

一般口演B

[KB7] 一般口演 B

時間依存係数を持つ Cox比例ハザードモデルを用いた AKI長期予後の研究

2018年6月22日(金) 17:15 ~ 17:45 第4会場 (3階・中会議室301A)

---

[KB7] 時間依存係数を持つ Cox比例ハザードモデルを用いた AKI長期予後の研究

永田 桂太郎（高知大学医学部附属医学情報センター）

# 時間依存係数を持つ Cox 比例ハザードモデルを用いた AKI 長期予後の研究

永田桂太郎<sup>\*1</sup>、畠山豊<sup>\*1</sup>、堀野太郎<sup>\*2</sup>、松本竜季<sup>\*2</sup>、奥原義保<sup>\*1</sup>、寺田典生<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup>高知大学医学部附属医学情報センター, <sup>\*2</sup>高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科

## Cox model analysis with time-dependent coefficient for long-term prognosis of AKI

Keitaro Nagata<sup>\*1</sup>, Yutaka Hatakeyama<sup>\*1</sup>, Taro Horino<sup>\*2</sup>, Tatsuki Matsumoto<sup>\*2</sup>,  
Yoshiyasu Okuhara<sup>\*1</sup>, Yoshio Terada<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Center of Medical Information Science, Kochi Medical School, Kochi University,

<sup>\*2</sup> Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Kochi Medical School,  
Kochi University

抄録:急性腎障害(AKI)から回復した患者の長期予後のリスク因子を調べた。糸球体濾過量の低下をイベント、観察期間を最長10年とし、説明変数としてAKIの種類(腎性と腎前性)、糖尿病歴、性別、初期腎機能等を考慮したCox比例ハザードモデル(CPHM)を用いて各説明変数に対する調整済みハザード比を求めた。その際、階段関数の方法を用いて、糖尿病のハザード比に時間依存性を導入した。糖尿病歴の有無に関するハザード比は、標準CPHMでは有意でなかったが、時間依存CPHMでは観察期間後期に有意となった。腎前性AKIに対する腎性AKIのハザード比は、糖尿病の時間依存性の扱いに関わらずほぼ同じで有意であり、腎性AKIがAKI回復後の長期予後に対するリスク因子であることを示唆する結果が得られた。本研究で用いた方法は実装および解釈が容易であり、他の疾患に対する長期観察研究への応用も期待できる。

キーワード AKI、長期予後、Cox 比例ハザード模型、時間依存係数

## 1. はじめに

診療情報 DB へのデータの蓄積が進み、診療データを用いた長期観察研究が可能になりつつある。後ろ向き研究では通院期間が患者ごとに異なり、データが途切れるうちきりも多い。そのような場合、生存時間解析は有力な解析手法である。

著者らは、以前に、急性腎障害(AKI)から回復した患者の長期予後を研究した[1]。AKIは「腎機能の突然の低下」と定義された広範な臨床症候群で[2]、長期予後に関する研究も近年注目を集めている[3,4]。前回の検討ではAKIを腎前性と腎性に分類し、腎機能低下をアウトカムとし、AKIの分類の影響をCox比例ハザードモデル(CPHM)を用いて、最長10年まで評価した[1]。腎前性に対する腎性AKIのハザード比に有意差が見られた。また、糖尿病歴の有無に関するハザード比に有意な時間依存性が見つかった。

糖尿病の糸球体濾過量への影響は、初期は小さく10年程度から顕著という、罹病期間に応じた非線形な振る舞いを示す[5]。標準的なCPHM

では、共変量と係数は時間に依存しない量として扱われるため、糖尿病の非線形な影響を正しく評価できていない可能性がある。さらに、モデルが妥当でない場合、他の調整済みハザード比に影響する可能性もあるため、時間依存性を考慮した解析が望まれる。

CPHMの拡張については多くの研究があるが、本研究では、係数を時間の階段関数とする方法[6]を用いて糖尿病の腎機能への影響の時間依存性を取り込み、AKI回復後の腎予後に対するリスク因子を調べた。

