

博士論文

集中治療室における急性腎障害の発生率と死亡率の  
臨床背景・施設間比較に関する研究

小丸 陽平

論文題目

集中治療室における急性腎障害の発生率と死亡率の臨床背景・施設間比較に関する研究

平成 29 年 4 月入学

東京大学大学院医学系研究科

医学博士課程

内科学専攻

指導教員 南學 正臣 教授

申請者 小丸 陽平

## 【目次】

|                | ページ |
|----------------|-----|
| 略語一覧 . . . . . | 3   |
| 要旨 . . . . .   | 4   |
| 序文 . . . . .   | 5   |
| 目的 . . . . .   | 15  |
| 方法 . . . . .   | 16  |
| 結果 . . . . .   | 28  |
| 考察 . . . . .   | 55  |
| 結論 . . . . .   | 69  |
| 引用文献 . . . . . | 70  |
| 謝辞 . . . . .   | 77  |

### 略語一覽

|        |  |
|--------|--|
| AKI    | acute kidney injury                                      |
| AKIN   | acute kidney injury network                              |
| ARF    | acute renal failure                                      |
| AUC    | area under curve   |
| BMI    | body mass index  |
| CKD    | chronic kidney disease                                   |
| CI     | confidence interval                                      |
| DPC    | diagnosis procedure combination                          |
| ECMO   | extracorporeal membranous oxygenation                    |
| eGFR   | estimated glomerular filtration rate                     |
| ICU    | intensive care unit                                      |
| KDIGO  | Kidney disease: Improving global outcomes                |
| MCMC   | Markov chain Monte Carlo                                 |
| NSAIDs | nonsteroidal anti-inflammatory drugs                     |
| RIFLE  | risk, injury, failure, loss, and end-stage renal failure |
| ROC    | receiver operating characteristic                        |
| RRT    | renal replacement therapy                                |
| SCr    | serum creatinine   |
| T-Bil  | total bilirubin  |

## 【要旨】

急性腎障害（acute kidney injury: AKI）は頻度が高く生命予後に影響を与えるため、臨床的・社会的に大きな課題である。本研究では、AKI の発生率と死亡率の関連性と、死亡における AKI の影響の度合いを検討した。系統的レビューと国内多施設データの解析の両方で、AKI の診断とステージ分類は多変量の中でも死亡に有意に関連する因子であったが、その一方で AKI 発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の間には負の相関があり、医療者の AKI への頻繁な遭遇が診療の質向上につながっている可能性が示唆された。今回算出した AKI の死亡に対する寄与危険割合や、死亡における施設因子といった項目は、将来的に AKI 診療の質の評価に向けた有用な指標となる可能性がある。

## 【序文】

### 急性腎障害の歴史

急性腎障害（acute kidney injury: AKI）は、水分・電解質バランスや酸塩基平衡の維持、尿毒素と総称される一連の代謝産物の排泄等に代表される生体のホメオスタシスを担う腎臓の機能が急性に損なわれた状態である。歴史的には 20 世紀前半の世界大戦期に外傷や筋挫滅に伴うクラッシュ症候群として注目されるようになり、1950 年代から急性腎不全（acute renal failure : ARF）という用語が登場した[1]。

British Medical Journal 誌に 1941 年に報告された “Crush injuries with renal impairment” には、ロンドン空襲時に搬送された 4 名（16～45 歳の男女）の臨床報告が克明に記されている[2]。いずれも瓦礫の下敷きになって 6～12 時間後に救出され、血圧や尿量、血算などをフォローされながら主に輸液や輸血等で治療されるも、無尿と高窒素血症に対する血液浄化療法は当時存在せず、全員が 1 週間前後で死亡した。剖検時の腎病理像では、尿細管壊死と尿細管円柱が明瞭にみとめられ、現在の AKI につながる初期の報告として興味深い。しかしながら、こういった症例を含む ARF の概念には統一された定義が存在しなかったため、以後約半世紀を通じて実に 30 を超える基準が研究や地域ごとに異なって適用されてきた[3]。この間、社会の高齢化や免疫抑制薬・化学療法薬などの発展、人工心肺を用いた全身麻酔手術の一般化などの複合的な要素の総体によって、外傷や脱水を原因とした症例が多かった ARF は、敗血症、薬剤性、手術に関連したものなどにますます多様化していった。

2000年代に入ると、このような腎不全症例の疫学的検討や臨床試験を円滑に実施するため、統一した基準を策定しようとする機運が国際的に高まった。その結果、2004年に Acute Dialysis Quality Initiative という団体によって Risk, Injury, Failure, Loss, and End stage renal disease (RIFLE) 基準が[4]、2007年には腎臓分野と集中治療分野の専門家を中心に発足した Acute Kidney Injury Network (AKIN) によってはじめて急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) という用語が提案され、AKIN 基準が発表された[5]。RIFLE 基準も AKIN 基準も急性の腎機能障害を血清クレアチニン値の上昇と尿量の減少によって定義・分類したものである。2012年には Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)が両者の流れを引き継いで定義を整理し、AKIの診療ガイドラインとともに KDIGO 基準が提示されて[6]、今日まで用いられている(表1)。

表 1. KDIGO による AKI の定義と分類基準 (2012 年)

| AKIの定義   |   |  |
|--|---|--|
| 以下の3つのうちいずれかを満たすこと。<br><ul style="list-style-type: none"> <li>・48時間以内に、血清クレアチニン値 (SCr) が0.3 mg/dL以上上昇する。</li> <li>・7日以内と考えられる経過で、SCrが以前の値 (ベースライン) の1.5倍以上に上昇する。</li> <li>・尿量が6時間以上0.5 mL/kg/hを下回る。</li> </ul> |   |  |
| ステージ分類   | 血清クレアチニン (SCr)  | 尿量   |
| 1  | SCrがベースラインの1.5~1.9倍に上昇、もしくは0.3 mg/dL以上上昇  | < 0.5 mL/kg/hが6-12時間継続                     |
| 2  | SCrがベースラインの2.0~2.9倍に上昇  | < 0.5 mL/kg/hが12時間以上継続                     |
| 3  | SCrがベースラインの3倍以上に上昇、もしくはSCr $\geq$ 4.0 mg/dL、もしくは腎代替療法を開始、もしくは18歳未満の患者では、eGFRが35 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満に低下 | < 0.3 mL/kg/hが24時間以上継続<br>もしくは無尿の時間が12時間以上 |

## AKI の臨床的意義と予後

近年 AKI が臨床的に注目されている理由は、AKI が患者の臨床的予後と強く関連し、医療コストの増大にもつながることが報告されてきたからである。かつて AKI は比較的予後が良い一過性の臓器障害のようにとらえられていたが、実際には米国で毎年約 30 万人が AKI に伴って死亡しており、この数字は前立腺癌、乳癌、心不全、糖尿病による死亡をすべて合計したものよりも多かった[7]。約 2 万名の診療科を問わない入院患者における解析では、入院中に AKI を発症した患者は全体の 13% であり、入院中に AKI を発症しなかった患者と比べて院内死亡オッズは 6.5 倍、入院費用は一人当たり 7,500 ドルが追加で発生していた[8]。また、AKI による入院患者の死亡率は、AKI を合併しない急性心筋梗塞患者の死亡率と比較しても高いことを指摘した報告もある[9]。

重要なことに、AKI の影響は急性期にとどまらない。急性期を乗り越えたとしても、一定の割合で AKI は中長期的に慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）に移行する、いわゆる “AKI to CKD continuum” の概念が提唱されて久しい[10, 11]。これは、たとえ臨床的には腎障害からの回復が得られたとしても、腎病理学的には完全に元の状態に戻らずに、炎症細胞浸潤や線維化が惹起されることが機序として想定されている[12]。CKD は心血管イベントや死亡の独立したリスク因子であり[13]、AKI を予防もしくは早期に治療して腎障害の進展や残存を阻止することは、個々の患者の中長期的な予後改善のためにも重要な臨床的課題と考えられる。

## 集中治療室における AKI

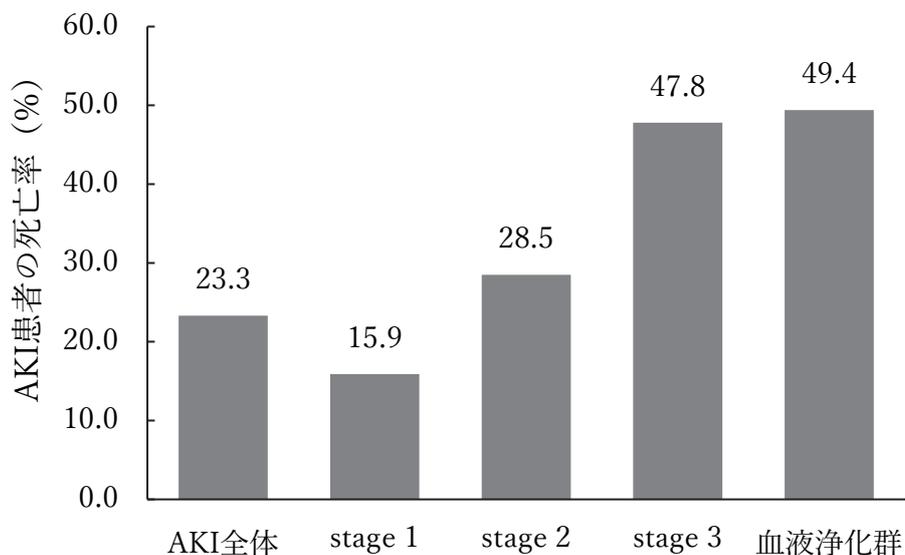
AKI が頻発する場面の一つとして、集中治療室（intensive care unit: ICU）が当初から重視されてきた。RIFLE、AKIN、KDIGO 基準の出現後に発表された ICU における AKI の発生率は、海外・国内のデータともに 30%～50%と報告されている[14–16]。これらの報告で注目すべき点として、いずれも表 1 に示した AKI 分類基準のステージ（重症度）が上がるにつれて死亡率も上昇していくことがある。最近の本邦の多施設 ICU における前向き観察研究では、KDIGO 基準による AKI は全体の 44.7%にみられ、そのうち 16.7%にあたる患者が血液浄化療法を要し、交絡調整後の AKI の死亡に対するオッズ比は 1.66 と報告された[17]。

ICU では AKI の原因となる敗血症や心臓外科術後の患者が多いだけでなく、人工呼吸器や昇圧・強心薬による管理を要するような多臓器不全の一角としての AKI が頻繁に発症することが特徴である。このような AKI の管理には、単に腎臓に注目した治療では不十分で、呼吸・循環・感染・血液/凝固・鎮静/鎮痛・栄養管理といった多臓器の障害に対する治療と並行して腎障害に対応する姿勢が求められる。また、高齢化や生活習慣病の広がりに伴って、保存期の慢性腎臓病や末期腎不全を併存症として抱えて ICU に入室する患者の割合も増加している。近年では ICU における腎臓病学的視点を *critical care nephrology* と呼称し[18]、単にコンサルタントとして ICU に出張するのではなく、全身管理を一通り行える腎臓専門医の育成を目指す動きも欧米を中心に活発となっている[19]。

## AKI の発生率と死亡率に関する先行研究

RIFLE 基準から AKIN 基準を経て現在の KDIGO 基準へと AKI の概念が急速に確立していった過程で、世界中からこれらの基準を適用した AKI の発生率と予後に関する報告が盛んに行われるようになった。興味深いことに、これまでに世界各国から報告された AKI の発生率と死亡率の数値は、非常に多様である。Susantitaphong らは、2004 年から 2012 年 8 月に発表された報告を対象として AKI の発生率を検討する系統的レビューを実施した[20]。これによると世界各国から報告された 305 報のコホート研究を統合した成人の AKI の発生率は 21.0%、死亡率は 23.3%であった。AKI 症例の死亡率はステージ 1 では 15.9%だが、ステージ 3 では 47.8%に達した (図 1)。また、この死亡率は研究報告年が 1 年進むに従って 1.5%低下し、コホートが属する国の一人当たりの国内総生産 (gross domestic product: GDP) が 1 万ドル高くなるに従って 3.4%低下していた。一方で、AKI の発生率は一人あたりの GDP が高い国でも低下していなかった。この結果からは、死亡率とは対照的に、AKI の発生率が AKI の診療レベルと必ずしも正に相関しているわけではないことが推定される。

図 1. AKI のステージ分類と死亡率 (文献 20 をもとに作成)



しかしながら、Susantitaphong らの系統的レビューを構成する各々の報告を参照すると、AKI の発生率と死亡率には大きなばらつきがあり、変量効果モデル (random-effects model) によって統合された AKI の発生率と死亡率の数値自体が意味するところは明確ではない。また、同報告では AKI 患者の生命予後に関して AKI ステージ以外の要素は検討されておらず、KDIGO 基準が一般的に用いられるようになった 2012 年以降の多くの文献は含まれていない。

#### AKI 患者の予後に関連する因子

以上のような知見をもとに患者利益となるような AKI 診療の改善を考えた場合、AKI 症例の死亡率に寄与する因子として各コホートにおける AKI の発生率を考慮する必要があると考えられる。AKI の定義上、診断基準それ自体では原因を特に限定

しないため、疾患スペクトラムは幅広い。血清クレアチニン値と尿量データの経過さえ入手できれば、診療所レベルから基幹病院、一般床から ICU、そして研修医からベテラン医師まで広く診断が可能である。逆に言えば、現行の AKI 診断のためには、患者の腎機能悪化が危惧されるタイミングで適切に採血による評価や尿量のカウントを実施しなければ、AKI の発症は容易に見逃されるか、少なくとも治療介入の好機を逃してしまう。AKI の概念自体はまだ誕生から十数年と比較的新しく、十分に臨床現場で認識されていないのが実情である[7]。以上を鑑みれば、AKI の発生率として報告される数値が低いことが、必ずしも高い AKI の診療レベルに直結しているわけではないことが予想される。

AKI の発生率が高いコホートでは、患者背景の重症度が高く死亡率も高い可能性がある一方で、死亡率は、国と地域のケアの質や施設の診療レベルなどにも影響を受ける[21]。特に、AKI には未だ画一的に有効な治療法（処置法や特効薬）が存在しない。治療の中心はむしろ適切な思考プロセスに従って AKI の病態を鑑別し、体液バランスの補正や腎機能に応じた薬剤調整を実施し、少なくとも腎臓を含めた全身状態にこれ以上の障害を与えないようにするような「ソフト面」での対応であることが多い[6]。課題は、このような診療のソフト面を支えるいわば「施設因子」と呼ぶべき要素の検討がこれまでほとんどされておらず、検討方法さえ確立していない現状である。特に AKI 診療における医療の質の議論は、まだ始まったばかりと言ってよい。一例として、アメリカ腎臓学会が主導して AKI の予後改善を目指して

最近設立された AKI!Now initiative の提言では、AKI に関する卒前・卒後教育の充実で AKI の早期診断と管理に習熟した人材を育てることに加えて、医療の質の評価項目に AKI を積極的に加えることが含まれた[22]。

他分野に目を向ければ、AKI が頻発する場面と診療の場が重なる多臓器不全、重症患者の治療において、いわゆる case-volume effect、すなわち症例数が多い施設で治療成績が良いことが指摘されてきた。例えば、膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation: ECMO）を要する重症呼吸不全患者の死亡率は、施設によって 33%～92%と大きく異なっているが、年間に扱う ECMO 症例の数が多くなるほど死亡率が有意に低下していたと報告されており[23]、この結果は小児の ECMO 治療においても同様であることが別のグループから発表されている[24]。同様に、ICU においてより一般的な疾患である敗血症の診療においても、経験豊富な施設で死亡率が相対的に低い事実が観察された[25]。ところが急性期の腎臓病診療における case-volume effect の報告はほとんど前例がなく、唯一、症例数と患者の予後に有意な関係性はないと結論付けたカナダからの報告は、血液浄化療法を要した最重症の AKI に限った解析であった[26]。

AKI の発生率が高いということは、AKI 診療の経験が相対的に豊富であることを意味する。したがって、AKI の発生率と死亡率の関連を検討することは、数値としてデータに直接現れない経験を含む「施設因子」を間接的に推定する一つのプロセスとなる可能性がある。先述した Susantitaphong らの既報[20]も考慮し、KDIGO

基準を採用した文献を含めてこれまでに報告されたコホート単位での AKI の発生率と死亡率をまとめ、両者の関連を検討すること、そして得た知見を各患者レベルの粒度で採取された国内多施設データでも検証することを本研究の目的とした。

### 臨床データの解析手法としての機械学習とベイズ統計

近年は、特にサンプルサイズを事前に設定したことが証明できない大半の観察研究の仮説検定において、“p-hacking”と呼ばれるような「統計的有意」に重きを置きすぎる風潮が蔓延した結果、多くの研究の臨床的意義や再現性に重大な欠陥をきたしているという指摘がなされてきた[27-29]。データベース等を用いた後方視的研究では、この問題点はより重視されるべきである。

一方で、近年応用範囲が広がっている機械学習を用いた諸解析手法は、従来の仮説検定だけに依拠しない結果を提供する点で注目に値する。最近 AKI の診療現場にも用いられ始めている勾配ブースティングツリー[30, 31]やランダムフォレスト[32]といった機械学習的手法は、各説明変数がアウトカムに与える相対的重要度が提示されるため、結果に一定の解釈を与えることが可能である[28]。また、多変量からなる臨床データに解釈を加える手法としては、18 世紀の数学者トーマス・ベイズ卿に端を発するベイズ統計的手法も注目されている[33]。従来の仮説検定を中心に据えた統計学では数理モデル内のパラメータ自体の推定が原理上困難なのに対し、ベイズ統計的手法では、すべてのパラメータを推定可能な確率変数とみなして解析を



