

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
生活習慣病重症化予防のための戦略研究

『自治体における生活習慣病重症化予防のための
受療行動促進モデルによる
保健指導プログラムの効果検証に関する研究』

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 磯 博康 大阪大学教授

平成29(2017)年 2月

「自治体における生活習慣病重症化予防のための受療行動促進モデルによる保健指導プログラムの効果検証」

統計解析手順書

厚生労働省科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)

第 0.1 版：平成 28 年 4 月 15 日
第 0.2 版：平成 28 年 5 月 1 日
第 0.3 版：平成 28 年 5 月 8 日
第 0.4 版：平成 28 年 9 月 16 日
第 1.0 版：平成 28 年 10 月 25 日

目 次

1. 目的.....	3
2. 適用範囲.....	3
3. 研究の概要.....	3
4. 解析の前提とするサンプルサイズ	4
5. 解析の前提とする研究対象自治体のランダム化の手順	5
6. 解析の実施時期に関する事項	5
7. 解析方法に関する全般的事項	6
8. 解析に使用するソフトウェア	6
9. 被験者構成・人口統計学的特性	7
10. 主要評価項目.....	7
11. 副次評価項目.....	8
12. 解析結果の報告	11
13. 統計解析手順書作成の履歴.....	12

1. 目的

本統計解析計画書は、「自治体における生活習慣病重症化予防のための受療行動促進モデルによる保健指導プログラムの効果検証」に関する研究のうち、「医療機関の受療率」の統計解析に適用する諸法の詳細をデータ固定前に明示することを目的とする。

2. 適用範囲

戦略研究の主目的である、脳卒中・虚血性心疾患・心不全・腎不全を伴う入院・死亡・人工透析の導入に関する統計解析については、本計画書の範囲外とし、別途作成予定である。

本計画書に定める統計解析においては、特定健診データ・レセプトデータ・国保資格取得喪失データから得られる情報のみを使用し、保健指導記録票・保健指導実施者の基礎データ・保健指導に関する自己評価アンケート・死亡小票は使用しない。

3. 研究の概要

課題名	「自治体における生活習慣病重症化予防のための受療行動促進モデルによる保健指導プログラムの効果検証」(J-HARP)
戦略研究の目的	脳卒中・虚血性心疾患・心不全・腎不全を発症するリスクの高い未受療者に対して、医療機関への受療行動を促進する強力な保健指導を実施することは、一般的な保健指導を実施するよりも、脳卒中・虚血性心疾患・心不全・腎不全を伴う入院・死亡や人工透析の導入に対する予防効果が大きいことを検証する。
本研究の目的	戦略研究で収集されたデータを用いて、受療行動促進モデルに基づく保健指導を実施することは、一般的な保健指導を実施するよりも、医療機関の受療率、継続受療率、健診の継続受診率が高いことを検証する。
研究デザイン	自治体をクラスターとしたランダム化比較試験
対象	介入群においては、以下の選択基準の全てを満たし、除外基準のいずれの項目にも抵触しない者を保健指導対象者とする。 【選択基準】 1) 国民健康保険被保険者の手段健診で把握された重症化ハイリスク者40～74歳の男女 2) 医療機関において、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、尿蛋白陽性の該当リスク項目に関して、健診受診時に医療機関を受療していなかった者 【除外基準】 1) 認知症や精神疾患の合併した者 2) 難聴・視覚などに障害がある者 3) 保健指導内容が理解できないと判断される者 ※ 重症化ハイリスク者とは、以下のいずれかが該当する者を指す。

