

## 論文の内容の要旨

### 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

氏名 小丸 陽平

### 【背景】

急性腎不全には長く統一した定義が存在しなかったが、2000年代に入ると、Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease (RIFLE) 基準 (2004年)、Acute Kidney Injury Network (AKIN) 基準 (2007年) を経て、2012年に Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) が現行の診療ガイドライン (KDIGO 基準) を発表した。いずれも急性の血清クレアチニン値上昇と尿量減少をもとにして急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) を定義・分類 (重症度別にステージ 1~3) したものである。

KDIGO 基準が発表されて以来、これに基づいて世界各地から 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、報告される AKI の発生率や死亡率の値は、非常に多様である。Susantitaphong らは、2004年から2012年に発表された報告を対象として AKI の発生率と死亡率を検討する系統的レビューを実施した (Clin J Am Soc Nephrol, 2013)。これによると世界各国から報告された成人の AKI 発生率は 21.0%、死亡率は 23.3%であった。しかしながら、この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コホート間で非常に大きなばらつきがあり、変量効果モデルによって統合されたこの AKI の発生率・死亡率の数値自体が意味するところは明確ではなく、加えて KDIGO 基準が一般的に用いられるようになった 2012 年後半以降の多くの文献は含まれていない。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が高い可能性がある一方で、死亡率には治療する地域や施設、ケアの質なども関連する。実際、最近の報告では、電子カルテの自動警告システムを用いた AKI の診断数増加が予後を改善する可能性が指摘され、敗血症や外科手術、人工肺を用いる患者集団では症例数が多い施設でむしろ治療成績が良いことが示されている。以上のような背景を鑑み、施設ごとの AKI 発生率と死亡率の関連を検討することを本研究の第一の目的とした。

続いて、集中治療室 (intensive care unit: ICU) において様々な患者背景・多臓器連関の中で生じる AKI が患者予後に与える影響について、機械学習的手法ならびにベイズ統計的手法によって解析を加えることを試みた。2012 年前後から第 3 次人工知能・機械学習ブームが起り、医療分野にも影響を与えてきた。機械学習には様々な解析法があるが、臨床医学への応用を考慮する場合には結果の解釈可能性が重要なファクターと考えられる。今回は、複数の臨床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算出し、AKI 診療における臨床背景・施設間の差異を検討することを第二の目的とした。

## 【方法・結果】

### 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

本研究課題は、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。RIFLE、AKIN、KDIGO のいずれかの診断基準によって AKI を診断した成人コホートのデータを収集し、AKI の発生率と死亡率の関連を最小二乗法を用いた線形回帰にて検討した。アウトカムとしては、AKI 患者の粗死亡率に加えて、「AKI が実際に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 :  $1 - (\text{AKI の死亡に対するリスク比})^{-1}$ )」という指標を検討した。

結果として、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。AKI 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。死亡率は、全体では中央値 6.5%、AKI 患者に限ると 17.1%であった。全コホートの解析では、AKI 発生率が高いコホートほど、AKI 患者の死亡率が高くなる正の相関があった ( $R^2 = 0.12$ 、 $\beta = 0.21$ 、 $P < 0.01$ ) が、同時に AKI の死亡に対する寄与危険割合は、低くなった ( $R^2 = 0.25$ 、 $\beta = -0.41$ 、 $P < 0.01$ )。ICU コホートに限ると、AKI 発生率の高いコホートほど AKI 患者の死亡率はむしろ低くなった ( $R^2 = 0.24$ 、 $\beta = -0.27$ 、 $P < 0.01$ ) が、AKI の死亡に対する寄与危険割合は、全体コホートと同様に低下した ( $R^2 = 0.07$ 、 $\beta = -0.20$ 、 $P = 0.02$ )。

### 研究課題 2: 日本の集中治療室における AKI と予後

研究課題 2 では、課題 1 で得られる結果を、患者レベルのデータを用いて検証することを目的とし、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方視的に解析した。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手法とベイズ統計的手法を適用して、ICU 患者の予後に影響する患者背景・施設因子の検討を行なった。後者で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できる勾配ブースティングツリー法によって ICU 患者の生命予後に関与する因子を検討し、次いでデータ駆動型の臨床的推論方法としてベイジアンネットワーク解析ならびにマルコフ連鎖モンテカルロ (Markov chain Monte Carlo: MCMC) 法を用い、AKI 発症や治療する施設の違い (施設因子) が患者の生命予後に与える影響の定量的推定を試みた。

結果として、該当期間内に対象 21 病院で ICU に入院した患者数は 26,153 名で、最終的に 25,811 名が解析対象となった。ICU 入室中の AKI 発生率は 32.5%であり、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%であった。施設ごとの AKI 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が、AKI 発生率と AKI の死亡に対する寄与危険割合には、研究課題 1 と同様に有意な負の相関が観察された ( $R^2 = 0.19$ 、 $\beta = -0.44$ 、 $P = 0.048$ )。この関連は、サブグループ解析において 65 歳未満では有意ではない一方で、高齢者 (65 歳以上)、非手術関連入室、敗血症、糖尿病患者の各群で有意となった。

次に、ICU 死亡をアウトカムとした多変量解析を実施した。勾配ブースティングツリー解析で多変量の患者背景から ICU 死亡を予測するモデルを作成したところ、説明変数の相対的重要度は「AKI ステージ」が最も高くなり、検証データセットにおける曲線下面積（area under curve: AUC）は 0.914（95%信頼区間：0.898—0.928）となって、同一の説明変数群を用いた多変量ロジスティック回帰分析の結果（AUC: 0.882）よりも有意に高かった（ $P < 0.01$ ）。続いて、ICU 死亡に至るベイジアンネットワークを構築したところ、「AKI ステージ」は「ICU 入室時の人工呼吸器の使用」、「ICU 入室時の昇圧・強心薬の使用」と並んで ICU 死亡に直接の影響を与える因子の一つとして同定された。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 死亡に影響していた。AKI ステージ、人工呼吸器の使用、昇圧・強心薬の使用、の 3 項目によって調整した MCMC 法によるモデリングでは、対象となった 21 病院の ICU 間で AKI 患者の死亡に対して最大オッズ比で 3.12 の施設因子による差があることが示唆された。

### 【考察・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、これまでに国際誌に発表されてきた一般コホートと ICU コホートの系統的レビュー（研究課題 1）、ならびに日本国内の多施設 ICU における解析（研究課題 2）のいずれにおいても観測された。これは、AKI への遭遇頻度が高い環境では医療チームの経験値が高まること、もしくは AKI の診断率を上げることで AKI 診療の質が相対的に高く保たれやすいことなどを示している可能性がある。また同結果は AKI の発生率が低いコホートで AKI の死亡に対する寄与危険割合が高くなることを示すため、AKI の発生が稀な環境でこそ、細心の注意をはらって AKI 診療にあたる姿勢が求められると言えよう。研究課題 2 で実施した ICU における患者死亡と各臨床背景の検討では、AKI の重症度と人工呼吸器の使用、昇圧・強心薬の使用、の項目が死亡に直接影響していることが示唆された。これは、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 ICU における臨床上の実感とも齟齬しない。本研究で提示した 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の定量化等は、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、今後応用できる可能性が示唆された。