## 【目的】

本研究の目的は、コホートや施設における AKI の発生率によって AKI 患者の死亡率がどのように影響を受けるかを検討することである。また、複数の臨床的背景因子が併存する中で AKI が死亡アウトカムにどの程度、いかなるプロセスで関係しているかを機械学習的手法やベイズ統計的手法を用いて推定し、AKI 診療における臨床背景・施設間の差異を検討することである。

## 【方法】

本研究は下記2つの研究課題に大別される。

1. これまで報告されてきた世界各国における患者コホートの AKI の発生率と死亡率に関する系統的レビューを実施し、両者の関連を検討すること
2. 国内 21 病院の ICU データを用いた AKI の発生率と死亡率の関連の解析（施設間比較と患者背景ごとのサブグループ解析）を実施し、死亡に寄与する臨床背景・施設因子の項目と程度を機械学習的手法やベイズ統計的手法を用いて検討すること

### 研究課題 1: 世界各国における AKI の発生率と死亡率に関する系統的レビュー

#### I. 対象

本研究は、PubMed、EMBASE、Cochrane Library の3つのデータベースを用いた系統的レビューである。序文に示した通り AKI は歴史的に名称や診断基準が大きく変化してきた。したがって、系統的レビューのスクリーニングの検索式としては表 2 に示すように「AKI の状態を示す語句」と「AKI の診断基準を示す語句」の両者を含んだ研究報告であることを条件とした。この検索式は、先行文献の系統的レビュー [20] を踏襲した。2004 年から 2012 年の 8 月までの期間については、同レビュー文献を参照し、レビュー内で取り上げられている論文すべてを検討候補とした。小児の AKI に関する報告、RIFLE/AKIN/KDIGO のいずれの診断基準にも基づいていないも

の、AKI 群ならびに（比較可能な）非 AKI 群の発生率と死亡率が明示されていないもの、症例数が少ないもの（500 症例未満）、症例対照研究や症例報告、英文以外の報告は除外した。また、サブ解析として ICU 患者のコホートに限った検討も行なった。

**表 2. 系統的レビューにおける文献検索条件式**

| 検索条件：下記のA、B列から少なくとも一つずつの項目を含むこと   |  |
|---|--|
| (A) 「AKIの状態」を示す語句   | (B) 「AKIの診断基準」を示す語句  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• acute renal failure</li> <li>• arf</li> <li>• acute kidney failure</li> <li>• akf</li> <li>• acute renal insufficiency</li> <li>• acute kidney insufficiency</li> <li>• acute tubular necrosis</li> <li>• atn</li> <li>• acute renal injury</li> <li>• acute kidney injury</li> <li>• aki</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• risk AND injury AND failure</li> <li>• rifle</li> <li>• acute kidney injury network</li> <li>• kidney disease AND improving global outcomes</li> <li>• kdigo</li> </ul> |

## II. 検討項目とアウトカム

最終的に組み入れた報告はすべて原著論文の全文にアクセスし、研究と患者の基礎背景（研究デザイン、報告年、研究分野、対象コホートの国籍、症例数、採用されている AKI の診断基準、年齢、性別、AKI の発生率、AKI 患者と非 AKI 患者それぞれの死亡率、AKI の重症度）を抽出した。アウトカムは、30 日以内の死亡率と設定し、院内死亡率、ICU 死亡率は含めたが、30 日を超える中長期予後のみを報告している研究は除外した。

### III. AKI の死亡に対する寄与危険割合

本研究では、AKI が死亡に寄与している割合を算出するため、AKI の死亡に対する寄与危険割合（AKI-attributable fraction of mortality）という指標をアウトカムのひとつとして導入した。これは肥満[36]や敗血症[37]が死亡に与える実質的なインパクトを検討した既報ですでに採用されている定義を AKI に応用したもので、**図 3**のように定義される。本指標は各コホート内の AKI 患者と非 AKI 患者の死亡率を基に 0 から 1 の間の値として計算され、「AKI に罹患していたことで上昇した死亡率の割合」を便宜的に示す。例えば、あるコホート内において AKI を罹患した患者の死亡率と AKI を罹患しなかった患者の死亡率が等しかった場合、AKI の罹患に伴う死亡率の上昇はないと考えられ、寄与危険割合は 0 となる。他方、AKI を罹患した患者の死亡率が AKI を罹患しなかった患者の死亡率と比較して高くなるにつれて、寄与危険割合は最大 1 まで上昇する。

図 3. 寄与危険割合（attributable fraction of mortality）の定義

$$\begin{aligned} & \text{AKIの死亡に対する寄与危険割合} \\ &= \frac{(\text{AKI患者の死亡率}) - (\text{非AKI患者の死亡率})}{(\text{AKI患者の死亡率})} \\ &= 1 - (\text{AKIの死亡に対するリスク比})^{-1} \end{aligned}$$

#### IV. 統計解析

各コホートの患者背景については、連続変数は平均値と標準偏差もしくは中央値と四分位点（データの分布から正規近似を想定できない場合）、カテゴリ変数は各カテゴリの頻度と全体に占める割合（％）で示した。コホートごとの AKI の発生率と死亡率もしくは発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の関連は、最小二乗法を用いた線形回帰を用いて検討し、回帰が有意であった場合に回帰係数（ $\beta$ ）と決定係数（ $R^2$ ）を示した。AKI 患者の死亡率に関する解析では、コホートの AKI 患者数で重み付けをおこなった。解析ソフトには JMP pro ver. 13.0 (SAS institute, Cary, NC, USA)を用いた。仮説検定では P 値が 0.05 を下回った際に有意と判定した。また、系統的レビューの方法と解析のプロトコルを国際的に標準化された PROSPERO データベース (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) に事前登録した（登録番号：CRD 42019129322）。

## 研究課題 2: 日本国内の多施設 ICU における観察研究

研究課題 2 は、課題 1 で得られる結果を、各患者レベルのデータを用いて検証することを目的とした。具体的には、まず課題 1 と同様の手法で施設ごとの AKI の発生率と死亡率を算出し両者の関連を検討した。次に、入室患者の個別データを対象に機械学習の一種である勾配ブースティングツリーにより ICU 死亡に関連する因子を抽出した。また、ICU 死亡をアウトカムに設定し、死亡に寄与する項目の因果推論をベイジアンネットワーク法にて実施した。最後に、異なる施設に入院することで AKI 患者の死亡リスクがどの程度影響されるかを示す「施設因子」を、MCMC 法を用いて推定した。

### I. 対象

本解析では、医療法人徳洲会に所属する日本全国 21 病院の ICU に 2012 年 1 月から 2014 年 12 月までの 3 年間に入室した 18 歳以上のデータを後ろ向きに解析した。解析対象となった 21 病院は本邦の診療群分類包括評価（diagnosis procedure combination: DPC）対象病院であり、病院名はデータ収集の段階で匿名化された。今回収集した各患者データの項目一覧を表 3 に示す。18 歳未満の患者、観察期間中の 2 回目以降の入室と維持透析患者の入室は最初に除外した。また、当該入院以前から存在する高度の腎障害の影響を除外するため、ICU 入室前の入院中に血液浄化療法を実施している患者、入院前の血清クレアチニン値が 4.0 mg/dL 以上の患者、入院時

の血清クレアチニン値が 4.0 mg/dL 以上かつ入院時病名に「慢性腎臓病 (ICD 10 コード：N189)」が登録されている患者は除外した。

今回用いるデータベースは、急性腎障害に関する後ろ向き研究として徳洲会倫理委員会の承認を取得し、本データは匿名加工情報の後ろ向き利用に当たることから、個々の患者からのインフォームドコンセントは不要と判断された (審査番号：TGE00572-024)。また、本研究を実施するに際して、東京大学大学院医学系研究科・医学部 倫理委員会で承認を得た (審査番号：2020256NI)。

表 3. 徳洲会 ICU データベースから抽出した診療情報

| 系統      | 変数名   |
|---------|---|
| 患者基本情報  | 年齢 / 性別 / BMI / 病院コード / 患者 ID / 入院日 / 退院日 / ICU 入室日 / ICU 退室日   |
| 入院分類：   | 入院病名 / 全身麻酔手術の有無 / ICU 予定入室 or 緊急入室の別 / ICU 入室日の敗血症の有無  |
| 併存症     | 糖尿病 / 高血圧 / 心不全の既往 / 脳卒中の既往 / AIDS の既往 / 悪性腫瘍の既往  |
| 処置関連：   | <p>&lt;昇圧薬・強心薬&gt;</p> <p>ノルアドレナリン、アドレナリン、ドブタミン、ドパミンの各薬剤について ICU 入室初日ならびに翌日の使用の有無</p> <p>&lt;人工呼吸器&gt;</p> <p>人工呼吸器について ICU 入室初日ならびに翌日の使用の有無</p> <p>&lt;腎障害をきたしうる薬剤&gt;</p> <p>アミノグリコシド / アムホテリシン B / NSAIDs の使用の有無</p> <p>&lt;血液浄化療法&gt;</p> <p>血液浄化療法の開始日ならびに終了</p> |
| 入院登録病名： | 主傷病名 / 入院の契機となった傷病名 / 医療資源を最も投入した傷病名 / 入院時併存症 / 退院時併存症 / 手術コード  |
| ラボデータ：  | ICU 入室時総ビリルビン / 血清クレアチニン（入室時、入室翌日） / 入院前後を含む当該患者の血清クレアチニン時系列データ   |
| アウトカム：  | ICU 死亡 / 院内死亡   |

Abbreviations: AIDS, acquired immune deficiency syndrome; BMI, body mass index; ICU, intensive care unit; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

## II. 検討項目とアウトカム

AKI の診断と分類は、血清クレアチニン値を用いて KDIGO 基準（表 1）に基づいて行ない、さらに施設ごとの AKI の発生率を算出した。AKI の診断時に用いるベースラインの血清クレアチニン値は、診療ガイドラインや先行文献を参照し[6, 38]、次に挙げる優先順位に従って患者ごとにデータを参照して、最初に存在したものを採用した。すなわち、①入院 1 年以内の外来における血清クレアチニン値の直近値、②入院時もしくは退院時のクレアチニン値のうち小さいほうの値、③死亡退院した場合、入院時もしくは日本人に用いられる Modification of Diet in Renal Disease

(MDRD) 式[39]で  $eGFR 75 \text{ mL/min/1.73m}^2$  に相当する値のうち小さいほうの値、のいずれかである。アウトカムは ICU における死亡に設定した。サブグループ解析では、年齢カテゴリ（65 歳以上もしくは未満）、既往症、ICU 入室経路（緊急/予定の別、術後と非手術関連）、入室日の昇圧・強心薬や人工呼吸器の使用の有無、敗血症の有無、ICU における血液浄化療法の有無、の各グループを検討した。敗血症の定義は、ICU 入室時に抗菌薬の使用があり、sequential organ failure assessment (SOFA) スコアで 2 点以上の加算があるものと定義した[40]。

## III. 多変量解析と機械学習手法の適用

ICU 死亡に寄与する各因子の検討については、全体のデータを 75% の訓練データセットと 25% の検証データセットにランダムに分け、訓練データセットで作成した予

測モデルを検証データセットに適応することで ICU 死亡の予測精度を算出した。まず ICU 死亡をアウトカムとした名義ロジスティック回帰分析を実施し、多変量で調整した上での AKI の診断が死亡アウトカムに与えるインパクトをオッズ比で算出した。次に、同じ変数群を用いて勾配ブースティングツリー法を実施し、各変数の死亡アウトカムに対する相対的な重要度を算出した。勾配ブースティングモデルの最大層は 50、ツリーあたりの分岐数は最大 20 まで逐次的に試し、訓練データセット内で最も予測能が高いモデルを採用した。また、名義ロジスティック回帰分析と勾配ブースティングツリーの両者による予測能の差を比較した。

#### IV. ベイズ統計的手法の適用

ICU 死亡に至る各変数間の関係性を有向グラフで表現するためベイジアンネットワークを構築した。ネットワーク構築に先立って、変数の中で年齢、BMI、eGFR、総ビリルビンのカテゴリ変数に変換した。臨床的妥当性から、年齢と BMI はそれぞれ (40, 65, 75 [歳])、(18.5, 25, 35 [kg/m<sup>2</sup>]) をカットオフとして 4 分し、eGFR と総ビリルビンはそれぞれ (30, 60 [mL/min/1.73m<sup>2</sup>])、(1.2, 6.0 [mg/dL]) をカットオフとして 3 分してモデルに投入した。また、BMI と総ビリルビンの欠損値については、いずれも正常範囲のカテゴリとして補完した。理論的にあり得ない方向の因果関係として、表 4 に示す方向の因果関係の矢印は事前に禁止した (ブラックリストの指定)。ベイジアンネットワークの探索アルゴリズムとして hill climbing 法を、モデルの評価

を行なうネットワークスコアとして Bayesian information criterion (BIC) を用い、ブートストラップ法で 500 回試行を繰り返した結果として得たネットワーク群を平均し、95%以上の頻度出現した有向グラフを最終的に採用した[41]。

表 4. ベイジアンネットワーク構築前に禁止した有向グラフ一覧

| 因果の起点  | 終点   | 禁止の理由   |
|--|--|---|
| すべての変数   | 年齢<br>性別   | 患者の年齢と性別が他要因で変化することはないため                      |
| ICU 死亡   | すべての変数   | アウトカムである ICU 死亡が起きたことによって、他の変数が変化することはないため    |
| 入院後の因子：<br>ICU 入室様式、敗血症、昇圧薬、人工呼吸器、AKI ステージ、総ビリルビン値 | 入院前の因子：<br>BMI、既往症（糖尿病、高血圧、心血管疾患、悪性腫瘍）、ベースライン eGFR | 時系列的に、入院後の現象が原因で入院以前の情報が変化することは、時系列としてあり得ないため |

最後に、各施設因子が AKI 患者の ICU 死亡に与える影響度について数値化することを目的に、マルコフ連鎖モンテカルロ (Markov chain Monte Carlo: MCMC) 法によるサンプリングとパラメータ推定を行なった。MCMC 法では、パラメータ値を幅のある確率分布と考え、このパラメータの事後確率分布を推定することを目的とする[35]。具体的には、各試行回において乱数で発生させたパラメータを仮定し、実データを加えて図 2 に示したベイズの定理の右辺にあたる (尤度×パラメータの事前確率) を逐次的に得ていくことにより、左辺にあたるパラメータの事後確率を

計算していく[29]。今回の解析ではベースとなる統計モデルを ICU 死亡を二値アウトカムとしたロジスティック回帰モデルとし、ベイジアンネットワークまでの解析で判明した死亡寄与因子に加えて、21 病院の施設ごとに付与した係数（施設因子）をパラメータとして説明変数に加えて解析を実施した。実際のシミュレーションでは 1 回あたり 2000 サンプルずつ、4 回（chain）の MCMC サンプルングを実施した。MCMC 法は各パラメータの収束が得られないと、モデルを採用することができない。収束判定は、既報と同様に chain 内外の分散値から算出される  $\hat{R}$  値（Gelman-Rubin 統計量）がすべての施設因子パラメータで 1.1 未満となることを以て確認し[35]、収束した場合には推定したい目的パラメータである各施設因子の推定値と 95%信頼区間を算出した。以上の方法で算出した施設因子は、ロジスティック回帰分析における説明変数の係数として得られるためオッズの自然対数値（相対値）となる。この施設因子の差に逆対数変換を施して、施設間の死亡に対するオッズ比を得た。

## V. その他の統計解析

各コホートの患者背景については、連続変数は平均値と標準偏差または中央値と四分位点、カテゴリ変数は各カテゴリの頻度と全体に占める割合（%）で示した。コホートごとの AKI の発生率と死亡率もしくは発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の関連は、研究課題 1 と同様に最小二乗法を用いた線形回帰にて検討した。ICU

死亡に寄与する因子の検討では、死亡予測の精度について、真陽性率と偽陽性率をプロットした receiver operating characteristic (ROC) 曲線の曲線下面積 (area under curve : AUC) を用いて行ない、AUC の比較には DeLong 検定を用いた。