	<ul style="list-style-type: none"> ● II度高血圧（収縮期血圧160mmHg以上あるいは拡張期血圧100mmHg以上） ● HbA1c（NGSP）7.0%以上（HbA1cが欠損の時は空腹時血糖130mg/dL以上、空腹時血糖が欠損の時は随時血糖180/130mg/dL以上） ● 男性のLDL-コレステロール180mg/dL以上 ● 尿蛋白2+以上
研究方法 (研究スケジュール)	<p>1) 研究対象自治体の選定および割付</p> <p>① 国民健康保険被保険者の集団検診による特定健診受診者40-74歳男女が概ね2,000人以上の自治体を全国公募し、自治体の特性をもとにスコア化</p> <p>② スコアの類似した自治体をペアにし、一方をランダムに介入群に割り付け、他方を対照群とする</p> <p>2) 保健指導対象者の抽出 集団健診受診者から重症化ハイリスク者（上記）を抽出</p> <p>3) 保健指導プログラムの実施</p> <p>① 介入自治体において、重症化ハイリスク者に対して受療行動促進モデルによる保健指導プログラムによる保健指導を行う。</p> <p>② 対照自治体においては、各自治体の基準により選定した対象者に対し、各々の方法で保健指導を行う。</p>
主要評価項目	・ 医療機関の受療率
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療機関での継続受療率 ・ 特定健診の継続受診率 ・ 特定健診での生活習慣病関連データ
被験者数	<p>介入群：21自治体（7,508人）</p> <p>対照群：22自治体（7,520人）</p> <p>※研究参加自治体スケジュール（介入群・対照群共通）</p> <p>平成26年4月：28自治体 平成26年9月：6自治体 平成27年4月：9自治体</p>
研究期間	<p>研究承認後～平成28年3月31日</p> <p>介入実施期間：平成26年4月～平成28年3月31日</p> <p>データ追跡・解析期間：平成26年4月～平成29年1月31日</p>

4. 解析の前提とするサンプルサイズ

主要評価に用いるアウトカム(脳卒中・心筋梗塞・不安定狭心症・心不全を伴う入院、慢性腎臓病・腎不全を伴う入院及び人工透析導入、急性心臓死、循環器疾患・慢性腎臓病・腎不全による死亡)の4年間の累積発生率は6.6%（3.5年間の累積発症率は5.8%）である。その累積発生率を介入群において対照群よりも20%大きく低下させるという介入効果を検出するために、必要な自治体数（研究対象者数）を有意水準5%、検出力80%、クラスター内の

内部相関を 0.001 として算出した。

平成 26 年 4 月から介入 14 自治体、対照 14 自治体(平均対象者数 434 人)、平成 26 年 9 月から介入 3 自治体、対照 3 自治体(平均対象者数 162 人)、平成 27 年 4 月からの介入 4 自治体、対照 5 自治体(平均被験者数 213 人)の合計で、介入 21 自治体、対照 22 自治体となり、対象者数は介入群 7,508 人、対照群 7,520 人となった。

その際、介入の終了時点を平成 30 年 3 月 31 日、追跡期間の終了時点を平成 30 年 9 月 31 日に揃えることとした。また、2 年目、3 年目、4 年目の健診で、新たに対象として加わる者を初年度の対象者の 20%とした。たとえば、平成 26 年 4 月開始の自治体の初年度の対象者が 434 人(平均追跡期間 4.0 年)であれば、2 年目に新たに対象となる人が 86 人(平均追跡期間は 3.5083 年)、3 年目に新たに対象となる人が 86 人(平均追跡期間は 2.0 年)、4 年目に新たに対象となる人が 86 人(平均追跡期間は 1.0 年)となる。平成 26 年 9 月開始の自治体、平成 27 年 4 月開始の自治体についても同様な計算を行った。

その結果、必要な全体の対象者数は、介入群 6772 人、対象群 6772 人となり、サンプル数は十分確保された。

重症化ハイリスク者でかつ健診受診時に受療していなかった者の医療機関の受療率に関しては、介入群 80% vs 対照群 60% とすると、カイ二乗検定の両側検定で有意水準 5%、検出力 80% を想定した場合、必要なサンプル数は 90 人、有意水準 1%、検出力 80% を想定した場合でも 130 人となる。

5. 解析の前提とする研究対象自治体のランダム化の手順

群間のバランスを確保するため、ランダム化は多変量ペアマッチング法を用いる。

以下の手順に従う。

- (1) 希望する自治体を地理的なブロックに分ける。
- (2) ブロックごとに各自治体のアウトカムに関連すると考えられる特性(ハイリスク者数、緯度、経度、国民健康保険被保者数、特定健診受者数の割合、除外要件該当数、最終学歴人口、医師数)を用いて、mahalanobis スコアを計算する。Mahalanobis スコアが類似する自治体 2 つを特定する。
- (3) (2) で特定した 2 つの自治体の中から一つをランダムに介入群に割り付ける。

6. 解析の実施時期に関する事項

平成 28 年 3 月 31 日までの特定健診データ、レセプトデータ、国保資格取得喪失データが固定された時点で解析を実施する。

7. 解析方法に関する全般的事項

質的データについては頻度を集計し、連続データについては要約統計量を算出する。検定を行う場合の有意水準は両側 5%とする。推定を行う場合の信頼係数は両側 95%とする。

