

15) 日頃、イライラやストレスはどのように解消していますか。  
あてはまるものすべてに○をつけてください (複数回答可)

- |                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| 1 家族や知人、親しい人に相談する   | 2 運動や趣味をする         |
| 3 酒を飲む              | 4 タバコを吸う           |
| 5 何か食べる             | 6 買い物・ドライブ・旅行などをする |
| 7 イライラやストレスの原因を解決する | 8 ギャンブルをする         |
| 9 専門機関・専門職に相談する     | 10 その他の解決方法        |
| 11 特にない             | ( )                |

16) この1ヶ月間、なにをやるにもほとんど興味がない、または楽しめない状況が続いていますか。

1. はい      2. いいえ

17) この1ヶ月間、気分が落ち込んだり、希望がわからないという状況が続いていますか。

1. はい      2. いいえ

18) この1ヶ月間、あなたがどのような気分を感じていたのかA～Fについてお聞きます。一番あてはまる番号1～5に○をつけてください。

全くない    少しだけ    ときどき    たいてい    いつも

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| A. 神経過敏に感じましたか                      | ----> 1 . . . . . 2 . . . . . 3 . . . . . 4 . . . . . 5  |
| B. 絶望的だと感じましたか                      | ----> 1 . . . . . 2 . . . . . 3 . . . . . 4 . . . . . 5  |
| C. そわそわ、落ち着かなく感じましたか                | -----> 1 . . . . . 2 . . . . . 3 . . . . . 4 . . . . . 5 |
| D. 気分が沈み込んで、何が起ころしても気が晴れないように感じましたか | -----> 1 . . . . . 2 . . . . . 3 . . . . . 4 . . . . . 5 |
| E. 何をやるのも骨折りだと感じましたか                | -----> 1 . . . . . 2 . . . . . 3 . . . . . 4 . . . . . 5 |

19) 現在、以下の状況であてはまる項目があれば○をつけてください。(複数回答可)

- 1 寝つきが悪い、または寝られない    2 自信がない    3 異性への関心がなくなった  
4 疲れがたまっている    5 食欲が減ってきた

20) あなたの現在の状況について、以下の質問にお答えください。

①必要なときに、あなたの話を聞いてくれる人がいますか。

- 1 ほとんどいない    2 たまにいます    3 ときどきいる    4 よくいる  
5 いつでもいる

②なにか困ったことがあったとき、よいアドバイスをくれる人はいますか。

- 1 ほとんどいない    2 たまにいます    3 ときどきいます    4 よくいます  
5 いつでもいます

③あなたを心配したり、あなたに愛情をかけてくれたりする人はいますか。

- 1 ほとんどいない    2 たまにいます    3 ときどきいます    4 よくいます  
5 いつでもいます

④日常の家事をしたり、手伝ってくれたりする人はいますか。

- 1 ほとんどいない    2 たまにいます    3 ときどきいます    4 よくいます  
5 いつでもいます

⑤あなたに情緒的な支えを与えてくれるような人、(たとえば、あなたの直面する問題について相談できる人、難しい判断が必要なときに助けてくれる人)はいますか。

- 1 ほとんどいない    2 たまにいます    3 ときどきいます    4 よくいます  
5 いつでもいます

⑥必要なときにいつでも連絡がとれる、親しくして、信頼・信用できる人はいますか。

- 1 ほとんどいない    2 たまにいます    3 ときどきいます    4 よくいます  
5 いつでもいます

⑦気軽に個人的な相談ができる親しい友人は何人いますか。

- 1 0人    2 1人    3 2人    4 3人以上

⑧気軽に個人的な相談ができる親族は何人いますか。

- 1 0人    2 1人    3 2人    4 3人以上

⑨ラフターヨガ(笑いヨガ)クラブ、地域組織、自助集団、ボランティアグループや、宗教団体などの集まりにどれくらいの頻度で参加していますか。

- 1 全く／ほとんど参加しない    2 時々参加する    3 週に1回未満  
4 週1回以上

次は、最後の項目となります。

もう少しですので最後までご協力の程、お願いいたします。

**IV 最後にあなたの生活状況についてお伺いいたします。**

お答えになりにくい質問もあるかと思いますが、可能な範囲でお答えください。

**1) あなたご自身についてご記入ください。**

(1) 年齢	満 ( ) 歳：平成26年〇月〇日現在	
(2) 性別	1 男性      2 女性	/
(3) 身長	( ) センチメートル	
(4) 体重	( ) キログラム	
(5) 6ヶ月間で2～3kg以上の体重減少がありましたか。	1 はい      2 いいえ	

**2) どちらにお住まいですか。**

1 東京23区内	2 東京都下の市町村	3 東京都以外 ( ) 県
----------	------------	---------------

**3) 現在のお住まいには何年間住んでいますか。**

1 生まれてからずっと	2 1年未満	3 1年～3年未満	4 3年～5年未満
5 5年～10年未満	6 10年～20年未満	7 20年～30年未満	8 30年以上

**4) あなたの就業形態は、下記のどれに当たりますか。**

当てはまる番号に1つだけ○を付けて下さい。

複数のお仕事をお持ちの場合は最も主要な仕事についてお答え下さい。

1. 正規の社員、職員	2. パート、アルバイト、契約社員、嘱託	
3. 派遣、請負	4. 事業を営んでいる	5. 家業を手伝っている
6. 家で仕事をしている (内職、フリーランスなど)	7. 学生	
8. 専業主婦・主夫	9. 無職	10. その他 ( )

**5) 現在の結婚状況についてお聞きします。**

1 結婚・再婚・内縁	2 離婚	3 別居	4 死別	5 未婚	6 その他
------------	------	------	------	------	-------

**6) 現在、誰と一緒にくらしていますか？合計人数を記入し、該当するすべてを○で囲んでください。※2世帯住宅は同居に含みます。**

①ご自分を含めた合計は ( ) 人				
②一緒に暮らしている方は				
1 一人暮らし	2 配偶者	3 本人の親	4 配偶者の親	5 子ども
6 子供の配偶者	7 兄弟姉妹	8 祖父母	9 孫	10 その他



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

口腔咽喉音のケプストラム分析に基づく爆笑計の識別率向上に関する研究

研究分担者 松村 雅史 大阪電気通信大学大学院 医療福祉工学研究科 教授

研究要旨

本研究では、笑い測定計等の客観的指標による妥当性検討を行うことで笑いの質問紙調査の質の高い分析を行うために、笑いの回数と時間を測定する爆笑計の識別率向上を行った。爆笑時の口腔咽喉音のケプストラム分析により笑い声の基本周波数を推定し、日常生活や軽い体操時の体動に伴う雑音、咳などと識別可能な特徴量を見出した。ワイヤレスでモニタリング可能なシステムの試作を行い、爆笑計の識別率が向上した。

A. 研究目的

近年、笑いなどのポジティブな心理的介入が注目されており、ストレス低減、糖尿病の重症化予防などの生活習慣病予防の有用性を示すビッグデータの分析に基づくエビデンスが求められている。このビッグデータの収集は主に笑いなどのポジティブな心理的因子に関する質問紙調査により行い、この質問紙調査ならびに分析の質を向上させるためには、笑い測定計等の客観的指標による妥当性の検討が必要である。

本研究では、日常生活における爆笑を無意識・無拘束にモニタリングすることを目的とし、これにより笑いの客観的指標を得ることができる。日常生活や軽い体操時の笑いを測定するために、周囲雑音に対して頑健で、四肢を拘束しない咽喉マイクロフォンにより笑いを検出する。従来、体動に伴う雑音や咳などが笑いの識別率を低下させていたため、口腔咽喉音に対してケプストラム分析を行い笑いの識別率向上を行う。

