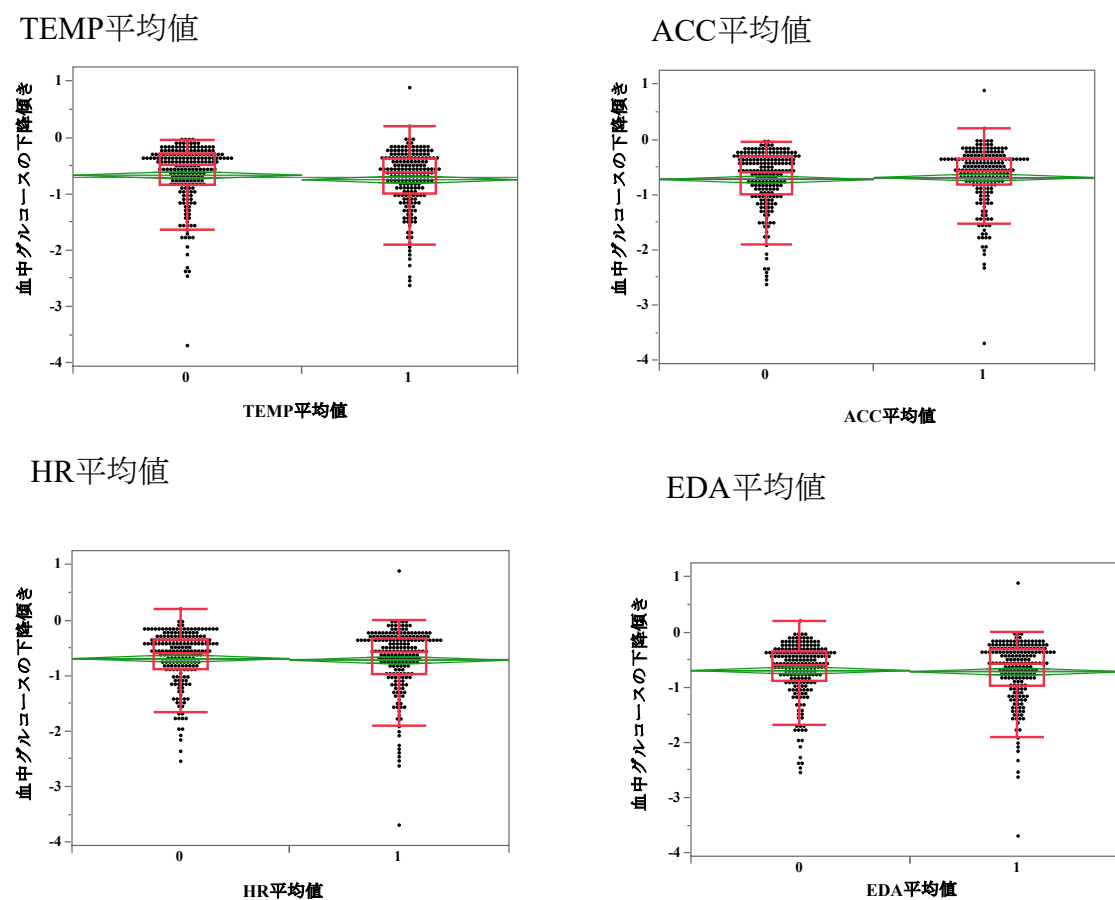


図3.3-18 血中グルコースの下降傾きと各指標（TEMP、ACC、HR 及びEDA）の関係
各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-28 血中グルコースの下降傾きと各指標（TEMP、ACC、HR 及び EDA）の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	TEMP 平均値	1	0.65	0.65	2.36	0.1253
TEMP 平均値	誤差	408	112.82	0.28		
	全体	409	113.47			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	211	-0.671	0.036	-0.742	-0.600
	1	199	-0.751	0.037	-0.824	-0.678
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	ACC 平均値	1	0.14	0.14	0.51	0.474
ACC 平均値	誤差	408	113.33	0.28		
	全体	409	113.47			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	202	-0.729	0.037	-0.802	-0.656
	1	208	-0.691	0.037	-0.763	-0.620
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	HR 平均値	1	0.10	0.10	0.35	0.555
HR 平均値	誤差	408	113.38	0.28		
	全体	409	113.47			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	204	-0.694	0.037	-0.767	-0.622
	1	206	-0.725	0.037	-0.797	-0.653
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	EDA 平均値	1	0.06	0.06	0.20	0.6527
EDA 平均値	誤差	408	113.42	0.28		
	全体	409	113.47			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	206	-0.698	0.037	-0.770	-0.626
	1	204	-0.722	0.037	-0.794	-0.649

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.2.2. 血中グルコースの下降傾きと各生理学的指標平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンの結果及び各指標の結果

3.3.3.2.2.1. 血中グルコースの下降傾きとTEMP平均値の経時データの結果

3.3.3.2.2.1.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの下降傾きと TEMP 平均値の経時データの組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-19、表 3.3-29 及び表 3.3-30 に示す。

TEMP、TEMP30、TEMP60 及び TEMP90 がいずれも中央値以下のグループ（TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 0000、下降傾きの平均値 -0.650）と比較して、血中グルコースの下降傾きのやや小さい組み合わせパターンは、TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 1000（下降傾きの平均値 -0.531）であった。

大きい組み合わせパターンは、TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 1001（下降傾きの平均値 -1.044）であり、やや大きい組み合わせパターンは、TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90 = 0011（下降傾きの平均値 -0.871）、0111（下降傾きの平均値 -0.772）、1011（下降傾きの平均値 -0.816）、1100（下降傾きの平均値 -0.812）及び 1111（下降傾きの平均値 -0.768）であり、食事の 90 分前から食事の直前までの間ですべて又はいずれかの時点で TEMP が高い集団の下降傾きが大きかった。

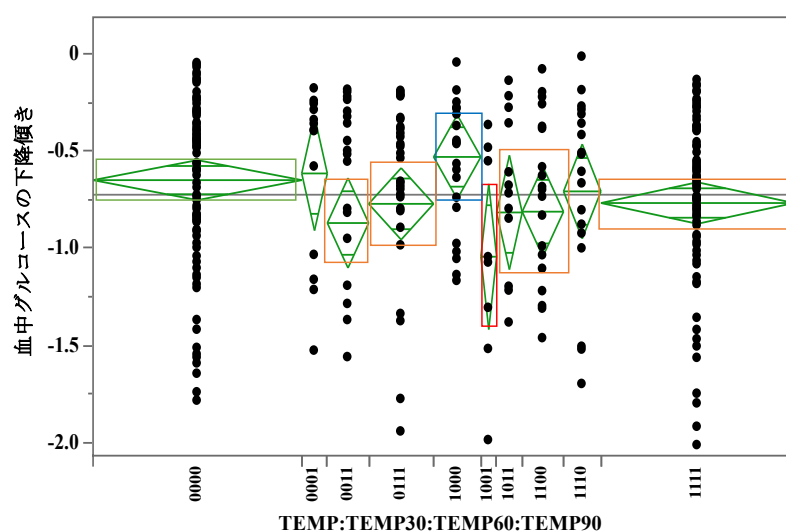


図3.3-19 血中グルコースの下降傾きとTEMP平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンの関係

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表3.3-29 血中グルコースの下降傾きとTEMP平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンとの関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90	9	3.44	0.38	1.32	0.2253
誤差	346	100.23	0.29		
全体	355	103.67			

TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90	数	平均	標準誤差	下側 95%	上側 95%
0000	106	-0.650	0.052	-0.753	-0.547
0001	13	-0.616	0.149	-0.909	-0.322
0011	21	-0.871	0.117	-1.102	-0.640
0111	33	-0.772	0.094	-0.956	-0.588
1000	24	-0.531	0.110	-0.747	-0.315
1001	8	-1.044	0.190	-1.418	-0.670
1011	13	-0.816	0.149	-1.110	-0.523
1100	21	-0.812	0.117	-1.043	-0.581
1110	19	-0.708	0.123	-0.951	-0.465
1111	98	-0.768	0.054	-0.875	-0.661

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-30 結果のまとめ

TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90	数	平均	大小
0000	106	-0.650	比較対照
1000	24	-0.531	やや小さい
0011	21	-0.871	やや大きい
0111	33	-0.772	やや大きい
1011	13	-0.816	やや大きい
1100	21	-0.812	やや大きい
1111	98	-0.768	やや大きい
1001	8	-1.044	大きい

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.2.2.1.2. 各指標の結果

血中グルコースの下降傾きと TEMP 平均値の経時データの組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-20、表 3.3-31 に示す。

TEMP の各時点の平均値 (0、30、60 及び 90 分) は、TEMP90 の時点で、中央値より低いグループ (下降傾きの平均値 -0.660) と比較して、中央値より高いグループ (下降傾きの平均値 -0.785) の下降傾きが有意に大きかった ($P=0.0290$)。TEMP90 以外のすべての時点で、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの下降傾きが大きい傾向であった。

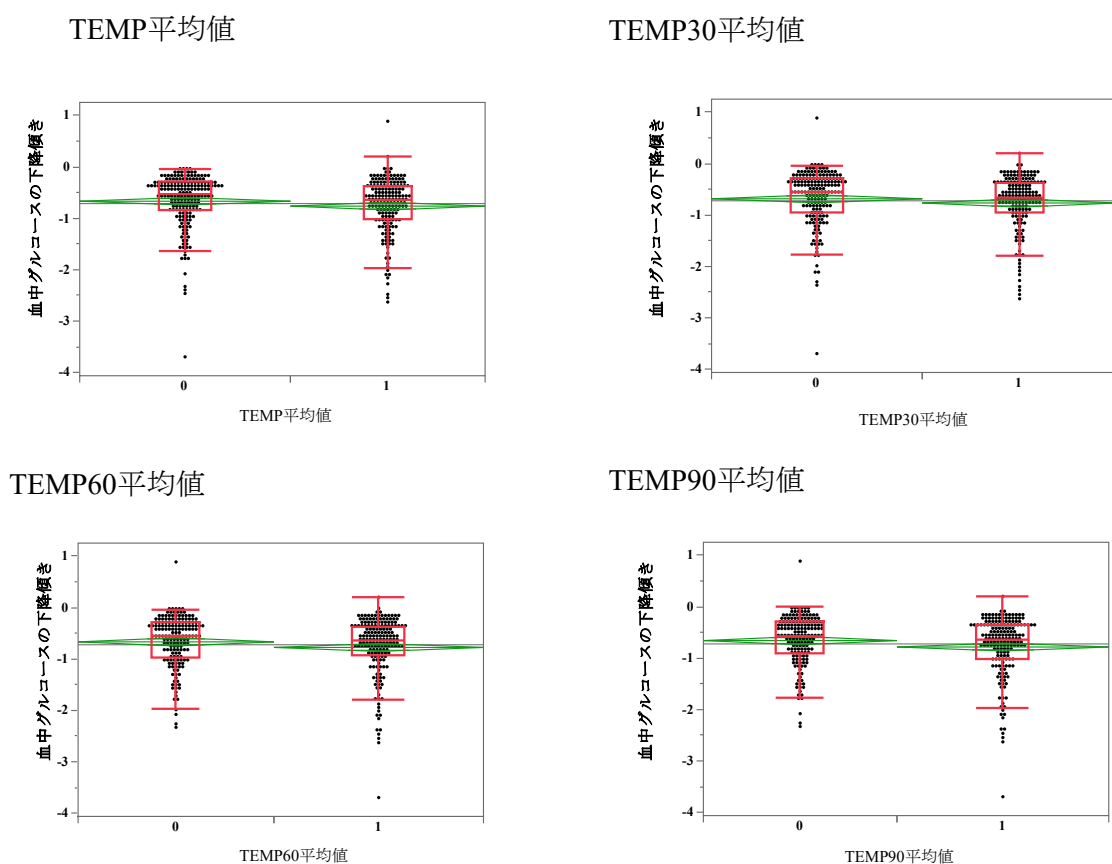


図3.3-20 血中グルコースの下降傾きとTEMP平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の各指標の関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-31 血中グルコースの下降傾きとTEMP平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	TEMP 平均値	1	0.26	0.26	0.87	0.3505
TEMP 平均値	誤差	354	103.42	0.29		
	全体	355	103.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	173	-0.697	0.041	-0.778	-0.617
	1	183	-0.751	0.040	-0.830	-0.673
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	TEMP30 平均値	1	0.59	0.59	2.03	0.1554
TEMP30 平均値	誤差	354	103.08	0.29		
	全体	355	103.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	185	-0.686	0.040	-0.764	-0.608
	1	171	-0.767	0.041	-0.849	-0.686
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	TEMP60 平均値	1	1.05	1.05	3.62	0.0581
TEMP60 平均値	誤差	354	102.62	0.29		
	全体	355	103.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	172	-0.669	0.041	-0.750	-0.588
	1	184	-0.777	0.040	-0.856	-0.699
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	TEMP90 平均値	1	1.39	1.39	4.81	0.0290
TEMP90 平均値	誤差	354	102.28	0.29		
	全体	355	103.67			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	170	-0.660	0.041	-0.741	-0.579
	1	186	-0.785	0.039	-0.862	-0.707

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.2.2.2. 血中グルコースの下降傾きとACC平均値の経時データの結果

3.3.3.2.2.2.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの下降傾きと ACC 平均値の経時データの組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-21、表 3.3-32 及び表 3.3-33 に示す。

ACC、ACC30、ACC60 及び ACC90 がいずれも中央値以下のグループ (ACC : ACC30 : ACC 60 : ACC 90 = 0000、下降傾きの平均値 -0.769) と比較して、血中グルコースのやや小さい組み合わせパターンは、1110 (下降傾きの平均値 -0.571) 、1101 (下降傾きの平均値 -0.605) 、1011 (下降傾きの平均値 -0.611) 、0100 (下降傾きの平均値 -0.614) 、1111 (下降傾きの平均値 -0.650) 及び 0010 (下降傾きの平均値 -0.654) であった。

大きい組み合わせパターンは、ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90 = 0110 (下降傾きの平均値 -1.013) で、やや大きい組み合わせパターンは、ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90 = 1001 (下降傾きの平均値 -0.938) であった。

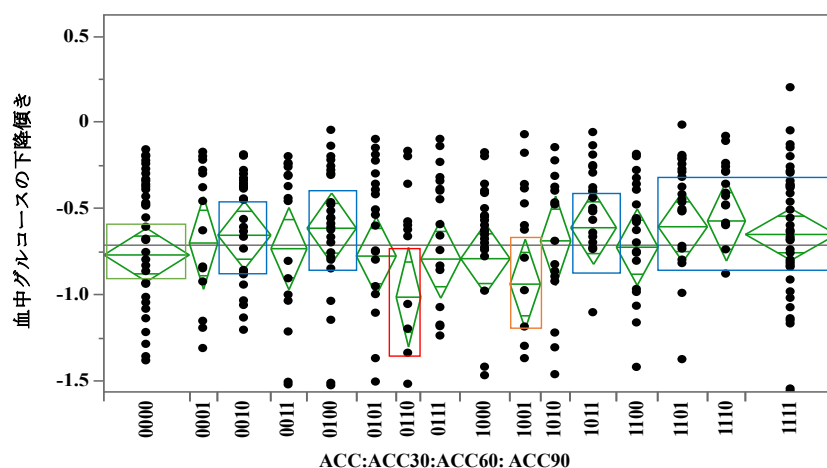


図3.3-21 血中グルコースの下降傾きとACC平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の組み合わせパターンの関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-32 血中グルコースの下降傾きとACC平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンの関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90	15	4.01	0.27	0.96	0.5013
誤差	370	103.47	0.28		
全体	385	107.49			
ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
0000	45	-0.769	0.079	-0.924	-0.614
0001	15	-0.699	0.137	-0.968	-0.431
0010	28	-0.654	0.100	-0.851	-0.458
0011	19	-0.732	0.121	-0.971	-0.494
0100	26	-0.614	0.104	-0.818	-0.410
0101	21	-0.775	0.115	-1.002	-0.548
0110	13	-1.013	0.147	-1.302	-0.725
0111	21	-0.792	0.115	-1.019	-0.565
1000	26	-0.790	0.104	-0.994	-0.586
1001	16	-0.938	0.132	-1.198	-0.678
1010	16	-0.687	0.132	-0.947	-0.427
1011	24	-0.611	0.108	-0.823	-0.398
1100	22	-0.724	0.113	-0.945	-0.502
1101	26	-0.605	0.104	-0.809	-0.401
1110	20	-0.571	0.118	-0.804	-0.339
1111	48	-0.650	0.076	-0.800	-0.500

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-33 結果のまとめ

ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90	数	平均	大小
0000	45	-0.769	比較対照
1110	20	-0.571	やや小さい
1101	26	-0.605	やや小さい
1011	24	-0.611	やや小さい
0100	26	-0.614	やや小さい
1111	48	-0.650	やや小さい
0010	28	-0.654	やや小さい
1001	16	-0.938	やや大きい
0110	13	-1.013	大きい

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.2.2.2. 各指標の結果

血中グルコースの下降傾きと ACC 平均値の経時データの各指標の一元配置分散分析の結果を図3.3-22、表3.3-34に示す。

ACC の各時点の平均値（0、30、60 及び90 分）は、90 分を除くすべての時点で、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの下降傾きがわずかに小さい傾向があった。