検定統計量の有効桁は、小数点以下 4 桁目を切り捨て、小数点以下 3 桁として結果の考察に用いる。検定において算出される P 値については、切り捨てにより、小数点以下 4 桁として結果の考察に用いる。また、割合の有効桁は、小数点以下 2 桁目を四捨五入し、小数点以下 1 桁として結果の考察に用いる。

8. 解析に使用するソフトウェア

原則として、**SAS (Release 9.3 以上)** を用いて解析を実施する。

9. 被験者構成・人口統計学的特性

性別、年齢、SBP、DBP、HbA1c、LDL（男性のみ）、尿蛋白 2+以上の割合について、要約統計量を算出する。対象全体、介入群／対照群別に Table を作成する。

10. 主要評価項目

10. 1. 主要評価項目

医療機関への受療率

全体の受療率：リスク項目（高血圧・糖尿病・脂質異常・腎臓病）のいずれかに関する最も時期の早い医療機関の受療をイベントとする。

リスク項目ごとの受療率：高血圧・糖尿病・脂質異常・腎臓病のうち、当該リスク項目に関する医療機関の受療をイベントとする。

10. 2. 解析対象症例

重症化ハイリスク者のうち、健診受診時に、高血圧・糖尿病・脂質異常・腎臓病のいずれかについて医療機関を受療していない症例を解析対象とする。

リスク項目ごとの検討においては、当該リスク項目に関して医療機関を受療していない症例を解析対象とする。

10. 3. 解析方法

健診日を起点として、追跡途中の死亡、転出、保険の変更等を考慮し、 Kaplan-Meier 法を用いて累積受療率を算出する。健診受診後 3 か月、6 か月、12 か月、1 年 3 か月、1 年 6 か月の累積受療率とその 95%信頼区間を求める。介入方法（家庭訪問、個別指導、電話、未遂、文書、未実施）で層に分けた場合についても同様に推定する。

介入群と対照群の差の比較には、ログランク検定を用いる。また、Lin and Wei の robust sandwich estimate を用いてクラスター内相関を考慮した Cox の比例ハザード回帰分析を行い、ハザード比とその 95%信頼区間を算出する。

回帰モデルでは、潜在的な交絡因子を共変量として補正した解析も行う。補正する共変量の選択は、データによらず、アウトカムに関連すると考えられる因子（年齢・喫煙・飲酒・性別）から、サンプル数によって定義される許容範囲の数までを選択して全て補正する。

全体の受療率については、地域別のサブグループ解析も行う。

また、介入効果を第 1 期にランダム化された 28 自治体、第 2 期ランダム化された 6 自治体、第 3 期でランダム化された 9 自治体ごとに比較したのち、臨床的に意味のある違いが観察された

場合は、ランダム化時期と介入有無の交互作用の解析を行うことにより、統計的有意差を確認する。

1 1. 1. 副次評価項目

(1) 医療機関の継続受療率

① 継続受療率（3か月以内の受療開始者）

＝[集団健診で把握された重症化ハイリスク者でかつ健診受診時に受療していなかった者で健診受診後3か月以内に受療を開始した者の内、健診日から11か月ないし1年後も受療している者の人数]/[重症化ハイリスク者でかつ健診受診時に受療していなかった者で健診受診後3か月以内に受療を開始した者の人数]

② 継続受療率（6か月以内の受療開始者）

＝[集団健診で把握された重症化ハイリスク者でかつ健診受診時に受療していなかった者で健診受診後6か月以内に受療を開始した者の内、健診日から11か月ないし1年後も受療している者の人数]/[重症化ハイリスク者でかつ健診受診時に受療していなかった者で健診受診後6か月以内に受療を開始した者の人数]

(2) 特定健診の継続受診率

① 翌年度の継続受診率

＝[重症化ハイリスク者でかつ健診受診時に受療していなかった者において、翌年度の特定健診も継続して受診した者の人数]/[重症化ハイリスク者でかつ健診受診時に受療していなかった者の人数]