B. 研究方法

頸部にマイクロフォンを装着することで口腔咽喉音を計測しているが、体動に伴う音、咳なども含まれており、時間的特徴が類似する場合、爆笑と誤検出することが解決すべき課題である。ワッハッハという笑い声は声帯振動を伴う有声音であり、多くの場合、母音/a/が含まれる。この有声音である特徴を代表的な音声分析法であるケプストラム分析により笑いを識別する方法を開発する。ケプストラム分析は口腔咽喉音をフーリエ変換して得られたパワースペクトルの対数を取り、さらに逆フーリエ変換して、声帯特性（基本周波数）と声道特性を分離する方法である（図1）。本研究では有声音と無声音の識別、笑い声の基本周波数を推定する。

被験者 20 代男性 8 名、女性 2 名についてお笑いのビデオ鑑賞時の口腔咽喉音を収録した。なお、本研究では「ハッハッハッハ」の音節が 4 回以上続いた大きな笑いを爆笑

と定義する。計測には被験者の頸部に咽喉マイクロフォン(周波数帯域:200~3000[Hz]、感度:-40~-45[dB])を装着し、日常会話を30分間してもらい、ICレコーダ(WAVE形式、サンプリング周波数:44.1[kHz]、量子化ビット数:16[bit])で録音を行った。また、ワイヤレス・リアルタイムに爆笑をモニタリングするためにBluetoothマイクロフォンを用いる。また、被験者1名については7日間の日常生活(笑いの体操を含む)における合計80時間の口腔咽喉音を収集し、笑いを測定した。

#### (倫理面での配慮)

本研究の爆笑計の評価実験は、学外の委員を含む「大阪電気通信大学における生体を対象とする研究および教育に関する倫理委員会」に申請し、研究内容の承認を得ている(承認番号 生倫認 08-020号)。また、口腔咽喉音の無意識・無拘束計測に基づく笑い測定について、研究対象者に実験方法やデータ処理に関するインフォームド・コンセントを行い、実験を行った。

### C. 研究結果

お笑いのビデオ鑑賞時に収集した爆笑時の口腔咽喉音の短区間スペクトルを図2の上段に示す。この短区間スペクトルは包絡線(声道特性)と微細特性(声帯特性)に分けることができる(図2下段)。声帯振動を伴う有声音ではスペクトル微細構造が周期的であり、この周期的成分の有無で有声音と無声音が識別できる。有声音と無声音を自動識別するために、ケプストラム分析を行った。図3に口腔咽喉音のケプストラム分析結果を示す。ケプストラム分析は、横軸がケフレンシーで時間を単位とする。縦軸は振幅(dB)である。同図の場合、ケ

フレンシーが4.62msでピークが生じており、有声音の基本周波数は $1/4.62=216\text{Hz}$ であることがわかる。一方、咳嗽時のケプストラム分析結果を図4に示す。この場合、ピーク点を検出することができず、周期性を持たない信号と判定できる。以上の結果は、他の分析結果からも得ることができ、爆笑と咳嗽が識別できることを確認した。

1名の被験者について、7日間の長期間の計測(合計80時間)を行い、5分ごとの笑い回数を数値化することができた。日常の行動記録と照らし合わせることで笑いの質問紙調査の妥当性を検証することができる。

咽喉マイクロフォンとICレコーダを使用して口腔咽喉音を記録しており、ICレコーダを使用することからオフラインでの計測であり、リアルタイムに笑いの測定結果を観ることができなかった。今回、ワイヤレス通信で使用されているBluetoothと骨伝導マイクロフォンを一体化させたワイヤレスシステムを試作した。耳に装着するタイプの骨伝導マイクロフォンでは体動に伴う雑音が低減し、爆笑の識別率が咽喉マイクロフォンの66[%]から骨伝導マイクは83[%]まで向上した。

### D. 考察

頸部に装着するマイクロフォンには体動による衣服などとの接触音、咳嗽、嚥下音などが含まれておりケプストラム分析により周期をもたない無声音の特性を示すことが明らかとなった。これまで時間的特徴が類似することで誤認識することが認められたが、本法により爆笑の識別率が向上し、爆笑音の基本周波数の推定も可能となった。笑いやポジティブな心理的因子の評価の妥当性を検討するために、爆笑音について多くのデータ分析が今後の課題と考えられる。

## E. 結論

口腔咽喉音のケプストラム分析を行いことで有声音の識別を可能とし、Bluetoothマイクrophonを用いることで無意識・無拘束計測に基づく笑い測定が実現できることが明らかとなった。これにより笑いやポジティブな心理的因子の評価の妥当性検討を行うことが実現可能となった。

## F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 辻村肇、松村雅史、能動的笑い発声による高齢者の嚥下機能への影響について、笑い学研究 (20)、 pp. 55-61(2013-08-31)

2) 辻村肇、道幸成久、石村、仁志、松村雅史、嚥下体操・カラオケ・笑いがもつ嚥下時間間隔の評価(第1報)一介護老人保健施設入所者を対象に一、作業療法ジャーナル、VOL. 47、 NO. 13、 pp. 1496-1501(2013)

### 2. 学会発表

1) H. Tsujimura and M. Matsumura、 The effect of laughter intervention on swallowing frequency 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society、 SaB8. 13(2013)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

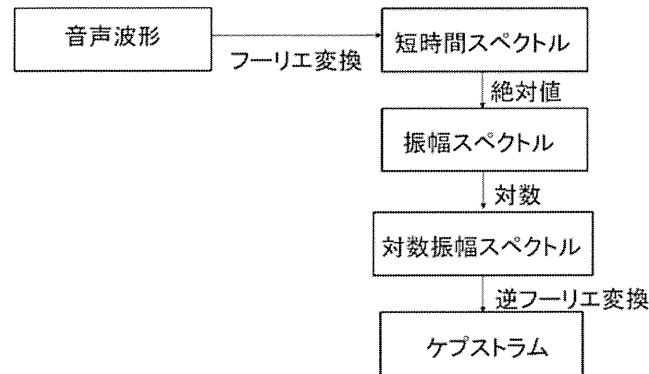


図1 口腔咽喉音のケプストラム分析の処理方法

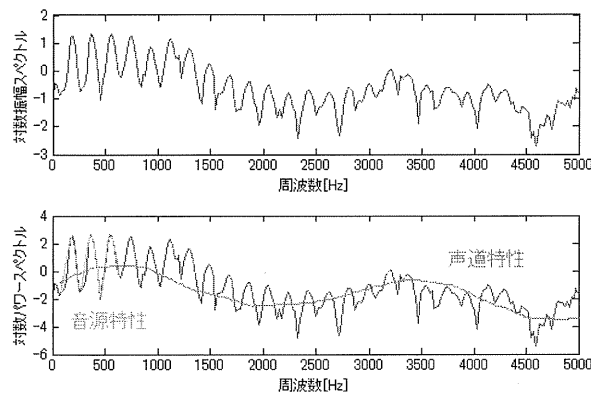


図2 口腔咽喉音の短区間スペクトル (有声音)

