マルコフモデルによる成人ネフローゼ症候群 の長期予後予測

秋 場 優 子*, 田 中 博*
谷 島 一 嘉**, 古 川 俊 之*

ESTIMATING PROGNOSIS OF ADULT NEPHROTIC SYNDROME
USING MARKOV CHAIN MODEL

Yuko AKIBA, Hiroshi TANAKA
Kazuyoshi YAJIMA and Toshiyuki FURUKAWA

The prognoses of adult patients with nephrotic syndrome were analyzed by two types of Markov model. One is the 3 state Markov model which consists of complete remission, incomplete remission and death states and the other one is the 4 state one in which the complete remission state in the 3 state model is divided into 2 states, never-relapse state and one having a possibility of relapse. The results were as follows; 1) the 3 state model estimated extremely poor or somewhat different prognosis comparing with the observed one. 2) The estimated prognosis by the 4 state model showed a good agreement with the actual one and the clinical empirical knowledge. Furthermore, the transition matrix of this model had acceptable stability. These suggested the validity of the prognostic estimation of adult nephrotic syndrome by the 4 state Markov model.

1. は じ め に

慢性疾患の長期予後を推定するには、多数のパラメータと予後との関係についての十分な調査が必要である。しかし、そのために必要な長期追跡を、完全な形で達成することは甚だ難しく、データの欠落、対象の脱落、さらには調査担当側の人的構成の異動など、さまざまな障害が伴うことが多い。そこで試験的な調査によって大局的な予測を立てるために比較的短い観測期間で長期予測が可能で信頼性のある統計学的手法の開発が望まれる。そのような方法の一つと考えられるものに、確率論的手法として多くの社会現象に応用されているマルコフモデルがある。マルコフモデルはすでにいくつかの慢性疾患の経過にもあてはまることが証明されており、ネフローゼ症候群の予後推定にも適

用可能と考えられる。

そこで、成人ネフローゼ症候群治療研究会における長期多数例の経過追跡患者資料についてマルコフモデルによる分析を行い、ネフローゼ症候群の予後に関する定量的アプローチを試みた。

2. 分析対象および問題設定

成人ネフローゼ症候群治療研究会は国内 22 医療施設の協力のもとに、1968 年から 1972 年にかけて 5 年間の成人ネフローゼ症候群患者の病態および治療とその予後追跡調査を行った。この研究の対象群は 591 例の患者で、氏名、年齢、性などの患者個人情報とともに初発年齢、経過、既応歴、体重、浮腫などの一般所見、尿・血液化学分析データ、副腎皮質ステロイド剤の種類、投薬量、方法、期間および効果（近接効果および長期予後）、腎組織分類など約 85 項目のデータが集計登録された（成人ネフローゼ症候群治療研究会（1973, 1974））。

また、1972 年には予後調査が行われ 1 年間の経過が

* 東京大学医学部医用電子研究施設 (Institute of Medical Electronics, Faculty of Medicine, University of Tokyo)

** 日本大学医学部衛生学教室

表 1. 1972年の状態分類

太 態	病 態 分 類
完全寛解	尿蛋白陰性
不完全寛解Ⅰ型	尿蛋白 1g/day 以下
不完全寛解Ⅱ型	尿蛋白 1~3g/day 以下
無 効	尿蛋白 3g/day 以上
悪 化	BUN 40 mg/dl 以上
死 亡	

明らかな延べ 146 回の病態推移が集計された。病態は完全寛解（尿蛋白消失）、不完全寛解Ⅰ型（1 日尿蛋白量 1g 以下）、不完全寛解Ⅱ型（1 日尿蛋白量 1g 以上 3g 未満）、無効（1 日尿蛋白量 3g 以上）、悪化（BUN 40 mg/dl 以上）、死亡の 6 群に分類され（表 1）、これから得られた推移データに基づき 31 年後までの長期予後推定を試算した結果が報告されている（古川、他（1975））。

つづいて 1979 年には全登録患者について予後実態アンケート調査が施行された。アンケートでは、① 医師により完全寛解、すなわち尿蛋白の消失、血清蛋白濃度の正常化、他の臨床症状の消失が確認された、② 症状が残っているが普通の生活をしている、③ 現在も受診している、④ その他の別を回答させており、死亡例については死因の記入も要望したが、透析療法に関しては特に記入を要求しなかった（表 2）。アンケート回収率は 58%（343 例）で、回答例の内訳は、① の完全寛解が 108 例、② または③、すなわち不完全寛解が 137 例、死亡は 98 例うち死因を回答したのは 65 例