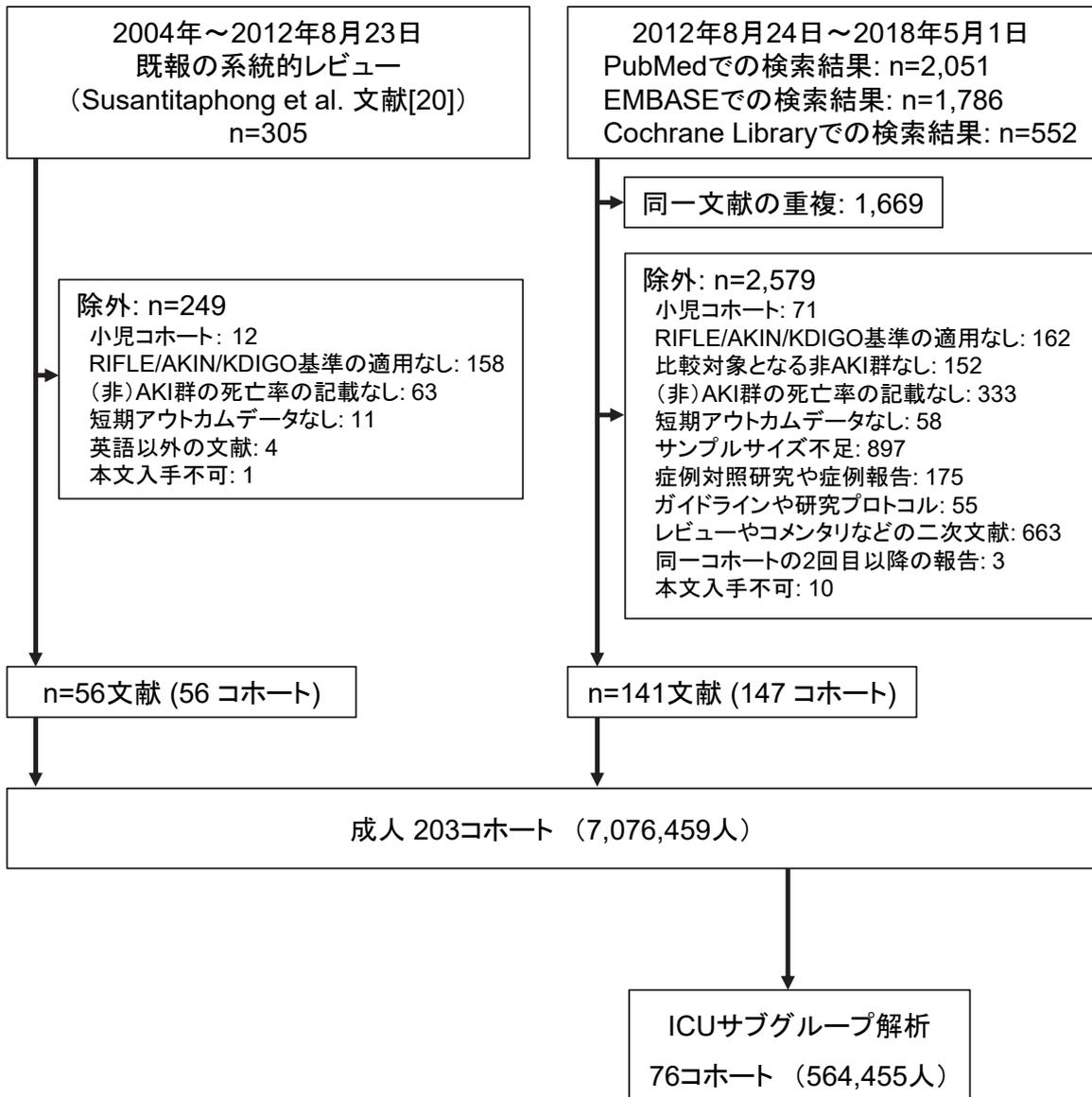
解析ソフトには主に JMP pro ver. 14.0 (SAS institute, Cary, NC, USA)と R ver. 4.0 (R Foundation, Vienna, AUT) を用いた。また、ベイズ統計モデリングには R の “bnlearn” と “rstan” パッケージ、ならびに MCMC を実装した統計ソフト Stan ver. 2.24[42]を用いた。仮説検定を実施する場合には、P 値が 0.05 を下回った際に帰無仮説を棄却した。

## 【結果】

### 研究課題 1: 世界の AKI の発生率と死亡率 — 系統的レビュー

既報[20]の 2004 年から 2012 年 8 月までを検索対象としたシステマティックレビューでは、305 の研究が解析対象となっていたが、そのうち今回の検索基準を満たすものは 56 文献であった。また、引き続き 2012 年 8 月から 2018 年 5 月の期間の新規レビューでは、PubMed、EMBASE、Cochrane Library の 3 データベースからそれぞれ 2051、1786、552 件の文献がヒットし（検索日：2018 年 5 月 15 日）、重複と除外基準に該当する研究を除いた結果 141 文献から 147 コホートを採用した。以上の系統的レビューの結果から、最終的に 2007 年から 2018 年の期間における 203 コホート（707 万 6459 人）を解析対象として得た。このうち、ICU における研究は 76 コホート（56 万 4455 人）であった。除外基準に相当した文献数の表示を含め、以上の経過を図 4 に示す。

図 4. 系統的レビューの経過



## 解析コホートの概要と AKI 発生率

系統的レビューの結果、解析対象としたコホートの基本情報を表 5 に示す。平均年齢は 64.4 歳であり、男性が 68.9%と多かった。AKI の発生率の平均は 29.1%だが、その範囲は 1.2%から 82.5%まで広く分布した。コホートの地域も多岐に渡り、ヨーロッパ、北アメリカ、アジアが約 30%ずつを占めた。コホートの種類としては、集中治療関連 AKI ならびに心臓血管手術後 AKI が多く報告されていた。死亡アウトカムの発生率は、全体では中央値 6.5%（四分位点 [2.8, 14.9]、範囲：0.2–51.4%）、AKI 患者に限ると中央値 17.1%（四分位点 [9.6, 28.8]、範囲：1.8–64.0%）であった。ICU 関連の報告は 76 コホート（564,455 人）であり、平均年齢が 60.5 歳、AKI 発生率の中央値は 35.6%（四分位点 [25.9, 50.8]、範囲：5.9–82.5%）であった。

表 5. 系統的レビューの対象コホートの概要

| 項目                      | 対象コホート      |
|-------------------------|-------------|
| 人数 (人)                  | 7,076,459   |
| コホート数                   | 203         |
| 平均年齢 (歳)                | 64.4±4.5    |
| 性別 (男性, %)              | 68.9±15.0   |
| AKI の発生率 (%)            | 29.1±18.5   |
| <i>地域 (コホート数)</i>       |             |
| ヨーロッパ                   | 63 (31.0%)  |
| 南北アメリカ                  | 63 (31.0%)  |
| アジア                     | 55 (27.1%)  |
| オセアニア                   | 8 (3.9%)    |
| アフリカ                    | 1 (0.5%)    |
| 多国籍                     | 13 (6.4%)   |
| <i>研究デザイン</i>           |             |
| 後方視的研究                  | 158 (77.8%) |
| 前方視的研究                  | 45 (22.2%)  |
| <i>使用されている AKI 診断基準</i> |             |
| RIFLE                   | 64 (31.5%)  |
| AKIN                    | 67 (33.0%)  |
| KDIGO                   | 72 (35.5%)  |
| <i>患者背景</i>             |             |
| 集中治療                    | 66 (32.5%)  |
| 心血管術後                   | 44 (21.7%)  |
| 手術後                     | 24 (11.8%)  |
| AMI, PCI 後              | 12 (5.9%)   |
| 感染症, 敗血症                | 8 (3.9%)    |
| 肝疾患                     | 6 (3.0%)    |
| 外傷                      | 4 (2.0%)    |
| 心不全                     | 4 (2.0%)    |
| 腎毒性物質                   | 3 (1.5%)    |
| 血液疾患, 悪性腫瘍              | 1 (0.5%)    |
| 複数背景, その他               | 31 (15.3%)  |

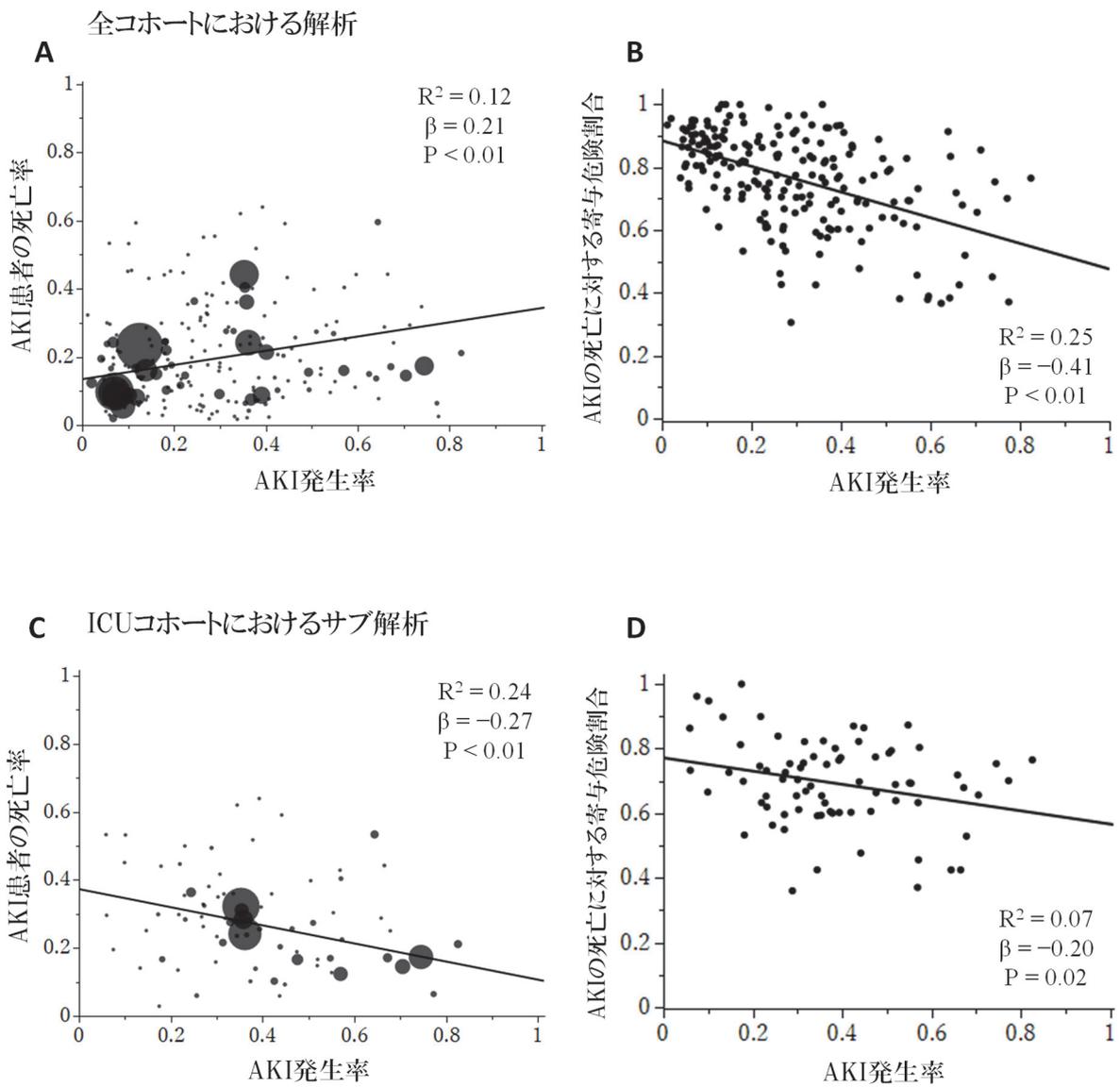
## AKI 発生率と死亡率、AKI の死亡に対する寄与危険割合の関連

全体コホートの解析では、AKI 発生率と AKI 患者の死亡率の間に正の相関があった

( $R^2 = 0.12$ 、 $\beta = 0.21$ 、 $P < 0.01$ ；**図 5A**)。一方、AKI 発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の間には、有意な負の相関があった ( $R^2 = 0.25$ 、 $\beta = -0.41$ 、 $P < 0.01$ ；**図 5B**)。

次に ICU からの報告に限ったサブ解析を実施した。こちらでは、AKI の発生率が高くなるに従って相対的に死亡率が低くなる相関があった ( $R^2 = 0.24$ 、 $\beta = -0.27$ 、 $P < 0.01$ ；**図 5C**)。一方で、AKI 発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の間には、ICU サブグループにおいても有意な負の相関があった ( $R^2 = 0.07$ 、 $\beta = -0.20$ 、 $P = 0.02$ ；**図 5D**)。

図 5. AKI の発生率と死亡率、ならびに AKI の死亡に対する寄与危険割合の関連  
(研究課題 1)



## 研究課題 2: 日本の集中治療室における AKI と予後

### 解析対象の概要

該当期間内に対象 21 病院（図 6A）で ICU に入院した患者数は 26,153 名であった。

事前に設定した除外基準を満たした症例を除き、最終的に 25,811 名が解析対象となり、このうち ICU 入室中の AKI 発生率は 32.5%（25,811 名中 8,385 名）であった

（図 6B）。プライマリアウトカムである ICU 死亡の割合は、非 AKI 群で 2.0%であったのに対し、AKI 群では 15.1%と有意に高値であった（ $P < 0.001$ ）。コホート全体、ならびに AKI 群と非 AKI 群に分けた患者データを表 6 に示す。解析対象となった患者の平均年齢は 70.1 歳、ICU 滞在時間の中央値は 2 日で、ベースラインの eGFR は  $71.0 \text{ mL/min/1.73m}^2$  であった。53.2%が術後入室であり、全体の 72.7%が ICU に予定していない緊急入院であった。全患者の ICU における死亡率は 6.7%、院内死亡率は 14.5%であった。ICU にて AKI を発症した群は高齢（72.1 vs. 69.1 歳；非 AKI と比較、以下同じ）で、緊急入室の割合が高く（85.5 vs. 66.6%）、敗血症の割合が高かった（57.8 vs. 48.2%）。

図 6. 研究課題 2 の研究概要

A

| 対象病院の概要   |
|---|
| 条件1) 全国の徳洲会グループ病院のうち、DPC対象病院<br>条件2) 集中治療室 (ICU) を運営している総合病院<br>→ 上記条件1かつ2を満たすグループ病院：21病院 |
| 21病院において、各病院ごとの3年間のICU入室患者数<br>中央値：1,155名/病院 (最小：307名、最大：2,735名)                          |