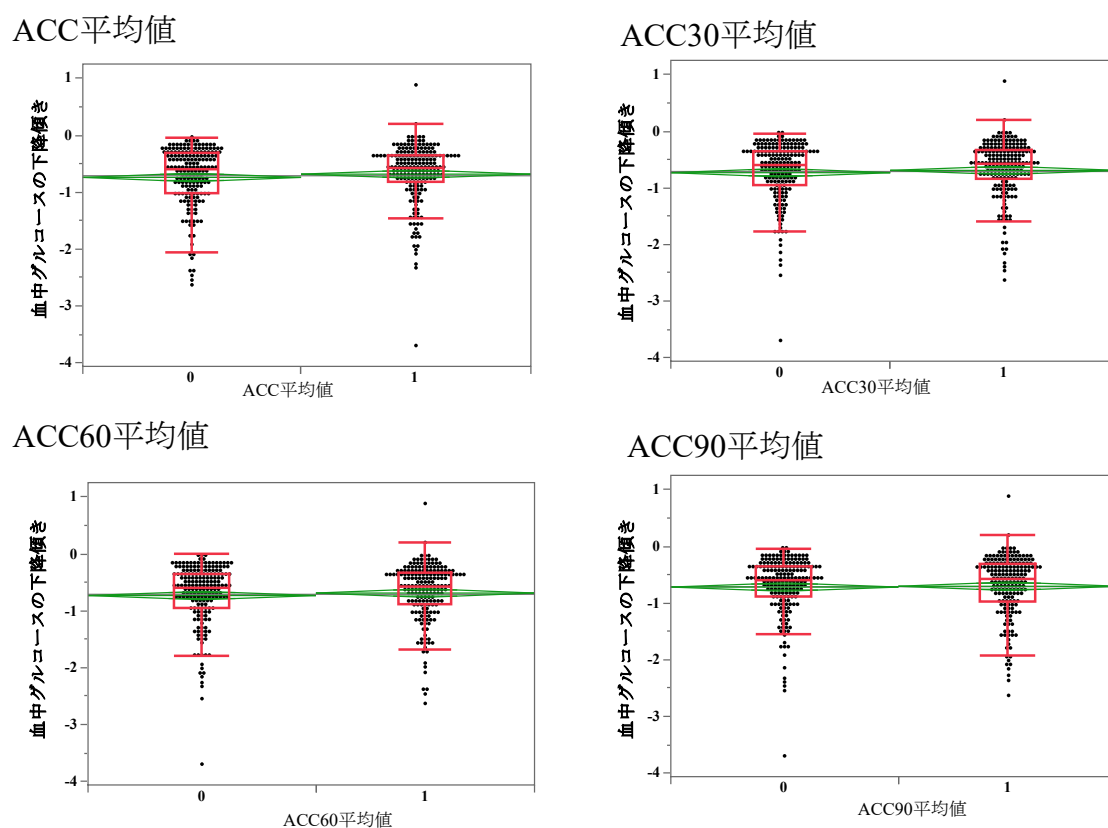


図3.3-22 血中グルコースの下降傾きとACC平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表3.3-34 血中グルコースの下降傾きとACC平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	ACC 平均値	1	0.32	0.32	1.13	0.2886
ACC 平均値	誤差	384	107.17	0.28		
	全体	385	107.49			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	188	-0.741	0.039	-0.817	-0.665
	1	198	-0.684	0.038	-0.758	-0.610
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	ACC30 平均値	1	0.16	0.16	0.58	0.4479
ACC30 平均値	誤差	384	107.32	0.28		
	全体	385	107.49			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	189	-0.733	0.038	-0.808	-0.657
	1	197	-0.692	0.038	-0.766	-0.618
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	ACC60 平均値	1	0.19	0.19	0.67	0.4131
ACC60 平均値	誤差	384	107.30	0.28		
	全体	385	107.49			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	197	-0.733	0.038	-0.808	-0.659
	1	189	-0.689	0.038	-0.765	-0.614
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	ACC90 平均値	1	0.02	0.02	0.07	0.7908
ACC90 平均値	誤差	384	107.47	0.28		
	全体	385	107.49			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	196	-0.719	0.038	-0.793	-0.645
	1	190	-0.705	0.038	-0.780	-0.629

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.2.2.3. 血中グルコースの下降傾きとHR平均値の経時データの結果

3.3.3.2.2.3.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの下降傾きと HR 平均値の経時データの組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-23、表 3.3-35 及び表 3.3-36 に示す。

HR、HR30、HR60 及び HR90 がいずれも中央値以下のグループ (HR : HR 30 : HR 60 : HR 90 = 0000、下降傾きの平均値 -0.780) と比較して、血中グルコースの下降傾きがやや小さい組み合わせパターンは、HR : HR 30 : HR 60 : HR 90 = 1000 (下降傾きの平均値 -0.667)、0110 (下降傾きの平均値 -0.657)、0100 (下降傾きの平均値 -0.648)、0010 (下降傾きの平均値 -0.598)、1101 (下降傾きの平均値 -0.597)、1011 (下降傾きの平均値 -0.574)、0011 (下降傾きの平均値 -0.547)、1001 (下降傾きの平均値 -0.501) 及び 1010 (下降傾きの平均値 -0.468) であった。

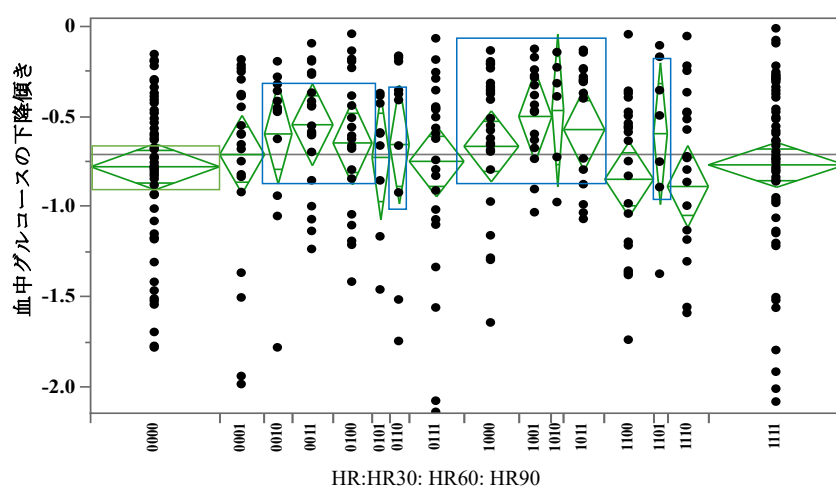


図3.3-23 血中グルコースの下降傾きとHR平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の組み合わせパターンの関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-35 血中グルコースの下降傾きとHR平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンの関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR : HR30 : HR60 : HR90	15	4.24	0.28	1.01	0.4407
誤差	370	103.25	0.28		
全体	385	107.49			
HR : HR30 : HR60 : HR90	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
0000	66	-0.780	0.065	-0.908	-0.652
0001	23	-0.712	0.110	-0.929	-0.496
0010	14	-0.598	0.141	-0.876	-0.320
0011	21	-0.547	0.115	-0.774	-0.320
0100	20	-0.648	0.118	-0.880	-0.416
0101	9	-0.728	0.176	-1.074	-0.382
0110	10	-0.657	0.167	-0.985	-0.328
0111	28	-0.750	0.100	-0.946	-0.554
1000	28	-0.667	0.100	-0.863	-0.471
1001	17	-0.501	0.128	-0.753	-0.249
1010	6	-0.468	0.216	-0.892	-0.044
1011	21	-0.574	0.115	-0.801	-0.347
1100	25	-0.849	0.106	-1.057	-0.642
1101	7	-0.597	0.200	-0.989	-0.204
1110	21	-0.889	0.115	-1.116	-0.663
1111	70	-0.769	0.063	-0.894	-0.645

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-36 結果のまとめ

HR : HR30 : HR60 : HR90	数	平均	大小
0000	66	-0.780	比較対照
1000	28	-0.667	やや小さい
0110	10	-0.657	やや小さい
0100	20	-0.648	やや小さい
0010	14	-0.598	やや小さい
1101	7	-0.597	やや小さい
1011	21	-0.574	やや小さい
0011	21	-0.547	やや小さい
1001	17	-0.501	やや小さい
1010	6	-0.468	やや小さい

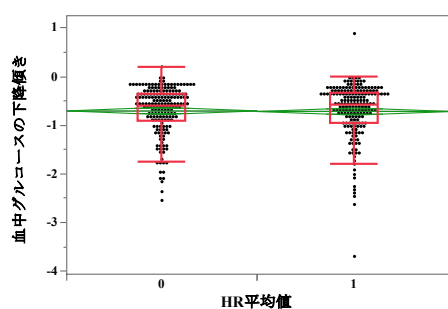
各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.2.2.3.2. 各指標の結果

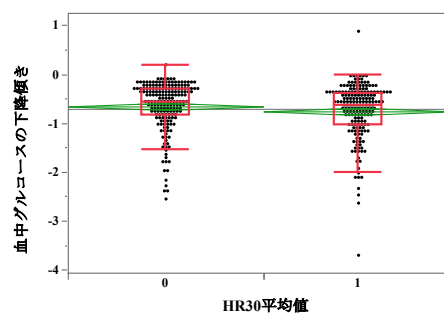
血中グルコースの下降傾きと HR 平均値の経時データの各指標の一元配置分散分析の結果を図3.3-24、表3.3-37に示す。

HR の各時点の平均値（0、30、60 及び90 分）は、30 分の時点で、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの下降傾きがわずかに大きい傾向があった。90 分の時点で、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの下降傾きがわずかに小さい傾向があった。

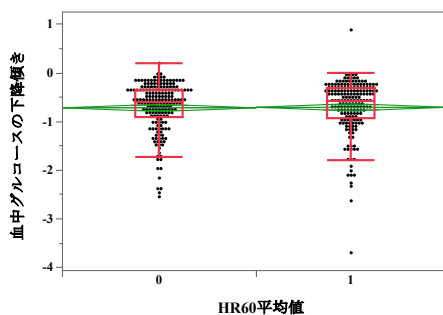
HR 平均値



HR30 平均値



HR60 平均値



HR90 平均値

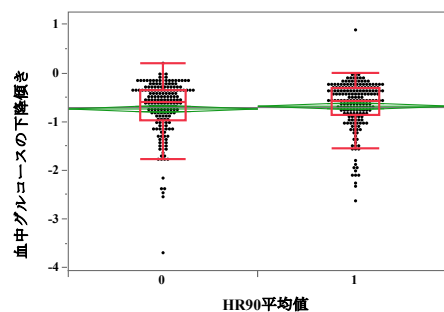


図3.3-24 血中グルコースの下降傾きとHR平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表3.3-37血中グルコースの下降傾きとHR平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR 平均値	平均 hr 中央値	1	0.01	0.01	0.05	0.82
	誤差	384	107.47	0.28		
	全体	385	107.49			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	191	-0.706	0.038	-0.781	-0.630
	1	195	-0.718	0.038	-0.792	-0.643
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR30 平均値	平均 hr30 中央値	1	0.99	0.99	3.57	0.0597
	誤差	384	106.50	0.28		
	全体	385	107.49			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	196	-0.662	0.038	-0.736	-0.588
	1	190	-0.763	0.038	-0.838	-0.688
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR60 平均値	平均 hr60 中央値	1	0.01	0.01	0.05	0.8253
	誤差	384	107.47	0.28		
	全体	385	107.49			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	195	-0.718	0.038	-0.792	-0.643
	1	191	-0.706	0.038	-0.781	-0.631
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
HR90 平均値	平均 hr90 中央値	1	0.31	0.31	1.12	0.2901
	誤差	384	107.17	0.28		
	全体	385	107.49			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	190	-0.741	0.038	-0.816	-0.665
	1	196	-0.684	0.038	-0.758	-0.610

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.2.2.4. 血中グルコースの下降傾きとEDA平均値の経時データの結果

3.3.3.2.2.4.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの下降傾きと EDA 平均値の経時データの組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-25、表 3.3-38 及び表 3.3-39 に示す。

EDA、EDA30、EDA60 及び EDA90 がいずれも中央値以下のグループ (EDA : EDA 30 : EDA 60 : EDA 90 = 0000、下降傾きの平均値 -0.694) と比較して、血中グルコースの下降傾きがやや小さい組み合わせパターンは、EDA : EDA 30 : EDA 60 : EDA 90 = 0100 (下降傾きの平均値 -0.391)、0110 (下降傾きの平均値 -0.419) 及び 0011 (下降傾きの平均値 -0.553) であった。

血中グルコースの下降傾きがやや大きい組み合わせパターンは、EDA : EDA 30 : EDA 60 : EDA 90 = 0010 (下降傾きの平均値 -0.935) 及び 1101 (下降傾きの平均値 -0.940) であった。

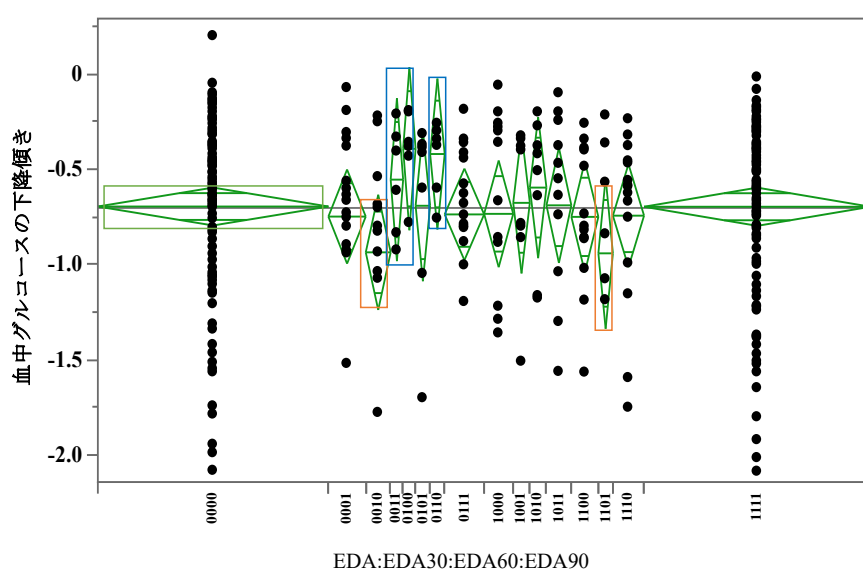


図3.3-25 血中グルコースの下降傾きとEDA平均値の経時データ (0、30、60及び90分) の組み合わせパターンの関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表3.3-38 血中グルコースの下降傾きとEDA平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の組み合わせパターンの関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90	15	2.56	0.17	0.60	0.8743
誤差	356	100.97	0.28		
全体	371	103.53			
EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
0000	111	-0.694	0.051	-0.794	-0.595
0001	18	-0.747	0.126	-0.994	-0.500
0010	12	-0.935	0.154	-1.237	-0.633
0011	6	-0.553	0.217	-0.981	-0.126
0100	6	-0.391	0.217	-0.819	0.036
0101	7	-0.691	0.201	-1.086	-0.295
0110	7	-0.419	0.201	-0.815	-0.023
0111	19	-0.736	0.122	-0.976	-0.496
1000	14	-0.733	0.142	-1.013	-0.453
1001	8	-0.675	0.188	-1.045	-0.305
1010	8	-0.595	0.188	-0.965	-0.225
1011	12	-0.688	0.154	-0.991	-0.386
1100	13	-0.749	0.148	-1.039	-0.458
1101	7	-0.940	0.201	-1.336	-0.544
1110	15	-0.742	0.138	-1.013	-0.472
1111	109	-0.696	0.051	-0.796	-0.595

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-39 結果のまとめ

EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90	数	平均	大小
0000	111	-0.694	比較対照
0100	6	-0.391	やや小さい
0110	7	-0.419	やや小さい
0011	6	-0.553	やや小さい
0010	12	-0.935	やや大きい
1101	7	-0.940	やや大きい

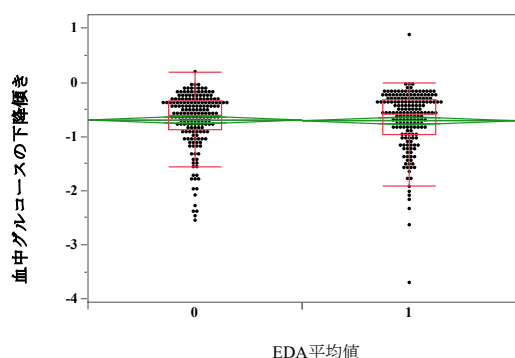
各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.2.4.2. 各指標の結果

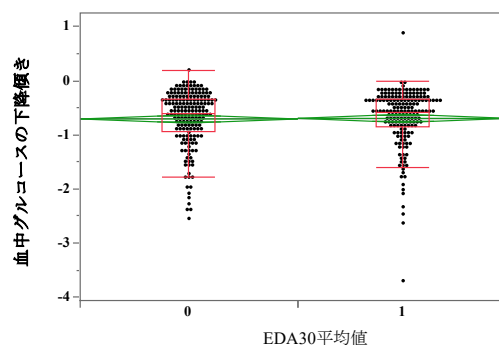
血中グルコースの下降傾きと EDA 平均値の経時データの各指標の一元配置分散分析の結果を図 3.3-26、表 3.3-40 に示す。

EDA の各時点の平均値（0、30、60 及び 90 分）は、いずれの時点においても、中央値より低いグループと比較して、中央値より高いグループの下降傾きに差は認められなかった。

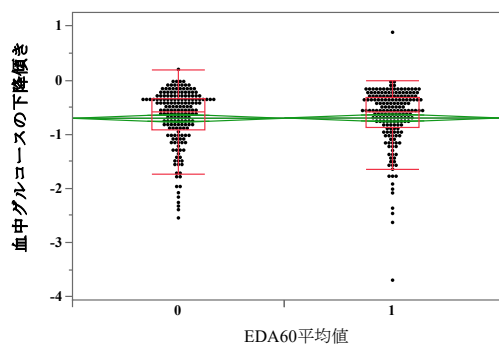
EDA平均値



EDA30平均値



EDA60平均値



EDA90平均値

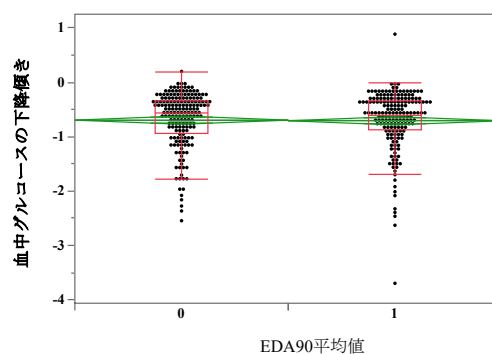


図3.3-26 血中グルコースの下降傾きとEDA平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表3.3-40 血中グルコースの下降傾きとEDA平均値の経時データ（0、30、60及び90分）の各指標の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	EDA 平均値	1	0.02	0.02	0.07	0.785
EDA 平均値	誤差	370	103.50	0.28		
	全体	371	103.53			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	186	-0.694	0.039	-0.771	-0.618
	1	186	-0.709	0.039	-0.786	-0.633
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	EDA30 平均値	1	0.01	0.01	0.05	0.8312
EDA30 平均値	誤差	370	103.51	0.28		
	全体	371	103.53			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	189	-0.708	0.038	-0.783	-0.632
	1	183	-0.696	0.039	-0.773	-0.619
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	EDA60 平均値	1	0.00	0.00	0.01	0.9163
EDA60 平均値	誤差	370	103.52	0.28		
	全体	371	103.53			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	184	-0.705	0.039	-0.782	-0.628
	1	188	-0.699	0.039	-0.775	-0.623
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
	EDA90 平均値	1	0.01	0.01	0.05	0.8316
EDA90 平均値	誤差	370	103.51	0.28		
	全体	371	103.53			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	186	-0.696	0.039	-0.772	-0.620
	1	186	-0.708	0.039	-0.784	-0.632