表 2. 調査用 アンケート表

問 3 その他ご意見があればお書き下さい	問 2 主治医のお名前・おところ	問 1 現在の状態をおたずねします ○ 完全に治った （年 月 病（医）院にて診断） ○ 病状が残っているがふつうの生活をしている ○ 現在も受診している （病（医）院 科） ○ その他（詳しくお書き下さい）
-------------------------	---------------------	---

表 3. 死亡回答例における死亡原因（65 症例）

死 亡 原 因	例 数
腎 不 全	22
尿 毒 症	22
心 不 全	3
SLE・自殺・敗血症	2
脳出血・肺炎	
血清肝心・胃癌・急性副腎不全	
突然心停止・大動脈瘤・老衰	1
クリプトコッカス髄膜炎・心筋梗塞	

であった（表 3）。この調査の記述統計的な分析結果、およびワイブルモデル・多重ワイブルモデルによる予後分析研究はすでに報告している（古川、他（1980）、田中他（1982））。なお、ネフローゼ症候群の診断基準、副腎皮質ステロイドによる治療効果の判定基準を参考として付表に掲げた（付表 1、2）。

本研究では 10 年前の 1 年間の推移データを用いて予測した予後と、1979 年の調査によって観察された実際の子後とを比較し、その間の法則性、とくにマルコフ過程を適応することの妥当性を確かめんとした。

3. 成人ネフローゼ症候群の予後経過を記述する有限マルコフモデル

斉時的推移確率行列を持つ有限マルコフモデルは、確率モデルの 1 つであるが、形式が単純で計算が容易である。有限マルコフモデルの基本的条件としては、i) 状態の数が有限であること、ii) 時間間隔が規準化されていること、iii) マルコフ性、iv) 推移確率の斉時性、などが要求される。最初にこれらの条件について、成人ネフローゼ治療研究会の調査データの性質を吟味する必要がある。

i) 状態数が有限であること

個々の患者のとりうる病態の数が有限でなければ、有限マルコフ過程は適用されない。

本研究では、1979 年に行われた予後実態調査が完全寛解群、不完全寛解群、死亡群の 3 状態区分としていたため、1972 年に 6 群に分類されていたデータを、完全寛解群と死亡群のほかは、不完全寛解Ⅰ型・Ⅱ型、無効、悪化群をまとめて不完全寛解群として、両調査の整合をはかり、3 状態モデルについて推移行列を計算し、予後経過を推定した。

再発率を考慮したモデル作成においては、完全寛解

した後再発し、不完全寛解に到るという再発患者の動態を基にした。すなわち、再発可能性のない正常群、再発可能性のある完全寛解群、不完全寛解群、死亡の4状態モデルである。

状態の数が n であれば推移確率行列は $n \times n$ となるが、本研究では先にも述べたように、 $n=3$ または 4 であり、それぞれ 3×3 と 4×4 の推移確率行列が得られる。ただし、3状態モデルの場合の死亡および4状態モデルの場合の再発可能性のない正常群と死亡は、吸収点とした。

ii) 時間間隔の規準化

病態変化を追跡する場合、ある病態指標の変化は短時間間隔で生じるのに対し、別の病態指標は長時間を経なければ変化しないことがある。たとえばネフローゼ症候群で最も早く出現・消失するのは尿蛋白であり、血清コレステロール濃度の変化は著しく遅れて出現する。このように病態指標の変化が起こる時間は必ずしも等しくない。しかし推移確率行列に斉時性が要求されるということは、事象の推移の等間隔性を必要とする。したがって、以下の分析においては、規準化時間間隔として1年をとり、その間に生じた推移はすべて1年経過した直後に生じると見做すことにした。

iii) マルコフ性

ある離散時間系列 i およびすべてのとりうる状態空間中の i, j について、マルコフ性が成り立つ場合は、

$$P(X_{t+1}=j | X_0=i_0, \dots, X_t=i_t) = P(X_{t+1}=j | X_t=i_t) \dots\dots\dots(1)$$

という関係があることを意味する。すなわち、推移確率は直前の状態にのみ依存する。したがって表現を変えると、第 n 次の推移確率行列を $P^{(n)}$ とすると、

$$P^{(n)} = P^{(n-1)} \cdot P$$

の関係が成立する。

iv) 斉時的推移確率行列

斉時的マルコフ過程であるという条件をみたすためには、すべての推移過程において状態の変化をもたらす事象の発生率、疾病の場合には再発率、治癒率、死亡率などが一定かほとんど不変であると見做せることが要求される。成人ネフローゼ症候群におけるそれらは、人工透析の普及以後、最近ではほぼ一定と考えられ、斉時的マルコフモデルを仮定して良いと思われる。