B

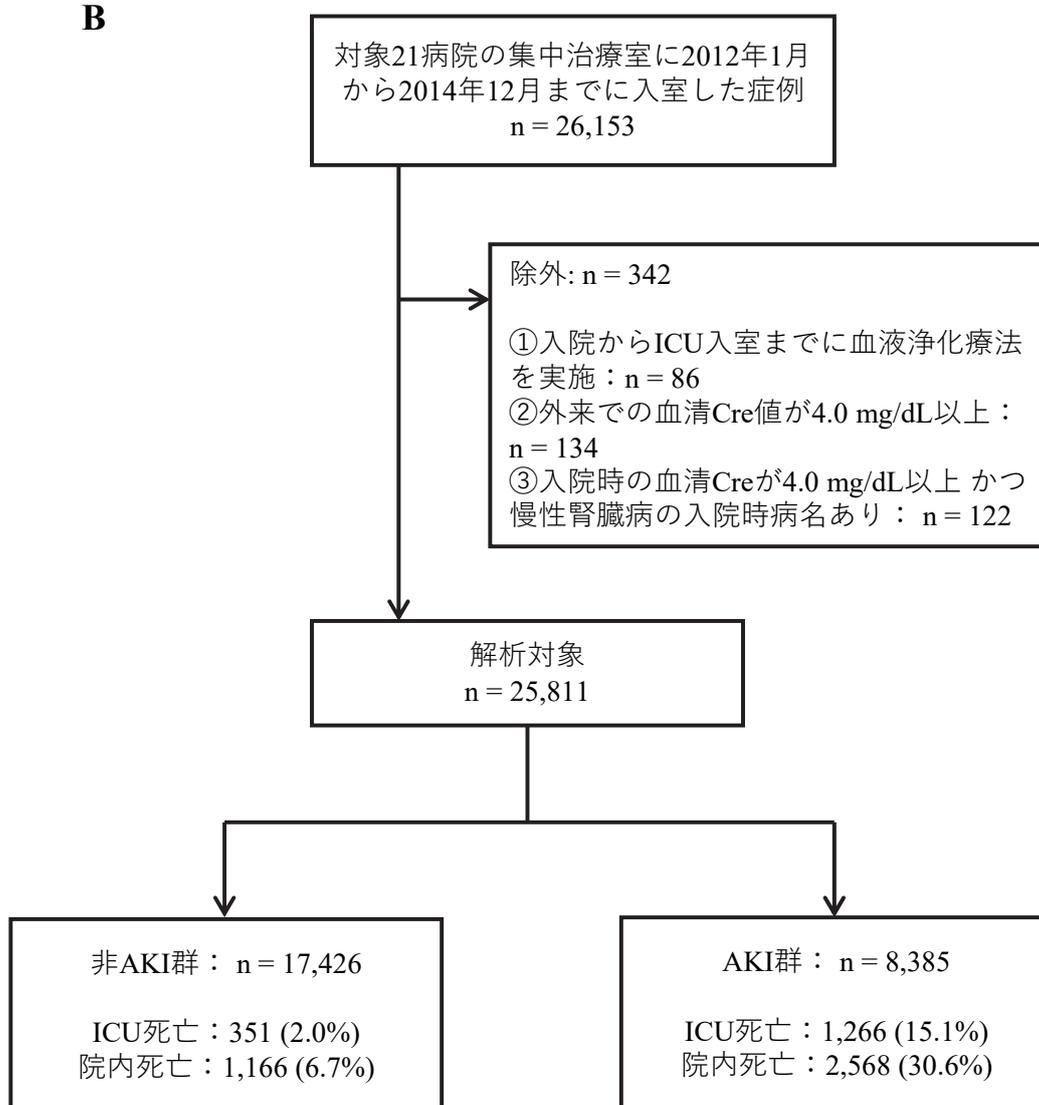


表 6. AKI 罹患の有無ごとの患者基本データとアウトカム

| 項目                                    | 全体コホート<br>n = 25,811 | 非 AKI 群<br>n = 17,426 | AKI 群<br>n = 8,385 | P 値    |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|--------|
| 年齢 (歳)                                | 70.1 ± 14.5          | 69.1 ± 14.7           | 72.1 ± 13.9        | < 0.01 |
| 性別, 男性 (%)                            | 15,963 (61.8)        | 10,691 (61.4)         | 5,272 (62.9)       | 0.02   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup> | 22.8 ± 4.15          | 22.8 ± 4.1            | 22.6 ± 4.3         | < 0.01 |
| Baseline eGFR <sup>a</sup>            | 71.5 ± 29.6          | 72.0 ± 27.2           | 70.6 ± 34.1        | < 0.01 |
| 既往症                                   |                      |                       |                    |        |
| 糖尿病 (%)                               | 6,385 (24.7)         | 4,260 (24.4)          | 2,125 (25.3)       | 0.12   |
| 高血圧 (%)                               | 14,293 (55.4)        | 10,159 (58.3)         | 4,134 (49.3)       | < 0.01 |
| 心血管疾患 (%)                             | 17,001 (65.9)        | 11,621 (66.7)         | 5,380 (64.2)       | < 0.01 |
| 悪性腫瘍 (%)                              | 3,909 (15.1)         | 2,826 (16.2)          | 1,083 (12.9)       | < 0.01 |
| CKD (eGFR<60 <sup>a</sup> ) (%)       | 8,370 (32.4)         | 5,409 (31.0)          | 2,961 (35.3)       | < 0.01 |
| 入室経路                                  |                      |                       |                    |        |
| (全身麻酔) 術後 (%)                         | 13,739 (53.2)        | 9,473 (54.4)          | 4,266 (50.9)       | < 0.01 |
| 緊急入室 (%)                              | 18,772 (72.7)        | 11,605 (66.6)         | 7,167 (85.5)       | < 0.01 |
| ICU 入室日の状態                            |                      |                       |                    |        |
| 昇圧・強心薬使用 (%)                          | 10,809 (41.9)        | 6,293 (36.1)          | 4,516 (53.9)       | < 0.01 |
| 人工呼吸器使用 (%)                           | 3,677 (14.2)         | 1,698 (9.7)           | 1,979 (23.6)       | < 0.01 |
| 敗血症 (%)                               | 13,243 (51.3)        | 8,399 (48.2)          | 4,844 (57.8)       | < 0.01 |
| 血清 Cr (mg/dL)                         | 0.83 [0.66, 1.10]    | 0.76 [0.62, 0.92]     | 1.16 [0.85, 1.68]  | < 0.01 |
| 総ビリルビン (mg/dL) <sup>b</sup>           | 0.70 [0.50, 1.10]    | 0.70 [0.50, 1.00]     | 0.70 [0.50, 1.20]  | < 0.01 |
| 薬剤使用                                  |                      |                       |                    |        |
| NSAIDs (%)                            | 1,500 (5.8)          | 1,181 (6.8)           | 319 (3.8)          | < 0.01 |
| アミノグリコシド (%)                          | 2,072 (8.0)          | 1,353 (7.8)           | 719 (8.6)          | 0.02   |
| ICU における AKI                          |                      |                       |                    |        |
| 全 AKI (%)                             | 8,385 (32.5)         |                       | 8,385 (100)        |        |
| AKI stage 1 (%)                       | 4,269 (16.5)         |                       | 4,269 (50.9)       |        |
| AKI stage 2 (%)                       | 1,733 (6.7)          |                       | 1,733 (20.7)       |        |
| AKI stage 3 (%)                       | 2,383 (9.2)          |                       | 2,383 (28.4)       |        |
| 血液浄化療法 (%)                            | 1,076 (4.2)          |                       | 1,076 (12.8)       |        |

表 6. (続き)

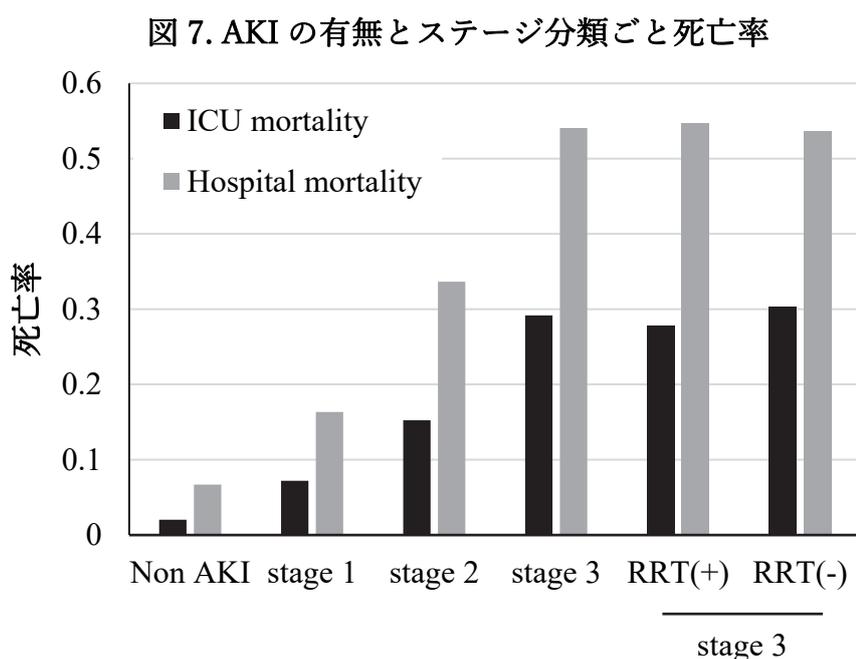
| 項目           | 全体コホート<br>n = 25,811 | 非 AKI 群<br>n = 17,426 | AKI 群<br>n = 8,385 | P 値    |
|--------------|----------------------|-----------------------|--------------------|--------|
| アウトカム        |                      |                       |                    |        |
| ICU 死亡 (%)   | 1,617 (6.3)          | 351 (2.0)             | 1,266 (15.1)       | < 0.01 |
| 院内死亡 (%)     | 3,734 (14.5)         | 1,166 (6.7)           | 2,568 (30.6)       | < 0.01 |
| ICU 滞在日数 (日) | 2.0 [1.0, 5.0]       | 2.0 [1.0, 3.0]        | 4.0 [2.0, 9.0]     | < 0.01 |

a. 単位：mL/min/1.73m<sup>2</sup>

b. BMI は 1,355 名 (5.2%)、総ビリルビン値は 1,528 名 (5.9%) で欠損値があった。

## AKIのステージ別の発生率と死亡率

AKIと診断された患者のステージ分類の内訳は、ステージ1が50.9%、ステージ2が20.7%、ステージ3が28.4%であった。ICU患者全体の4.2%に相当する患者(25,811名中1,076名)がICUにおいて血液浄化療法を受けた。ステージ別のICU死亡率は、非AKI患者で2.0%(351/17,426名)、ステージ1で7.2%(307/4,269名)、ステージ2で15.2%(264/1,733名)、ステージ3で29.2%(695/2,383名)と、ステージ分類が上がるにしたがって単調に増加していた(図7)。また、ステージ3の患者のうち、腎代替療法を実施した群と実施しなかった群のICU死亡率はそれぞれ27.8%と30.3%であり、両者の死亡率に有意差はなかった( $P=0.19$ , 図7)院内死亡率についても同様の傾向が観察された。

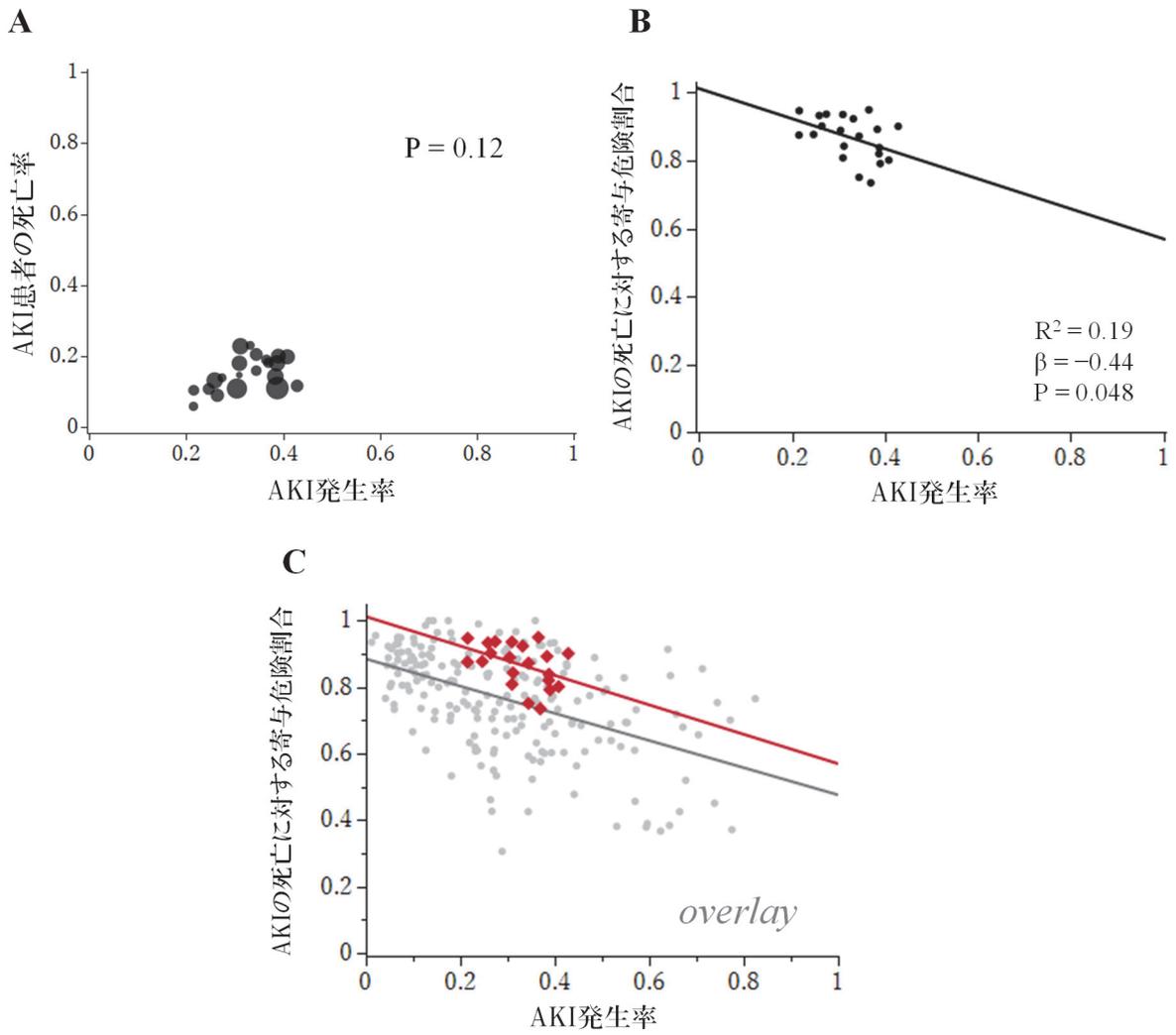


## AKI の発生率と死亡率、ならびに AKI の死亡に対する寄与危険割合

研究課題 1 のシステマティックレビューにならい、施設ごとの AKI 発生率と死亡率について解析を行なった。AKI の発生率は平均で 32.6%、最も低い施設で 21.5%、最も高い施設で 42.9%であった。施設ごとの ICU 患者全体ならびに AKI 患者の ICU 死亡率は、それぞれ 1.8–10.4%、5.9–23.1%の範囲に分布した。

AKI の発生率と AKI 患者の死亡率の間には、有意な関係性がなかった ( $P = 0.12$ ; 図 8A)。一方、AKI の発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の間には、有意な負の相関が観察された ( $R^2 = 0.19$ 、 $\beta = -0.44$ 、 $P = 0.048$ ; 図 8B)。すなわち、施設における AKI の発生率が高くなるほど、AKI が患者死亡に寄与している割合は低くなった。この結果を、先の系統的レビューで得た文献の検討データ (図 8B) に重ねて表示したのが図 8C である。今回の国内データの解析で得た負の関係性の直線の傾きは系統的レビューで得たものとほとんど変わらないが、前者の回帰直線の切片のほうが大きくなった (図 8C)。

図 8. AKI の発生率と死亡率、ならびに AKI の死亡に対する寄与危険割合の関連  
(研究課題 2)



## サブグループ解析 — AKI の発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合

サブグループごとの AKI 発生率と ICU 死亡率を図 9 に示した。ICU への予定入室は AKI の発生率 (17.3%)、死亡率 (1.7%) とともに全体平均より低く、「入室日に昇圧・強心薬を使用している群」、「入室日に人工呼吸器を使用している群」「ICU にて血液浄化療法を実施した群」で AKI の発生率と死亡率が全体と比較して高かった (図 9)。

次に、サブグループごとに AKI の発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の関連を検討した。年齢の要素では、65 歳以上の高齢者コホートでは両者の間に負の相関が観察されたのに対し ( $R^2 = 0.29$ 、 $\beta = -0.63$ 、 $P = 0.01$ ；図 10A)、65 歳未満の若年コホートでは相関関係がみられなかった ( $P = 0.30$ ；図 10B)。術後入室コホートでは AKI 発生率と寄与危険割合の負の関係性の傾向が有意ではないものの観察されたが ( $P = 0.07$ ；図 10C)、この関係性は非手術関連入室のコホートでより顕著であった ( $R^2 = 0.34$ 、 $\beta = -1.86$ 、 $P < 0.01$ ；図 10D)。入室時の状態に関連したサブグループでは、敗血症コホートで AKI 発生率と寄与危険割合の負の関係性が有意に観察された ( $R^2 = 0.35$ 、 $\beta = -0.52$ 、 $P < 0.01$ ；図 10E)。