(3) 生活習慣病関連データ

① 高血圧症

(ア) 治療の有無に関わらずⅠ度以上の高血圧の割合

収縮期血圧 140mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90mmHg 以上

(イ) 治療の有無に関わらずⅡ度以上の高血圧の割合

収縮期血圧 160mmHg 以上あるいは拡張期血圧 100mmHg 以上

- (ウ) 高血圧の服薬者の割合
 - (エ) 高血圧のコントロール率 (A)
高血圧治療中の者の内、
収縮期血圧 140mmHg 未満かつ収縮期血圧 90mmHg 未満の割合
 - (オ) 高血圧のコントロール率 (B)
 - ・高血圧治療中の者の内、糖尿病 (※1) 又は尿蛋白 2+を合併した者は、
収縮期血圧 130mmHg 未満かつ収縮期血圧 80mmHg 未満の割合
 - ・糖尿病、尿蛋白 2+のいずれも合併していない者は、
収縮期血圧 140mmHg 未満かつ収縮期血圧 90mmHg 未満の割合
- ※1：糖尿病治療中または下記の糖尿病診断基準のいずれかに該当する者
1. 空腹時血糖値 126mg/dL 以上
 2. 非空腹時血糖値 (随時血糖値) 200mg/dL 以上
 3. HbA1c (NGSP) が 6.5%以上
- (カ) 収縮期血圧、拡張期血圧の平均値、標準偏差、検体数

② 糖尿病

- (ア) 治療の有無に関わらず HbA1c (NGSP) 6.0%以上の割合
HbA1c 値が欠損の場合は、空腹時血糖値が 110mg/dL 以上
空腹時血糖値が欠損の場合は、非空腹時血糖値が 140mg/dL 以上
- (イ) 治療の有無に関わらず HbA1c (NGSP) 7.0%以上の割合
HbA1c 値が欠損の場合は、空腹時血糖値が 130mg/dL 以上、
空腹時血糖値が欠損の場合は、非空腹時血糖値が 180mg/dL 以上
- (ウ) 糖尿病の服薬者の割合
- (エ) 糖尿病のコントロール率 (A)
糖尿病治療中の者の内、治療中及び HbA1c (NGSP) 6.0%未満 (HbA1c 値が欠損の
場合は空腹時血糖値が 110mg/dL 未満、空腹時血糖値が欠損の場合は非空腹時血糖値
が 140mg/dL 未満) の割合
- (オ) 糖尿病のコントロール率 (B)
糖尿病治療中の者の内、治療中及び HbA1c (NGSP) 7.0%未満 (HbA1c 値が欠損の
場合は空腹時血糖値が 130mg/dL 未満、空腹時血糖値が欠損の場合は非空腹時血糖値
が 180mg/dL 未満) の割合
- (カ) HbA1c (NGSP)、空腹時血糖値、非空腹時血糖値の平均値、標準偏差、検体数

③ 男性の高 LDL コレステロール血症

- (ア) 治療の有無に関わらず 140mg/dL 以上の割合
- (イ) 治療の有無に関わらず 180mg/dL 以上の割合

- (ウ) 高 LDL コレステロール血症の服薬者の割合
- (エ) 高 LDL コレステロール血症のコントロール率
脂質異常治療中の者の内、140mg/dL 未満の割合
- (オ) LDL コレステロールの平均値、標準偏差、検体数

④ 尿蛋白 2+以上の割合

1 1. 2. 解析対象症例

(1) 重症化ハイリスク者で、かつ健診受診時に高血圧・糖尿病・脂質異常・腎臓病のいずれかについて医療機関を受療していなかった者のうち、

- ① 健診受診後 3 か月以内に受療を開始した症例
- ② 健診受診後 6 か月以内に受療を開始した症例

を解析対象とする。

リスク項目ごとの検討においては、当該リスク項目に関して医療機関を受療していない症例のうち、上記①②を解析対象とする。

(2) 重症化ハイリスク者のうち、健診受診時に、高血圧・糖尿病・脂質異常・腎臓病のいずれかについて医療機関を受療していない症例を解析対象とする。

(3) 重症化ハイリスク者でかつ健診受診時に受療していなかった者のうち、翌年度の特定健診も継続して受診した症例を解析対象とする。「コントロール率」の解析の際は、翌年度の特定健診で当該疾患の服薬状況を確認し、服薬ありの症例を「治療中」とする。

1 1. 3. 解析方法

(1) 高血圧・糖尿病・脂質異常・腎臓病のいずれかに関して受療した場合、及びそれぞれのリスク項目に関して受療した場合の 5 通りについて、継続受療率を算出し、95%信頼区間を求める。ただし、健診後 11 か月以内に死亡、転出、保険の変更により脱落した症例は、解析から除外する。

全体の解析の際は、症例ごとに各リスク項目の受療のうち最も時期の早いものを採用する。最も時期の早い受療が同時に 2 つ以上のリスク項目に対し生じていた場合は、継続受療期間の長いものを採用する。