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.3. 血中グルコースの上昇傾きと各栄養学的指標の中央値より高いグループ及び低いグループについての一元配置分散分析の結果

3.3.3.3.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの上昇傾きと栄養学的指標の組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-27、表 3.3-41 及び表 3.3-42 に示す。

Carbon、Protein、Calorie、Sugar 及び Fiber がいずれも中央値以下のグループ (Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber = 00000 上昇傾きの平均値 0.599) と比較して血中グルコースの上昇傾きのやや小さい組み合わせパターンは、Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber = 01001 (上昇傾きの平均値 0.506) であり、Protein、Fiber の組み合わせであった。

大きい組み合わせパターンは、Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber = 01010 (上昇傾きの平均値 1.296)、11110 (上昇傾きの平均値 1.389) 及び 10010 (上昇傾きの平均値 1.675) であり、Carbon、Sugar が高く、Fiber 低い集団の上昇傾きが大きかった。

やや大きい組み合わせパターンは、Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber = 00001 (上昇傾きの平均値 0.751)、00010 (上昇傾きの平均値 0.784)、01101 (上昇傾きの平均値 0.792)、00001 (上昇傾きの平均値 0.793)、11101 (上昇傾きの平均値 1.019)、10111 (上昇傾きの平均値 1.084)、01011 (上昇傾きの平均値 1.084)、10110 (上昇傾きの平均値 1.132)、11100 (上昇傾きの平均値 1.168)、11111 (上昇傾きの平均値 1.172) 及び 10011 (上昇傾きの平均値 1.181) であった。

Carbon、Sugar が中央値より高い組み合わせと比較して、Carbon、Sugar が中央値より高くかつ Fiber が中央値より高い組み合わせの場合は上昇傾きが小さかった【Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber = 01010 (上昇傾きの平均値 1.296) と 01011 (上昇傾きの平均値 1.084)、11110 (上昇傾きの平均値 1.389) と 11111 (上昇傾きの平均値 1.172) 及び 10010 (上昇傾きの平均値 1.675) と 10011 (上昇傾きの平均値 1.181)】。

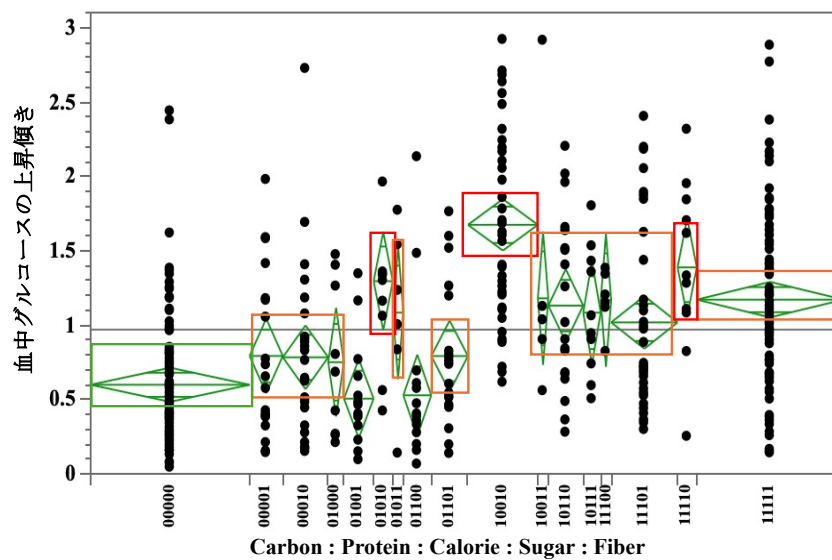


図3.3-27 血中グルコースの上昇傾きと栄養学的指標組み合わせパターン (Carbon、Protein、Calorie、Sugar及びFiber) の関係

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表3.3-41 血中グルコースの上昇傾きと栄養学的指標組み合わせパターン (Carbon、Protein、Calorie、Sugar及びFiber) の関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber	16	49.61	3.10	10.01	<.0001
誤差	414	128.27	0.31		
全体	430	177.88			
Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
00000	91	0.599	0.058	0.484	0.714
00001	19	0.793	0.128	0.542	1.044
00010	26	0.784	0.109	0.569	0.998
01000	9	0.751	0.186	0.386	1.116
01001	17	0.506	0.135	0.241	0.771
01010	11	1.296	0.168	0.966	1.626
01011	6	1.084	0.227	0.638	1.531
01100	16	0.528	0.139	0.255	0.802
01101	21	0.792	0.121	0.554	1.031
10010	40	1.675	0.088	1.502	1.848
10011	6	1.181	0.227	0.734	1.627
10110	20	1.132	0.124	0.887	1.376
10111	10	1.084	0.176	0.738	1.430
11100	6	1.168	0.227	0.721	1.614
11101	38	1.019	0.090	0.841	1.196
11110	11	1.389	0.168	1.059	1.719
11111	84	1.172	0.061	1.052	1.291

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表 3.3-42 結果のまとめ

Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber	数	平均	大小
00000	91	0.599	比較対照
01001	17	0.506	やや小さい
01000	9	0.751	やや大きい
00010	26	0.784	やや大きい
01101	21	0.792	やや大きい
00001	19	0.793	やや大きい
11101	38	1.019	やや大きい
10111	10	1.084	やや大きい
01011	6	1.084	やや大きい
10110	20	1.132	やや大きい
11100	6	1.168	やや大きい
11111	84	1.172	やや大きい
10011	6	1.181	やや大きい
01010	11	1.296	大きい
11110	11	1.389	大きい
10010	40	1.675	大きい

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

3.3.3.3.2. 各指標の結果

血中グルコースの上昇傾きと栄養学的指標の各指標の一元配置分散分析の結果を図 3.3-28、表 3.3-43 に示す。

Carbon、Calorie 及び Sugar は、中央値以下のグループと比較して、中央値より高いグループの上昇傾きが有意に大きかった【Carbon 平均値（中央値以下グループの上昇傾きの平均値 0.700、中央値より大きいグループの上昇傾きの平均値 1.242、 $p < 0.0001$ ）、Calorie（中央値以下グループの上昇傾きの平均値 0.890、中央値より大きいグループの上昇傾きの平均値 1.058、 $P=0.0064$ ）及び Sugar（中央値以下グループの上昇傾きの平均値 0.718、中央値より大きいグループの上昇傾きの平均値 1.226、 $p < 0.0001$ ）】。

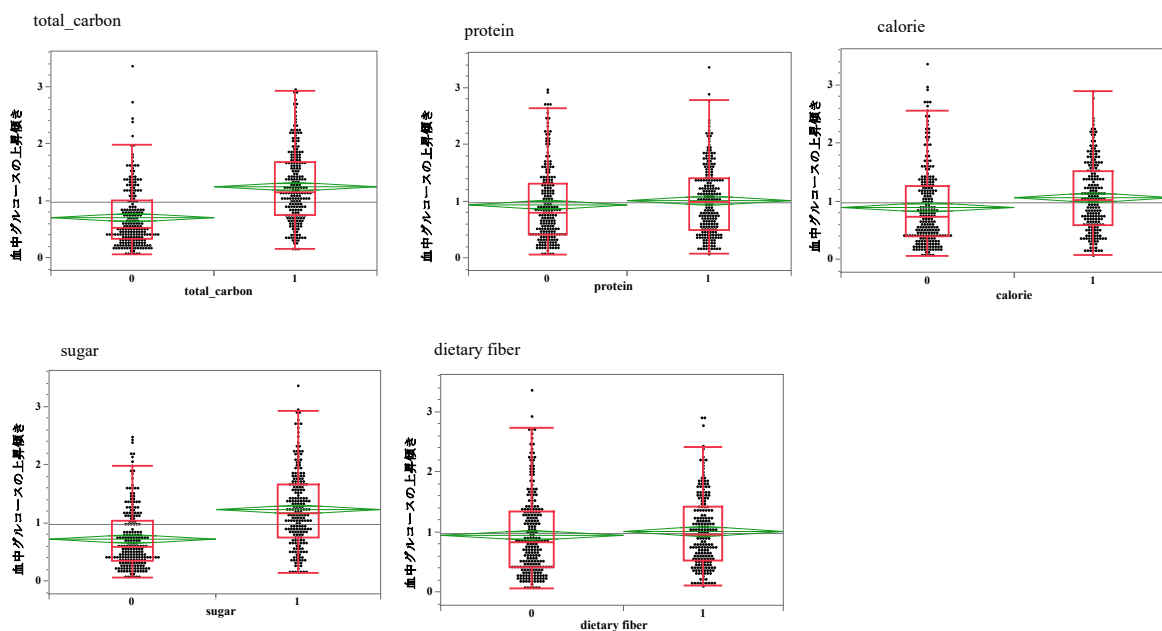


図 3.3-28 血中グルコースの上昇傾きと各指標 (Carbon、Protein、Calorie、Sugar 及び Fiber) の関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表 3.3-43 血中グルコースの上昇傾きと各指標 (Carbon、Protein、Calorie、Sugar 及びFiber) の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Carbon	Carbon	1	31.64	31.64	92.81	<.0001
	誤差	429	146.24	0.34		
	全体	430	177.88			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	216	0.700	0.040	0.622	0.778
	1	215	1.242	0.040	1.164	1.320
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Protein	Protein	1	0.62	0.62	1.50	0.2221
	誤差	429	177.26	0.41		
	全体	430	177.88			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	212	0.932	0.04	0.84	1.02
	1	219	1.007	0.04	0.92	1.09
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Calorie	Calorie	1	3.05	3.05	7.49	0.0064
	誤差	429	174.83	0.41		
	全体	430	177.88			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	225	0.890	0.04	0.81	0.97
	1	206	1.058	0.04	0.97	1.15
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Sugar	Sugar	1	27.85	27.85	79.64	<.0001
	誤差	429	150.03	0.35		
	全体	430	177.88			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	217	0.718	0.04	0.64	0.80
	1	214	1.226	0.04	1.15	1.31
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Dietary fiber	Dietary fiber	1	0.44	0.44	1.06	0.3033
	誤差	429	177.44	0.41		
	全体	430	177.88			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	230	0.940	0.04	0.86	1.02
	1	201	1.004	0.05	0.92	1.09

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.4. 血中グルコースの下降傾きと各栄養学的指標の中央値より高いグループ及び低いグループについての一元配置分散分析の結果

3.3.3.4.1. 組み合わせパターンの結果

血中グルコースの下降傾きと栄養学的指標の組み合わせパターンの一元配置分散分析の結果を図 3.3-29、表 3.3-44 及び表 3.3-45 に示す。

Carbon、Protein、Calorie、Sugar 及び Fiber がいずれも中央値以下のグループ (Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber=00000 下降傾きの平均値 -0.525) と比較して血中グルコースの下降傾きのやや小さい組み合わせパターンは、Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber =01100 (下降傾きの平均値 -0.408) であり、Protein、Calorie の組み合わせであった。

大きい組み合わせパターンは、Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber=01010 (下降傾きの平均値 -1.012)、10111 (下降傾きの平均値 -0.978) 及び 10010 (下降傾きの平均値 -1.028) であり、やや大きい組み合わせパターンは、Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber=01011 (下降傾きの平均値 -0.626)、11101 (下降傾きの平均値 -0.762)、11100 (下降傾きの平均値 -0.769)、11111 (下降傾きの平均値 -0.769)、11110 (下降傾きの平均値 -0.783)、00010 (下降傾きの平均値 -0.793)、10110 (下降傾きの平均値 -0.826) 及び 10011 (下降傾きの平均値 -0.884) であった。Carbon、Sugar が中央値より高い組み合わせと比較して、Carbon、Sugar が中央値より高くかつ Fiber 又は Protein が中央値より高い組み合わせの場合は下降傾きが小さかった【Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber=01010 (下降傾きの平均値 -1.012) と 01011 (下降傾きの平均値 -0.626)、10111 (下降傾きの平均値 -0.978) と 11111 (下降傾きの平均値 -0.769) 及び 10010 (下降傾きの平均値 -1.028) と 10011 (下降傾きの平均値 -0.884)】。

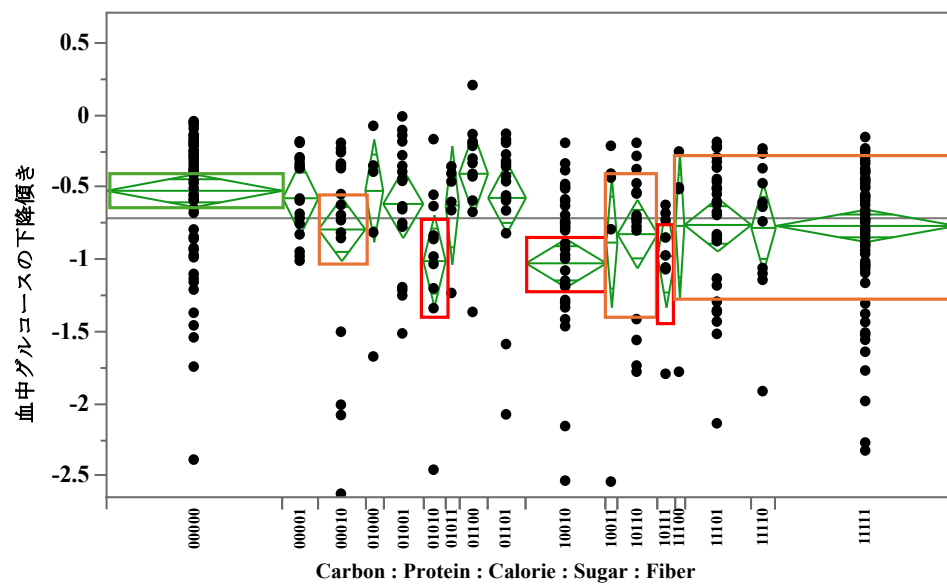


図3.3-29 血中グルコースの下降傾きと組み合わせパターン (Carbon、Protein、Calorie、Sugar 及びFiber) の関係

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表3.3-44 血中グルコースの下降傾きと組み合わせパターン (Carbon、Protein、Calorie、Sugar 及びFiber) の関係

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber	16	11.03179	0.689487	2.6295	0.0006
誤差	364	95.44425	0.262209		
全体	380	106.47604			

Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
00000	79	-0.525	0.058	-0.639	-0.412
00001	16	-0.577	0.128	-0.829	-0.325
00010	21	-0.793	0.112	-1.013	-0.574
01000	8	-0.526	0.181	-0.882	-0.170
01001	18	-0.616	0.121	-0.854	-0.379
01010	10	-1.012	0.162	-1.331	-0.694
01011	6	-0.626	0.209	-1.038	-0.215
01100	13	-0.408	0.142	-0.687	-0.128
01101	17	-0.575	0.124	-0.819	-0.331
10010	36	-1.028	0.085	-1.196	-0.860
10011	5	-0.884	0.229	-1.334	-0.434
10110	18	-0.826	0.121	-1.063	-0.588
10111	8	-0.978	0.181	-1.334	-0.622
11100	4	-0.769	0.256	-1.272	-0.265
11101	30	-0.762	0.093	-0.946	-0.578
11110	11	-0.783	0.154	-1.086	-0.479
11111	81	-0.769	0.057	-0.881	-0.657

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

表3.3-45 結果のまとめ

Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber	数	平均	大小
00000	79	-0.525	比較対照
01100	13	-0.408	やや小さい
01011	6	-0.626	やや大きい
11101	30	-0.762	やや大きい
11100	4	-0.769	やや大きい
11111	81	-0.769	やや大きい
11110	11	-0.783	やや大きい
00010	21	-0.793	やや大きい
10110	18	-0.826	やや大きい
10011	5	-0.884	やや大きい
10111	8	-0.978	大きい
01010	10	-1.012	大きい
10010	36	-1.028	大きい

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.3.3.4.2. 各指標の結果

血中グルコースの下降傾きと栄養学的指標の各指標の一元配置分散分析の結果を図 3.3-30、表 3.3-46 に示す。

Carbon 及び Sugar は、中央値以下のグループと比較して、中央値より高いグループの下降傾きが有意に大きかった【Carbon 平均値（中央値以下グループの下降傾きの平均値 -0.594、中央値より大きいグループの下降傾きの平均値 -0.834、 $p<0.0001$ ）及び Sugar（中央値以下グループの下降傾きの平均値 -0.579、中央値より大きいグループの下降傾きの平均値 -0.845、 $p<0.0001$ ）】。