図 9. サブグループ解析：AKI の発生率と死亡率

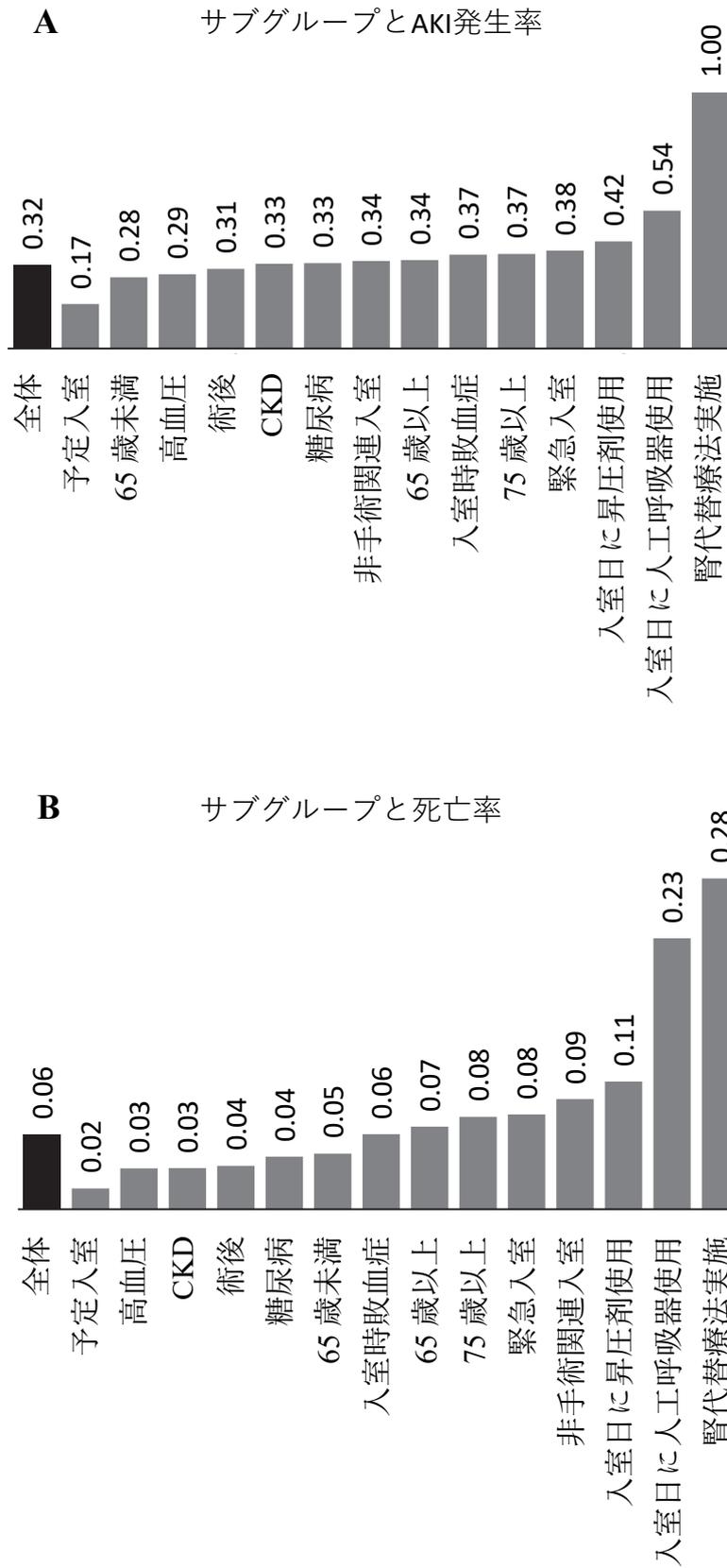


図 10. サブグループごとの AKI の発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の関連

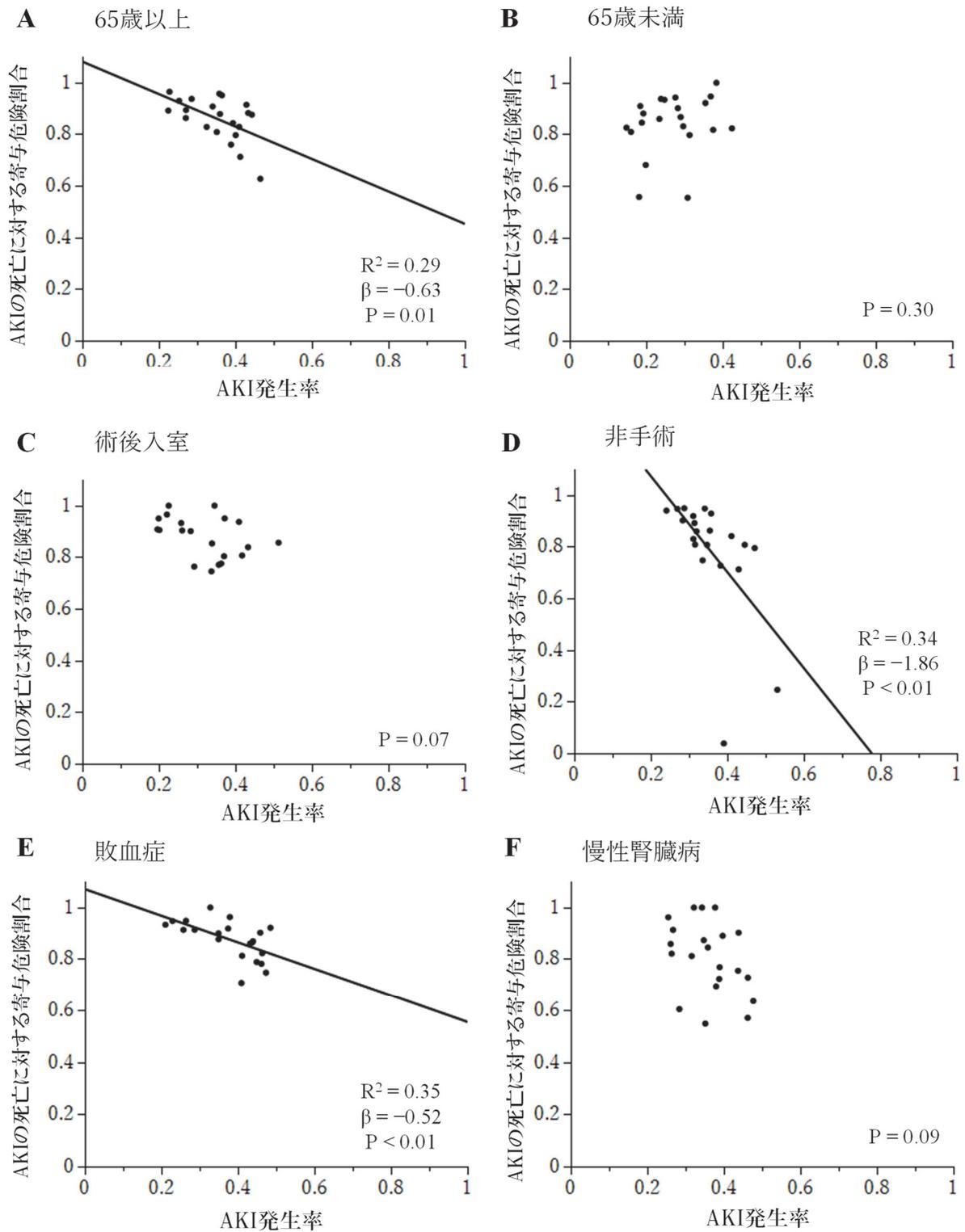
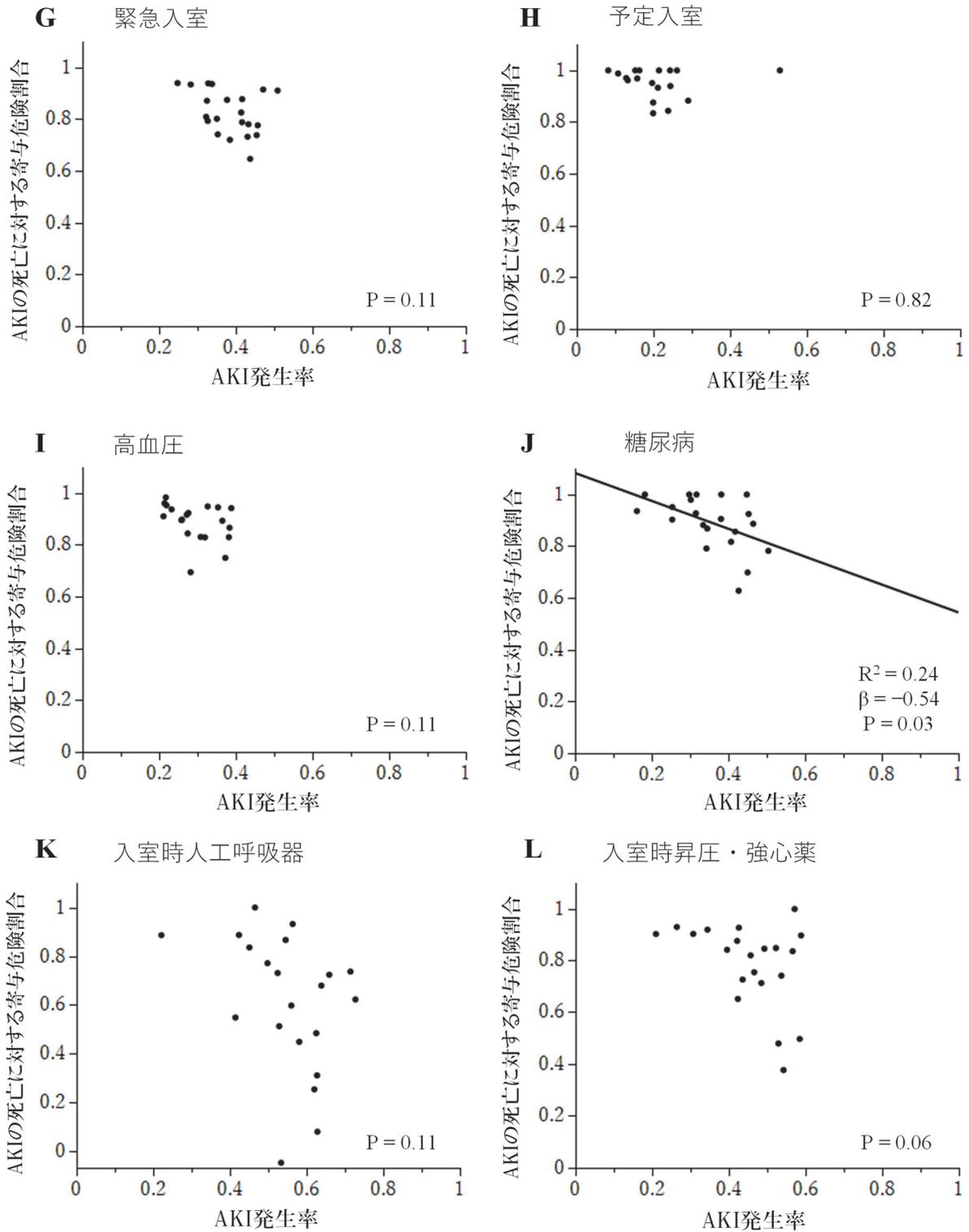


図 10 (続き) . サブグループごとの AKI の発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の関連



## ICU 死亡に関連する因子の検討—機械学習的手法を用いて

ICU 生存群と死亡群のデータの比較を表 7 に示す。ICU 死亡群は、高齢で非手術関連の緊急入院が多く、入室日の昇圧薬や人工呼吸器の使用率が有意に高かった。また、AKI の発生率は全ステージにおいて死亡群のほうが高かった。一方で、糖尿病、高血圧、心血管疾患、悪性腫瘍、慢性腎臓病といった既往症の診断については生存群の方で高い結果となり、ICU 入室時の敗血症の有無は両群間で有意差がなかった。

多変量ロジスティック回帰分析による検討では、共変量の調整後でも AKI はステージ 1 から 3 すべてで ICU 死亡と有意に関連していた (表 8)。本モデルの訓練データセット (75%) , テストデータセット (25%) における ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) はそれぞれ 0.893 (95%信頼区間[confidence interval: CI]: 0.882—0.903)、0.882 (95% CI : 0.861—0.900) であった。

次に、同じ項目を説明変数として投入して勾配ブースティングツリーで ICU 死亡を予測するモデルを作成した。最終的にツリーあたりの分岐数は 15 のモデルが採用された。このモデル内における説明変数の相対的重要度は、AKI ステージが最も高くなった (図 11)。訓練データセットおよび検証データセットにおける AUC はそれぞれ 0.933 (95%CI : 0.925—0.940)、0.914 (95%CI : 0.898—0.928) であり、いずれも先のロジスティック回帰分析の結果よりも有意に高かった ( $P < 0.01$ ; 図 12)。

表 7. ICU 生存者と死亡者の基本データとアウトカム

| 項目   | ICU 生存群<br>n = 24,194 | ICU 死亡群<br>n = 1,617 | p 値    |
|--|-----------------------|----------------------|--------|
| 年齢 (歳)                                     | 69.9 ± 14.5           | 73.6 ± 13.8          | < 0.01 |
| 性別, 男性 (%)                                 | 14,990 (62.0)         | 973 (61.9)           | 0.15   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                   | 22.8 ± 4.1            | 22.2 ± 4.4           | < 0.01 |
| Baseline eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) | 71.5 ± 29.5           | 72.9 ± 31.3          | 0.06   |
| 既往症  |                       |                      |        |
| 糖尿病 (%)                                    | 6,103 (25.2)          | 282 (17.4)           | < 0.01 |
| 高血圧 (%)                                    | 13,804 (57.1)         | 489 (30.2)           | < 0.01 |
| 心血管疾患 (%)                                  | 16,007 (66.2)         | 994 (61.5)           | < 0.01 |
| 悪性腫瘍 (%)                                   | 3,737 (15.5)          | 172 (10.6)           | < 0.01 |
| CKD (eGFR<60 <sup>a</sup> ) (%)            | 8,061 (33.3)          | 309 (19.1)           | < 0.01 |
| 入室経路                                       |                       |                      |        |
| 術後 (全身麻酔あり) (%)                            | 13,239 (54.7)         | 500 (30.9)           | < 0.01 |
| 緊急入室 (%)                                   | 17,278 (71.4)         | 1,494 (92.4)         | < 0.01 |
| ICU 入室日の状態                                 |                       |                      |        |
| 昇圧・強心薬使用 (%)                               | 9,650 (39.9)          | 1,159 (71.7)         | < 0.01 |
| 人工呼吸器使用 (%)                                | 2,840 (11.7)          | 837 (51.8)           | < 0.01 |
| 敗血症 (%)                                    | 12,408 (51.3)         | 835 (51.6)           | 0.78   |
| 血清 Cre (mg/dL)                             | 0.82 [0.66, 1.08]     | 1.13 [0.83, 1.72]    | < 0.01 |
| 総ビリルビン (mg/dL)                             | 0.7 [0.5, 1.1]        | 0.7 [0.4, 1.1]       | < 0.01 |
| ICU における AKI                               |                       |                      |        |
| 全 AKI (%)                                  | 7,119 (29.4)          | 1,266 (78.3)         | < 0.01 |
| AKI stage 1 (%)                            | 3,962 (16.4)          | 307 (19.0)           |        |
| AKI stage 2 (%)                            | 1,469 (6.1)           | 264 (16.3)           | < 0.01 |
| AKI stage 3 (%)                            | 1,688 (7.0)           | 695 (43.0)           |        |
| 血液浄化療法 (%)                                 | 777 (3.2)             | 299 (18.5)           | < 0.01 |
| 院内死亡 (%)                                   | 2,117 (8.8)           | 1,617 (100)          | < 0.01 |
| ICU 滞在日数 (日)                               | 2 [1, 5]              | 2 [1, 5]             | 0.02   |

表 8. ICU 死亡をアウトカムとした多変量ロジスティック回帰モデル

| 項目              | オッズ比 [95%信頼区間]   | p 値    |
|-----------------|------------------|--------|
| AKI             | 5.45 [4.55—6.55] | < 0.01 |
| AKI stage 1 (%) | 2.47 [1.96—3.12] | < 0.01 |
| AKI stage 2 (%) | 5.61 [4.39—7.18] | < 0.01 |
| AKI stage 3 (%) | 12.2 [9.88—15.0] | < 0.01 |

AKI は、AKI の有無の二値変数もしくはステージ別の順序変数で 1 回ずつ独立したモデルに投入。多変量モデルは以下の変数で調整：年齢、性別、BMI、ベースライン eGFR、既往（糖尿病、高血圧、心血管疾患、悪性腫瘍）、入室経路（術後/非手術、緊急/予定）、入室日状態（昇圧・強心薬、人工呼吸器、敗血症、総ビリルビン値）

図 11. ICU 死亡を予測する勾配ブースティングツリーにおける各係数の相対的重要度

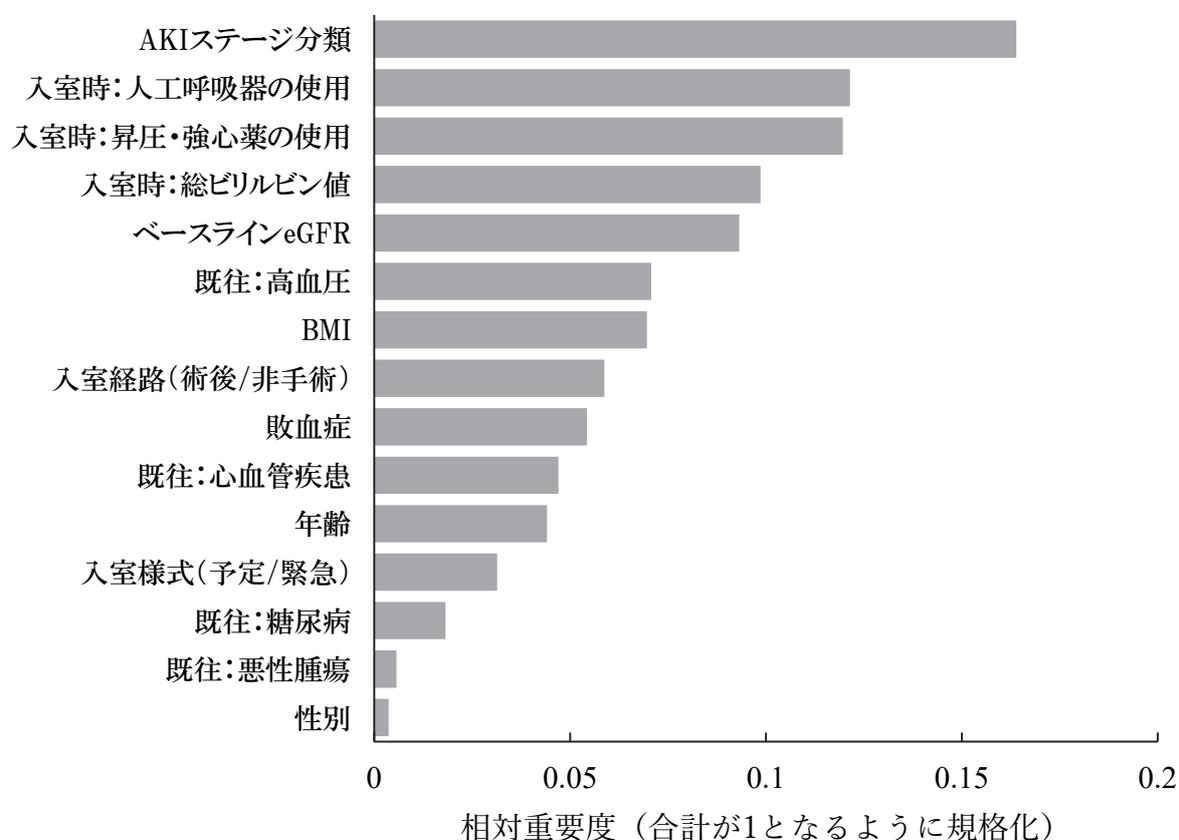
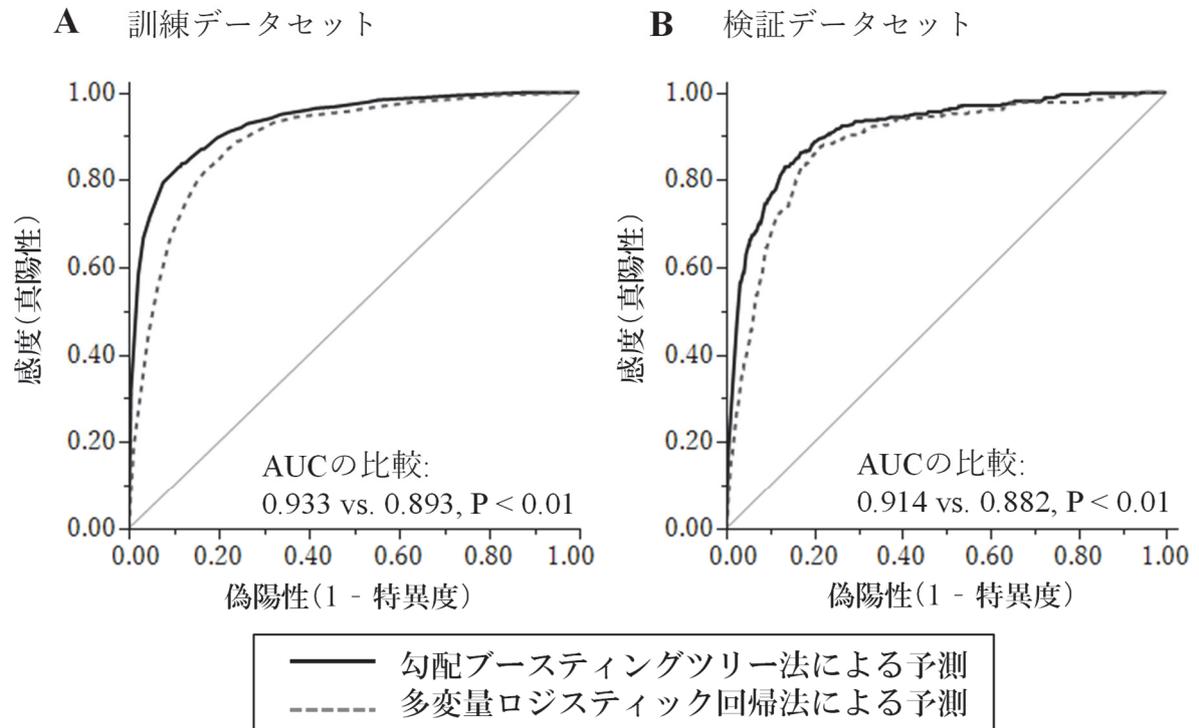