介入群と対照群の差の検定は、一般化推定方程式 (Generalized Estimating Equation, GEE) を用いて行う。GEE ではクラスター内の相関を考慮する。リンク関数にはロジットを用いる。

GEE 回帰モデルでは、潜在的な交絡因子を共変量として補正した解析も行う。補正する共変量の選択は、データによらず、アウトカムに関連すると考えられる因子（年齢・喫煙・飲酒・性別）から、サンプル数によって定義される許容範囲の数までを選択して全て補正する。

（２） 特定健診の継続受診率を算出し、95%信頼区間を求める。ただし、健診後 1 年以内に死亡、転出、保険の変更により脱落した症例は、解析から除外する。全体のみならず、リスク項目ごと（高血圧・糖尿病・脂質異常・腎臓病）の解析も行う。

（３） 各評価項目の値を年度別に算出する。リスク項目ごと（高血圧・糖尿病・脂質異常・腎臓病）の算出のみならず、対象全体での算出も行う。

1 2. 解析結果の報告

解析チームは、解析結果をまとめ、戦略研究推進室に報告する。

1 3. 統計解析手順書作成の履歴

版数	年月日	改定内容
0.1	2016/4/21	新規作成
0.2	2016/5/1	2016/4/21 の打合せ内容を反映
0.3	2016/5/8	<ul style="list-style-type: none">・ 主要評価項目（医療機関への受療率）の評価時点を追加・ 副次評価項目（生活習慣病関連データ）の詳細を記載
0.4	2016/9/16	<ul style="list-style-type: none">・ アウトカムに関連すると考えられる因子を一部変更・ 2年後の継続受療率に関する解析を削除
1.0	2016/10/25	<ul style="list-style-type: none">・ 介入方法の層別解析を追加・ 地域別のサブグループ解析を追加・ 解析方法（分散共分散推定、欠損値補完）を変更・ 解析対象を詳細に記載

解析図表仕様書

《被験者構成・人口統計学的特性》

全体		N	mean	±	SD	min	25%	median	75%	max
Age		99	99.9	±	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9
SBP		99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
DBP		99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
HbA1c	値あり	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
	値なし 空腹時血糖値 値あり	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
	値なし 随時血糖値	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
LDL-chol (Men)		99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
					N					(%)
Gender	Male		99		(99.99%)					
	Female		99		(99.99%)					
LDL-chol (Men)					(99.99%)					
	≥180		99		(99.99%)					
	<180		99		(99.99%)					
Urine	≥+2		99		(99.99%)					
	<+2		99		(99.99%)					
Geographical area					(99.99%)					
	北海道・東北		99		(99.99%)					
	関東・甲信越・中部		99		(99.99%)					
	近畿・中国・四国		99		(99.99%)					
	九州・沖縄		99		(99.99%)					

介入群

	N	mean	±	SD	min	25%	median	75%	max
Age	99	99.9	±	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9
SBP	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
DBP	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
HbA1c	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
HbA1c 値あり	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
値なし 空腹時血糖値 値あり	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
値なし 随時血糖値	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
LDL-chol (Men)	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
		N		(%)					
Gender Male	99			(99.99%)					
Female	99			(99.99%)					
LDL-chol (Men)				(99.99%)					
≥180	99			(99.99%)					
<180	99			(99.99%)					
Urine ≥+2	99			(99.99%)					
<+2	99			(99.99%)					
Geographical area				(99.99%)					
北海道・東北	99			(99.99%)					
関東・甲信越・中部	99			(99.99%)					
近畿・中国・四国	99			(99.99%)					
九州・沖縄	99			(99.99%)					

対照群

	N	mean	±	SD	min	25%	median	75%	max
Age	99	99.9	±	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9	99.9
SBP	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
DBP	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
HbA1c	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
HbA1c 値あり	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
値なし 空腹時血糖値 値あり	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
値なし 随時血糖値	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
LDL-chol (Men)	99	99.99	±	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
		N		(%)					
Gender Male	99			(99.99%)					
Female	99			(99.99%)					
LDL-chol (Men)				(99.99%)					
≥180	99			(99.99%)					
<180	99			(99.99%)					
Urine ≥+2	99			(99.99%)					
<+2	99			(99.99%)					
Geographical area				(99.99%)					
北海道・東北	99			(99.99%)					
関東・甲信越・中部	99			(99.99%)					
近畿・中国・四国	99			(99.99%)					
九州・沖縄	99			(99.99%)					