## 2. 方法

### 1) データ

高知大学医学部附属病院における1983~2016年の診療データから、18歳以上、AKIを発症、その後回復した患者を抽出した。回復に要した日数に応じて、腎性AKI(8日から90日)と腎前性AKI(7日以内)に分類した。AKIから回復した日をゼロ時とし、その後のeGFRがゼロ時eGFRの70%を下回ることをイベント、イベント発生までの時間を生存時間

とした。eGFR 比が 0.7%以上を維持した患者に対しては最終測定日においてうちきりとした。

共変量として年齢、性別、初期腎機能、糖尿病歴、降圧剤と利尿剤の使用歴を考慮した。

## 2) 生存時間解析

糖尿病に関するハザード比を生存時間(1000日未満、1000日から1999日、2000日以上)に応じて層別化し、時間に関する階段関数とした時間依存CPHMを用いた [6]。他の説明変数は時間に依存しないものとした。解析には R ver3.4 とパッケージ”Survival”を用いた。

## 3. 結果

条件を満たす患者数は、腎前性 AKI で 1059 人、腎性 AKI で 977 人であった。イベント発生割合は腎前性 AKI で 10%(105/1059)、腎性 AKI で 16%(155/977)、糖尿病患者の割合は腎前性 AKI で 23%(240/1059)、腎性 AKI で 22%(211/977)であった。時間依存 CPHM におけるハザード比は、糖尿病に関するものを除いて、標準 CPHM におけるハザード比とほぼ変わらなかった。腎前性 AKI に対する腎性 AKI のハザード比はいずれのモデルでも  $e^{\beta}$  (95%CI)=1.4(1.1-1.8)となった。一方、糖尿病に対しては表 1 を得た。

表 1. 糖尿病歴のない患者に対する糖尿病歴を有する患者の調整済みハザード比。

	ハザード比 $e^{\beta}$ (95%信頼区間)
標準 CPHM	1.2 (0.88-1.6)
時間依存 CPHM	
1000 日未満	1.0 (0.7-1.4)
1000-1999 日	1.3 (0.6-2.7)
2000 日以降	2.7 (1.3-5.5)

## 4. 考察

糖尿病を除く項目のハザード比は標準 CPHM と時間依存 CPHM でほぼ値を変えなかったことから、標準 CPHM によるハザード比の評価は、糖尿病を除けば、妥当であったと考えられる。

糖尿病歴のハザード比は、標準 CPHM におい

ては有意でなかったが、時間依存 CPHM では、生存時間が 2000 日を超えるとハザード比が 3 程度まで増加し、糖尿病性腎症に関する知見[4]と合致する振る舞いを示した。

## 5. 結語

AKI から回復した患者の長期腎予後を、糖尿病の影響の時間依存性を考慮した CPHM を用いて調べた。糖尿病の時間依存性を考慮したうえで、腎性 AKI は腎前性 AKI に対して長期的に腎予後が悪いことが示唆する結果が得られた。

また、階段関数型のアプローチは実装が容易で一般性が高く、J-CKD 等の他の DB に対しても、データの蓄積が進めば、応用が期待できる。

## 参考文献

- [1] 永田桂太郎、畠山豊、堀野太郎、松本竜季、奥原義保、寺田典生. 第 37 回医療情報学連合大会論文集 2017; 745-748.
- [2] Kidney International Supplements (2012) 2, 1; doi:10.1038/kisup.2012.1.
- [3] AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会編. AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016. 東京医学社 (2017).
- [4] Sawhney S, Mitchell M, Marks A, et al. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. BMJ Open. 2015;4:e006497. Erratum in: BMJ Open. 2015;4:e006497corr1.
- [5] 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学者(2012).
- [6] Therneau T, Crowson C, Atkinson E, Using Time Dependent Covariates and Time Dependent Coefficients in the Cox Model (2017).[<https://cran.r-project.org/web/packages/survival/vignettes/timedep.pdf>]