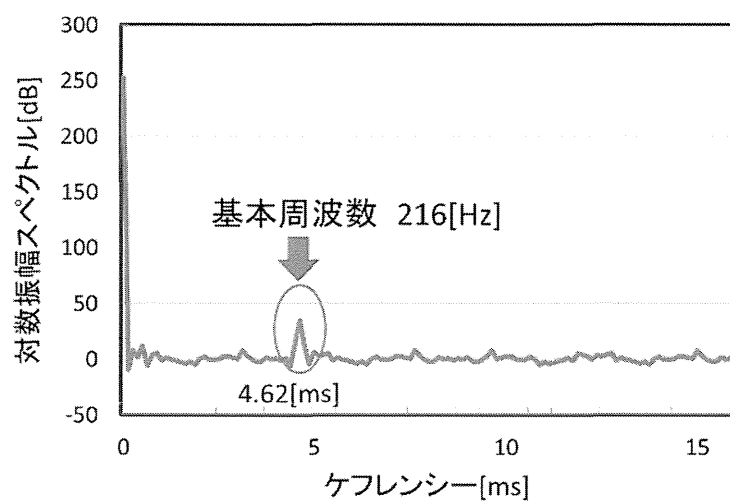


図3 爆笑時の口腔咽喉音のケプストラム分析結果

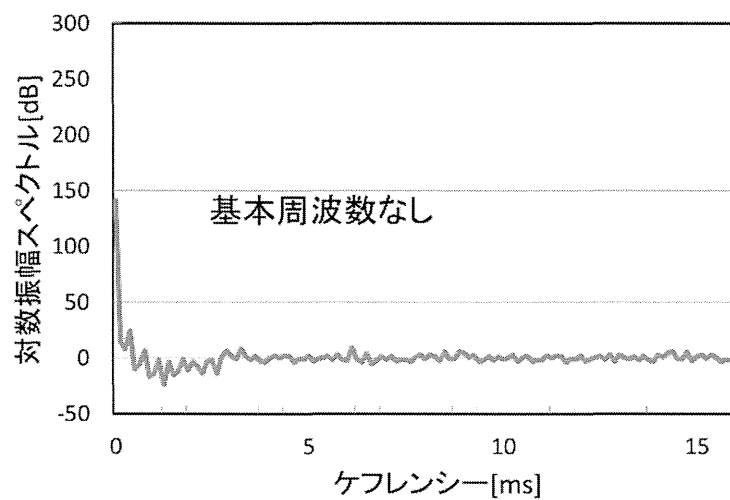


図4 咳嗽時の口腔咽喉音のケプストラム分析結果



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
分担研究報告書

笑いの質問項目における反復可能性（Repeatability）に関する研究

研究分担者 野田愛 国立がん研究センターがん予防・検診研究センター 研究員

研究要旨

反復可能性が高い質問項目を用いることは、心理的介入の生活習慣病への効果を精度高く検討するために重要である。本研究では、笑いの質問項目の反復可能性に関して検討を行った。笑いの質問項目で把握した笑いの頻度の測定は、反復可能性が高く、また、地域差はなかったことから、一般適用可能性があることが示された。

A. 研究目的

心理的ストレスやうつなどのネガティブな心理要因は、交感神経系の緊張<sup>1</sup>や糖代謝異常<sup>2</sup>を介して、循環器疾患<sup>3</sup>のリスクを増加させるとの報告がある。一方、笑いや生きがいなどのポジティブな要因は、心理的ストレスなどのネガティブな心理要因を緩和し、また生活習慣の改善などを介して、循環器疾患<sup>4</sup>や糖尿病<sup>5</sup>などの生活習慣病のリスクを軽減させるとの報告がある。健康日本21（第二次）では、社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上として、メンタルヘルス対策の充実を目標としており、笑いなどのポジティブな心理的介入による生活習慣の改善、生活習慣病の予防管理の有用性を検討することは重要である。しかしながら、このようなポジティブな要因と生活習慣病との関連が注目され始めたのは最近であり、これらポジティブな要因の質問項目の精度は十分に検討されていない。特に、疫学的検討では再現性が低いほど、相関が過小評価されることが示されていることから、心理的介入の生活習慣病

への効果を検討する上では、再現性の高い質問項目を用いることは重要である。

そこで、本研究では、笑いの質問項目の反復可能性に関して検討を行い、その上で、笑いの頻度とうつ、ストレスなどのネガティブな心理要因、食生活、身体活動量、高血圧や糖尿病の既往歴、肥満との横断的検討を行った。

B. 研究方法

次世代多目的コホート研究およびその連携コホートの合計5地域、計253名を対象に、約1年間（約3ヶ月ごと）に、笑いの質問紙を計5回実施し、笑いの頻度についてデータ収集を行った。また、初回に次世代多目的コホート研究で使用している質問票のデータ収集を行った。

笑いの頻度は、“普段の生活で、声を出して笑う機会はどのくらいありますか”の質問に対して、「ほぼ毎日」、「週1~5回」、「月1~3回」、「ほとんどない」のいずれかの回答を得た。

次世代多目的コホート研究の質問票から、

ネガティブな心理要因であるうつ病自己評価尺度 (CES-D)<sup>6</sup>、自覚ストレス (PSS-4)<sup>7</sup>、ポジティブな要因である、社会的支援 (ENRICHD Social Support Instrument: ESSI)<sup>8</sup> や社会的ネットワーク (Berkman's Social Network Index: SNI)<sup>9</sup>、身体活動量 (METS-hr/wk)<sup>10</sup>、野菜摂取量、果物摂取量、魚摂取量、BMI、及び血圧、糖尿病の既往歴を使用し、笑いの頻度との関連を検討した。  
(統計解析)

反復可能性の検討には、反復測定を用いた多項ロジスティック混合モデル分析を用いて有意差を求めた。

また、様々な要因との横断的検討については、平均値を使用したものには、共分散分析、割合を使用したものには、カイ二乗検定を用いて有意差を求めた。

(倫理面での配慮)

本研究は、国立がん研究センターの倫理審査で研究が承認されている。また、研究対象者に文書と口頭によって研究参加の同意を得た。

### C. 研究結果

1年間における笑いの頻度を測定した結果、笑いの頻度はほぼ変わらず (Figure1)、短期間の反復可能性が確認された。また、笑いの頻度は、地域によってもほぼ同じ結果が得られ (Figure2)、地域差は認められなかった。笑いの頻度は、ネガティブな心理要因であるうつや自覚的ストレスとは負の相関が、また、ポジティブな要因である社会的支援や社会的ネットワークとは正の相関が認められた。また、その他、食生活、身体活動量、病歴などの要因とは関連がなかった (Table 3)。

### D. 考察

今回の検討の結果、笑いの質問項目で把握した笑いの頻度は、反復可能性が高く、また地域差がなかったことから、精度が高く、一般適用可能性があることが示された。また、笑いの頻度は、うつや自覚的ストレスとは負の相関があり、社会的支援や社会的ネットワークとは正の相関があった。今後は、コルチゾールなどのバイオマーカーとの関連を含めてメカニズムをなどの検討を行っていく予定である。

### E. 結論

笑いの質問項目で把握した笑いの頻度は、反復可能性が高く、また地域差がなかったことから、精度が高く、一般適用可能性があることが示された。

### 引用文献

1. Ohira T1, Diez Roux AV, Prineas RJ, Kizilbash MA, Carnethon MR, Folsom AR. Associations of psychosocial factors with heart rate and its short-term variability: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychosom Med* 2008; 70: 141-146.
2. Nishina M, Nishina K, Ohira T, Makino K, Iso H. Associations of psychological distress with metabolic syndrome among Japanese urban residents. *J Atheroscler Thromb*. 18:396-402, 2011.
3. Iso H, Date C, Yamamoto A, Toyoshima H, Tanabe N, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Wada Y, Ishibashi T, Suzuki H, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A, Ohno Y. Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among

- Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study). *Circulation* 2002; 106: 1229-1236.
4. Shirai K, Iso H, Ohira T, Ikeda A, Noda H, Honjo K, Inoue M, Tsugane S. "Perceived Level of Life Enjoyment and Risks of Cardiovascular Disease Incidence and Mortality: The Japan Public Health Center-Based Study" *Circulation* 2009;120:956-963.
  5. Hirosaki M, Ohira T, Kajimura M, Kiyama M, Kitamura A, Sato S, Iso H. Effects of a laughter and exercise program on physiological and psychological health among community-dwelling elderly in Japan: randomized control trial. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13:152-160.
  6. Irwin M, Artin KH, Oxman MN. Screening for depression in the older adult: criterion validity of the 10-item Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). *Arch Intern Med* 1999; 159:1701-1704.
  7. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior* 1983, 24, 385-396.
  8. Berkman LF, Syme SL. Social networks, host resistance, and mortality: a nine-year follow-up study of Alameda County residents. *Am J Epidemiol* 1979; 109:186-204.
  9. Enhancing recovery in coronary heart disease patients (ENRICHED): study design and methods. The ENRICHED investigators. *Am Heart J*. 2000;139:1-9.
  10. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; 314: 605-13.
- F. 健康危険情報**  
(総括研究報告書にまとめて記入)
- G. 研究発表**  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況**  
なし