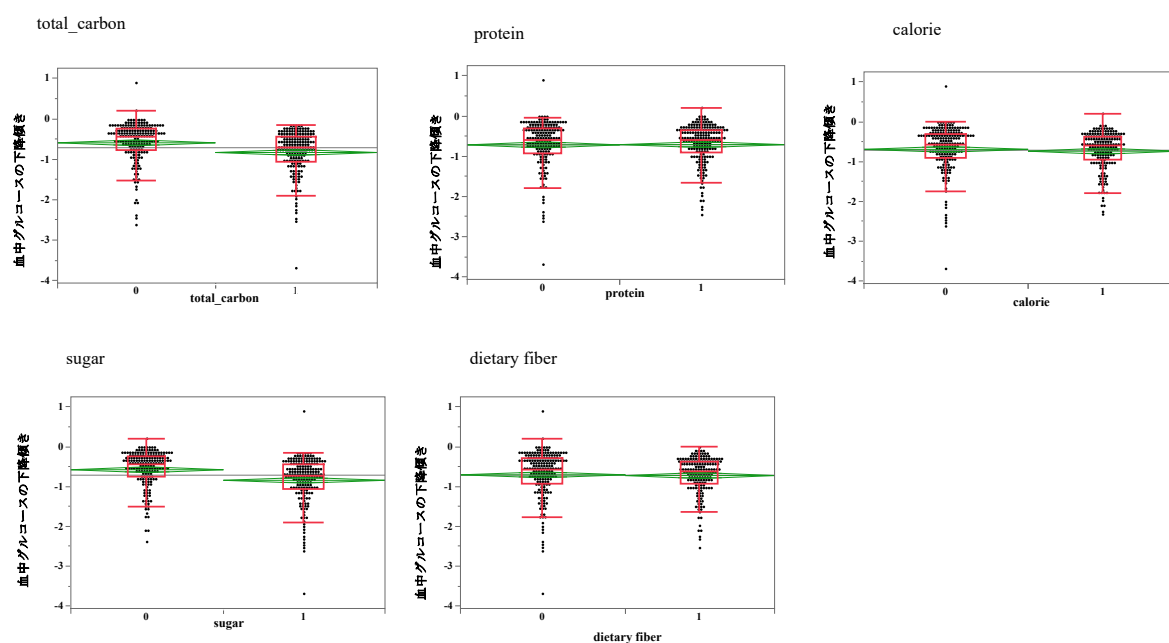


図 3.3-30 血中グルコースの下降傾きと各指標 (Carbon、Protein、Calorie、Sugar 及び Fiber) の関係

各指標の中央値より高いグループ : 1、中央値以下のグループ : 0

表 3.3-46 血中グルコースの下降傾きと各指標 (Carbon、Protein、Calorie、Sugar 及び Fiber) の関係

	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Carbon	Carbon	1	5.48	5.48	20.57	<.0001
	誤差	379	101.00	0.27		
	全体	380	106.48			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	188	-0.594	0.038	-0.668	-0.520
	1	193	-0.834	0.037	-0.907	-0.761
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Protein	Protein	1	0.00	0.00	0.01	0.9099
	誤差	379	106.47	0.28		
	全体	380	106.48			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	183	-0.719	0.039	-0.796	-0.642
	1	198	-0.712	0.038	-0.787	-0.638
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Calorie	Calorie	1	0.20	0.20	0.72	0.3983
	誤差	379	106.28	0.28		
	全体	380	106.48			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	199	-0.693	0.038	-0.767	-0.620
	1	182	-0.739	0.039	-0.817	-0.662
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Sugar	Sugar	1	6.73	6.73	25.57	<.0001
	誤差	379	99.75	0.26		
	全体	380	106.48			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95%	上側 95%
	0	185	-0.579	0.038	-0.653	-0.504
	1	196	-0.845	0.037	-0.917	-0.773
	要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	P 値
Dietary fiber	Dietary fiber	1	0.03	0.03	0.11	0.7366
	誤差	379	106.44	0.28		
	全体	380	106.48			
	水準	数	平均	標準誤差	下側 95 %	上側 95 %
	0	200	-0.707	0.037	-0.780	-0.633
	1	181	-0.725	0.039	-0.803	-0.648

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

3.4. 考察

3.4.1. 血中グルコースと各生理学的指標の相関の結果に対する考察

グルコースデータを収集した時点及びその前後の生理学的指標と血中グルコースとの関連性について検討するため、グルコースのラグデータを含む相関係数の推移を確認した。(表3.4-1)。

表3.4-1 血中グルコースと生理学的指標の相関の推移のまとめ

	グルコースデータ収集以前 (-120、-105、-90、-75、-60、-45、-30、-15及び0分)	グルコースデータ収集以降 (0、15、30、45、60、75、90、105及び120分)
血中グルコースの平均値と生理学的指標の平均値との相関係数の推移	- HR 負の相関で推移、ラグデータの15分値 ($R=-0.147$) がピーク - TEMP 正の相関で推移、0分値 ($R=0.135$) がピーク - EDA 負の相関で推移、ラグデータの15分値 ($R=-0.164$) がピーク	- HR 負の相関で推移、ラグデータの45分値 ($R=-0.147$) がピーク - TEMP 正の相関で推移、ラグデータの60分値 ($R=0.161$) がピーク - EDA 負の相関で推移、0分値 ($R=-0.161$) がピーク - IBI 正の相関で推移、ラグデータの120分値 ($R=0.120$) がピーク
血中グルコースの平均値と生理学的指標の標準偏差との相関係数の推移	- ACC 負の相関で推移、-15分値 ($R=-0.190$) がピーク - HR 負の相関で推移、ラグデータの15分値 ($R=-0.121$) がピーク - TEMP 負の相関で推移、0分値 ($R=-0.121$) がピーク - EDA 負の相関で推移、ラグデータの15分値 ($R=-0.237$) がピーク	- ACC 負の相関で推移、0分値 ($R=-0.185$) がピーク - HR 負の相関で推移、ラグデータの45分値 ($R=-0.127$) がピーク - TEMP 負の相関で推移、ラグデータの0分値 ($R=-0.121$) がピーク - EDA 負の相関で推移、0分値 ($R=-0.236$) がピーク
血中グルコースの標準偏差と生理学的指標の標準偏差との相関係数の推移	- ACC 正の相関で推移、0分値 ($R=0.157$) がピーク - HR 正の相関で推移、0分値 ($R=0.142$) がピーク - TEMP 正の相関で推移、0分値 ($R=0.127$) がピーク	- ACC 正の相関で推移、0分値 ($R=0.157$) がピーク - HR 正の相関で推移、0分値 ($R=0.142$) がピーク - TEMP 正の相関で推移、0分値 ($R=0.127$) がピーク

ACC : acceleration; BVP : blood volume pulse; EDA : electrodermal activity; HR : heart rate; IBI : inter-beat interval; TEMP : skin temperature

その結果、血中グルコースのデータ収集以前及び以降の生理学的指標 (ACC、TEMP、EDA、HR及びIBI等) において、相関が認められた項目があった。

活動、運動及びストレスは、血糖値に影響を与える要因である。心拍数、体温及び発汗運動反応を含む自律神経系の機能等、血糖変動に関連する要因が考えられた (Bent et al, 2021a)。

血中グルコースの平均値とACCの標準偏差が負の相関であった。軽度から中程度の身体活動による血中グルコースの取り込みによって血糖が低下する一方で、強度の身体活動で肝臓でのグルコース産生の増加により血中グルコースの上昇を引き起こす可能性が報告

されている (Sevil et al, 2021) 。したがって、この相関関係は、身体活動の影響で血糖の変動が大きくなったことによるものと推察された。

血中グルコースの平均値とHRの平均値及び標準偏差が負の相関であった。血中グルコースの平均値とHRの平均値との相関が負の相関だったことについては、これまでの報告から血糖と心拍数の関係は、血糖上昇にともない交感神経優位になり心拍数が上昇することや、血糖と心拍変動 (Heart rate variability : 心拍数と心拍変動は反比例する傾向) は負の関係性であることが報告されているが (Kajisa et al, 2024; Klimontov et al, 2016) 、これらの報告とは逆の結果になった。一方で、空腹等の低血糖による心拍数の上昇も報告されており (Klimontov et al, 2016) 、この要因によるものや、軽度から中程度の身体活動による血糖低下を伴った (Sevil et al, 2021) 身体活動増加による心拍数の上昇によるものと推察された。また、血中グルコースの平均値とHRの標準偏差との相関が負の相関だったことについては、上述の通り、血糖変動に関連して心拍数も変動したこと (Kajisa et al, 2024; Klimontov et al, 2016)、血糖低下を伴った (Sevil et al, 2021) 身体活動増加による心拍数の上昇によるものと推察された。

血中グルコースの平均値とTEMPの平均値が正の相関になったことについては、血中グルコースの静脈内投与で熱産生が20%増加し、55分後の皮膚温度の上昇を伴っていたことが報告されており、このような血糖変動の作用によるものと推察された (Green and Macdonald, 1981) 。

血中グルコースとEDA平均値及び標準偏差が負の相関になった。血中グルコースの平均値とEDAの平均値との相関が負の相関だったことについては、EDAがストレス時に増加することが知られており、ストレスによって引き起こされるアドレナリン作動性ホルモンとコルチゾールの活性化によって媒介され、血中グルコース生成を増加させるため、正の関係性となることが知られており (Gonder- Frederick et al, 2016)、この報告とは逆の結果となった。一方で、ストレスの多い状況に反応して、一部の人では血糖値が増加し、他の人では血糖値が減少することが報告されている。日常的なストレス要因が、血糖の不安定性や低血糖の増加及び食物摂取量の減少と関連している可能性も示唆されており (Gonder- Frederick et al, 2016)、このような要因による変動も一因と考えられた。血中グルコースの平均値とEDAの標準偏差との相関が負の相関だったことについては、上述したストレス要因での血糖の変動が大きくなったことによるものと推察した。

また、血中グルコースの平均値と生理学的指標の標準偏差は負の相関となった。これについては、生理学的指標の平均値及び標準偏差は個々の5分間隔の3時点の平均値及び標準偏差を算出したものであり、グルコースの上昇ピーク前後には、生理学的指標の変動が大きく、血中グルコースの上昇ピーク時においては、関連する生理学的指標の変動が小さくなっているため、負の相関となったと推察した。

血中グルコースの標準偏差と生理学的指標の標準偏差が正の相関となったことは、血中

グルコースの変動時（ピーク前及びピーク移行時）には、生理学的指標の変動が増加していることによるものと推察した。

3.4.2. 血中グルコースの上昇傾き及び下降の傾きと各生理学的指標及び栄養学的指標の重回帰分析の結果に対する考察

血中グルコースの上昇及び下降傾きと生理学的指標の平均値及び標準偏差並びに栄養学的指標との関係性について調査するため、重回帰分析を実施した。その結果のまとめを表3.4.2に示す。

表3.4.2 血中グルコース上昇及び下降傾きと生理学的指標の平均値及び標準偏差並びに栄養学的指標の重回帰分析の結果のまとめ

	血中グルコースの上昇傾き	血中グルコースの下降傾き
血中グルコースの傾きと生理学的指標の平均値及び栄養学的指標との重回帰分析結果	生理学的指標： TEMP (t値 2.52, P値 0.0120) 栄養学的指標： Calorie (t値 -3.98, P値 <0.0001) Carbon (t値 6.53, P値 <0.0001) Dietary fiber (t値 -2.51, P値 0.0126) Protein (t値 3.82, P値 0.0002)	生理学的指標： ACC (t値 2.67, P値 0.0080) HRaf (t値 3.86, P値 0.0001) HR90 (t値 2.27, P値 0.0240) 栄養学的指標： Sugar (t値 -3.72, P値 <0.0002)
血中グルコースの傾きと生理学的指標の標準偏差との重回帰分析結果	生理学的指標： ACC (t値 -2.06, P値 0.0402) HR30 (t値 -2.12, P値 <0.0348) EDA90 (t値 1.97, P値 0.0493)	-

血中グルコースの上昇傾きに関連する生理学的指標はTEMP平均値、ACC標準偏差、HR30標準偏差及びEDA90標準偏差、栄養学的指標はCalorie、Carbon、Dietary fiber及びProteinであった。

血中グルコースの上昇傾きとTEMP平均値については、正の関連性が認められたが、上述の通り、血中グルコースの増加と皮膚温度の関連性が報告されており (Green and Macdonald, 1981)、その作用によるものと推察された。

血中グルコースの上昇傾きとCarbonでは正の関連性が認められていた、これについては、炭水化物は、グルコースほどの急激な血糖上昇はないものの、血糖上昇に寄与するとの報告もあり (Wolever, 2003)、炭水化物摂取による要因と考えられた。血中グルコースの上昇傾きとCalorieは負の関連性となったが、別途、補足的に実施した一元配置分散分析では、Carbonと同様に正の関連性が示されていた。よって、この結果は、互いに強い相関のあるCarbonとCalorie ($R = 0.78$, $P < 0.0001$) を同時に説明変数として投入したことによる多重共線性による影響と推察された。

血中グルコースの上昇傾きとDietary fiberでは、負の関係性が示されたが、食物繊維が食後血糖値と1日平均血糖値を低下させることが報告されており (Riccardi and Wellese, 1991)、食物繊維摂取による血糖低下によるものと推察された。

血中グルコースの上昇傾きとProteinでは、正の関連性が認められているが、既報ではタンパク質の摂取は血漿グルコースの増加を引き起こさず、むしろグルコース濃度を低下させる可能性があること、さらに、タンパク質をグルコースと共に摂取した場合、食後のグルコースの増加を抑制されることが報告されており(Nuttall et al, 1984)、今回の結果と逆の結果となった。これは、CarbonとProtein摂取量が正の相関関係であるため ($R=0.49$ 、 $p<0.0001$)、炭水化物摂取の増加による可能性も考えられた。

血中グルコースの上昇傾きとACC標準偏差及びHR標準偏差では、それぞれ負の関連性が認められた。この関連性については、上述の通り、ACCは軽度から中程度の身体活動の増加による血糖低下が引き起こされるため (Sevil et al, 2021)、その結果として身体活動によってHRが上昇することが要因と推定された。

血中グルコースの上昇傾きとEDA90の標準偏差では、正の関係が認められた。これに関して、上述の通り、グルコースとEDAの関連性については、ストレス時にEDAが増加することが知られている。このEDAの増加は、ストレスによって引き起こされるアドレナリン作動性ホルモンとコルチゾールの活性化によって媒介され、グルコース生成を促進する。そのため、正の関係性となることが知られている (Gonder-Frederick et al, 2016)。また、運動による発汗によってEDAが高値になるとの報告もあり (Posada-Quintero et al, 2018)、運動による変動も考慮された。

血中グルコースの下降傾きに関連する生理学的指標は、ACC平均値、HR_af平均値及びHR_90平均値、栄養学的指標値は、Sugarであった。

血中グルコースの下降傾きとACC平均値及びHR平均値では、それぞれ正の関連性が認められた。これについては上述の通り、軽度から中程度の身体活動の増加（心拍数も身体活動により増加）による血糖低下が考えられる (Sevil et al, 2021)。このため、血中グルコースの上昇傾きが小さくなり、それにともなって下降傾きも小さくなった（下降傾きは負の値のため、値が大きくなる）と推定された。

血中グルコースの下降傾きとSugarでは、負の関係性が認められた。これは、炭水化物と同様、糖質摂取により、血糖上昇が報告されているためである (Lee and Wolever, 1998)。つまり、糖質の摂取が多い場合、血中グルコースの上昇傾きが大きくなり、それに伴って、下降の傾きも大きくなる（下降傾きは負の値のため、値が小さくなる）と推定された。

3.4.3. 血中グルコースの上昇及び下降傾きと各生理学的指標平均値及び栄養学的指標の中央値より高いグループ・低いグループについての一元配置分散分析の考察

重回帰分析の補足的な解析として、血中グルコースの上昇及び下降傾きと各指標の中央値より高いグループ・中央値以下のグループとの関係性について、生理学的指標平均値と栄養学的指標別でグループの組み合わせをパターン化し作成した変数及び個別の指標を用い、一元配置分散分析を実施し比較した。比較対照としては、中央値以下のグループ

とした。その結果のまとめを表3.4.3に示す。

表3.4.3 血中グルコース上昇及び下降傾きと各生理学的指標平均値及び栄養学的指標の中央値より高いグループ・低いグループについての一元配置分散分析の結果のまとめ

グルコース 傾きと生 理学的指 標の平均 値及び栄 養学的指 標の組み 合わせパ ターンと の一元配 置分散分 析の結果	グルコースの上昇傾き				グルコースの下降傾き			
	TEMP : ACC : HR : EDA				TEMP : ACC : HR : EDA			
	TEMP : ACC : HR : EDA	数	平均	大小	TEMP : ACC : HR : EDA	数	平均	大小
	0000	37	0.803	比較対照	0000	33	-0.663	比較対照
	0001	25	0.920	やや大きい	0111	37	-0.751	やや大きい
	0010	31	0.940	やや大きい	1000	33	-0.752	やや大きい
	0011	19	0.946	やや大きい	1010	8	-0.785	やや大きい
	0111	41	0.971	やや大きい	1100	24	-0.787	やや大きい
	1001	40	0.916	やや大きい	1110	20	-0.713	やや大きい
	1010	15	0.975	やや大きい	1011	25	-1.045	大きい
	1100	24	0.969	やや大きい				
	1111	41	0.922	やや大きい				
	0101	14	1.110	大きい				
	1000	35	1.140	大きい				
	1011	27	1.048	大きい				
	1101	24	1.303	大きい				
TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90				TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90				
TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90	数	平均	大小	TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90	数	平均	大小	
0000	122	0.828	比較対照	0000	106	-0.650	比較対照	
0001	14	0.919	やや大きい	1000	24	-0.531	やや小さい	
1011	14	0.989	やや大きい	0011	21	-0.871	やや大きい	
1100	26	0.995	やや大きい	0111	33	-0.772	やや大きい	
0111	37	1.101	大きい	1011	13	-0.816	やや大きい	
1001	9	1.406	大きい	1100	21	-0.812	やや大きい	
1111	109	1.116	大きい	1111	98	-0.768	やや大きい	
				1001	8	-1.044	大きい	
ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90				ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90				
ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90	数	平均	大小	ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90	数	平均	大小	
0000	51	0.996	比較対照	0000	45	-0.769	比較対照	
1101	29	0.640	小さい	1110	20	-0.571	やや小さい	
0011	22	0.840	やや小さい	1101	26	-0.605	やや小さい	
1110	22	0.875	やや小さい	1011	24	-0.611	やや小さい	
0110	12	0.877	やや小さい	0100	26	-0.614	やや小さい	
0001	22	0.896	やや小さい	1111	48	-0.650	やや小さい	
0111	26	1.152	やや大きい	0010	28	-0.654	やや小さい	
				1001	16	-0.938	やや大きい	
				0110	13	-1.013	大きい	
HR : HR30 : HR60 : HR90				HR : HR30 : HR60 : HR90				
HR : HR30 : HR60 : HR90	数	平均	大小	HR : HR30 : HR60 : HR90	数	平均	大小	
0000	74	1.084	比較対照	0000	66	-0.780	比較対照	
1010	7	0.582	小さい	1000	28	-0.667	やや小さい	
0110	11	0.631	小さい	0110	10	-0.657	やや小さい	
0011	24	0.736	やや小さい	0100	20	-0.648	やや小さい	
0001	27	0.793	やや小さい	0010	14	-0.598	やや小さい	
0010	17	0.838	やや小さい	1101	7	-0.597	やや小さい	
1001	18	0.838	やや小さい	1011	21	-0.574	やや小さい	
1011	22	0.847	やや小さい	0011	21	-0.547	やや小さい	
1000	32	0.879	やや小さい	1001	17	-0.501	やや小さい	

