

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03941

研究課題名（和文）特定健診の有効性：Target Trialアプローチを用いた検証

研究課題名（英文）Effectiveness of Specific Health Checkups in Japan for the primary prevention of obesity-related diseases

研究代表者

竹内 正人（Takeuchi, Masato）

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：80598714

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,600,000円

研究成果の概要（和文）：使用データソースは健康保険組合加入者のデータベースである。観察研究由来のバイアスを最小化するために、Target trail Emulationの枠組みを採用し、繰り返しのエントリーを許容するnested designにより、高血圧と糖尿病の診断が記録されておらず、ベースライン時に健診歴のない人を組み入れる。対象者は健診受検・受検なしによって分類され、保険からの脱退、アウトカム発生、管理上の打ち切り（入手可能なデータの終了、2022年3月に予定）のいずれか早い方まで最長10年間追跡する。糖尿病/高血圧の新規発症の10年間の発生率は、ベースラインの交絡因子を調整した生存時間解析により算出する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特定健診は、その目的である生活習慣病の一時予防に関する有効性評価は2008年の制度開始からなされておらず、特定健診のこのような状況への疑問が昨今国内外から呈されている。本研究ではこのような状況を鑑み、大規模な実データを用いて糖尿病・高血圧の新規発症に関して、特定健診の有効性を評価することを目的とする。昨今注目されている、バイアスの少ない新規研究デザインを用いて健診の受検者・非受検者を比較することで、健診の効果に関する精密な推定を行う。

本研究は、生活習慣病の一次予防効果に対する、特定健診の役割についてのエビデンスを社会に提供する。

研究成果の概要（英文）：We will use the employment-based health insurance database. The study design adopts the target trial emulation framework to minimize the bias inherent to the observational study. Briefly, we will conduct the nested-trial emulation approach that allows multiple trial entries. The persons aged 40 to 74 years will be eligible if they do not have a documented diagnosis of hypertension and diabetes and a history of receiving SHC at baseline. Participants are classified according to the receipt or non-receipt of SHC service and followed for the maximum 10 years until the withdrawal from the insurance plan, the outcome occurrence or the administrative censoring (the end of the available data, expected in March 2022), whichever comes first. The 10-year incidence of new onset of diabetes/hypertension will be compared between SHC recipients and non-recipients using pooled logistic regression with adjustments for baseline confounders.

研究分野：臨床疫学

キーワード：特定健診 大規模医療データベース Target Trial Emulation 因果推論

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2008 年から開始された特定健診は、生活習慣病の一次予防に特化した、世界に類を見ない国レベルでの取り組みである。しかし、特定健診の予防効果に関する定量的な検証は制度導入前後から今に至るまでなされていない。健診に関する動向としては 2019 年に、(a) 国内外から効果が検証されていない健診(検診)が日本では多いことが指摘され、(b) 学術面からも一般健診は死亡を減らす効果が認められないことが、25 万人規模の国外データのメタ解析で示された。

一方、特定健診開始から 10 年長が経過し、このことは最長で 10 年を超える個人データが蓄積され、健診の効果に関して 10 年という中期的データで実証分析可能となったことを意味する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、生活習慣病の新規発症に関して、特定健診の有効性を検証することにある。大規模かつ全体代表性のある大規模医療データベースを使用し、バイアスの少ない手法を組み合わせることで今後の政策に利活用可能な、精緻な推定結果を得る。

3. 研究の方法

Target trial Emulation と呼ばれる手法を利用する。臨床医学研究においては最もバイアスの少ない研究デザインは無作為化比較試験(RCT)であるが、すでに制度として動いている特定健診においてはその実行は国内では不可能である。このような状況においても理想的な RCT のプロトコルをまず策定し、実際に使う観察データに沿う形に再デザインを行う。例えば無作為化が行えない状況では、様々な共変量で条件づけることにより擬似的に交換可能性を作り出し、無作為化により近い状況を作り出す。

4. 研究成果

以下のように Target Trial (理想的 RCT) と Emulation (実データを用いた観察研究) を策定した。

表: Summary of the target trial protocol and emulated protocol

Protocol components	Target trial (ideal RCT)	Emulation using observational data
<i>Eligibility criteria</i>	<ul style="list-style-type: none"> 40-74 歳の人 2 型糖尿病・高血圧なし 特定健診受検歴なし 	<ul style="list-style-type: none"> 以下を覗き、左に同じ 12 ヶ月以上の保健加入履歴あり 上記期間中に 1 回以上の医療機関受診歴あり
<i>Treatment strategy</i>	特定健診受検あり vs なし	左に同じ
<i>Assignment procedure</i>	ランダム化を行う	繰り返しを許容する nested design によりランダム化を模倣する
<i>Follow-up period</i>	ランダム化から 10 年間	<ul style="list-style-type: none"> 健康保険組合からの離脱 入手可能なデータ期間の終了 追跡開始から 10 年後 (アウトカム発生)
<i>Outcome</i>	新規の 2 型糖尿病診断 (高血圧診断)	<ul style="list-style-type: none"> 左に同じ。以下の条件を用いる ICD-10 コード: E11 and E14 ATC コード: A10