Figure 1. 笑いの頻度に関する質問項目の繰り返し測定結果

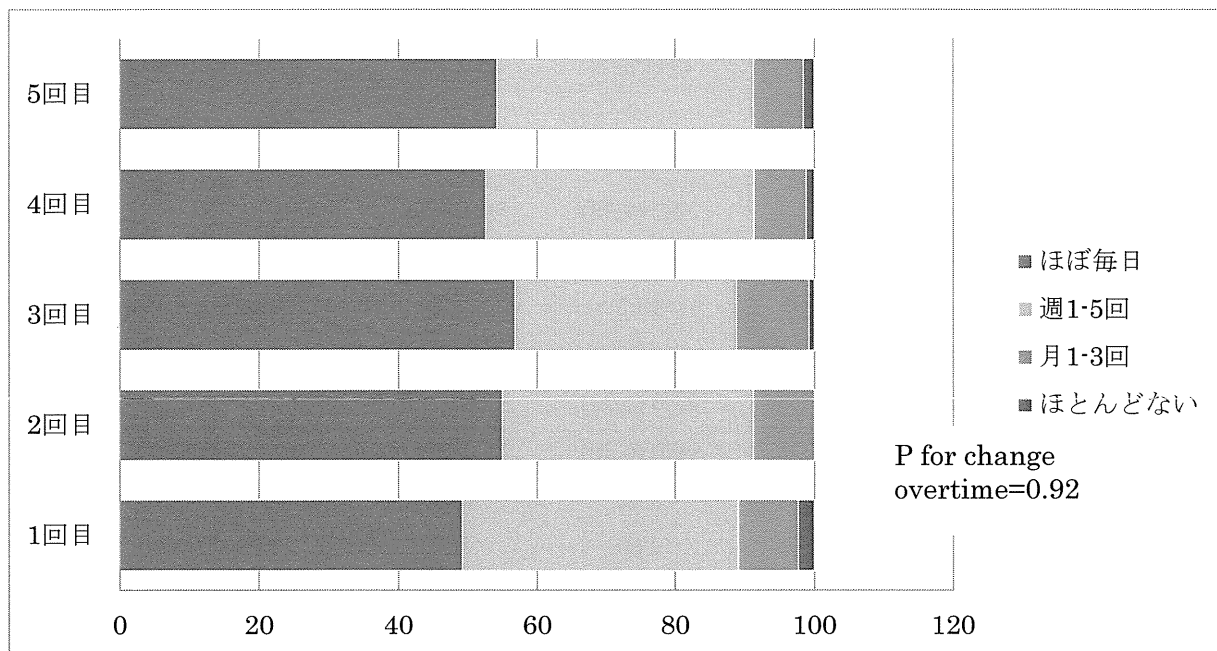


Figure 2. 笑いの頻度に関する質問項目測定結果の地域特性

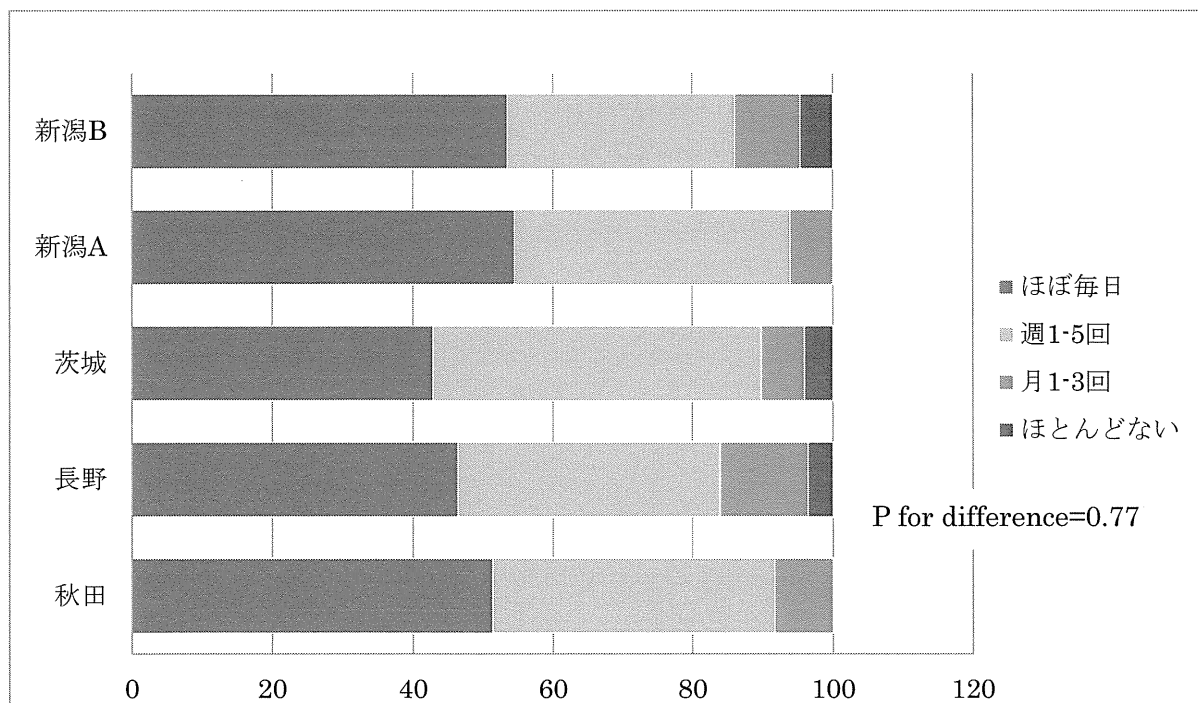


Table 1. 笑いの頻度と基本属性との関連

	普段の生活で、声を出して笑う頻度				P for difference
	ほぼ毎日	週 1-5 回	月 1-3 回	ほとんどない	
人数	125	100	22	6	
年齢, 年 (SD)	56.7 (9.78)	58.3 (9.08)	58.6 (9.32)	53.5 (9.35)	0.42
男性, %	33.6	48.0	63.6	50.0	0.02
高血圧既往, %	15.2	18.0	9.09	0.00	0.52
糖尿病既往, %	3.20	7.00	9.09	0.00	0.44
BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	23.0 (2.93)	23.6 (5.95)	23.4 (3.72)	22.8 (1.76)	0.81
身体活動, METS-hr/wk (SD)	40.0 (6.28)	39.0 (5.41)	39.2 (5.14)	38.6 (5.77)	0.63
飲酒, %	35.2	29.0	22.7	33.3	0.6
喫煙, %	9.60	16.3	9.09	16.7	0.46
うつ病, CES-D (SD)	4.20 (3.58)	4.47 (3.33)	6.20 (5.65)	9.60 (6.88)	0.004
自覚ストレス, PSS-4 (SD)	6.28 (1.99)	6.58 (2.61)	8.00 (2.73)	9.00 (2.97)	0.001
社会的支援, ESSI (SD)	26.7 (4.18)	24.3 (5.78)	24.8 (6.69)	20.0 (9.49)	<0.001
社会的ネットワーク, SNI (SD)	3.04 (0.92)	2.73 (1.05)	2.86 (1.04)	2.33 (1.51)	0.07
野菜類摂取, g/日 (SD)	378.4 (447.1)	333.5 (249.2)	301.2 (218.3)	223.8 (230.2)	0.55
果物類摂取, g/日 (SD)	238.3 (254.2)	240.6 (228.1)	205.4 (177.1)	142.8 (164.5)	0.72
魚介類摂取, g/日 (SD)	89.9 (147.1)	82.9 (65.3)	61.2 (58.0)	39.4 (32.1)	0.54
尿中コルチゾール, u g /L (SD)	24.7 (13.5)	21.5 (12.3)	23.2 (9.61)	24.6 (9.35)	0.31

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirai K, Saiki A, Oikawa S, Teramoto T, Yamada N, Ishibashi S, Tada N, Miyazaki S, Inoue I, Murano S, Sakane N, <u>Satoh-Asahara N</u> , Bujo H, Miyashita Y, Saito Y.	The Effect of Partial Use of Formula Diet on Weight Reduction and Metabolic Variables in Obese Type 2 Diabetic Patients-Multicenter Trial-	Obesity Research & Clinical Practice	7	e43-e54	2013
<u>大平哲也</u>	笑いとメタボリックシンドローム	Medical View Point	34	4-5	2013
辻村肇、 <u>松村雅史</u>	能動的笑い発声による高齢者の嚥下機能への影響について	笑い学研究	20	55-61	2013



ELSEVIER

ORIGINAL ARTICLE

## The effects of partial use of formula diet on weight reduction and metabolic variables in obese type 2 diabetic patients—Multicenter trial

Kohji Shirai<sup>a,\*</sup>, Atsuhito Saiki<sup>a</sup>, Shinichi Oikawa<sup>c</sup>, Tamio Teramoto<sup>d</sup>, Nobuhiro Yamada<sup>e</sup>, Shun Ishibashi<sup>f</sup>, Norio Tada<sup>g</sup>, Shigeru Miyazaki<sup>h</sup>, Ikuo Inoue<sup>i</sup>, Shunichi Murano<sup>j</sup>, Naoki Sakane<sup>k</sup>, Noriko Satoh-Asahara<sup>k</sup>, Hideaki Bujo<sup>b</sup>, Yoh Miyashita<sup>a</sup>, Yasushi Saito<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Toho University Sakura Hospital, Sakura, Japan

<sup>b</sup> Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

<sup>c</sup> Nippon Medical School, Tokyo, Japan

<sup>d</sup> Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>e</sup> University of Tsukuba Institute of Clinical Medicine, Tsukuba, Japan

<sup>f</sup> Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

<sup>g</sup> Jikei University, School of Medicine, Kashiwa Hospital, Kashiwa, Japan

<sup>h</sup> Tokyo Teishin Hospital, Tokyo, Japan

<sup>i</sup> Saitama Medical School, Moroyama, Japan

<sup>j</sup> Shimotsuga General Hospital, Tochigi, Japan

<sup>k</sup> Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan

Received 18 November 2011; received in revised form 28 March 2012; accepted 30 March 2012

### KEYWORDS

Weight reduction;  
Visceral fat;  
Obesity;  
Formula diet;  
Diabetes mellitus;

### Summary

**Aims:** To clarify the usefulness of protein-sparing modified formula diet in obese type 2 diabetic patients, the effects of partial use of formula diet on weight reduction and changes in related metabolic variables, and the improving rates of risk factors per 1% body weight reduction, were compared with those of conventional subcaloric diet.

\* Corresponding author at: Internal Medicine, Toho University Sakura Hospital, 564-1, Shimoshizu, Sakura-shi, Chiba 285-8741, Japan. Tel.: +81 043 462 8811; fax: +81 043 479 9770.

*E-mail addresses:* kshirai@kb3.so-net.ne.jp (K. Shirai), atsuhito156@sakura.med.toho-u.ac.jp (A. Saiki), shinichi@nms.ac.jp (S. Oikawa), ttera@med.teikyo-u.ac.jp (T. Teramoto), ymdnbhr@md.tsukuba.ac.jp (N. Yamada), ishibash@jichi.ac.jp (S. Ishibashi), n-tada27@jikei.ac.jp (N. Tada), smiyazaki@tth-japanpost.jp (S. Miyazaki), i1901018@saitama-med.ac.jp (I. Inoue), smurano@carrot.ocn.ne.jp (S. Murano), nsakane@kyotolan.hosp.go.jp (N. Sakane), nsato@kyotolan.hosp.go.jp (N. Asahara), hbujo@faculty.chiba-u.jp (H. Bujo), mumon@sf6.so-net.ne.jp (Y. Miyashita), yasushi@faculty.chiba-u.jp (Y. Saito).

**Subjects and methods:** Obese patients [BMI >25 kg/m<sup>2</sup>] with diabetic mellitus were randomly assigned to a low-caloric diet with partial use of formula diet group (FD, *n* = 119) and a conventional low-caloric diet group (CD, *n* = 110). Subjects in FD took one pack of formula diet (MicroDiet®, 240 kcal/pack) in place of one of three daily low-caloric meals for 24 weeks. Total daily calorie prescribed was same.

**Result:** Weight reduction was greater in FD than in CD (week 24: -3.5 vs -1.4 kg; all *p* < 0.001). Systolic blood pressure decreased significantly only in FD. HbA<sub>1c</sub> reduction was greater in FD than in CD. HDL-cholesterol increased significantly more in FD than in CD (week 24: +2.8 vs. +0.6 mg/dl, *p* < 0.001). Among several improving rates (%) of risk factors/1% body weight reduction, those of HbA<sub>1c</sub> at weeks 16 and 24, triglyceride at week 8 and HDL-cholesterol at week 24, were significantly higher in FD than CD. Doses of sulfonylurea and thiazolidinedione were significantly decreased in FD than in CD.

**Conclusion:** Partial use of formula diet was much more effective in reducing body weight, and also in improving coronary risk factors than conventional diet in part due to reduced body weight through decreased energy diet intake and due to dietary composition of the formula diet.

© 2012 Asian Oceanian Association for the Study of Obesity. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

Obesity, particularly visceral adiposity, contributes to the clustering of many coronary risk factors such as hypertension, insulin resistance or type 2 diabetes and dyslipidemia in individuals [1–3]. And, these risk factors contribute to the development of cerebro-cardiovascular diseases [4,5] and also chronic renal disease [6]. Furthermore, obesity provokes sleep apnea syndrome and fatty liver, and worsens knee joint pain and lumbago [7,8]. Recently, a cluster of multiple risk factors has been called metabolic syndrome [9,10]. The core of this syndrome is visceral fat accumulation [3]. Obesity is apparently a modifiable risk factor for coronary heart disease, and weight reduction is known to confer great benefit in the improvement of several co-morbidities [11,12].