グルコースの上昇傾き				グルコースの下降傾き			
0101	10	0.903	やや小さい	1010	6	-0.468	やや小さい
1110	25	0.915	やや小さい				
1100	27	0.980	やや小さい				

EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90				EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90			
EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90	数	平均	大小	EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90	数	平均	大小
0000	126	0.848	比較対照	0000	111	-0.694	比較対照
0101	7	0.377	小さい	0100	6	-0.391	やや小さい
0100	11	0.432	やや小さい	0110	7	-0.419	やや小さい
1001	8	0.660	やや小さい	0011	6	-0.553	やや小さい
1111	122	0.969	やや大きい	0010	12	-0.935	やや大きい
0110	7	0.989	やや大きい	1101	7	-0.940	やや大きい
1100	16	1.055	やや大きい				
0111	21	1.092	やや大きい				
1101	9	1.121	やや大きい				
0001	19	1.144	やや大きい				
0010	12	1.158	やや大きい				
1110	18	1.224	大きい				

Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber				Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber			
Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber	数	平均	大小	Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber	数	平均	大小
00000	91	0.599	比較対照	00000	79	-0.525	比較対照
01001	17	0.506	やや小さい	01100	13	-0.408	やや小さい
01000	9	0.751	やや大きい	01011	6	-0.626	やや大きい
00010	26	0.784	やや大きい	11101	30	-0.762	やや大きい
01101	21	0.792	やや大きい	11100	4	-0.769	やや大きい
00001	19	0.793	やや大きい	11111	81	-0.769	やや大きい
11101	38	1.019	やや大きい	11110	11	-0.783	やや大きい
10111	10	1.084	やや大きい	00010	21	-0.793	やや大きい
01011	6	1.084	やや大きい	10110	18	-0.826	やや大きい
10110	20	1.132	やや大きい	10011	5	-0.884	やや大きい
11100	6	1.168	やや大きい	10111	8	-0.978	大きい
11111	84	1.172	やや大きい	01010	10	-1.012	大きい
10011	6	1.181	やや大きい	10010	36	-1.028	大きい
01010	11	1.296	大きい				
11110	11	1.389	大きい				
10010	40	1.675	大きい				

グルコース傾きと生理学的指標の平均値及び栄養学的指標の各指標との一元配置分散分析の結果

TEMP : ACC : HR : EDA					TEMP : ACC : HR : EDA				
	水準	数	平均	P 値		水準	数	平均	P 値
TEMP	0	235	0.879	0.0209	TEMP	0	211	-0.671	0.1253
平均値	1	229	1.013		平均値	1	199	-0.751	
ACC	0	229	0.958	0.6653	ACC	0	202	-0.729	0.474
平均値	1	235	0.932		平均値	1	208	-0.691	
HR	0	233	0.969	0.4137	HR	0	204	-0.694	0.555
平均値	1	231	0.921		平均値	1	206	-0.725	
EDA	0	233	0.893	0.0747	EDA	0	206	-0.698	0.6527
平均値	1	231	0.997		平均値	1	204	-0.722	

TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90					TEMP : TEMP30 : TEMP60 : TEMP90				
	水準	数	平均	P 値		水準	数	平均	P 値
TEMP	0	196	0.889	0.0333	TEMP	0	173	-0.697	0.3505
平均値	1	208	1.023		平均値	1	183	-0.751	
TEMP30	0	213	0.865	0.0017	TEMP30	0	185	-0.686	0.1554
平均値	1	191	1.062		平均値	1	171	-0.767	
TEMP60	0	202	0.875	0.0079	TEMP60	0	172	-0.669	0.0581
平均値	1	202	1.041		平均値	1	184	-0.777	
TEMP90	0	198	0.837	0.0001	TEMP90	0	170	-0.660	0.0290
平均値	1	206	1.075		平均値	1	186	-0.785	

グルコースの上昇傾き

ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90

	水準	数	平均	P 値
ACC	0	215	0.958	0.6185
平均値	1	223	0.928	
ACC30	0	221	0.971	0.326
平均値	1	217	0.913	
ACC60	0	223	0.939	0.9161
平均値	1	215	0.946	
ACC90	0	219	0.969	0.3763
平均値	1	219	0.916	

HR : HR30 : HR60 : HR90

	水準	数	平均	P 値
HR	0	220	0.957	0.6337
平均値	1	218	0.928	
HR30	0	221	0.902	0.1714
平均値	1	217	0.983	
HR60	0	220	0.972	0.3098
平均値	1	218	0.912	
HR90	0	217	0.957	0.6283
平均値	1	221	0.928	

EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90

	水準	数	平均	P 値
EDA	0	211	0.884	0.1076
平均値	1	212	0.981	
EDA30	0	212	0.896	0.2252
平均値	1	211	0.969	
EDA60	0	210	0.864	0.0244
平均値	1	213	1.000	
EDA90	0	211	0.906	0.3829
平均値	1	212	0.959	

Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber

	水準	数	平均	P 値
Carbon	0	216	0.700	<.0001
	1	215	1.242	
Protein	0	212	0.932	0.2221
	1	219	1.007	
Calorie	0	225	0.890	0.0064
	1	206	1.058	
Sugar	0	217	0.718	<.0001
	1	214	1.226	
Dietary fiber	0	230	0.940	0.3033
	1	201	1.004	

グルコースの下降傾き

ACC : ACC30 : ACC60 : ACC90

	水準	数	平均	P 値
ACC	0	188	-0.741	0.2886
平均値	1	198	-0.684	
ACC30	0	189	-0.733	0.4479
平均値	1	197	-0.692	
ACC60	0	197	-0.733	0.4131
平均値	1	189	-0.689	
ACC90	0	196	-0.719	0.7908
平均値	1	190	-0.705	

HR : HR30 : HR60 : HR90

	水準	数	平均	P 値
HR	0	191	-0.706	0.82
平均値	1	195	-0.718	
HR30	0	196	-0.662	0.0597
平均値	1	190	-0.763	
HR60	0	195	-0.718	0.8253
平均値	1	191	-0.706	
HR90	0	190	-0.741	0.2901
平均値	1	196	-0.684	

EDA : EDA30 : EDA60 : EDA90

	水準	数	平均	P 値
EDA	0	186	-0.694	0.785
平均値	1	186	-0.709	
EDA30	0	189	-0.708	0.8312
平均値	1	183	-0.696	
EDA60	0	184	-0.705	0.9163
平均値	1	188	-0.699	
EDA90	0	186	-0.696	0.8316
平均値	1	186	-0.708	

Carbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiber

	水準	数	平均	P 値
Carbon	0	188	-0.594	<.0001
	1	193	-0.834	
Protein	0	183	-0.719	0.9099
	1	198	-0.712	
Calorie	0	199	-0.693	0.3983
	1	182	-0.739	
Sugar	0	185	-0.579	<.0001
	1	196	-0.845	
Dietary fiber	0	200	-0.707	0.7366
	1	181	-0.725	

各指標の中央値より高いグループ：1、中央値以下のグループ：0

重回帰分析の結果、血中グルコースの上昇及び下降傾きに関連する生理学的指標はTEMP、ACC、HR及びEDA、栄養学的指標はCarbon、Protein、Calorie、Sugar及びDietary fiberであったので、これらの指標に注目した。

生理学的指標のTEMP : ACC : HR : EDAの組み合わせパターンで、TEMP又はEDAが含まれている組み合わせパターンは、中央値以下のグループと比較して、中央値より高いグループで血中グルコースの上昇傾き及び下降傾きがともに大きくなった。特に血中グルコ

ースの上昇傾きへの影響が大きく、重回帰分析の結果と一致した。血中グルコースの上昇傾きが大きかった組み合わせパターンのTEMP : ACC : HR : EDA=1011は、EDAとHRが共に、中央値より高くなっており、これはストレスに関連していると考えられた。一方、TEMP : ACC : HR : EDA=1101、1111は、中強度の運動中や運動後はグルコースが高値になるとの報告 (Howlett et al, 1998) や、運動による発汗によってEDAが高値になるとの報告 (Quintero et al, 2018) もあり、これらのパターンは運動によるものと推察した。皮膚温度及び皮膚電気活動は、自律神経系機能と密接に関連性しており、自律神経系機能はグルコースの変動、特に高血糖に非常に敏感である (Bent et al, 2021b)。そのため、これらの指標と血中グルコースの上昇及び下降傾きとの関連性が高かったと推察された。血中グルコースの上昇傾きとTEMP : ACC : HR : EDAの組み合わせについて、TEMPのEDAの各指標や経時データも同様の傾向がみられ、この結果が裏付けられた。

一方、ACC及びHRについては、中央値以下のグループと比較して中央値より高いグループが血中グルコースの上昇傾き及び下降傾きがともにやや小さくなった。これは、上述の通り、軽度から中程度の身体活動の増加による血糖低下が関連していると考えられ (Sevil et al, 2021)、身体活動による心拍数の上昇が要因と推定され、重回帰分析の結果を支持していた。

栄養学的指標であるCarbon : Protein : Calorie : Sugar : Fiberの組み合わせパターンでは、Carbon、Calorie又はSugarが含まれる組み合わせパターン及び各指標の値では、これらが中央値以下のグループと比較して、中央値より高いグループで血中グルコース上昇傾き及び下降傾きが共に大きくなった。この結果は、重回帰分析の結果を補足するものであった。

一方、食物繊維は食後血糖値と1日平均血糖値を低下させることが報告されている (Riccardi and Wvelling, 1991)。血中グルコースの上昇及び下降傾きが大きい組み合わせのグループパターンで、Fiberが中央値以下の組み合わせのグループと比較して、Fiberが中央値より高い組み合わせの場合は、血中グルコース上昇及び下降傾きが小さくなる傾向がみられ、重回帰分析の結果とも一致していた。

3.4.4. 過去の先行研究からの考察

上述の通り、本研究で使用したウェアラブルデータベース「BIG IDEA Lab の血糖変動とウェアラブルデバイスのデータ」を用いた既報は、2つある(Bent et al, 2021a; Bent et al, 2021b)。これらの報告は、機械学習による血糖関連指標の予測モデルの確立を目的で実施され、解析の手法として、ランダムフォレスト回帰モデルを用いていた。一方、本研究は、リアルワールドにおける血糖と各生理学的指標及び栄養学的指標との関連性について探索的に評価するため、これらの解析手法を用いず、従来から広く使用されてきた相関係数や重回帰分析等のシンプルな解析手法を用いた。このように、

解析手法が異なっていたが、グルコースと関連する指標については、これらの研究と同様の結果が得られ、本研究の結果を支持していた。

その他の、公的オープンデータベースを用いた糖尿病領域の研究は、表 3.1 となるが、Physionet の「D1NAMO 非侵襲的 1 型糖尿病管理研究のためのマルチモーダル データセット (2018)」のデータベースを用いた研究が、4 研究において実施されていた。このデータベースは、実際の患者から取得されたオープンに利用可能なマルチモーダルデータセットを提供することにより、データ中心のアルゴリズムと糖尿病モニタリング技術の開発に貢献すること目的に収集され、心電図信号、呼吸信号、加速度計出力、血糖値に関する情報及び注射付きの食事の写真のセットで構成されている (Dubosson et al, 2018)。このデータベースを用いて実施した研究は、1 型糖尿病患者を対象とした機械学習による血糖予測を実施した研究 (Munoz-Organero, 2020)、CGM システムの精度向上を目的とした研究 (Cichosz et al, 2021)、インスリン吸収シミュレーションの研究 (Saiti et al, 2020) 及び糖尿病の予測のための研究 (Site et al, 2023) が実施されており、糖尿病領域において様々なアプローチでウェアラブルデバイスの公的データベースが活用されていることがわかった。

本研究にはいくつかの限界がある。

第一に、公開データを用いているため、実際には臨床研究内で収集されている被験者背景のデータ（身長、体重、BMI、年齢）等が公開されていない。そのため、解析に使用できるのは公開されているデータの範囲内に限られることが挙げられる。

第二に、ウェアラブルデバイスである Empatica で計測した生理学的指標のデータは、連続的に膨大なデータが収集されているが、グルコースを計測する Dexcom G6 連続血糖測定器は、5 分間隔でしかデータが収集されていない。そのため、解析の実現性も考慮して生理学的指標のデータは、グルコースの測定間隔に合わせて抽出され、抽出されなかったデータは考慮されていない。

第三に、被験者が 16 症例のデータであり、集団として小規模である。そのため、相関係数の算出や重回帰分析を行ったが、探索的な検討しか行えないことが挙げられる。

第四に、食事調査記録からの栄養学的指標の計算結果は、食事の開始時点のデータはすべての症例に存在していたが、終了時点は一部の症例しか利用できなかった。そのため、食後グルコースのピークまでの上昇傾き及び下降傾きと食事の栄養指標との関係の解析においては、ピーク直前の栄養指標を合算して使用していた。よって、食事時間の長さによる影響は考慮できていない。

結論

① 本研究から得られた新知見について

第1章「臨床研究におけるウェアラブルデバイス活用の現状評価」：

- ・ 調査結果から、様々な疾患領域におけるデータ収集と行動介入へのウェアラブルデバイスの利用が、時間の経過とともに増加していることが明らかになった。特に過去3年間の研究数の増加は著しく、この傾向は今後も加速することが示唆された。
- ・ 疾患の種類では、がんと心血管疾患が全体の約20%を占めた。糖尿病領域での使用は、6位となっており、Apple Watch及びEmpaticaの使用割合が高く、機器による介入の割合が高いという特徴があり、1型糖尿病患者を対象としたインスリン投与のアプリケーションの開発として、2023年にFDA承認が得られている事例があった。
- ・ 徹底的な検証を経て正確性が確認され、確立された法的規制を遵守した機器とその評価方法は、分散型臨床試験を可能にし、評価において極めて重要な役割を担うことになるだろう。アプリを活用した行動介入療法も広がりを見せており、プログラム医療機器として承認される事例も今後増えていくことが予想される。

第2章「時間依存性Cox解析による抗精神病薬治療の糖代謝異常のリスク評価」：

- ・ オランザピン、クロザピン及びクロルプロマジンによる治療中は、糖代謝異常の発生を増加させるため、慎重なモニタリングが必要である。
- ・ 肥満及び高トリグリセリド血症の患者は、抗精神病薬の種類に関係なく、これらの要因が糖代謝異常の発生を増加させるため、注意深くモニタリングされる必要がある。

第3章「公的に利用可能なウェアラブル型データベースを用いて調査した血糖データと生理学的データ及び食事調査からの栄養学的データの関連の検討」：

- ・ 血糖と関連性のある指標には、生理学指標として、皮膚温度、身体活動、心拍数及び皮膚電気活動があり、栄養学的指標として、炭水化物、食物繊維及び糖質があった。これらの結果は、既報とも一致していた。
- ・ データシェアリングによりウェアラブルデバイスのデータのオープンデータセット化が進み、容易にデータアクセスができ、そのデータを利用した様々な角度からの統計学的解析のアプローチが可能となっており、既存データを利用した研究が今後は活発化することが考えられる。

・

② 新知見の意義について

第1章：これまで明らかになっていなかった臨床研究における使用状況のトレンドを明らかにすることができた。これらの知見は、ウェアラブルデバイスの臨床研究における活用状況の事例として、貢献できると考えられる。

第2章：抗精神病薬における糖代謝異常のリスクは薬物関連因子や背景因子の影響を受けるため予測困難であったが、時間依存性 Cox 回帰分析を用い、抗精神病薬治療中の糖代謝異常の危険因子を明らかにすることができた。本検討の結果は、抗精神病薬リスク予測に関する知見として、貢献できると考えられる。

第3章：公的ウェアラブルデータベースを用いた探索的な検討結果より、血糖と関連性のある生理学的指標、栄養学的指標が明らかになった。これらの結果は、リアルワールドにおける血糖に影響を与える要因についての知見及び公的データベースの活用の事例として貢献できると考えられる。

③ 本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

第1章：今回の調査結果を掘り下げ、疾患領域別に文献等調査及びレビューする研究や、腕時計型・リストバンド型以外でのウェアラブルデバイスにおける使用状況等の比較研究に展開できると考えられる。

第2章：診療情報データベース等のさらなる大規模なリアルワールドデータソースを用いて、抗精神病薬治療中の糖代謝異常の危険因子を予測する研究に展開できると考えられる。

第3章：今回使用した公開データベースを用いた他の解析手法によるさらなる検討を実施する研究や、血糖関連指標や生理学的指標を収集している他のウェアラブル公開データベースを用いて、血糖と関連性のある要因について検討する研究に展開できると考えられる。

④ 今後の課題

第1章：データベースが ClinicalTrial.gov に限定されていたこと、研究適格性のスクリーニングは実施されなかった等の限界があった。今後、複数のデータベースを用いることや研究の適格性のスクリーニングを実施する等、さらなる研究の精度を上げるための方策が必要である。

第2章：1日投与量に関するデータは、抗精神病薬の新規開始時、切り替え時又は追加時及び中止時又は研究終了時にのみに取得されたこと、測定スケジュールが本研究に対応しておらず、研究期間中に使用された抗精神病薬が変化し、検出が不十分であったこと等の限界があった。さらなる大規模なリアルワールドデータソースを用いた検討が必要である。