図 12. ロジスティック回帰分析と勾配ブースティングツリーの性能比較



## ICU 死亡に寄与する因子のベイジアンネットワークによる検討

前項の ICU 死亡の予測に用いた説明変数群を用いて、ベイジアンネットワークを構築した (図 13)。得られたネットワークでは、AKI のステージ分類は ICU 死亡に直接影響を与える因子の一つとして同定された。このほかに、人工呼吸器の使用、昇圧・強心薬の使用、の二項目が ICU 死亡に直接影響する経路を有していた。一方で、ICU 生存者・死亡者間の単純比較では差が観察されていた年齢や既往症、入室様式などについては、他要因を通じて間接的に ICU 死亡に影響している図式となった。

構築したネットワークに基づいて、ICU 死亡と直接関係した 3 変数の分類を仮定した場合の死亡率の推定を行なった。非 AKI 症例で人工呼吸器と昇圧・強心薬のいずれも入室時に使用していない場合、ICU 予測死亡率は 0.9% と最も低く、AKI ステージ 3 で人工呼吸器と昇圧・強心薬の両者を要した症例では ICU 死亡率は 54.3% と最も高かった。人工呼吸器と昇圧・強心薬の有無のいずれの条件下においても、AKI のステージ分類が上がるごとに死亡率が単調に増加する関係性が推定された (図 14)。

図 13. ICU における患者背景因子間のベイジアンネットワーク

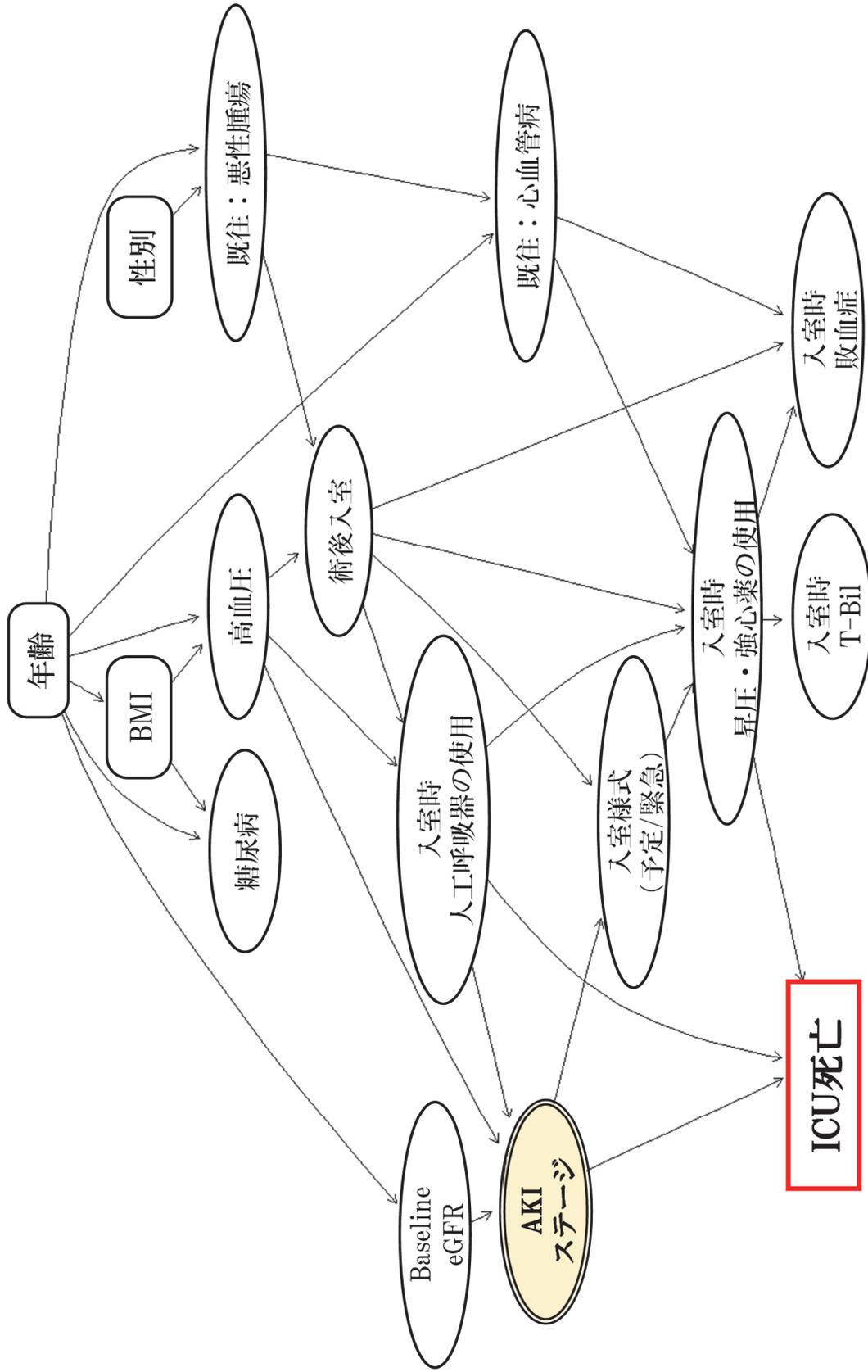
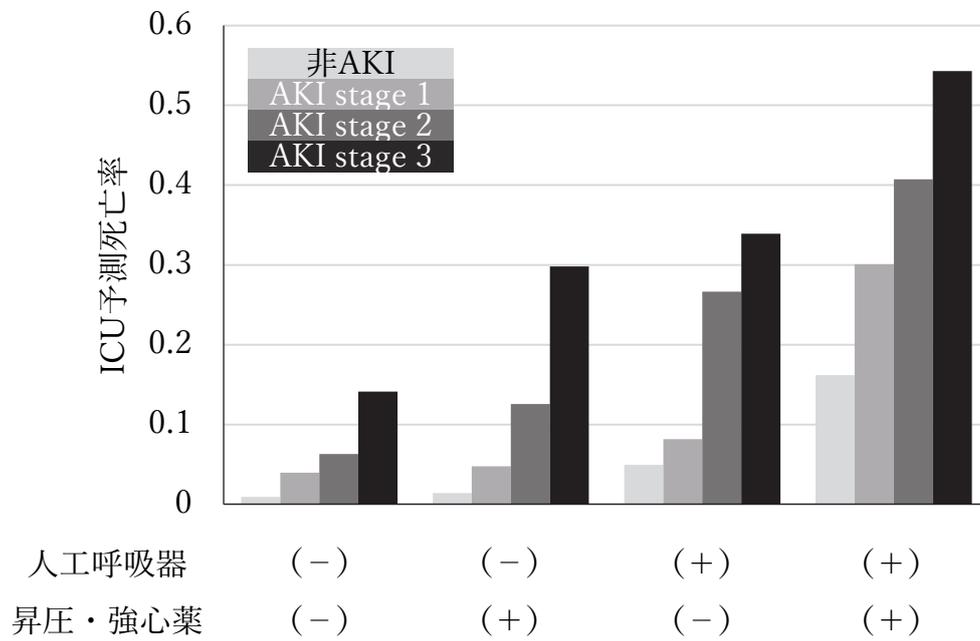


図 14. ベイジアンネットワークの結果から算出した条件別 ICU 予測死亡率

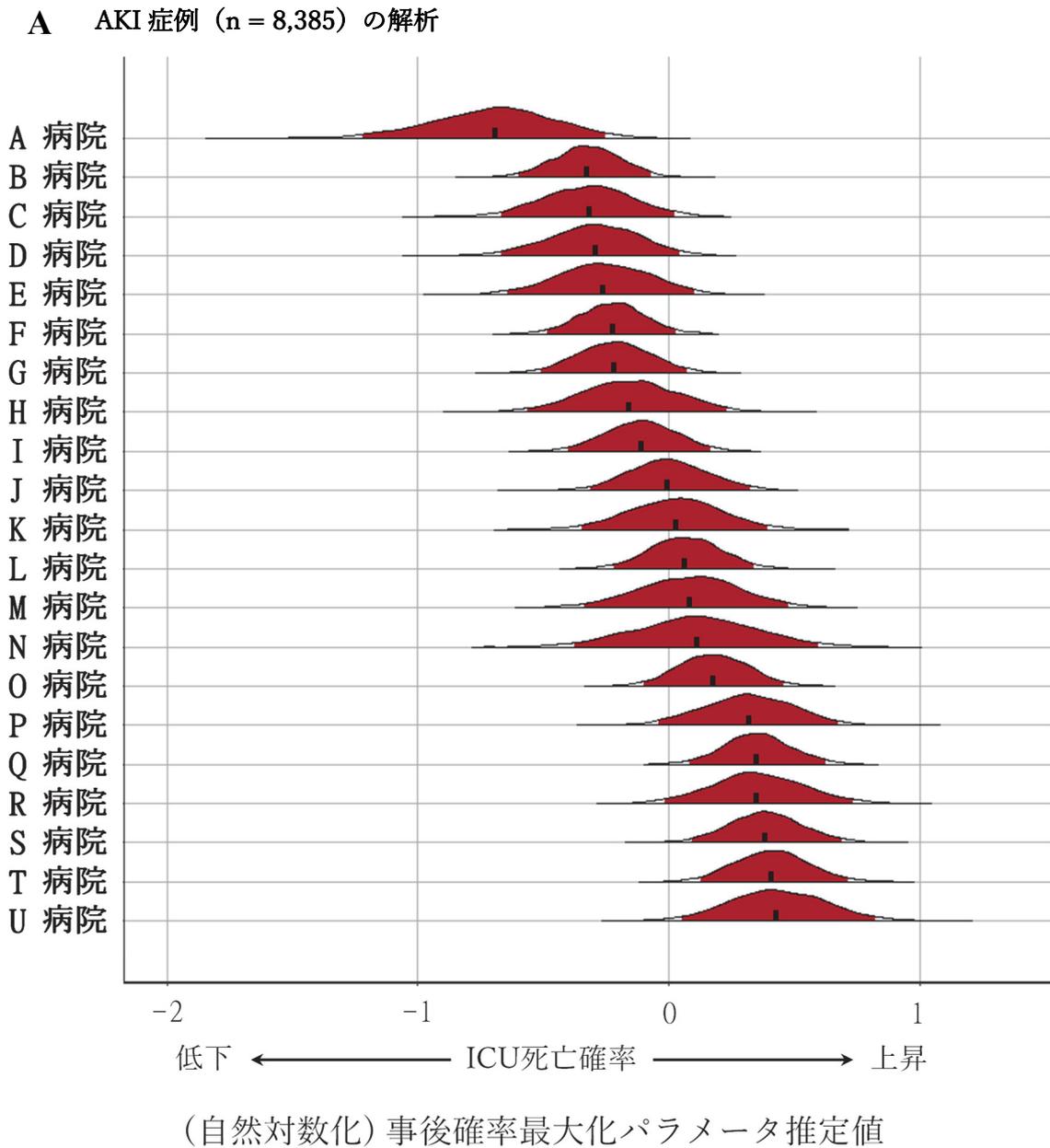


## AKI 患者の死亡における施設因子の算出 — MCMC 法を用いて

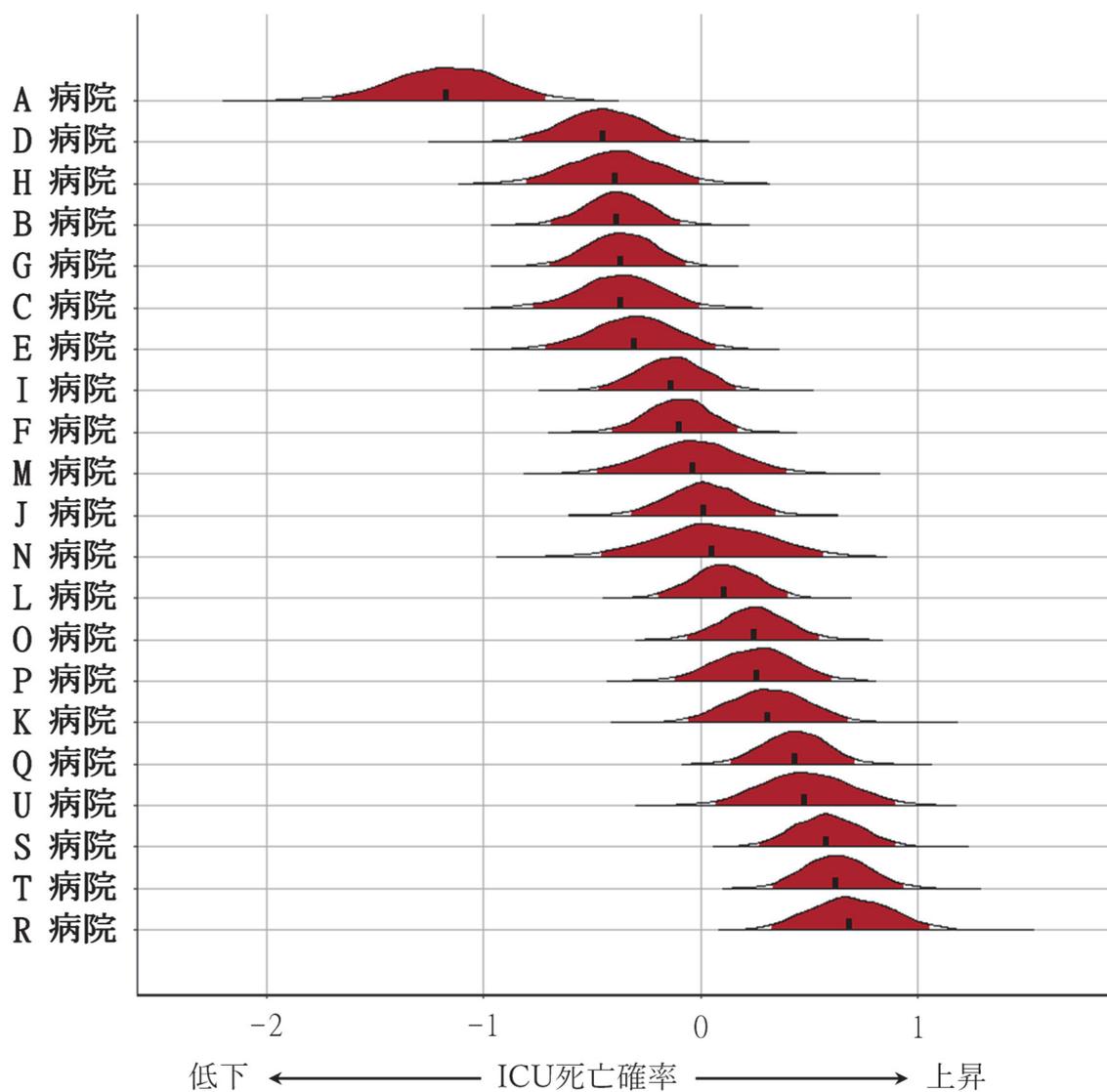
最後に、AKI 患者において ICU 死亡に対する施設因子の関与について、MCMC 法のベイズモデリングによる可視化を試みた。前項の結果を受けて、死亡に関与する因子として、AKI ステージ（1—3）、人工呼吸器使用の有無、ならびに昇圧・強心薬の使用の有無で調整した上で、ICU 死亡に対する施設因子の寄与を算出した。

MCMC サンプリングの結果、各施設因子のパラメータの  $\hat{R}$  値は平均 1.001、最大 1.004 ( $< 1.1$ ) となり、モデルの収束が確認された。得られたモデルに従って、病院ごとの「死亡に対する施設因子」のベイズ推定値と確率分布を得た（**図 15A**）。最も AKI 患者予後に対する施設因子が良好（＝死亡しにくい）だった施設（A 病院）は、最も不良だった施設（U 病院）との間に施設因子にして自然対数値で 1.14 の差が観察された。すなわち、AKI ステージと人工呼吸器ならびに昇圧・強心薬の使用による患者重症度の補正を行なった上で、今回の解析対象となったデータ元である医療法人内では最大オッズ比で  $e^{1.14} = 3.12$  の施設因子による死亡率の差がある可能性が示唆された。各病院の施設因子については、非 AKI 症例を含めた全症例に対するもの（**図 15B**）も計算したが、必ずしも AKI 群のみに対する施設因子と順位が一致しなかった。

図 15. ICU 死亡に対する施設因子の寄与の推定



**B** ICU全症例 (n = 25,811) の解析



(自然対数化) 事後確率最大化パラメータ推定値

## 【考察】

### 結果の要約

研究課題1では、AKIに関する203コホートを解析し、全体コホートではAKIの発生率が高くなるとAKI患者の死亡率は高くなる一方、ICUコホートに限ればAKIの発生率が高くなるとAKI患者の死亡率が低下していた。また、全体コホート及びICUコホートのいずれにおいても、コホートのAKI発生率が高くなるにしたがってAKIの死亡に対する寄与危険割合は低下した（図5）。