The treatments of obesity are composed of diet, exercise, drugs and behavior modification. However, obese persons are generally resistant to these treatments [13]. A considerable number of obese patients do not successfully reduce weight with low caloric conventional diet. There were many reasons for the failure in achieving weight reduction or maintaining weight loss. The individuals may have some difficulties in cooking or selecting the complicated low-calorie menus, in which various factors such as energy, protein, vitamins and minerals are involved.

A protein-sparing modified fasting therapy, in which 1.2–1.4g protein per kg ideal body weight, fluid ad libitum, and vitamin and mineral supplementation are taken, is effective in achieving weight reduction [14,15]. This therapy can be possible by using formula diet, which is composed of high protein, low carbohydrate, low fat and enough vitamins and minerals. There were several papers reporting the usefulness and the safety of this formula diet [14–16]. But, low compliance and rebound of body weight were frequently observed. We hypothesize

that partial use of formula diet to replace one meal a day could be beneficial for the treatment of obese diabetic patients in the long term, even though the body weight reduction would be less than total use. Cheskin et al. [17] reported that the efficacy of a portion-controlled meal replacement diet to a standard diet in achieving and maintaining weight loss among obese participants with type 2 diabetes for 34 weeks.

Furthermore, the roles of a high dietary protein to carbohydrate ratio in enhancing weight loss and decreasing risks have been discussed [18–20]. Layman et al. [21] reported that diets with a high protein to carbohydrate ratio have positive effects on markers of cardiovascular disease risks and these benefits may be mediated by a lower glycemic load. Gannon and Nuttall [22] also reported the beneficial effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. On the other hand, some researchers reported that an energy-restricted, high-protein, low-fat diet provides nutritional and metabolic benefits more than a low-carbohydrate diet [23,24]. Therefore, the significance of high-protein and low-carbohydrate diet remains controversial, especially in Asian peoples. One of the reasons for the inconsistent result is compliance with the prescribed diet in the long term. Formula diet is a high-protein, low-carbohydrate and low-fat diet, and is easy to be administered.

Therefore, we attempted to clarify the usefulness of a 24-week dietary regimen using formula diet once a day in combination with conventional low-caloric diet in obese patients with type 2 diabetes mellitus. The formula diet used was MicroDiet®. The reduction in body weight and visceral fat, and the improvements of related metabolic variables were compared with those of conventional low-caloric diet alone. The changes in adiponectin [25,26] and lipoprotein lipase mass [27,28], which are considered to be markers of insulin sensitivity, were also studied. In



**Table 1** Clinical backgrounds of conventional group and formula diet group.

Clinical backgrounds	Conventional diet group (CD) <i>n</i> = 110	Formula diet group (FD) <i>n</i> = 119	<i>p</i> -Value
Age (years)	51.7 ± 10.9	50.5 ± 11.8	0.594 (NS)
Sex males:females (%)	36:64	38:62	0.891 (NS)
Height (cm)	160.8 ± 8.5	160.8 ± 9.0	0.761 (NS)
Weight (kg)	77.9 ± 14.9	79.9 ± 17.8	0.793 (NS)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	30.0 ± 4.6	30.8 ± 5.8	0.514 (NS)
Visceral fat area (cm <sup>2</sup> )	166.5 ± 59.4	165.2 ± 63.2	0.855 (NS)
Subcutaneous fat area (cm <sup>2</sup> )	272.8 ± 97.7	285.0 ± 124.3	0.862 (NS)
V/S ratio	0.707 ± 0.416	0.666 ± 0.320	0.839 (NS)
Systolic blood pressure (mmHg)	138.9 ± 19.7	138.8 ± 17.5	0.651 (NS)
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.3 ± 12.2	81.3 ± 9.5	0.238 (NS)
Fasting blood glucose (mg/dl)	153.5 ± 52.6	148.1 ± 49.2	0.409 (NS)
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.7 ± 1.3	7.7 ± 1.4	0.994 (NS)
HOMA-IR	7.0 ± 7.9	7.5 ± 7.6	0.701 (NS)
Non HDL-cholesterol (mg/dl)	156.0 ± 33.7	154.8 ± 39.9	0.702 (NS)
LDL-cholesterol (mg/dl)	131.3 ± 29.1	131.0 ± 32.9	0.654 (NS)
HDL-cholesterol (mg/dl)	52.7 ± 12.5	51.5 ± 12.5	0.355 (NS)
Triglyceride (mg/dl)	158.3 ± 107.3	152.5 ± 102.4	0.584 (NS)
Leptin (ng/ml)	9.9 ± 5.8	11.9 ± 11.2	0.248 (NS)
Adiponectin (mg/ml)	6.4 ± 4.0	6.4 ± 3.5	0.810 (NS)
Lipoprotein lipase (ng/ml)	51.2 ± 18.8	51.1 ± 17.0	0.903 (NS)

V/S, visceral fat area/subcutaneous fat area; HbA<sub>1c</sub>, hemoglobin A<sub>1c</sub>; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance. Values are expressed as mean ± S.D. NS, not significant.

addition, improvement rates of metabolic variables per 1% body weight reduction were compared between two groups.

## Subjects and methods

### Subjects

A total of 11 hospitals in Japan participated in the present study. Patients with type 2 diabetes mellitus (HbA<sub>1c</sub>(JDS) ≥ 6.0%): this value is Japanese diabetes society standard. Usually, HbA<sub>1c</sub> (JDS) is lower by 0.4% comparing to international standard value (NGSP), and body mass index (BMI) over 25 kg/m<sup>2</sup> were recruited. Participants were excluded if they had massive proteinuria; had malignancy; had a history of hepatitis, cardiovascular events, respiratory or gastrointestinal diseases; had uncontrolled hypertension; were pregnant or breast feeding. A total of 240 patients aged from 20 to 69 years entered the study. Mean BMI was 30.4 kg/m<sup>2</sup>. Before entry to this study, most patients came the clinics over 6 months, and had undertaken a course of diet therapy with conventional diet menu (25–30 kcal/kg/day), but overweight and glucose metabolic disorders were not improved sufficiently. They were randomly assigned to a conventional diet group (CD; *n* = 120) or a formula diet group (FD; *n* = 120). Eleven patients withdrew from the

study before completion; 10 in CD and 1 in FD. Subject characteristics were not significantly different between two groups at baseline (Table 1).

Dose of injected insulin just before taking formula diet was reduced to half. Sulfonylurea just before taking formula diet was stopped. Thiazolidinedione were changed depending on the levels of blood glucose and HbA<sub>1c</sub>. Sulfonylurea was discontinued or the dose was decreased in subjects with fasting plasma glucose (FPG) less than 90 mg/dl (12 in FD and 6 in CD) with a fear of hypoglycemic attack. Subjects on antihypertensive and/or lipid-lowering medications were essentially asked to maintain the same medications and dosages throughout the study.

The study was approved by the ethnical committee of each hospital. Informed consent was obtained from all subjects before participation in the study. We declare that all these studies were conducted in accordance with the declaration of Helsinki <http://www.wma.net/> and that all procedures were carried out with the adequate understanding and written consent of the subjects.