第3章：公開データを用いているため、公開されているデータの範囲内でしか解析に使用できないこと、被験者が16症例のデータであり、集団として小規模であるため探索的な検討しかできないこと等が限界であった。さらなる大規模な集団での検討が必要である。

謝辞

本研究の機会を与えて下さり、また、本論文作成にあたり多大なご指導賜りました、北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 データサイエンスセンター伊藤陽一教授に深くお礼申し上げます。

本研究の機会を与えて下さり、本研究のデータ解析及び論文作成にあたり、多大な助言を頂いた、北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 機構長佐藤典宏教授に心より感謝いたします。

本研究のデータ解析及び論文作成にあたり、多大な助言を頂き、日頃より熱心なご指導を頂いた、北海道大学病院 精神科神経科石川修平助教、大久保亮医員、橋本直樹准教授、苫小牧緑ヶ丘病院久住一郎診療顧問に心より感謝いたします。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- ActiGraph LLC. Actigraph. Home page, <https://theactigraph.com> (accessed 13 May 2023)
- Adams JL, Dinesh K, Snyder CW, Xiong M, Tarolli CG, Sharma S, Dorsey ER and Sharma G (2021) A real-world study of wearable sensors in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 7, 1–8.
- Agnes F (2013) Physical Fitness Training in Subacute Stroke (PHYS-Stroke). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT01953549
- Akinosun AS, Polson R, Diaz-Skeete Y, De Kock JH, Carragher L, Leslie S, Grindle M and Gorely T (2021) Digital Technology Interventions for Risk Factor Modification in Patients With Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 9, e21061.
- Ali S, El-Sappagh S, Ali F, Imran M and Abuhmed T (2022) Multitask Deep Learning for Cost-Effective Prediction of Patient's Length of Stay and Readmission State Using Multimodal Physical Activity Sensory Data. *IEEE J Biomed Health Inform* 26, 5793–5804.
- Alice T (2012) Ambulatory Oxygen Effects on Muscles in COPD (OM-COPD). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT01722370
- Analiza Mónica Lopes Almeida Silva (2017) Lifestyle Intervention Program for Former Elite Athletes (Champ4Life). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03031951
- Andre BE, Reynolds R, Caubel P, Azoulay L and Dreyer NA (2020) Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 29, 1201–1212.
- Anjewierden S, Humpherys J, LaPage MJ, Asaki SY and Aziz PF (2021) Detection of Tachyarrhythmias in a Large Cohort of Infants Using Direct-to-Consumer Heart Rate Monitoring. *J Pediatr* 232, 147-153.e1.
- Annamalai A and Tek C (2015) An overview of diabetes management in schizophrenia patients: Office based strategies for primary care practitioners and endocrinologists. *Int J Endocrinol*, 2015 969182.
- Apple Inc. Apple Watch. Home page, <https://www.apple.com/watch/> (accessed 13 May 2023)
- Arora P, Boyne D, Slater JJ, Gupta A, Brenner DR and Druzdzal MJ (2019) Bayesian Networks for Risk Prediction Using Real-World Data: A Tool for Precision Medicine. *Value Health* 22, 439–445.
- Arquilla K, Webb AK and Anderson AP (2022) Utility of the Full ECG Waveform for Stress Classification. *Sensors* 22, 1–13.
- Aurora Health Care (2023) Repurposing Low-Dose Clonidine for PTSD in Veterans. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04877093

- Austin PC, Latouche A and Fine JP (2020) A review of the use of time-varying covariates in the Fine-Gray subdistribution hazard competing risk regression model. *Stat Med* 39, 103–113.
- Bai Y, Hibbing P, Mantis C and Welk GJ (2018) Comparative evaluation of heart rate-based monitors: Apple Watch vs Fitbit Charge HR. *J Sports Sci* 36, 1734–1741.
- Banaee H, Ahmed MU and Loutfi A (2013) Data mining for wearable sensors in health monitoring systems: A review of recent trends and challenges. *Sensors (Switzerland)* 13, 17472–17500.
- Bandodkar AJ, Jia W and Wang J (2015) Tattoo-Based Wearable Electrochemical Devices: A Review. *Electroanalysis* 27, 562–572.
- Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-Mclaughlin C, Vieira JR, Sacco RL and Elkind MSV (2012) Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan Study. *Stroke* 43, 1212–1217.
- Basit KA, Fawwad A, Mustafa N, Davey T, Tahir B and Basit A (2023) Changes in the prevalence of diabetes, prediabetes and associated risk factors in rural Baluchistan; a secondary analysis from repeated surveys (2002–2017). *PLoS One* 18, e0284441.
- Beauchamp UL, Pappot H and Holländer-Mieritz C (2020) The Use of Wearables in Clinical Trials During Cancer Treatment: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth* 8(11), e22006.
- Belcher BR, Kang DW, Yunker AG and Dieli-Conwright CM (2022) Interventions to Reduce Sedentary Behavior in Cancer Patients and Survivors: a Systematic Review. *Curr Oncol Rep* 24, 1593–1605.
- Bellandi V, D’Andrea G, Maghool S and Siccardi S (2022) Digital Health Data, a Way to Take Under Control the Quality During the Elaboration Processes. *Proceedings - 16th International Conference on Signal-Image Technology and Internet-Based Systems, SITIS 2022*, 37–44.
- Bent B, Cho PJ, Henriquez M, Wittmann A, Thacker C, Feinglos M, Crowley MJ and Dunn JP (2021a) Engineering digital biomarkers of interstitial glucose from noninvasive smartwatches. *NPJ Digit Med* 4, 1–11.
- Bent B, Cho PJ, Wittmann A, Thacker C, Muppidi S, Snyder M, Crowley MJ, Feinglos M and Dunn JP (2021b) Non-invasive wearables for remote monitoring of HbA1c and glucose variability: Proof of concept. *BMJ Open Diabetes Res Care* 9, 1–11.
- Bernardo M, Rico-Villademoros F, García-Rizo C, Rojo R and Gómez-Huelgas R (2021) Real-World Data on the Adverse Metabolic Effects of Second-Generation Antipsychotics and Their Potential Determinants in Adult Patients: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Adv Ther* 38, 2491–2512.

- Bilionis I, Fernandez-Luque L and Castillo C (2023) A Survey on Public Data Sets Related to Chronic Diseases. *Proc IEEE Symp Comput Based Med Syst* 2023-June, 917–920.
- Blin O (1999) A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 44, 235–244.
- Boulé NG, Robert C, Bell GJ, Johnson ST, Bell RC, Lewanczuk RZ, Gabr RQ and Brocks DR (2011) Metformin and exercise in type 2 diabetes: Examining treatment modality interactions. *Diabetes Care* 34, 1469–1474.
- Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P and Johnson JA (2010) Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: Assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 53, 1631–1637.
- Braune K, Hussain S and Lal R (2023) The First Regulatory Clearance of an Open-Source Automated Insulin Delivery Algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 17, 1139–1141.
- Brickwood KJ, Watson G, O'brien J and Williams AD (2019) Consumer-Based Wearable Activity Trackers Increase Physical Activity Participation: Systematic Review and Meta-Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 7, e11819.
- Bruce Buckingham (2019) Real-time Reminders To Decrease Late or Missed Meal Boluses. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03970889*
- Calum M (2019) Apple Heart & Movement Study. *ClinicalTrials.gov identifier: NCT4198194*
- Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Louzada FM and Nóbrega OT (2014) Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 22, 1565–1574.
- Carnovale C, Lucenteforte E, Battini V, Mazhar F, Fornili M, Invernizzi E, Mosini G, Gringeri M, Capuano A, Scavone C, et al (2021) Association between the glyco-metabolic adverse effects of antipsychotic drugs and their chemical and pharmacological profile: a network meta-analysis and regression. *Psychol Med* 52, 3508–3520.
- Cave A, Kurz X and Arlett P (2019) Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clin Pharmacol Ther* 106, 36–39.
- Chan A, Chan D, Lee H, Ng CC and Yeo AHL (2022) Reporting adherence, validity and physical activity measures of wearable activity trackers in medical research: A systematic review. *Int J Med Inform* 160, 104696.
- Chapman MJ and Sposito AC (2008) Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: Pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther* 117, 354–373.
- Children's Hospital Medical Center (2015) Supporting Together Exercise and Play and Improving Nutrition (STEP IN). *ClinicalTrials.gov identifier:NCT02724839*

- Cho P, Kim J, Bent B and Dunn J (2022) BIG IDEAs Lab Glycemic Variability and Wearable Device Data. *PhysioNet*, <https://doi.org/10.13026/e827-h193> (accessed 2 May 2023)
- Christensen JH, Saunders GH, Porsbo M and Pontoppidan NH (2021) The everyday acoustic environment and its association with human heart rate: Evidence from real-world data logging with hearing aids and wearables. *R Soc Open Sci* 8, 201345.
- Cichosz SL, Jensen MH and Hejlesen O (2021) Short-term prediction of future continuous glucose monitoring readings in type 1 diabetes: Development and validation of a neural network regression model. *Int J Med Inform* 151, 104472.
- Coert RMH, Timmis JK, Boorsma A and Pasman WJ (2021) Stakeholder perspectives on barriers and facilitators for the adoption of virtual clinical trials: Qualitative study. *J Med Internet Res* 23, 1–12.
- Cohen JA, Trojano M, Mowry EM, Uitdehaag BMJ, Reingold SC and Marrie RA (2020) Leveraging real-world data to investigate multiple sclerosis disease behavior, prognosis, and treatment. *Mult Scler* 26, 23–37.
- Corbett JP, Hsu L, Brown SA, Kollar L, Vleugels K, Buckingham B, Breton MD and Lal RA (2022) Smartwatch gesture-based meal reminders improve glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 24, 1667–1670.
- Coughlin SS, Caplan LS and Stone R (2020) Use of consumer wearable devices to promote physical activity among breast, prostate, and colorectal cancer survivors: a review of health intervention studies. *J Cancer Surviv.* 14, 386–392.
- De Brouwer W, Patel CJ, Manrai AK, Rodriguez-Chavez IR and Shah NR (2021) Empowering clinical research in a decentralized world. *NPJ Digit Med* 4, 1–5.
- Deering S, Grade MM, Uppal JK, Foschini L, Juusola JL, Amdur AM and Stepnowsky CJ (2019) Accelerating Research With Technology: Rapid Recruitment for a Large-Scale Web-Based Sleep Study. *JMIR Res Protoc* 8, e10974.
- Dénes-Fazakas L, Siket M, Szilágyi L, Kovács L and Eigner G (2022) Detection of Physical Activity Using Machine Learning Methods Based on Continuous Blood Glucose Monitoring and Heart Rate Signals. *Sensors* 22, 1–23.
- Dombrowski S, Kostev K and Jacob L (2017) Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany—A retrospective analysis of real-world data. *Osteoporos Int* 28, 2421–2428.
- Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, Wang Z, Elraiyah T, Brito JP, Mauck KF, et al (2015) Drugs commonly associated with weight change: A systematic review and meta-analysis. *Journal of J Clin Endocrinol Metab* 100, 363–370.

- Downey L, O'Donnell S, Melvin T and Quigley M (2024) A European regulatory pathway for Tidepool loop following clearance in the United States? *Diabetic Medicine* 41, e15246.
- Dubosson F, Ranvier JE, Bromuri S, Calbimonte JP, Ruiz J and Schumacher M (2018) The open D1NAMO dataset: A multi-modal dataset for research on non-invasive type 1 diabetes management. *Inform Med Unlocked* 13, 92–100.
- Duke University (2013) Effects of Ranolazine and Exercise on Daily Physical Activity Trial (EREDA). ClinicalTrials.gov identifier: NCT01948310
- Elena L (2016) The BWH Wellness Project (B-Well). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02850094
- Empatica Inc. (2016) Embrace: Seizure Characterization. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03206502
- Empatica Inc. (2019) Embrace2 Receives FDA Clearance for Children ages 6 and up, <https://www.empatica.com/blog/embrace2-receives-fda-clearance-for-children-ages-6-and-up-edce647ef610.html> (accessed 13 May 2023)
- Empatica Inc. (2022) Empatica receives first of its kind European CE mark for early detection of COVID-19, <https://www.empatica.com/blog/aura-and-care-receive-ce-mark-for-early-detection-of-covid-19-and-other-respiratory-infections.html> (accessed 13 May 2023)
- Empatica Inc. (2023) Empatica Receives New FDA Clearance for Cardiac Digital Biomarkers, <https://www.empatica.com/blog/empatica-receives-new-fda-clearance-for-cardiac-digital-biomarkers.html> (accessed 13 May 2023)
- Empatica Inc. Empatica. Home page, <https://www.empatica.com/> (accessed 13 May 2023)
- European Medicines Agency (2021) Guideline on registry-based studies, 1-35.
- Fang Y (2020) Two basic statistical strategies of conducting causal inference in real-world studies. *Contemp Clin Trials* 99, 106193.
- Fang Y, He W, Wang H and Wu M (2020) Key considerations in the design of real-world studies. *Contemp Clin Trials* 96, 106091.
- FDA (2023) Considerations for the Use of Real-World Data and Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Drug and Biological Products Guidance for Industry, 1-9.
- Feldman AL, Long GH, Johansson I, Weinehall L, Fhärm E, Wennberg P, Norberg M, Griffin SJ and Rolandsson O (2017) Change in lifestyle behaviors and diabetes risk: Evidence from a population-based cohort study with 10 year follow-up. *Int J Behav Nutr Phys Act* 14, 1–10.
- Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, Cifelli D, Cizman B, Daugirdas J, Fink JC, Franklin-Becker ED, Go AS, Hamm LL, et al (2003) The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: Design and Methods. *J Am Soc Nephrol* 14, S148–S153.

- Fieffe S, Morange I, Petrossians P, Chanson P, Rohmer V, Cortet C, Borson-Chazot F, Brue T, Delemer B, Sonnet E, et al (2011) Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: Data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol* 164, 877–884.
- Fisher LD and Lin DY (1999) Time-dependent covariates in the cox proportional-hazards regression model. *Annu Rev Public Health* 20, 145–157.
- Fitbit Inc. Fitbit. Home page, <https://www.fitbit.com/global/us/home> (accessed 13 May 2023)
- Forga L, Goñi MJ, Ibáñez B, Cambra K, García-Mouriz M and Iriarte A (2016) Influence of Age at Diagnosis and Time-Dependent Risk Factors on the Development of Diabetic Retinopathy in Patients with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res* 2016, 9898309.
- Franklin JM, Glynn RJ, Martin D and Schneeweiss S (2019) Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making. *Clin Pharmacol Ther* 105, 867–877.
- Franklin JM and Schneeweiss S (2017) When and How Can Real World Data Analyses Substitute for Randomized Controlled Trials? *Clin Pharmacol Ther* 102, 924–933
- Fred Hutchinson Cancer Center (2018) Exercise Intervention After Cancer Treatment for Improving Health in Stage II-III Breast Cancer Survivors. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03523195*
- Frediani JK, Bienvenida AF, Li J, Higgins MK and Lobelo F (2020) Physical fitness and activity changes after a 24-week soccer-based adaptation of the U.S diabetes prevention program intervention in Hispanic men. *Prog Cardiovasc Dis* 63, 775–785.
- Friedman PA (2021) Evaluation of ECG Transmission and AI Models Using Apple Watch ECGs and Symptoms Data Collected Using a Mayo iPhone App. *ClinicalTrials.gov identifier: NCT05324566*
- Fuller D, Colwell E, Low J, Orychock K, Ann Tobin M, Simango B, Buote R, van Heerden D, Luan H, Cullen K, et al (2020) Reliability and Validity of Commercially Available Wearable Devices for Measuring Steps, Energy Expenditure, and Heart Rate: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth* 8, 1–23.
- Fundacio d'Investigacio en Atencio Primaria Jordi Gol i Gurina (2013) Evaluation of a Family Intervention Program for the Management of Overweight or Obese Children (NEREU). *ClinicalTrials.gov identifier: NCT01878994*
- Gandhi P, Gundu H (2015) Detection of neuropathy using a sudomotor test in type 2 diabetes. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 9:5,1-7.
- Gao W, Emaminejad S, Nyein HYY, Challa S, Chen K, Peck A, Fahad HM, Ota H, Shiraki H, Kiriya D, et al (2016) Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis. *Nature* 529, 509–514.

- Garcia-Rizo C, Cabrera B, Bioque M, Mezquida G, Lobo A, Gonzalez-Pinto A, Diaz-Caneja CM, Corripio I, Vieta E, Baeza I, et al (2022) The effect of early life events on glucose levels in first-episode psychosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13, 983792.
- Garmin International (2021) Electrocardiogram Clinical Validation Study. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04842123
- Garmin International Garmin. Home page, <https://www.garmin.com/en-US/> (accessed 13 May 2023)
- Gazi AH, Lis P, Mohseni A, Ompi C, Giuste FO, Shi W, Inan OT and Wang MD (2021) Respiratory markers significantly enhance anxiety detection using multimodal physiological sensing. BHI 2021 - 2021 IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics, Proceedings, 1–4.
- Geng D, Qin Z, Wang J, Gao Z and Zhao N (2022) Personalized recognition of wake/sleep state based on the combined shapelets and K-means algorithm. *Biomed Signal Process Control* 71, 103132.
- Ginja S (2014) Development and Feasibility of an Incentive Scheme to Promote Walking/Cycling to School. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02282631
- Goldberger AL, Amaral LA, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, Mietus JE, Moody GB, Peng CK and Stanley HE (2000) PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: Components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation* [Online]. *Circulation* 101, e215–e220.
- Gonder-Frederick LA, Grabman JH, Kovatchev B, Brown SA, Patek S, Basu A, Pinsker JE, Kudva YC, Wakeman CA, Dassau E, et al (2016) Is Psychological Stress a Factor for Incorporation into Future Closed-Loop Systems?. *J Diabetes Sci Technol* 10, 640–646.
- Goodday SM, Karlin E, Alfarano A, Brooks A, Chapman C, Desille R, Karlin DR, Emami H, Woods NF, Boch A, et al (2021) An Alternative to the Light Touch Digital Health Remote Study: The Stress and Recovery in Frontline COVID-19 Health Care Workers Study. *JMIR Form Res* 5, 1–15.
- Grandinetti A, Chow DC, Sletten DM, Oyama JK, Theriault AG, Schatz IJ and Low PA (2007) Impaired glucose tolerance is associated with postganglionic sudomotor impairment. *Clin Auton Res* 17, 231–233.
- Green JH and Macdonald MI (1981) The influence of intravenous glucose on body temperature. *Q J Exp Physiol* 66, 465–473.
- Gregg EW, Patomo E, Karter AJ, Mehta R, Huang ES, White M, Patel CJ, McElvaine AT, Cefalu WT, Selby J, et al (2023) Use of real-world data in population science to improve the prevention and care of diabetes-related outcomes. *Diabetes Care* 46, 1316–1326.