3.1. 最尤法による推移確率行列の推定

今、とりうる状態の総数を N とし、 n_{ij} を状態 i から j へ推移した患者数とすると状態 i から j への推移確率 P_{ij} の最尤推定関数は、

$$L(P_{11}, \dots, P_{NN}) = \prod_{i=1}^N \prod_{j=1}^N P_{ij}^{n_{ij}} \dots\dots\dots(2)$$

で表わされる。

さらに、 $P_{ij} \geq 0$ および $\sum_{j=1}^N P_{ij} = 1$ ($i=1, 2, \dots, N$) という条件を (2) に加えることにより、ラグランジェ関数、

$$F(P_{11}, \dots, P_{NN}, \lambda_1, \dots, \lambda_N) = \ln L(P_{11}, \dots, P_{NN}) + \sum_{i=1}^N \lambda_i \left(\sum_{j=1}^N P_{ij} - 1 \right) \dots\dots\dots(3)$$

ただし λ_i はラグランジェ乗数が得られる。

(3) 式より、 P_{ij} の最尤推定量値 $\hat{P}_{ij}$ は

$$\hat{P}_{ij} = \frac{n_{ij}}{\sum_{j=1}^N n_{ij}} \quad (i, j=1, 2, \dots, N) \dots\dots\dots(4)$$

から得られる。

(4) 式を用いて、1972年度の病態推移データから3状態を仮定した場合の推移確率行列を求めた。

3.2. 10年前の状態推移行列の推定

1979年の調査で得られた病態の推移状況は、10年前の調査で得られた1年間の推移確率行列を10乗して求められたものと等しくなければならない。したがって、現在の推移状態から逆方向的に10年前の推移確率行列を求めた。

今、1年間の推移確率行列 $P = \{P_{ij}\}$ の固有値 $\{\lambda_i\}$ を対角成分に持つ対角行列 Λ と P の固有ベクトルを列ベクトルに持つ行列 U を考えると、3状態モデルの場合 (図1)、

図1. 3状態マルコフモデル

$$U^{-1}PU = \Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \dots\dots\dots(5)$$

さらに P^{10} について

$$U^{-1}P^{10}U = \Lambda^{10} = \begin{bmatrix} \lambda_1^{10} & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^{10} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^{10} \end{bmatrix} \dots\dots\dots(6)$$

が得られる。よって、推移確率行列 P は、

$$P = UAU^{-1} = U \begin{bmatrix} \lambda_1^{-10} & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2^{-10} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3^{-10} \end{bmatrix} U^{-1} \dots (7)$$

から求められる。

3.3. 4 状態モデルの推移確率行列の推定

4 状態モデルにおいて再発可能性のない正常群と再発可能性のある一過性の寛解群とは、腎生検を含むいかなる検査によっても区別できない。両者の区別は長期の観察によってのみ分かるものである。後に詳しく述べるように 3 状態モデルは現実にはそぐわない性質を示し、正常化と一過性寛解を区別する 4 状態モデルが妥当であることがわかった。このため条件付非線形最小 2 乗法を用いて推移確率行列を求めた。仮定した 4 状態モデルは正常と死亡とを吸収点に持つものであり(図 2)、条件としては (1) 推定すべき推移確率行列を 10 乗した結果は 1979 年に得られた推移行列と類似したものであること、(2) 推定すべき推移確率行列自体は 10 年前の病態推移から計算した推移確率行列に類似したものであること、(3) 4 状態モデルにおける「一時的完全寛解」から「正常」への推移は 3 状態モデルでは「完全寛解」の項に含まれているとする、(4) 4 状態モデルにおいて、「不完全寛解」から「正常」、および「一時的完全寛解」から「死亡」という推移はないものとする。すなわち、推移は 1 段階ごとに生じるものとする。

図 2. 4 状態マルコフモデル

4. 結 果

4.1. 10 年前のデータから求めた推移確率行列を用いた予後予測と 10 年後のデータから逆に求めた推移確率行列に基づく予後予測との比較

10 年前の推移データから計算によって求めた推移確率行列は、完全寛解(C)、不完全寛解(I)、死亡(D)として、

$$\begin{matrix} & \nearrow & C & I & D \\ C & \begin{pmatrix} 0.7174 & 0.2609 & 0.0217 \\ 0.1200 & 0.8000 & 0.0800 \\ 0.0 & 0.0 & 1.0 \end{pmatrix} & \dots (a) \end{matrix}$$