研究課題2では、日本国内21病院に属するICU患者のデータを解析した。コホート単位のAKI発生率とAKI患者の死亡率の間に有意な関係はなかったが、AKI発生率の上昇に伴ってAKIの死亡に対する寄与危険割合が低下する関係性は、国内コホートでも観察された（図8）。このAKI発生率とAKIの寄与危険割合の負の関連は、65歳以上の高齢者や非手術関連入室、敗血症等のサブグループ解析において明確であった一方、若年者のコホートでは消失した（図10）。

ICU死亡に関連する因子の解析では、AKI発症とステージ分類が死亡と関連していることが機械学習的手法を含む複数の方法で示された（表8、図11）。ベイジアンネットワーク解析ではAKIステージ分類、人工呼吸器の使用、昇圧・強心薬の使用、の三項目がICU死亡に直接関与していることが示唆され（図13）、最終的にこれらの患者重症度で調整した上で、AKI患者の生命予後に影響する「施設因子」の定量化例を示した（図15）。

## コホートごとの AKI 発生率と死亡率

AKI の発生率と AKI 患者の予後を決めるリスク因子に関しては、これまでに多くの報告がなされている[21]。ベースラインの腎機能を含む患者背景や、腎毒性を持つ薬剤の使用、手術の種類や人工心肺の使用時間だけではなく、AKI が発症する場面（院外、院内の差など）や地域差、体液量管理などが関与する。

今回の系統的レビューで観測された AKI の発生率の平均は 29.1%であり、2012 年時点の系統的レビューの値（21.0%）と比較すると高い結果となった[20]。予想されていた通り、AKI の発生率も死亡率も非常に多様であった（AKI 発生率の範囲：0.2%から 51.4%、AKI 患者の死亡率の範囲：1.8%から 64.0%）。他方、研究課題 2 の対象となった国内 ICU コホートの AKI 発生率の平均は 32.6%と、系統的レビューの ICU コホートのみの平均（35.6%）と大きな差はないが、分布範囲は 21.5%から 42.9%と比較的小さい範囲に収まった。この理由としては今回の国内 ICU コホートが、遺伝的背景の差（人種差）が少ない国における単一の保険システムに準拠した診療データであり、また対象となった病院群が ICU における医療機器や検査システム、電子記録システムなどを基本的に統一した環境で提供していることが影響している可能性がある。一方で、32.6%という AKI の発生率の数値は先行するわが国の多施設 ICU における AKI 発生率の報告値（44.7%）よりも低くなった[17]。これについては、今回のデータが血清クレアチニン値のみに基づいた KDIGO 基準を採用しているのに対し、既報は尿量基準での AKI を含めていることが影響したと考えられ

る。Kellum らがピッツバーグ大 ICU における AKI 患者を尿量基準のみ陽性群、血清クレアチニン基準のみ陽性群、その両方が陽性群、の 3 つに分類して比較したところ、院内死亡率はそれぞれ 12.4%、16.8%、32.0%であった[43]。三群の中では一番目のグループは死亡率が低い、それでも非 AKI 群の死亡率（4.3%）と比較すると有意に高かった。今回の検討では尿量の経過が得られなかったため、一番目の「尿量基準のみで AKI と診断される症例」が非 AKI 群として扱われていることになる。

AKI の診断のみならず、腎代替療法を実施するような重症 AKI の腎回復の指標として[44]、あるいは近年は利尿薬に対する反応が AKI の重症度予測の手段として[45, 46]、尿量は臨床現場で重視されており、今後の検討では尿量データの採集も実施することが適当と考えられる。

### AKI の発生率と死亡率、寄与危険割合の関連

AKI は単独で発生することもあるが、特に ICU 患者では敗血症などにおいて多臓器不全の一部として発症することが多い[47]。一般的には、AKI 発生率が高いコホートには重症度が高い患者が多く含まれていることが想定されるため、AKI 患者の死亡率は AKI 発生率とともに上昇することが考えられ、実際に系統的レビューの全体コホートの解析では緩やかながら AKI 発生率と AKI 患者の死亡率の間に正の関係が観察されている（**図 5A**）。ところが、ICU コホートに限った系統的レビューのサブグループ解析では、予想に反して、AKI 発生率が高いコホートで相対的に AKI 患者の

死亡率が低くなっている事実があった（図 5C）。この結果は、AKI 発生率が高い施設が単純に重症患者の AKI を多く診療していることだけでは説明がつかない。仮説として AKI 患者の早期診断によって重症化を防いだり、同程度の重症度でも AKI 患者の管理に精通していることによって、AKI を呈した患者自体の死亡率が抑制されている可能性があると考えられた。

研究課題 2 における ICU コホートでは、AKI の発生率と AKI 患者の死亡率の間に有意な相関は見出されなかった。前項で触れたように施設間の AKI 発生率の分布幅が世界コホートと比較すると限局していたことが、有意な関連を見出せなかった原因である可能性が考えられる。また、ICU 予定入室患者などが含まれたことで、患者重症度が系統的レビューの ICU コホートよりも低かった可能性もある。

一方で、AKI の発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合の間の負の相関は、系統的レビュー（研究課題 1）と日本の多施設 ICU コホート（研究課題 2）のいずれでも観察された（図 5B、5D、8B）。AKI の死亡に対する寄与危険割合についての既報はこれまでに見当たらないが、今回得た結果の背景として以下の二つの可能性を考えた。

第一に、AKI の頻繁な発症が医療チームの経験値を高める効果を生んでいる可能性である。この効果は、外科手術[48, 49]や敗血症[24, 50]、人工呼吸器や ECMO の管理[23, 51]といった領域ではすでに case-volume effect として知られており、地域ごとに各疾患の症例を特定の医療機関に集積する「センター化」の理論的根拠とな

っている[52]。AKI 診療においても、AKI を頻繁に診療する場合に、体液量管理に留意することや、薬剤の用量調整、腎毒性物質の投与を回避することなどを医療チーム内で共有しやすくなる可能性がある。実際、これまでには AKI 診療の向上に施設単位で取り組み、結果的に患者の予後が改善した研究例が報告されてきた[53, 54]。

Kolhe らは、AKI 診療の質を担保する「AKI ケアバンドル (care bundle)」を作成し、血清クレアチニン値で AKI と診断された症例に電子カルテ上でこのケアバンドルが自動的にポップアップするシステムを開発した。担当医がこのシステムを遵守してケアバンドルを早期にチェックした症例では、ポップアップが無視された症例と比較して交絡調整後も院内死亡率の低下（オッズ比 0.76）が観察され、AKI の重症化も有意に抑制された[54]。この研究におけるケアバンドルに準拠したような AKI 診療が日常的に実施されている施設では、AKI 症例の死亡率や重症化率は抑制されると考えられる。

第二に、AKI の迅速かつ正確な診断率を上げることが、AKI 患者の予後改善に繋がった可能性がある。診断基準が定義された後ですら AKI の見逃し例は多いとされている。イギリスの大学病院で 2011 年に実施された調査では、AKI の実に 23.5%は担当医が認識していなかった[55]。この問題点に対するアプローチとして、近年は電子カルテを用いたアラートシステム[56]や人工知能技術を用いた AKI 自動診断[57]の可能性が模索されている。Al-Jaghbeer らの報告では、血清クレアチニン値の検査結果から自動的に AKI の発症を電子カルテ上で知らせるシステムの導入前

後の比較で、AKI の発生率は上昇していたものの（11% vs. 12.8%）、AKI 患者の死亡率はむしろ有意に減少した（10.2% vs. 9.4%）[58]。同時期に、非 AKI 患者の死亡率は変化しなかった。この例は迅速かつ正確な診断によって AKI の診断率が上がることによって、むしろ AKI 症例の死亡率は改善する可能性を示唆しており、この現象が今回観測された AKI の発生率と寄与危険割合の相関の背景にある可能性がある。

なお、今回の検討では各患者の個別の死因を分析していないため、AKI の発生率が高いコホートでは腎臓以外の重篤な臓器障害がより強く死亡と関連した可能性が否定できない。翻って、AKI の発生率が低いコホートに注目すると、AKI の死亡に対する寄与危険割合はかなり高いため、AKI を発症した時点で患者の生命予後に大きく影響することが分かる。この結果からは、AKI 発生率が低い集団では AKI を軽視するのではなく、むしろ細心の注意をはらって診療にあたる姿勢が臨床上求められると言えよう。

また、研究課題 2 の日本の ICU コホートでは、研究課題 1 の系統的レビューの結果と比較して同程度の AKI 発生率における AKI の死亡に対する寄与危険割合が高い傾向にあったことも特徴的である（**図 8C**）。これは、日本の ICU コホートで AKI 診療の質の向上による予後改善の余地が比較的大きく残されている可能性と、頻回の採血等の要因で AKI 見逃しが少なく、世界のコホートと比較して発生率が高く見えている可能性などが考えられるが、今回の観察研究の結果からこれ以上の考察を加えることは難しい。さらに、年齢や合併症に関するサブグループ解析の結果

からは、特に高齢で、合併症を複数抱えているような状況で、AKI 発生率と AKI の寄与危険割合は負の相関を示す傾向がある（図 10）。AKI 患者への介入の質によって患者予後が改善する余地がこのようなサブグループでより大きく残されているのか、もしくはこれらの集団では腎臓以外の重篤な臓器障害がより強く死亡と関連してしまったのかは今回の研究から断定できないが、AKI を多臓器不全の一部として総合的にとらえることが患者の救命のために重要であると示唆しているのかもしれない。

### 機械学習による AKI の ICU 診療における位置づけと多変量間ネットワーク

研究課題 2 では、2 万 5000 人を超える患者レベルのデータが対象となり、機械学習的手法を用いて AKI が ICU 患者の生命予後に影響する効果の検証を加えた。

2012 年前後から第三次人工知能ブームが起こり、医療分野にも影響を与えてきた。2018 年には、Google 傘下の DeepMind 社がニューラルネットワークを応用して 48 時間以内の AKI 発症リスクを算出するシステムを構築し話題となった[57]。われわれは、先に維持透析導入患者における多変量臨床データセットを用いた階層型クラスター解析により、1 年後の生命予後を予測し得るアルゴリズムを検討した[59]。これらの機械学習的手法は、従来の解析手法と比較して多変量間の交絡や交互作用に影響を受けにくく高い予測能を出しやすいが、実用化に向けて問題点も存在する。特に大部分の手法において結果の解釈可能性が乏しい点は、患者や家族、ひ

いては医療・保険システムを提供する社会全体に向けた説明を要する医療現場において、大きな課題である。

通常、生存・死亡のような二値アウトカムを予測するアルゴリズムとして採用されるロジスティック回帰分析においては、対数化オッズに対し各説明変数が相互に独立に線形関係を取ることが前提とされている。したがって、本来は非線形関係を有していた場合を想定していない。また、交互作用項を設定することはできるが、変数が増えるにしたがって可能性のある交互作用項の数も指数関数的に増加するため、現実的ではない[60]。一方、決定木分析（decision tree analysis）は、分類アルゴリズムに応用できる機械学習の一種で、ある指標の有無もしくはカットオフ値を用いて集団を次々と二分していく手法である。決定木分析の応用法の一つとして、決定木を作って生じた誤分類（残差）に、逐次的に次の決定木を適合させて次々とモデルの向上を目指していく勾配ブースティングツリーがある。勾配ブースティングツリーでは複数の決定木を合算して判断を行なうが、ある説明変数に基づく分類の前後で平均してどれくらい集団の不純度が減るかを表現することによって、各説明変数の分類における相対的重要度が分かる。この方法は、説明変数の重要度を仮説検定によって有意・非有意の二分に分けるものではなく、またロジスティック回帰分析のように数式モデルにあてはめるものではないため、説明変数間の交互作用への配慮も通常不要となる。

これまでに勾配ブースティングを AKI 診療に応用した例として、入院患者に

おける AKI の発症を予測した研究や[30, 31]、腎代替療法を要した AKI 症例の死亡率を予測した研究などがあり[61]、いずれも従来の予測スコアを上回る性能を示している。今回の解析でも、ICU 患者において AKI ステージ分類を含めた説明変数により ICU 死亡を予測し、従来のロジスティック回帰よりも上回る予測性能を示した (図 12)。一方で、分野を限定しない MEDLINE 上の論文を用いた系統的レビューでは、機械学習的手法が従来のロジスティック回帰分析を上回る効果が有意ではなかった、とする既報もあり[62]、勾配ブースティングツリーの実用化と性能評価にはさらなる研究が必要である。

また、引き続きベイジアンネットワーク解析では、多変量データのなかで AKI の診断とステージ分類を位置づける試みを行なった (図 13)。これによると AKI はベースライン eGFR や高血圧といった患者背景のほか、人工呼吸器装着から因果の有向グラフを受け、ICU 死亡に直接影響している仮説が示された。ICU 死亡に対して人工呼吸器、昇圧・強心薬の使用、AKI ステージの三者が相互に関係しあって直接影響していることは、呼吸器・循環器・腎臓といった多臓器連関の中で患者の予後が規定されていく臨床上の実感とも齟齬しない。一方で、これまでに ICU 患者の予後との関連が指摘されている総ビリルビンや敗血症といった項目が今回の解析では死亡と直接関与していなかったことには注意を要する。いずれも入室時の状態のみでは因果関係が小さかった可能性や、敗血症については用いた定義によって軽症例を多く含んでしまった可能性がある。先行文献を参照すると、ビッグデー

タにおけるネットワーク推定は、データ駆動型解析の一手法として、もともとは遺伝子発現やタンパク修飾カスケードの解析で適用されてきたが[63]、近年は臨床医学への応用例も複数見られる[64, 65]。デジタル化された診療録の普及に伴って多くの観察事項を多変量データとして抽出できるようになっており、遺伝子と疾患、疾患から症状、そして患者の主観的・他覚的症状にいたるまで、多くのパラメータの相互関係について有用な病態仮説が得られることも多い。さらに、単純なスコアリングによる分類ではなく、個別化した事後確率を症例ごとに算出できるベイズ統計学の特色を生かしたリスク予測法が集中治療分野でも応用され始めている[66]。最近のYangらの報告では、患者背景と臨床検査結果を打ち込んだベイジアンネットワークを用いて心臓外科術後のAKI発症予測を実用化し、優れた予測能を示した[67]。今回のわれわれの試みも、得られたネットワークモデル（図13）に追加して他臓器の障害を代表する臨床指標を導入することで、ICUにおけるAKIを含めた多臓器連関に関する知見を深められる方向性が考えられる。

### 施設因子の設定と推定

今回の研究の最後として、病院別ICUにおけるAKI患者の死亡に寄与する施設因子を定量的に算出した（図15）。これを参照すると、各病院における相対的なAKIケアの質がある程度類推できるのではないかと考える。

すでに述べきたように、AKI診療の質を改善する試みとして、電子カルテ上

の自動 AKI アラートシステムや AKI バンドルの導入がある。しかしながら、実際の臨床現場ではバンドルが臨床業務の負担感を増す”bundle fatigue”と呼ばれる現象も観察されており、単純にこれらの研究レベルの試みを、日常診療に導入して効果を再現・維持できない現状がある[68]。Acute Disease Quality Initiative は、2018 年に開催された第 22 回会合で、AKI のケアの質をテーマに多職種 of 専門家によるコンセンサスカンファレンスを実施した[69, 70]。ここでは、AKI を発症した患者の管理の向上を目指す柱として、「重症化の予防」、「合併症の回避」そして「回復の促進」の三つを挙げ（図 16）、この目標に向かって臨床医は認識-行動-結果（Recognition-Action-Results）の枠組みを意識的に用いながら日常臨床において解決すべき課題を探す努力をするよう呼びかけている。AKI 診療においても、大規模データセットを用いた機械学習的手法によって得られた新規の仮説をさらに前方視的に検証していくことによって、臨床上の課題に対するこれまでにないエビデンスの確立が期待される。

今回の研究で検討した施設ごとの AKI の死亡に対する寄与危険割合、そして MCMC 法によるシミュレーションモデルでの AKI 患者の死亡に対する施設因子は、現在も模索されている AKI 診療の質の指標（quality indicator）の候補として、各医療機関における経時的な変化や他施設との比較に応用できる可能性がある。

図 16. AKI 患者における診療の質向上を目指す取り組み  
(文献 70 から引用、一部改変)



## 研究の限界

本研究にはいくつかの言及すべき限界がある。第一に、研究課題1で採用したコホート研究の半数以上と、研究課題2の解析対象としたデータベースが後方視的観察研究である点である。研究課題1については系統的レビューの方針を取ることで、世界各地からの多様なデータを収集したが、元データの研究デザインによる制約により潜在的な選択バイアスは除外できず、患者単位でのデータも入手できていないため、交絡調整は実施できなかった。また、先行文献[20]に従って成人コホートの系統的レビューの組み入れ基準として500名以上のコホートを解析対象としたため、特に発展途上国からの報告や中小規模のランダム化比較試験などが対象外となった。また、研究課題2については病院名が解析者にも盲検化された形での後方視的解析であったため、本研究結果を直接臨床現場に還元してAKI診療の質の向上に資することはできない。入院時の併存症のデータについても、今回の解析ではAKI群やICU死亡群で既往症（高血圧、心血管疾患、悪性腫瘍）が少なく、糖尿病患者は生存群で多いという結果となったが（表6, 表7）、これは医療機関受診歴がないため未治療・未診断であった患者が誤分類されている可能性が否定できない。第二に、AKIの発生率が低くかつAKI患者の死亡率も低いコホートは、臨床的インパクトが少ないために論文化されずに無視される、という出版バイアスの存在がある。以上のようなバイアスの除去のためには、前方視的な観察研究や皆悉調査が望まれる。近年は系統的レビューについても患者レベルのデータを入手して再解析