### Study design

The subjects were randomly assigned to one of two isocaloric dietary interventions; 20 kcal/kg times standard body weight (kg), for 24 weeks. Standard body weight was assumed to be equivalent to a BMI of 22 kg/m<sup>2</sup>. Conventional diet was composed of classical

**Table 2** Composition of one pack of formula diet (Microdiet®).

Nutrient	Contents	Nutrient	Contents
Energy	240 kcal	Vitamin B <sub>1</sub>	0.9 mg
Protein	21.5 g	Vitamin B <sub>2</sub>	0.9 mg
Fat	2.4 g	Niacin	6.0 mg
Carbohydrate	16.5 g	Pantothenic acid	3.3 mg
Dietary fiber	5.5 g	Vitamin B <sub>6</sub>	1.3 mg
Sodium	320 mg	Vitamin B <sub>12</sub>	2.2 mg
Calcium	380 mg	Vitamin C	43.3 mg
Magnesium	116 mg	Folic acid	163 mg
Potassium	700 mg	Biotin	13.3 mg
Phosphorus	268 mg	Vitamin A	350 mg
Iron	6.7 mg	Vitamin D	4.2 mg
		Vitamin E	4.4 mg

Japanese low-caloric meals 3 times a day. Formula diet was composed of one pack of MicroDiet® (240 kcal/meal) in the morning and two conventional Japanese low-caloric meals at noon and in the evening. MicroDiet® was provided by Sunny Health Co. Ltd (Tokyo, Japan) and the compositions are shown in Table 2. Proteins were composed of egg white, casein and soybean proteins. One pack of Microdiet® was dissolved in 450ml cold water, and was drunken.

The same total calorie intake was prescribed to the two groups as described above. The protein:fat:carbohydrate ratio prescribed at the beginning was 15:25:60 in CD and 18:30:52 in FD.

All patients visited the clinic every 4 weeks. At each visit, the patients received guidance on lifestyle improvement conducted by dieticians and/or nurses. A food diary was recorded by each patient, and energy intake was calculated by the dieticians.

Serum adiponectin and lipoprotein lipase mass were measured using ELISA kits (Daiichi Pure Chemical, Co. Ltd., Tokyo, Japan). Immunoreactive insulin was measured by immunoassay. Visceral and subcutaneous fat areas in the abdomen were measured using computed tomography at the umbilical level [1]. Other chemical analyses were performed at integrated central laboratories.

Dietary composition was assessed by a qualified dietician using a computerized database, based on the analysis of the semi-quantitative food record of 3 consecutive days for each 2-week period.

The basal doses of used drugs were essentially not changed during intervention term, except the cases in which the glucose levels were remarkably improved well by enough weight reduction, and concerns about hypoglycemic attack were occurred. The reduction dose of sulfonylurea was mostly reduced into half, in case of blood glucose control improved (HbA<sub>1c</sub> (JSD) < 6.0%). Furthermore, in cases of hypotension attack or enough lowered LDL-cholesterol levels (LDL-cholesterol < 80 mg/dl), the affecting drugs were withdrawn.

### Statistical analysis

Dietary composition data were analyzed using raw, unadjusted means. Between-group differences in dietary

intake at each time point were tested by analysis of variance (ANOVA).

## Results

### Body weight and visceral fat outcomes

One hundred and ten patients in CD and 119 in FD completed the study and were analyzed. The reason for drop-out was mainly inconvenience to the patients. Baseline data of the patients are shown in Table 1. Mean body mass index (BMI) was 30.0 kg/m<sup>2</sup> in CD and 30.8 kg/m<sup>2</sup> in FD, with no significant difference between two groups. Age, male/female ratio, blood pressure, hemoglobin (Hb)A<sub>1c</sub>, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were also not significantly different between two groups.

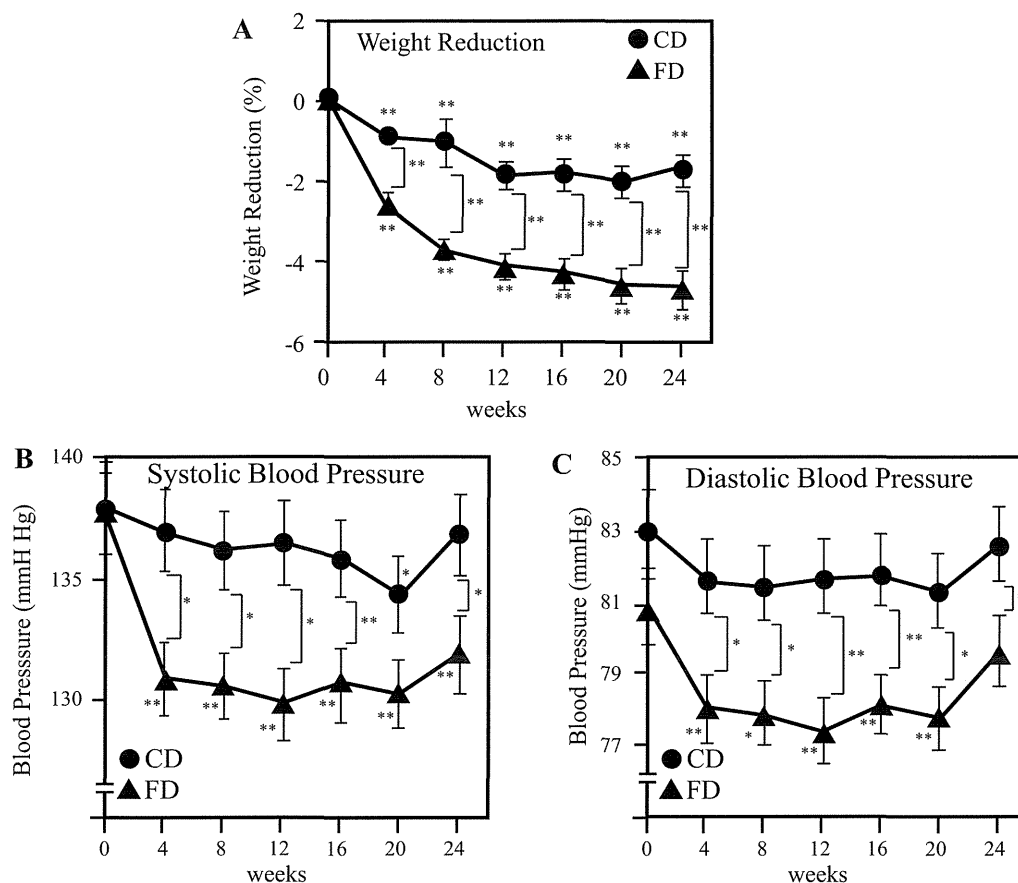
Body weight started to decrease from week 4 and significant decreases relative to baseline were maintained until week 24 in both groups (Fig. 1A). However, the weight flattened from week 12 in CD, but continued to decline gradually until week 24 in FD. Mean weight reduction relative to baseline was greater in FD than in CD (Table 3.1) (week 8: -2.9 vs -0.7 kg; week 16: -3.3 vs -1.4 kg; week 24: -3.5 vs -1.4 kg; all  $p < 0.001$ ). BMI showed the same trend of decrease.

Visceral fat area decreased significantly ( $p < 0.01$ ) in FD, but not in CD (Table 3.1). Subcutaneous fat area also decreased significantly ( $p < 0.01$ ) in FD but not in CD. The decreases in visceral fat and subcutaneous fat were significantly ( $p = 0.001$  and  $0.049$ , respectively) greater in FD compared to CD.

### Blood pressure outcome

Significant decreases in systolic blood pressure were observed from weeks 4 to 24 in FD, but only on week 20 in CD (Fig. 1B).

Significant decreases in diastolic blood pressure were observed only in FD from weeks 4 to 20 (Fig. 1C). When the magnitudes of decrease were compared between CD and FD (Table 3.1), decreases in systolic blood pressure



**Figure 1** (A) Percent weight reduction in formula diet group and conventional diet group. (B) and (C) Comparison of changes in blood pressures between formula diet group and conventional diet group. (B) Changes in systolic blood pressure and (C) changes in diastolic blood pressure. Values are expressed as mean  $\pm$  S.D. \* $p < 0.05$  and \*\* $p < 0.005$  compared with baseline. Abbreviations: FD, formula diet group; CD, conventional diet group.

were significantly greater in FD compared to CD at weeks 8, 16 and 24 ( $p = 0.009$ ,  $0.015$  and  $0.0256$ , respectively).