- Gringras P, Nir T, Breddy J, Frydman-Marom A and Findling RL (2017) Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 56, 948-957.e4.
- Guk K, Han G, Lim J, Jeong K, Kang T, Lim EK and Jung J (2019) Evolution of wearable devices with real-time disease monitoring for personalized healthcare. *Nanomaterials* 9, 1–23.
- Hannan AL, Harders MP, Hing W, Climstein M, Coombes JS and Furness J (2019) Impact of wearable physical activity monitoring devices with exercise prescription or advice in the maintenance phase of cardiac rehabilitation: systematic review and meta-analysis. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 11, 14.
- Henderson DC, Vincenzi B, Andrea N V., Ulloa M and Copeland PM (2015) Pathophysiological mechanisms of increased cardiometabolic risk in people with schizophrenia and other severe mental illnesses. *Lancet Psychiatry* 2, 452–464.
- Hendry DJ (2014) Data generation for the Cox proportional hazards model with time-dependent covariates: A method for medical researchers. *Stat Med* 33, 436–454.
- De Hert M, Schreurs V, Vancampfort D and Van Winkel R (2009) Metabolic syndrome in people with schizophrenia: A review. *World Psychiatry* 8, 15–22.
- Hess AL, Benítez-Páez A, Blædel T, Larsen LH, Iglesias JR, Madera C, Sanz Y and Larsen TM (2020) The effect of inulin and resistant maltodextrin on weight loss during energy restriction: a randomised, placebo-controlled, double-blinded intervention. *Eur J Nutr* 59, 2507–2524.
- Hicks JL, Althoff T, Sosic R, Kuhar P, Bostjancic B, King AC, Leskovec J and Delp SL (2019) Best practices for analyzing large-scale health data from wearables and smartphone apps. *NPJ Digit Med* 2, 1–12.
- Holt RIG (2019) Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep* 19, 96.
- Hospital TM, National Heart L and Institute B (2018) Passive Sensing Technology for Lapse Measurement. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03739151
- Hosseinian H, Hosseini S, Martinez-Chapa SO and Sher M (2022) A Meta-Analysis of Wearable Contact Lenses for Medical Applications: Role of Electrospun Fiber for Drug Delivery. *Polymers (Basel)* 14, 1–25.
- Howard LS, Rosenkranz S, Frantz RP, Hemnes AR, Pfister T, Hsu Schmitz SF, Skåra H, Humbert M and Preston IR (2023) Assessing Daily Life Physical Activity by Actigraphy in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Randomized Controlled Study With Selexipag (TRACE). *Chest* 163, 407–418.

- Howlett K, Angus D, Proietto J and Hargreaves M (1998) Effect of increased blood glucose availability on glucose kinetics during exercise. *J Appl Physiol* 84,1413-1417
- Hu Y, Feng T, Wang M, Liu C and Tang H (2023) Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation from Dynamic ECG Recordings Based on a Deep Learning Model. *J Pers Med* 13, 820
- IEEE Data port. Home page, <https://ieee-dataport.org/> (accessed 2 May 2023)
- Ishikawa S, Yamamura R, Hashimoto N, Okubo R, Sawagashira R, Ito YM, Sato N and Kusumi I (2022) The type rather than the daily dose or number of antipsychotics affects the incidence of hyperglycemic progression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 113, 110453.
- Izmailova ES, Wagner JA and Perakslis ED (2018) Wearable Devices in Clinical Trials: Hype and Hypothesis. *Clin Pharmacol Ther* 104, 42–52.
- Jaeb Center for Health Research (2019) The Loop Observational Study (LOS). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03838900
- Janssen Scientific Affairs L (2020) A Study to Investigate if Early Atrial Fibrillation (AF) Diagnosis Reduces Risk of Events Like Stroke in the Real-World. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04276441
- Janssen Scientific Affairs LLC (2020) A Study to Investigate if Early Atrial Fibrillation (AF) Diagnosis Reduces Risk of Events Like Stroke in the Real-World. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04276441
- Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (2020) Study for introduction and utilization of clinical trial methods that do not depend on visits to medical institutions.
- Japanese Society of Neuropsychopharmacology (2021) Guideline for Pharmacological Therapy of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Rep* 41, 266–324.
- Jeanne M Ferrante (2016) eHealth Weight Loss Program in African American Breast Cancer Survivors. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02699983
- Jernelöv S (2019) Better Sleep in Psychiatric Care - Anxiety and Affective Disorders (BSIP-AAD). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04136054
- Jiang X, Ming WK and You JHS (2019) The Cost-Effectiveness of Digital Health Interventions on the Management of Cardiovascular Diseases: Systematic Review. *J Med Internet Res* 21, e13166.
- Julia C-T (2021) Genetic Risk-Based Atrial Fibrillation Screening (GeneAF Study). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04932798
- Kajisa T, Kuroi T, Hara H and Sakai T (2024) Correlation analysis of heart rate variations and glucose fluctuations during sleep. *Sleep Med* 113, 180–187.
- Kana E, Ryosuke A, Suehiro S, Kazuhiro Y and Tomohiro Y (2018) Validation of RRI anomaly processing and calculation accuracy of temporal features of heartbeats in real-world heart

- rate variability analysis using a wearable electrocardiograph. *Multimedia, Distributed, Cooperative and Mobile Symposium* 2018, 1698–1705.
- Kanba S, Kato T, Terao T and Yamada K (2013) Guideline for treatment of bipolar disorder by the Japanese Society of Mood Disorders, 2012. *Psychiatry Clin Neurosci* 67, 285–300.
- Kang SW, Choi H, Park H Il, Choi BG, Im H, Shin D, Jung YG, Lee JY, Park HW, Park S, et al (2017) The development of an IMU integrated clothes for postural monitoring using conductive yarn and interconnecting technology. *Sensors (Switzerland)* 17, 1–10.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D and Matas AJ (2003) Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *Am J Transplant* 3, 1318.
- Kazanskiy NL, Khonina SN and Butt MA (2024) A review on flexible wearables – Recent developments in non-invasive continuous health monitoring. *Sens Actuators A Phys* 366, 114993.
- Kenny GP, Sigal RJ and McGinn R (2016) Body temperature regulation in diabetes. *Temperature* 3, 119–145.
- Kesavadev J, Srinivasan S and Saboo B (2020) The Do-It-Yourself Artificial Pancreas: A Comprehensive Review. *Diabetes Therapy* 11, 1217–1235.
- Keum DH, Kim SK, Koo J, Lee GH, Jeon C, Mok JW, Mun BH, Lee KJ, Kamrani E, Joo CK, et al (2020) Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy. *Sci Adv* 6, 1–13.
- Kim DW, Mayer C, Lee MP, Choi SW, Tewari M and Forger DB (2023a) Efficient assessment of real-world dynamics of circadian rhythms in heart rate and body temperature from wearable data. *J R Soc Interface* 20, 20230030.
- Kim HJ, Shim SR, Hong M and Han HW (2023b) Safety of COVID-19 Vaccines among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Real-World Data Analysis. *Diabetes Metab J* 47, 717–718.
- Klimontov V V., Myakina NE and Tyan N V. (2016) Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type 2 diabetic women treated with insulin. *Springerplus* 5, 337.
- 厚生労働省 (2021a) 「レジストリデータを承認申請等を利用する場合の 信頼性担保のための留意点」について, 1-18.
- 厚生労働省 (2021b) 追加的な侵襲・介入を伴わない既存の医用画像データ等を用いた診断用医療機器の性能評価試験の取扱いについて, 1-3.
- 厚生労働省 (2021c) 「承認申請等におけるレジストリの活用に関する基本的考え方」について, 1-17.
- Kowalchuk C, Castellani LN, Chintoh A, Remington G, Giacca A and Hahn MK (2019) Antipsychotics and glucose metabolism: How brain and body collide. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 316, E1–E15.

- Kuopio University Hospital (2019) Identification of Arrhythmias With One-time ECG. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03753139
- Kuopio University Hospital (2021) Portable Measurement Methods Combined With Artificial Intelligence in Detection of Atrial Fibrillation (WB-AF). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04917653
- Kusumi I, Ito K, Honda M, Hayashishita T, Uemura K, Hashimoto N, Murasaki M, Atsumi Y, Kadowaki T and Koyama T (2011) Screening for diabetes using Japanese monitoring guidance in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics: A cross-sectional study using baseline data. *Psychiatry Clin Neurosci* 65, 349–355.
- Larsen TM (2017) The Effect of Prebiotic Fibres on Weight Loss in an Overweight and Obese Population (MNGII). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03135041
- Lee BM and Wolever TMS (1998) Effect of glucose, sucrose and fructose on plasma glucose and insulin responses in normal humans: Comparison with white bread. *Eur J Clin Nutr* 52, 924–928.
- Lee JL, Cerrada CJ, Ka M, Vang Y, Scherer K, Tai C, Tran JLA, Juusola JL and Sang CN (2021) The DiSCover Project: Protocol and Baseline Characteristics of a Decentralized Digital Study Assessing Chronic Pain Outcomes and Behavioral Data. *medRxiv*, 1–23.
- Lee MP, Kim DW, Walch O and Forger DB (2023a) The combination of topological data analysis and mathematical modeling improves sleep stage prediction from consumer-grade wearables. *bioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2023.10.18.562982> (PREPRINT)
- Lee YG (2018) AMPLE-3: IPC Plus Talc vs VATS in Management of Malignant Pleural Effusion. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04322136
- Lee YS, Lee YJ and Ha IH (2023b) Real-world data analysis on effectiveness of integrative therapies: A practical guide to study design and data analysis using healthcare databases. *Integr Med Res* 12 (4), 101000.
- Li X and Zhao H (2020) Automated feature extraction from population wearable device data identified novel loci associated with sleep and circadian rhythms. *PLoS Genet* 16, 1–22.
- Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, Ji Z, Koch G and Hamer RM (2003) Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: A 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology* 28, 995–1003.
- Lloyd C, Smith J and Weinger K (2005) Stress and Diabetes: A Review of the Links. *Diabetes Spectrum* 18, 121–127.

- Loncar-Turukalo T, Zdravevski E, da Silva JM, Chouvarda I and Trajkovik V (2019) Literature on wearable technology for connected health: Scoping review of research trends, advances, and barriers. *J Med Internet Res* 21, e14017.
- Looff P, Noordzij ML, Moerbeek M, Nijman H, Didden R and Embregts P (2019) Changes in heart rate and skin conductance in the 30 min preceding aggressive behavior. *Psychophysiology* 56, 1–12.
- Lubitz SA, Faranesh AZ, Atlas SJ, McManus DD, Singer DE, Pagoto S, Pantelopoulos A and Foulkes AS (2021) Rationale and design of a large population study to validate software for the assessment of atrial fibrillation from data acquired by a consumer tracker or smartwatch: The Fitbit heart study. *Am Heart J* 238, 16–26.
- Lucas C (2017) Testing the Efficacy of Pokemon Go for Increasing Physical Activity. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03109509
- Lum JW, Bailey RJ, Barnes-lomen V, Naranjo D, Hood KK, Lal RA, Arbiter B, Brown AS, Desalvo DJ, Pettus J, et al (2021) A Real-World Prospective Study of the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther* 23, 367–375.
- Madsen MT, Hansen MV, Andersen LT and Hageman I (2016) Effect of Melatonin on Sleep in the Perioperative Period after Breast Cancer. *J Clin Sleep Med* 12 (2), 225-33.
- Mamakou V, Hackinger S, Zengini E, Tsompanaki E, Marouli E, Serafetinidis I, Prins B, Karabela A, Glezou E, Southam L, et al (2018) Combination therapy as a potential risk factor for the development of type 2 diabetes in patients with schizophrenia: The GOMAP study. *BMC Psychiatry* 18, 1–9.
- Marc G (2018) Accuracy of the Apple Watch Series 4 for Detection of Heart Rhythm: A Pilot Study. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03798613
- Martyn JAJ, Kaneki M and Yasuhara S (2008) Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: Etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 109, 137–148
- Marvel FA, Spaulding EM, Lee MA, Yang WE, Demo R, Ding J, Wang J, Xun H, Shah LM, Weng D, et al (2021) Digital Health Intervention in Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 14, E007741.
- M.D. Anderson Cancer Center (2019) Weight Management and Health Behavior Intervention in Lowering Cancer Risk for BRCA Positive and Lynch Syndrome Families. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04125914
- Medtronic Diabetes (2021) Evaluation of Meal Gesture Dosing in Adults With Type 1 Diabetes. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04964128

- Mercer K, Li M, Giangregorio L, Burns C and Grindrod K (2016) Behavior Change Techniques Present in Wearable Activity Trackers: A Critical Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 4, e40
- Michelle G (2020) Mind-Body Interventions to Mitigate Effects of Media Use on Sleep in Early Adolescents (Sleepazoid). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04550507
- Mikkelsen MK (2018) Patient Activation Through Counseling, Exercise and Mobilization (PACE-Mobil). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03411200
- Miller DJ, Sargent C and Roach GD (2022) A Validation of Six Wearable Devices for Estimating Sleep, Heart Rate and Heart Rate Variability in Healthy Adults. *Sensors* 22(16), 6317.
- Minderhoud J, Pawiroredjo JC, Bueno De Mesquita-Voigt AMT, Themen HCI, Sibán MR, Forster-Pawiroredjo CM, Limburg H, Van Nispen RMA, Mans DRA and Moll AC (2016) Diabetes and diabetic retinopathy in people aged 50 years and older in the Republic of Suriname. *British Journal of Ophthalmology* 100, 814–818.
- Ministry of Economy Trade and Industry (2015) The future of living and ICT. White paper on information and communications, <https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/h27/pdf/n4100000.pdf> (accessed 13 May 2023)
- Ministry of Economy Trade and Industry (2019) Wearables and data utilization for disease and care prevention and next-generation healthcare, https://www.meti.go.jp/shingikai/sankoshin/2050_keizai/003.html (2019, accessed 13 May 2023)
- Ministry of Health, Labour and Welfare M (2021) [Appropriate use of the ‘home electrocardiograph program’ and “home heart rate monitor program]
- MIT Laboratory for Computational Physiology PhysioNet. Home page, <https://physionet.org/> (accessed 13 May 2023)
- Mizuno A, Changolkar S and Patel MS (2021) Wearable Devices to Monitor and Reduce the Risk of Cardiovascular Disease: Evidence and Opportunities. *Annu Rev Med* 72, 459–471.
- Monteleone P, Ahern R, Banerjee S, Desai KR, Kadian-Dodov D, Webber E, Omidvar S, Troy P and Parikh SA (2023) Modern Treatment of Pulmonary Embolism (USCDT Versus MT): Results From a Real-World, Big Data Analysis (REAL-PE). *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, 101192.
- Monti S, Grosso V, Todoerti M and Caporali R (2018) Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology (Oxford)* 57, vii54–vii58.
- Mück JE, Ünal B, Butt H and Yetisen AK (2019) Market and Patent Analyses of Wearables in Medicine. *Trends Biotechnol* 37, 563–566.

- Mueller MK, Anderson EC, King EK and Urry HL (2021) Null effects of therapy dog interaction on adolescent anxiety during a laboratory-based social evaluative stressor. *Anxiety Stress Coping* 34, 365–380.
- Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F and Scapicchio PL (1996) Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 37, 68–73.
- Munoz-Organero M (2020) Deep physiological model for blood glucose prediction in T1DM patients. *Sensors (Switzerland)* 20, 1–17.
- Munoz-Price LS, Frencken JF, Tarima S and Bonten M (2016) Handling Time-dependent Variables: Antibiotics and Antibiotic Resistance. *Clin Infect Dis.* 62, 1558–1563.
- Murata T, Sakane N, Kato K, Tone A and Toyoda M (2018) The Current Intermittent-Scanning CGM Device Situation in Japan: Only Adjunctive Use to SMBG Is Approved and the Latest Health Insurance Coverage Details. *J Diabetes Sci Technol* 12, 729–730.
- Naik H, Palaniappan L, Ashley EA and Scott SA (2020) Digital health applications for pharmacogenetic clinical trials. *Genes (Basel)* 11, 1–11.
- Nanayakkara N, Ranasinha S, Gadowski A, Heritier S, Flack JR, Wischer N, Wong J and Zoungas S (2018) Age, age at diagnosis and diabetes duration are all associated with vascular complications in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 32, 279–290.
- Nichols GA, Hillier TA and Brown JB (2007) Progression from newly acquired impaired fasting glucose to type 2 diabetes: Response to Dinneen and Rizza [22]. *Diabetes Care* 30, 228–233.
- 日本医療研究開発機構 (2022) 医薬品等規制調和 ・ 評価研究事業 事後評価報告書 患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に係るレギュラトリーサイエンス研究
- Van Norman GA (2021) Decentralized Clinical Trials: The Future of Medical Product Development?*. *JACC Basic Transl Sci* 6, 384–387.
- Nuttall FQ, Mooradian AD, Gannon MC, Billington CJ and Krezowski P (1984) Effect of protein ingestion on the glucose and insulin response to a standardized oral glucose load. *Diabetes Care* 7, 465–470.
- Open Wearables Initiative. Home page, <https://www.owear.org> (accessed 2 May 2023)
- Ousaka D, Hirai K, Sakano N, Morita M, Haruna M, Hirano K, Yamane T, Teraoka A, Sanou K, Oozawa S, et al (2022) Initial evaluation of a novel electrocardiography sensor-embedded fabric wear during a full marathon. *Heart Vessels* 37, 443–450.
- Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E and Hoogwerf B (2002) Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 51, 803–807.