することで結果をより詳細に考察する方法も報告されており[71]、今後は AKI の死亡に対する寄与危険割合についても同様の解析が模索される可能性がある。第三に、系統的レビューでは AKI の診断時期が集めた報告によって一定しなかったこと（入院時、ICU 入室時、入院中、など）がある。研究課題 2 では ICU 入室中のデータに絞って AKI の発症を診断したが、採血を実施するタイミングや血液浄化療法の実施判断については現場の担当医の判断に依存しているため、AKI の診断とステージ分類も影響を受けたと考えられる。また、総ビリルビン値や治療内容について、ICU 滞在中の経時的なデータは使用できず、血小板値や意識レベルに関するデータがないため、ICU 入室中の重症度を示す SOFA スコアを計算することができなかった。第四に、現場の臨床医による AKI 発生の認識の有無や、AKI の診断後に AKI への対応や治療介入が行われたかどうかを示すデータは入手できなかったため、医療者の AKI への遭遇頻度が高いことが患者管理に与える影響を直接的に検討できていないことが挙げられる。AKI は原因によって対応が異なるため、AKI の早期認識による利点を検証するためには、in/out バランスの経過や腎毒性物質の回避、抗菌薬の用量調整など複数の項目を含めて研究することが将来的には必要となる。今後は AKI の発症を臨床的な時系列解析に組み入れて実施することで、AKI の早期診断への施設因子の関与の検討や、死亡アウトカムにとどまらない退院後の腎機能障害の残存など、患者志向型アウトカム（patient-centered outcomes）の検証が可能になる研究デザインが期待される。

## 【結論】

AKI の発生率と死亡率の報告結果は広く分布しており一定しないが、コホートにおける AKI 発生率の上昇に伴って AKI の死亡に対する寄与危険割合が低下する関連は、一般コホートと ICU コホートの系統的レビュー、ならびに日本国内の多施設 ICU における解析において共通して観察された。これは、AKI への遭遇頻度が高い環境では AKI 診療の質が相対的に高く保たれやすい傾向を示している可能性がある。また、日本の ICU における死亡には、AKI の重症度と人工呼吸器の使用、昇圧・強心薬の使用、の項目が強く影響しており、これらの因子で調整した上で各施設における AKI 患者の死亡に対する施設因子の作用を定量的に算出した。今後さらなる研究による検証を要するが、AKI の死亡に対する寄与危険割合や AKI 患者の死亡に寄与する施設因子は、AKI 診療の質の評価とその向上を目指した取組みにおける臨床指標として、応用できる可能性が示唆された。

## 【引用文献】

1. Eknoyan G: Emergence of the Concept of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 15: 308–313, 2008
2. Bywaters EGL, Beall D: Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *BMJ* 1: 427–432, 1941
3. Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Acute renal failure. *N Engl J Med* 334: 1448–1460, 1996
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P: Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204–R212, 2004
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11: R31, 2007
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2: 1–138, 2012
7. Lewington AJ, Cerdá J, Mehta RL: Raising Awareness of Acute Kidney Injury: A Global Perspective of a Silent Killer. *Kidney Int* 84: 457–467, 2013
8. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW: Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3365–3370, 2005
9. Chawla LS, Amdur RL, Shaw AD, Faselis C, Palant CE, Kimmel PL: Association between AKI and Long-Term Renal and Cardiovascular Outcomes in United States Veterans. *Clin J Am Soc Nephrol* 9: 448–456, 2014
10. Cerdá J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, Bagga A, Levin A: Epidemiology of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 881–886, 2008
11. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR: Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 81: 442–448, 2012
12. Ferenbach DA, Bonventre JV: Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol* 11: 264–276, 2015

13. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296–1305, 2004
14. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, Committee for the ADM: A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 23: 1569–1574, 2008
15. Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, Korhonen A-M, Poukkanen M, Karlsson S, Haapio M, Inkinen O, Parviainen I, Suojaranta-Ylinen R, Laurila JJ, Tenhunen J, Reinikainen M, Ala-Kokko T, Ruokonen E, Kuitunen A, Pettilä V, FINNAKI Study Group: Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 39: 420–428, 2013
16. Doi K, Negishi K, Ishizu T, Katagiri D, Fujita T, Matsubara T, Yahagi N, Sugaya T, Noiri E: Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 39: 2464–2469, 2011
17. Fujii T, Uchino S, Doi K, Sato T, Kawamura T, JAKID Study Group: Diagnosis, management, and prognosis of patients with acute kidney injury in Japanese intensive care units: The JAKID study. *J Crit Care* 47: 185–191, 2018
18. Ronco C, Bellomo R: Critical care nephrology: the time has come. *Nephrol Dial Transplant* 13: 264–267, 1998
19. Askenazi DJ, Heung M, Connor MJ, Basu RK, Cerdá J, Doi K, Koyner JL, Bihorac A, Golestaneh L, Vijayan A, Okusa MD, Faubel S, American Society of Nephrology Acute Kidney Injury Advisory Group: Optimal Role of the Nephrologist in the Intensive Care Unit. *Blood Purif* 43: 68–77, 2017
20. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, Jaber BL: World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1482–1493, 2013
21. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, Goldstein SL, Cerdá J, Chawla LS: Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 14: 607–625, 2018
22. Liu KD, Goldstein SL, Vijayan A, Parikh CR, Kashani K, Okusa MD, Agarwal A, Cerdá J, on behalf of the AKI!Now Initiative of the American Society of Nephrology: AKI!Now Initiative: Recommendations for Awareness, Recognition, and Management of AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020

23. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, Annich GM: Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med* 191: 894–901, 2015
24. Karamlou T, Vafaeezadeh M, Parrish AM, Cohen GA, Welke KF, Permut L, McMullan DM: Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 145: 470–475, 2013
25. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Mikkelsen ME, Goyal M, Carr BG: The relationship between hospital volume and mortality in severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 190: 665–674, 2014
26. Chimunda T, Silver SA, Kuwornu JP, Li L, Nash DM, Dixon SN, Adhikari NKJ, Acedillo RR, Harel Z, Kitchlu A, Garg AX, Bell CM, Sood MM, Kim JS, Wald R: Hospital case volume and clinical outcomes in critically ill patients with acute kidney injury treated with dialysis. *J Crit Care* 48: 276–282, 2018
27. Amrhein V, Greenland S, McShane B: Scientists rise up against statistical significance. *Nature* 567: 305–307, 2019
28. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA: Moving to a World Beyond “ $p < 0.05$ .” *Am Stat* 73: 1–19, 2019
29. Bendtsen M: An Electronic Screening and Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking Among Swedish University Students: Reanalysis of Findings From a Randomized Controlled Trial Using a Bayesian Framework. *J Med Internet Res* 21: e14420, 2019
30. Koyner JL, Carey KA, Edelson DP, Churpek MM: The Development of a Machine Learning Inpatient Acute Kidney Injury Prediction Model. *Crit Care Med* 46: 1070–1077, 2018
31. Churpek MM, Carey KA, Edelson DP, Singh T, Astor BC, Gilbert ER, Winslow C, Shah N, Afshar M, Koyner JL: Internal and External Validation of a Machine Learning Risk Score for Acute Kidney Injury. *JAMA Netw Open* 3: e2012892, 2020
32. Flechet M, Güiza F, Schetz M, Wouters P, Vanhorebeek I, Derese I, Gunst J, Spriet I, Casaer M, Van den Berghe G, Meyfroidt G: AKIpredictor, an online prognostic calculator for acute kidney injury in adult critically ill patients: development, validation and comparison to serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Intensive Care Med* 43: 764–773, 2017

33. Puga JL, Krzywinski M, Altman N: Bayes' theorem. *Nat Methods* 12: 277–278, 2015
34. Puga JL, Krzywinski M, Altman N: Bayesian networks. *Nat Methods* 12: 799–800, 2015
35. Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Dunson DB, Vehtari A, Rubin DB: Bayesian data analysis. 3rd ed. CRC Press, 2014
36. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH: Impact of smoking and preexisting illness on estimates of the fractions of deaths associated with underweight, overweight, and obesity in the US population. *Am J Epidemiol* 166: 975–982, 2007
37. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rowan KM, Rubenfeld GD: Estimating attributable fraction of mortality from sepsis to inform clinical trials. *J Crit Care* 45: 33–39, 2018
38. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, Latchem S, Lewington A, Milford DV, Ostermann M: The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 87: 62–73, 2015
39. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 53: 982–992, 2009
40. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T van der, Vincent J-L, Angus DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315: 801–810, 2016
41. Scutari M, Denis J-B: Bayesian Networks: With Examples in R. Chapman and Hall/CRC, 2014
42. Carpenter B, Gelman A, Hoffman MD, Lee D, Goodrich B, Betancourt M, Brubaker M, Guo J, Li P, Riddell A: Stan: A Probabilistic Programming Language. *J Stat Softw* 76: 1–32, 2017
43. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G: Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* 26: 2231–2238, 2015
44. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Straaten HO, Ronco C, Kellum JA: Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 37: 2576–2582, 2009
45. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, Tumlin JA, Trevino SA, Bennett MR, Kimmel PL, Seneff MG, Chawla LS: Furosemide Stress Test and

Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol* 26: 2023–2031, 2015

46. Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Yoshimoto K, Isshiki R, Mayumi K, Yamashita T, Hamasaki Y, Nangaku M, Noiri E, Morimura N, Doi K: Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Ann Intensive Care* 8: 8, 2018
47. Peters E, Antonelli M, Wittebole X, Nanchal R, François B, Sakr Y, Vincent J-L, Pickkers P: A worldwide multicentre evaluation of the influence of deterioration or improvement of acute kidney injury on clinical outcome in critically ill patients with and without sepsis at ICU admission: results from The Intensive Care Over Nations audit. *Crit Care* 22: 188, 2018
48. Zevin B, Aggarwal R, Grantcharov TP: Volume-outcome association in bariatric surgery: a systematic review. *Ann Surg* 256: 60–71, 2012
49. Tchouta LN, Park HS, Boffa DJ, Blasberg JD, Detterbeck FC, Kim AW: Hospital Volume and Outcomes of Robot-Assisted Lobectomies. *Chest* 151: 329–339, 2017
50. Gu W-J, Wu X-D, Zhou Q, Zhang J, Wang F, Ma Z-L, Gu X-P: Relationship between Annualized Case Volume and Mortality in Sepsis: A Dose-Response Meta-analysis. *Anesthesiology* 125: 168–179, 2016
51. Kahn JM, Goss CH, Heagerty PJ, Kramer AA, O'Brien CR, Rubenfeld GD: Hospital volume and the outcomes of mechanical ventilation. *N Engl J Med* 355: 41–50, 2006
52. Ostermann M, Vincent J-L: How much centralization of critical care services in the era of telemedicine? *Crit Care* 23: 423, 2019
53. Kolhe NV, Staples D, Reilly T, Merrison D, Mcintyre CW, Fluck RJ, Selby NM, Taal MW: Impact of Compliance with a Care Bundle on Acute Kidney Injury Outcomes: A Prospective Observational Study. *PLoS ONE* 10: e0132279, 2015
54. Kolhe NV, Reilly T, Leung J, Fluck RJ, Swinscoe KE, Selby NM, Taal MW: A simple care bundle for use in acute kidney injury: a propensity score-matched cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 31: 1846–1854, 2016
55. Aitken E, Carruthers C, Gall L, Kerr L, Geddes C, Kingsmore D: Acute kidney injury: outcomes and quality of care. *QJM* 106: 323–332, 2013
56. Wilson FP, Shashaty M, Testani J, Aqeel I, Borovskiy Y, Ellenberg SS, Feldman HI, Fernandez H, Gitelman Y, Lin J, Negoianu D, Parikh CR, Reese PP, Urbani R, Fuchs B: Automated, electronic

- alerts for acute kidney injury: a single-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet* 385: 1966–1974, 2015
57. Tomašev N, Glorot X, Rae JW, Zielinski M, Askham H, Saraiva A, Mottram A, Meyer C, Ravuri S, Protsyuk I, Connell A, Hughes CO, Karthikesalingam A, Cornebise J, Montgomery H, Rees G, Laing C, Baker CR, Peterson K, Reeves R, Hassabis D, King D, Suleyman M, Back T, Nielson C, Ledsam JR, Mohamed S: A clinically applicable approach to continuous prediction of future acute kidney injury. *Nature* 572: 116–119, 2019
  58. Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA: Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *J Am Soc Nephrol* 29: 654–660, 2018
  59. Komaru Y, Yoshida T, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K: Hierarchical Clustering Analysis for Predicting 1-Year Mortality After Starting Hemodialysis. *Kidney Int Rep* 5: 1188–1195, 2020
  60. Vakhitova ZI, Alston-Knox CL: Non-significant p-values? Strategies to understand and better determine the importance of effects and interactions in logistic regression. *PLoS ONE* 13: e0205076, 2018
  61. Kang MW, Kim J, Kim DK, Oh K-H, Joo KW, Kim YS, Han SS: Machine learning algorithm to predict mortality in patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 24: 42, 2020
  62. Christodoulou E, Ma J, Collins GS, Steyerberg EW, Verbakel JY, Van Calster B: A systematic review shows no performance benefit of machine learning over logistic regression for clinical prediction models. *J Clin Epidemiol* 110: 12–22, 2019
  63. Sachs K, Perez O, Pe'er D, Lauffenburger DA, Nolan GP: Causal protein-signaling networks derived from multiparameter single-cell data. *Science* 308: 523–529, 2005
  64. Zampieri FG, Aguiar FJ, Bozza FA, Salluh JIF, Soares M, ORCHESTRA Study Investigators: Modulators of systemic inflammatory response syndrome presence in patients admitted to intensive care units with acute infection: a Bayesian network approach. *Intensive Care Med* 45: 1156–1158, 2019
  65. Vemulapalli V, Qu J, Garren JM, Rodrigues LO, Kiebish MA, Sarangarajan R, Narain NR, Akmaev VR: Non-obvious correlations to disease management unraveled by Bayesian artificial intelligence analyses of CMS data. *Artif Intell Med* 74: 1–8, 2016
  66. Howitt SH, Oakley J, Caiado C, Goldstein M, Malagon I, McCollum C, Grant SW: A Novel Patient-Specific Model for Predicting Severe Oliguria; Development and Comparison With

Kidney Disease: Improving Global Outcomes Acute Kidney Injury Classification. *Crit Care Med* 48: e18–e25, 2020

67. Li Y, Xu J, Wang Y, Zhang Y, Jiang W, Shen B, Ding X: A novel machine learning algorithm, Bayesian networks model, to predict the high-risk patients with cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Clin Cardiol* 43: 752–761, 2020
68. Logan R, Davey P, Davie A, Grant S, Tully V, Valluri A, Bell S: Care bundles for acute kidney injury: a balanced accounting of the impact of implementation in an acute medical unit. *BMJ Open Qual* 7: e000392, 2018
69. Kashani K, Rosner MH, Haase M, Lewington AJP, O’Donoghue DJ, Wilson FP, Nadim MK, Silver SA, Zarbock A, Ostermann M, Mehta RL, Kane-Gill SL, Ding X, Pickkers P, Bihorac A, Siew ED, Barreto EF, Macedo E, Kellum JA, Palevsky PM, Tolwani AJ, Ronco C, Juncos LA, Rewa OG, Bagshaw SM, Mottes TA, Koynner JL, Liu KD, Forni LG, Heung M, Wu V-C: Quality Improvement Goals for Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 14: 941–953, 2019
70. Macedo E, Bihorac A, Siew ED, Palevsky PM, Kellum JA, Ronco C, Mehta RL, Rosner MH, Haase M, Kashani KB, Barreto EF: Quality of care after AKI development in the hospital: Consensus from the 22nd Acute Disease Quality Initiative (ADQI) conference. *Eur J Intern Med* 80: 45–53, 2020
71. Gaudry S, Hajage D, Benichou N, Chaïbi K, Barbar S, Zarbock A, Lumlertgul N, Wald R, Bagshaw SM, Srisawat N, Combes A, Geri G, Jamale T, Dechartres A, Quenot J-P, Dreyfuss D: Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 395: 1506–1515, 2020

なお、本論文の一部は、下記雑誌に掲載された。

1. Komaru Y, Inokuchi R, Iwagami M, Matsuura R, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Correlation between the Incidence and Attributable Mortality Fraction of Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Blood Purif* 49(4):386-393, 2020
2. Komaru Y, Inokuchi R, Iwagami M, Hamasaki Y, Nangaku M, Doi K. Inverse Correlation Between Incidence and Mortality of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Shock* 54(3):280-284, 2020

## 【謝辞】

本研究と論文の作成において丁寧なご指導をいただきました救急科・集中治療部 准教授 土井研人先生、血液浄化療法部 講師 濱崎敬文先生、腎臓・内分泌内科 教授 南學正臣先生に心より感謝申し上げます。また、研究に際して幾度となく有益なご助言とご助力をいただいた先端腎疾患研究グループ（107 研究室）並びに救急科・集中治療部諸氏に謝意を表します。

統計学的手法と解釈については筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野 助教 岩上将夫先生からのアドバイスをいただきました。機械学習・統計プログラミングについては東京大学学部横断型プログラム「数理・データサイエンス教育プログラム」ならびに東京大学大学院農学生命科学研究科「アグリバイオインフォマティクス研究ユニット」開講の各講義を履修して学ぶ機会を得ました。他研究科からの参加を快く受け入れご教授いただいた教員の先生方に感謝申し上げます。