<i>Causal contrast of interest</i>	ITT 解析	ITT 解析
<i>Analysis</i>	Cox 比例ハザードモデル	Weighted Cox 比例ハザードモデル・pooled logistic regression

(日本語の定訳がない箇所もあり、一部は英語ままとしてある)

また、結果の頑強性を確認する目的で、以下の感度解析を行う予定としてある。

1. 途中で打ち切りに対応する目的での per-protocol 解析

この解析では、時点時点での打ち切りに対して逆確率重み付を行うことで、「健診なし 健診あり」への追跡途中での変更に対処する。

2. 組み入れ基準を 69 歳までとする

使用するデータベースが 74 歳までの加入者しかおらず、70 歳以上はそれより下の年齢層と比べて追跡時間が短く、糖尿病・高血圧の新規発症を追跡するには短い可能性を考慮しているためである。

3. 組み入れ基準の変更

主解析では、糖尿病・高血圧双方がない加入者を対象としているが、これをアウトカムが糖尿病であれば糖尿病のみの除外とし、これをアウトカムが高血圧であれば高血圧のみの除外とする。

4. Negative outcome 解析

未測定交絡の影響を調べるため、アウトカムを糖尿病・高血圧から胃がん・脳腫瘍とする解析を行う。これは特定健診の受診がこれら 2 つの腫瘍の発生に影響する可能性はないものの、調整できない健康意識などの影響を受けて健診受診・非受診の間で発生率が異なるか、を検討する解析である。この解析においては、ベースラインでこれらの腫瘍に対する診断病名がない加入者のみを対象とする。

(そのほかに、時間の区切りを年単位からより細かい月単位にした解析を行う可能性もあるが、これはコンピュータへの負荷が高くなることが想定されるため、処理能力が十分と見込まれた際のみ行う)

現在、プロトコール論文を投稿し査読対応を済ませ、投稿先からの回答を待っている段階である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nahara Isao, Takeuchi Masato, Tanaka Shiro, Yonekura Hiroshi, Takeda Chikashi, Kawakami Koji	4. 巻 3
2. 論文標題 Cardiovascular Safety of Celecoxib after Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: A Retrospective Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Epidemiology	6. 最初と最後の頁 101 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.37737/ace.3.4_101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takeuchi Masato, Kawakami Koji	4. 巻 30
2. 論文標題 Association of baloxavir marboxil prescription with subsequent medical resource utilization among school-aged children with influenza	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacoepidemiology and Drug Safety	6. 最初と最後の頁 779 ~ 786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pds.5207.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakashima Masayuki, Takeuchi Masato, Kawakami Koji	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinical Outcomes of Acute Appendicitis During Pregnancy: Conservative Management and Appendectomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 World Journal of Surgery	6. 最初と最後の頁 1717 ~ 1724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-021-06010-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takeuchi Masato, Shinkawa Kanna, Yanagita Motoko, Kawakami Koji	4. 巻 14
2. 論文標題 Prevalence, recognition and management of chronic kidney disease in Japan: population-based estimate using a healthcare database with routine health checkup data.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Kidney Journal	6. 最初と最後の頁 2197 ~ 2200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ckj/sfab016.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 NAKASHIMA MASAYUKI、TAKEUCHI MASATO、TANAKA SHIRO、KAWAKAMI KOJI	4. 巻 41
2. 論文標題 Salvage Therapy After Regorafenib or Trifluridine/Tipiracil Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Conditional Landmark Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1055 ~ 1062
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14862	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seki Tomotsugu、Takeuchi Masato、Kawasoe Shin、Takeuchi Kazufumi、Miki Ryusuke、Ueshima Kenji、Kawakami Koji	4. 巻 3
2. 論文標題 Survival Benefits of Outpatient Cardiac Rehabilitation after Acute Myocardial Infarction: Propensity Analysis Using Japanese Administrative Database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Epidemiology	6. 最初と最後の頁 10 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.37737/ace.3.1_10	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 竹内正人、川上浩司
2. 発表標題 特定健診の受検間隔と糖尿病発症に関する検討：健診データを用いたparametric g-formulaによるリスク推定
3. 学会等名 第79回公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土田哲也、吉田都美、竹内正人、川上浩司
2. 発表標題 乳児期の抗菌薬処方とアトピー性皮膚炎診断との関連：大規模レセプトデータによる検討
3. 学会等名 第79回公衆衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内正人、川上浩司
2. 発表標題 Hypothetical Intervention of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Renal Outcome in Type 2 Diabetes
3. 学会等名 ICPE 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	篠崎 智大 (Shinozaki Tomohiro) (60644482)	東京理科大学・工学部情報工学科・講師 (32660)	
研究分担者	川上 浩司 (Kawakami Koji) (70422318)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------