- Parco M. Siu (2020) Efficacy of Tai Chi Versus CBT-I in Treating Chronic Insomnia in Older Adults. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04384822
- Perez M V., Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, Balasubramanian V, Russo AM, Rajmane A, Cheung L, et al (2019) Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 381, 1909–1917.
- Pérez-Iglesias R, Martínez-García O, Pardo-García G, Amado JA, García-Unzueta MT, Tabares-Seisdedos R and Crespo-Facorro B (2014) Course of weight gain and metabolic abnormalities in first treated episode of psychosis: The first year is a critical period for development of cardiovascular risk factors. *Int J Neuropsychopharmacol.* 17, 41–51.
- Perez-Pozuelo I, Posa M, Spathis D, Westgate K, Wareham N, Mascolo C, Brage S and Palotti J (2022) Detecting sleep outside the clinic using wearable heart rate devices. *Sci Rep* 12, 1–13.
- Pickham David, Pihulic Mike, Valdez Andre, Mayer Barbara, Duhon Patrice and Larson Barrett (2018) Pressure Injury Prevention Practices in the Intensive Care Unit: Real-world Data Captured by a Wearable Patient Sensor. *Wounds* 30, 229–234.
- Pillinger T, McCutcheon RA and Howes OD (2023) Variability of glucose, insulin, and lipid disturbances in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Psychol Med* 53, 3150–3156.
- Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, Beck K, Natesan S, Efthimiou O, Cipriani A, et al (2020) Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 7, 64–77.
- Popovich-Hymowitz G (2021) M-Health Administered Sleep Treatment to Enhance Recovery in Bariatric Populations (MASTER). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04619771
- Posada-Quintero HF, Reljin N, Mills C, Mills I, Florian JP, Vanheest JL and Chon KH (2018) Time-varying analysis of electrodermal activity during exercise. *PLoS One.* 13(6), e0198328.
- Price J, Goodson N, Warren EJ, Wicks P and Reites J (2021) Resilient design: decentralized trials recovered faster from the impact of COVID-19 than traditional site-based designs. *Expert Rev Med Devices* 18, 1–4.
- Qian J and Scheer FAJL (2016) Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 27, 282–293.
- Qiu L, Ye M, Tong Y and Jin Y (2023) Promoting physical activity among cancer survivors: an umbrella review of systematic reviews. *Support Care Cancer* 31, 301.

- Radin JM, Wineinger NE, Topol EJ and Steinhubl SR (2020) Harnessing wearable device data to improve state-level real-time surveillance of influenza-like illness in the USA: a population-based study. *Lancet Digit Health* 2, e85–e93.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K and Stein CM (2009) Atypical Antipsychotic Drugs and the Risk of Sudden Cardiac Death. *N Engl J Med* 360, 225–235.
- Redline S (2018) Adapting Sleep and Yoga Interventions for Maximal Effectiveness in Low Income Populations. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03392194*
- Reis LKC (2013) Aerobic Exercise on Improving Sleep in Systemic Lupus Erythematosus. (EFEXO). *ClinicalTrials.gov identifier: NCT02037971*
- Riccardi G and Wellese AA (1991) Effects of dietary fiber and carbohydrate on glucose and lipoprotein metabolism in diabetic patients. *Diabetes Care* 14, 1115–1125.
- Ringborg A, Lindgren P, Martinell M, Yin DD, Schön S and Stålhammar J (2008) Prevalence and incidence of Type 2 diabetes and its complications 1996-2003 - Estimates from a Swedish population-based study. *Diabetic Medicine* 25, 1178–1186.
- Ringeval M, Wagner G, Denford J, Paré G and Kitsiou S (2020) Fitbit-Based Interventions for Healthy Lifestyle Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res* 22, e23954.
- Roche N, Reddel H, Martin R, Brusselle G, Papi A, Thomas M, Postma D, Thomas V, Rand C, Chisholm A, et al (2014) Quality standards for real-world research: Focus on observational database studies of comparative effectiveness. *Ann Am Thorac Soc* 11, 99–104.
- Rodriguez-León C, Villalonga C, Munoz-Torres M, Ruiz JR and Banos O (2021) Mobile and wearable technology for the monitoring of diabetes-related parameters: Systematic review. *JMIR Mhealth Uhealth* 9, e25138.
- Rogers A, De Paoli G, Subbarayan S, Copland R, Harwood K, Coyle J, Mitchell L, MacDonald TM and Mackenzie IS (2022) A systematic review of methods used to conduct decentralised clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 88, 2843–2862.
- Rose SMS, Contrepois K, Moneghetti KJ, Zhou W, Mishra T, Mataraso S, Dagan-Rosenfeld O, Ganz AB, Dunn J, Hornburg D, et al (2019) A longitudinal big data approach for precision health. *Nat Med* 25, 792–804.
- Russell WR, Baka A, Björck I, Delzenne N, Gao D, Griffiths HR, Hadjilucas E, Juvonen K, Lahtinen S, Lansink M, et al (2016) Impact of Diet Composition on Blood Glucose Regulation. *Crit Rev Food Sci Nutr* 56, 541–590.
- Sabry F, Eltaras T, Labda W, Alzoubi K and Malluhi Q (2022) Machine Learning for Healthcare Wearable Devices: The Big Picture. *J Healthc Eng* 2022, 4653923.

- Saint-Joseph University (2018) Exogenous Melatonin in Intensive Care Unit Chronodisruption (EMIC). ClinicalTrials.gov identifier: NCT03708341
- Saiti K, Macaš M, Lhotská L, Štechová K and Pithová P (2020) Ensemble methods in combination with compartment models for blood glucose level prediction in type 1 diabetes mellitus. *Comput Methods Programs Biomed* 196, 105628.
- Sam L (2022) Physical activity promotion in children using a novel smartphone game: a pilot randomized controlled trial. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04593199
- Sansum Diabetes Research Institute (2019) Artificial Pancreas With Different Stress Assessments in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04142229
- Santisteban JA, Stein MA, Bergmame L and Gruber R (2014) Effect of extended-release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts on sleep: A double-blind, randomized, crossover study in youth with attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs* 28, 825–833.
- Saurabh T (2019) Sedentary Behavior, Cardiovascular Function, and Sleep (PACE). ClinicalTrials.gov identifier: NCT04137068
- Schutkowski A, Wege N, Stangl GI and Kö Nig B (2014) Tissue-specific expression of monocarboxylate transporters during fasting in mice. *PLoS One* 9, e112118.
- Schwenkreis P and Assion HJ (2004) Atypical antipsychotics and diabetes mellitus. *World J Biol Psychiatry* 5, 73–82.
- Scripps Translational Science Institute (2020) The DETECT(Digital Engagement & Tracking for Early Control, & Treatment) Study. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04336020
- Selzler R, Chan ADC and Green JR (2021) Impact of subject-specific training data in anxiety level classification from physiologic data. 2021 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications, MeMeA 2021 - Conference Proceedings, 1–6.
- Seol R and Chun JH (2022) Classification of Type 2 Diabetes Incidence Risk and the Health Behavior of the 30–50-Year-Old Korean Adults: Latent Class Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 19, 16600.
- Sernyak MJ, Leslie DL, Alarcon RD, Losonczy MF and Rosenheck R (2002) Association of diabetes mellitus with use of atypical neuroleptics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159, 561–566.
- Sevil M, Rashid M, Hajizadeh I, Park M, Quinn L and Cinar A (2021) Physical activity and psychological stress detection and assessment of their effects on glucose concentration predictions in diabetes management. *IEEE Trans Biomed Eng* 68, 2251–2260.

- Shapiro A, Marinsek N, Clay I, Bradshaw B, Ramirez E, Min J, Trister A, Wang Y, Althoff T and Foschini L (2020) Characterizing COVID-19 and Influenza Illnesses in the Real World via Person-Generated Health Data. *Patterns* (N Y) 2 , 100188.
- Sharma A, Badea M, Tiwari S and Marty JL (2021) Wearable biosensors: An alternative and practical approach in healthcare and disease monitoring. *Molecules* 26, 1–32.
- Sheares BJ (2011) Reducing Sleep Disparities in Minority Children. *ClinicalTrials.gov Identifier: Nct01301989*
- Siafis S and Papazisis G (2018) Detecting a potential safety signal of antidepressants and type 2 diabetes: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 84, 2405–2414.
- Site A, Nurmi J and Lohan ES (2023) Machine-learning-based diabetes prediction using multi-sensor data. *IEEE Sens J* 23, 28370–28377.
- Soma W (2017) Financial Incentives for Weight Reduction Study (FIReWoRk). *ClinicalTrials.gov identifier: NCT03157713*
- Sommer C, Zuccolin D, Arnera V, Schmitz N, Adolfsson P, Colombo N, Gilg R and McDowell B (2018) Building clinical trials around patients: Evaluation and comparison of decentralized and conventional site models in patients with low back pain. *Contemp Clin Trials Commun* 11, 120–126.
- Song TA, Chowdhury SR, Malekzadeh M, Harrison S, Hoge TB, Redline S, Stone KL, Saxena R, Purcell SM and Dutta J (2023) AI-Driven sleep staging from actigraphy and heart rate. *PLoS One* 18, 1–29.
- Spertus JA, Birmingham MC, Butler J, Lingvay I, Lanfear DE, Abbate A, Kosiborod MN, Fawcett C, Burton P, Damaraju C V., et al (2021) Novel Trial Design: CHIEF-HF. *Circ Heart Fail* 14, E007767.
- St Fleur RG, St George SM, Leite R, Kobayashi M, Agosto Y and Jake-Schoffman DE (2021) Use of fitbit devices in physical activity intervention studies across the life course: Narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth* 9 (5), e23411.
- Starrenburg FCJ and Bogers JPAM (2009) How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *European Psychiatry* 24, 164–170.
- Stéphanie C (2020) Multi-nutrient Supplement to Improve Physical Performance in Older Adults. *ClinicalTrials.gov identifier: NCT04454359*
- Steven P (2014) Level of Activity in Lumbar Spinal Stenosis Patients Pre- and Post-surgery. *ClinicalTrials.gov identifier: NCT02154191*

- Strain T, Wijndaele K, Dempsey PC, Sharp SJ, Pearce M, Jeon J, Lindsay T, Wareham N and Brage S (2020) Wearable-device-measured physical activity and future health risk. *Nat Med* 26, 1385–1391.
- Strauven H, Abeele V Vanden, Hallez H and Vanrumste B (2020) Supporting Continence Care Management in Nursing Homes via DFree , a Toilet Timing Predicting Wearable. *Ics2020 Online Abstract* 1, 1–5.
- Su VYF, Yang YH, Perng DW, Tsai YH, Chou KT, Su KC, Su WJ, Chen PC and Yang KY (2019) Real-world effectiveness of medications on survival in patients with COPD-heart failure overlap. *Aging* 11, 3650–3667.
- Suttiratana SC, Wong JJ, Lanning MS, Dunlap A, Hanes SJ, Hood KK, Lal RA and Naranjo D (2022) Qualitative Study of User Experiences with Loop, an Open-Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther* 24, 416–423.
- Taibi DM, Vitiello M V., Barsness S, Elmer GW, Anderson GD and Landis CA (2009) A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Med* 10, 319–328.
- Tessier AJ, Levy-Ndejuru J, Moyon A, Lawson M, Lamarche M, Morais JA, Bhullar A, Andriamampionona F, Mazurak VC and Chevalier S (2021) A 16-week randomized controlled trial of a fish oil and whey protein-derived supplement to improve physical performance in older adults losing autonomy-A pilot study. *PLoS One* 16, 1–18.
- Thomson EA, Nuss K, Comstock A, Reinwald S, Blake S, Pimentel RE, Tracy BL and Li K (2019) Heart rate measures from the Apple Watch, Fitbit Charge HR 2, and electrocardiogram across different exercise intensities. *J Sports Sci* 37, 1411–1419.
- Togo K and Yonemoto N (2022) Real world data and data science in medical research: present and future. *Jpn J Stat Data Sci* 5, 769–781.
- Tosato S, Bonetto C, Tomassi S, Zanardini R, Faravelli C, Bruschi C, D’Agostino A, Minelli A, Scocco P, Lasalvia A, et al (2020) Childhood trauma and glucose metabolism in patients with first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 113, 104536.
- Tosur M, Viau-Colindres J, Astudillo M, Redondo MJ and Lyons SK (2020) Medication-induced hyperglycemia: Pediatric perspective. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8, 1–11.
- Toyoda M, Murata T, Abe M and Kiminori Hosoda (2020) The adjunctive use of freestyle libre to smbg is still important in Japan. *J Jpn Diabet Soc* 63, 634–635
- Tufts Medical Center (2022) Apple Watch Heart Failure Study. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04510779
- 塚本昌彦 (2014) Apple Watch で何が変わるか? ～スマートウォッチのビジネス動向. *情報処理* 55, 1176–1178.

- Ulcickas Yood M, DeLorenze GN, Quesenberry CP, Oliveria SA, Tsai AL, Kim E, Cziraky MJ, McQuade RD, Newcomer JW and L'Italien GJ (2011) Association between second-generation antipsychotics and newly diagnosed treated diabetes mellitus: Does the effect differ by dose?. *BMC Psychiatry* 11, 197.
- University Hospital B (2019) MechSens - Dose-response Relationship of in Vivo Ambulatory Load and Mechanosensitive Cartilage Biomarkers (MechSens). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04128566
- University of East Anglia (2018) The Impact of Cranberries On the Microbiome and the Brain in Healthy Ageing sTudy (COMBAT). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT03679533
- University of Nebraska (2020) The Patterns of Activity and Cognition During Treatment (PACT) Study (PACT). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT04562987
- University of Pennsylvania (2021) STEP Together: An Effectiveness-Implementation Study of Social Incentives and Physical Activity. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04942535
- U.S. Food & Drug Administration (2018) Notification of FDA review results of De Novo request for Apple Watch ECG app, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf18/den180044.pdf (accessed 13 May 2023)
- VA Office of Research and Development (2007) Sleep Specialty Consultation: improving Management of Sleep Disorders. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00390572
- Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, Rosenbaum S, Gaughran F, Lally J and Stubbs B (2016) Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 15, 166–174.
- Vázquez-Bourgon J, Ibáñez Alario M, Mayoral-van Son J, Gómez Revuelta M, Ayesa Arriola R, Juncal Ruiz M, Ortiz-García de la Foz V and Crespo Facorro B (2020) A 3-year prospective study on the metabolic effect of aripiprazole, quetiapine and ziprasidone: A pragmatic clinical trial in first episode psychosis patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 39, 46–55.
- Vulpe-Grigorasi A and Grigore O (2021) A Neural Network Approach for Anxiety Detection Based on ECG. 2021 9th E-Health and Bioengineering Conference, EHB 2021: 2021–2024.
- Ward M and Druss B (2015) The epidemiology of diabetes in psychotic disorders. *Lancet Psychiatry* 2, 431–451.
- Wen H and Kang J (2022) A comparative study on neural networks for paroxysmal atrial fibrillation events detection from electrocardiography. *J Electrocardiol* 75, 19–27.
- Willis LH, Slentz CA, Johnson JL, Kelly LS, Craig KP, Hoselton AL and Kraus WE (2019) Effects of Exercise Training With and Without Ranolazine on Peak Oxygen Consumption,

- Daily Physical Activity, and Quality of Life in Patients With Chronic Stable Angina Pectoris. *Am J Cardiol.* 124, 655–660.
- Wolever TMS (2003) Carbohydrate and the regulation of blood glucose and metabolism. *Nutr Rev* 61 (5 Pt 2), S40-48.
- Wolff Sagy Y, Zucker R, Hammerman A, Markovits H, Ariei NG, Abu Ahmad W, Battat E, Ramot N, Carmeli G, Mark-Amir A, et al (2023) Real-world effectiveness of a single dose of mpox vaccine in males. *Nat Med* 29, 748–752.
- Wong JJ, Suttiratana SC, Lal RA, Lum JW, Lanning MS, Dunlap A, Arbiter B, Hanes SJ, Bailey RJ, Hood KK, et al (2022) Discontinued Use of the Loop Insulin Dosing System: A Mixed-Methods Investigation. *Diabetes Technol Ther* 24, 241–248.
- Wongvibulsin S, Habeos EE, Huynh PP, Xun H, Shan R, Porosnicu Rodriguez KA, Wang J, Gandapur YK, Osuji N, Shah LM, et al (2021) Digital Health Interventions for Cardiac Rehabilitation: Systematic Literature Review. *J Med Internet Res* 23, e18773.
- Wubeshet YS, Mohammed OS and Desse TA (2019) Prevalence and management practice of first generation antipsychotics induced side effects among schizophrenic patients at Amanuel Mental Specialized Hospital, central Ethiopia: Cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 19, 1–8.
- Yale University (2021) Heart Watch Study: a Pragmatic Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04468321
- Yamashita Y, Uozumi R, Hamatani Y, Esato M, Chun YH, Tsuji H, Wada H, Hasegawa K, Ogawa H, Abe M, et al (2017) Current status and outcomes of direct oral anticoagulant use in real-world atrial fibrillation patients — fushimi AF registry —. *Circ J* 81, 1278–1285.
- Yasumitsu T (2022) Evaluation of Real Brain Activity Using an Ul - tra-Compact Brain Activity Sensor for the Assessment of Cognitive Function. *J Transl Neurosci* 7, 1–8.
- Yoshida M (2020) Organization and introduction of statistical methods related to health economic evaluation. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Committee on Drug Evaluation, Data Science Subcommittee, 1–31.
- Zambotti M, Rosas L, Colrain IM and Baker FC (2019) The Sleep of the Ring: Comparison of the ŌURA Sleep Tracker Against Polysomnography. *Behav Sleep Med* 17, 124–136.
- Zhang Y, Liu Y, Su Y, You Y, Ma Y, Yang G, Song Y, Liu X, Wang M, Zhang L, et al (2017) The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: A network meta-analysis. *BMC Psychiatry* 17, 124-136.
- Zou KH, Li JZ, Imperato J, Potkar CN, Sethi N, Edwards J and Ray A (2020) Harnessing real-world data for regulatory use and applying innovative applications. *J Multidiscip Healthc* 13, 671–679.