### Glucose, HbA<sub>1c</sub> and insulin

Fasting blood glucose decreased from week 4 in both groups, and a significant decrease was maintained until week 20 in FD and week 12 in CD (Fig. 2A). The decreases were apparently greater in FD than in CD at weeks 12, 16 and 20, but did not reach statistical significance (Table 3.1).

HbA<sub>1c</sub> started to decrease in both groups at week 4 and significant decreases were maintained until week 24 in both groups (Fig. 2B). In CD, HbA<sub>1c</sub> decreased from week 4 to week 12, but reversed gradually from week 16 to week 24. In FD, HbA<sub>1c</sub> decreased from week 4, reached a trough at week 16, and stabilized thereafter. The decreases were significantly greater in FD compared to CD at weeks 8, 16 and 24 ( $p = 0.024$ ,  $0.016$  and  $0.002$ , respectively) (Table 3.1).

Insulin decreased significantly in FD only at week 24, and did not decrease in CD (Fig. 2C). The decreased amounts of insulin at weeks 8, 16 and 24 were tended

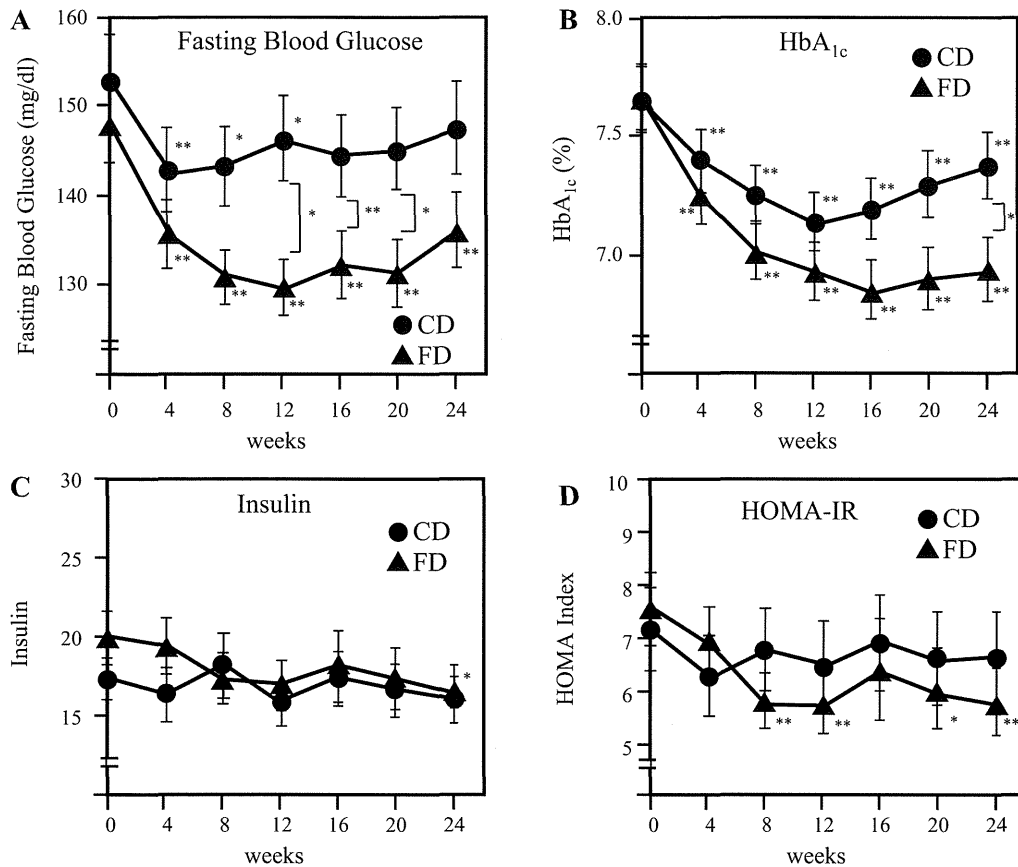
to be greater in FD than in CD, but not significantly (Table 3.1).

HOMA index were significantly lower than baseline at weeks 8, 12, 20 and 24 in FD, but did not change in CD (Fig. 2D). The decreases in HOMA tended to be greater in FD compared to CD at weeks 8 and 24, but not significantly.

### Lipid outcomes

LDL-cholesterol decreased in both groups from week 4, and the decreases were maintained until week 16. Thereafter, gradual increases were observed after week 20 in both groups (data not shown). The decreases in LDL-cholesterol were not different between FD and CD (Table 3.2).

In FD, triglyceride decreased significantly from week 4 and this tendency was maintained until week 24. In CD, triglyceride also decreased significantly on week 4, but rebounded thereafter (data not shown). The changes in triglyceride were significantly greater different between FD and CD at weeks 16 and 24 ( $p = 0.037$  and  $0.025$ ) (Table 3.2).



**Figure 2** Comparison of changes in glucose metabolism parameters between formula diet group and conventional diet group. (A) Changes in fasting blood glucose, (B) changes in HbA<sub>1c</sub>, (C) changes in insulin level and (D) changes in HOMA index. Values are expressed as mean  $\pm$  S.D. \* $p$  < 0.05 and \*\* $p$  < 0.005 compared with baseline. Abbreviations: FD, formula diet group; CD, conventional diet group.

HDL-cholesterol decreased initially and remained significantly lower than baseline until week 12 in FD and week 20 in CD. The level started to increase after week 16 in FD and reached significantly higher level at week 24 (data not shown). The change in HDL-cholesterol in FD (increase) was significantly different from that in CD (decrease) at week 24 (Table 3.2). Non-HDL-cholesterol decreased at week 4 in both FD and CD, and the low levels were maintained stably during 24 weeks (data not shown). The decreases in non-HDL-cholesterol were not significantly different between FD and CD at weeks 8, 16 and 24 (Table 3.2).

### Changes in leptin, adiponectin and lipoprotein lipase mass

In FD, leptin decreased from week 4 to week 12 and increased at weeks 20 and 24. In CD, leptin did not decrease but increased from week 16 to week 24 (Fig. 6). The changes in leptin in FD (decreases) were significantly different from those in CD (increases) at weeks 8, 16 and 24 (Table 3.2).

Adiponectin increased gradually in both groups (Fig. 6). After week 16, adiponectin tended to increase more

in FD than in CD, but the difference between two groups were not significant (Table 3.2).

LPL mass increased gradually and significantly from week 8 in both groups (Fig. 6). After week 16, LPL mass tended to increase more in FD than in CD, but without significant (Table 3.2).

### Comparisons of improving rates of coronary risk factors per 1% body weight reduction ( $\Delta$ BW) between CD and FD (Table 4)

Coronary risk improving rate was obtained from the % change in measurement of risk marker divided by % body weight reduction, and were compared at weeks 8, 16 and 24 among patients with each risk factor at baseline. The subjects whose risk factor values were higher than following each values, were selected for this analysis: visceral fat area > 100 m<sup>2</sup>, systolic pressure > 140 mmHg, diastolic pressure > 100 mmHg, HbA<sub>1c</sub> > 7.0%, non HDL-cholesterol > 160 mmHg, triglyceride > 150 mg/dl, HDL-cholesterol < 50 mg/dl.

Table 4 shows % improvement of coronary risks per % body weight reduction (risk improvement rate/ $\Delta$ BW). Improvement rate was expressed as positive when the values decreased except HDL-cholesterol.