となり、(a)に基づく 10 年の予後推定は

$$\begin{matrix} & \nearrow & C & I & D \\ C & \begin{pmatrix} 0.2115 & 0.3854 & 0.4031 \\ 0.1773 & 0.3335 & 0.4892 \\ 0.0 & 0.0 & 1.0 \end{pmatrix} & \dots (b) \end{matrix}$$

となった。一方、1979 年の調査結果では

$$\begin{matrix} & \nearrow & C & I & D \\ C & \begin{pmatrix} 0.7143 & 0.1948 & 0.0909 \\ 0.2012 & 0.4556 & 0.3432 \\ 0.0 & 0.0 & 1.0 \end{pmatrix} & \dots (c) \end{matrix}$$

となっており、(b)と(c)とを比較すると、実際の予後の方が予測よりもかなり良いことが分る。初期ステロイド治療で完全寛解に至った者のうち、死亡したのは 10% 以下であるが、予測では 40% 以上の死亡が発生すると推定されていた。初期ステロイド効果で不完全寛解を示した場合の死亡率は実際には 35% 以下であったが、これも予測では 49% と考えられていた(表 4, 図 3)。

(c) から逆方向的に計算した推移確率行列は、

$$\begin{matrix} & \nearrow & C & I & D \\ C & \begin{pmatrix} 0.9623 & 0.0332 & 0.0045 \\ 0.0343 & 0.9182 & 0.0475 \\ 0.0 & 0.0 & 1.0 \end{pmatrix} & (d) \end{matrix}$$

図 3. 1972 年 1 年間の推移結果に基づく 3 状態のマルコフモデルによるネフローゼ症候群の予後予測

表4. 1972年1年間の推移結果に基づく3状態マルコフモデルに基づく長期予後確率分布推定経過

1年後				15年後			
ノ	C	I	D	ノ	C	I	D
C	0.7174	0.2609	0.0217	C	0.1539	0.2854	0.5607
I	0.1200	0.8000	0.0800	I	0.1313	0.2442	0.6245
D	0.0	0.0	1.0	D	0.0	0.0	1.0

5年後				20年後			
ノ	C	I	D	ノ	C	I	D
C	0.3234	0.4821	0.1945	C	0.1131	0.2100	0.6769
I	0.2217	0.4760	0.3023	I	0.0966	0.1795	0.7239
D	0.0	0.0	1.0	D	0.0	0.0	1.0

10年後				25年後			
ノ	C	I	D	ノ	C	I	D
C	0.2115	0.3854	0.4031	C	0.0831	0.1545	0.7624
I	0.1773	0.3335	0.4892	I	0.0711	0.1320	0.7969
D	0.0	0.0	1.0	D	0.0	0.0	1.0

表5. 1979年の予後調査に基づく3状態マルコフモデルによる長期予後確率分布推定経過

1年後				15年後			
ノ	C	I	D	ノ	C	I	D
C	0.9623	0.0332	0.0045	C	0.6228	0.2221	0.1551
I	0.0343	0.9182	0.0475	I	0.2294	0.3278	0.4428
D	0.0	0.0	1.0	D	0.0	0.0	1.0

5年後				20年後			
ノ	C	I	D	ノ	C	I	D
C	0.8349	0.1302	0.0349	C	0.5498	0.2281	0.2221
I	0.1345	0.6619	0.2036	I	0.2356	0.2469	0.5175
D	0.0	0.0	1.0	D	0.0	0.0	1.0

10年後				25年後			
ノ	C	I	D	ノ	C	I	D
C	0.7146	0.1949	0.0905	C	0.4897	0.2226	0.2877
I	0.2014	0.4556	0.3430	I	0.2299	0.1941	0.5760
D	0.0	0.0	1.0	D	0.0	0.0	1.0

となり、10年後の予測値は実現値と等しいが初期からはほぼ直線的に完全寛解率が減少し、死亡率が上昇していく傾向は、臨床家の経験や印象とは甚だしく乖離する性質である (表5, 図4)。

4.2. 4 状態モデル

条件付非線形最小2乗法により推移確率を求める式は次のようになる。

$$G = (P_{21} + P_{22} - 0.7174)^2$$

図 4. 1979 年の予後調査結果に基づく 3 状態のマルコフモデルによるネフローゼ症候群の予後予測

$$\begin{aligned}
 &+(1.0-P_{21}-P_{22}-0.2609)^2+(P_{32}-0.12)^2 \\
 &+(P_{33}-0.8)^2+(0.92-P_{32}-P_{33})^2 \\
 &+(P'_{21}+P'_{22}-0.7143)^2+(P'_{23}-0.1948)^2 \\
 &+(0.9091-P'_{21}-P'_{22}-P'_{23})^2 \\
 &+(P'_{31}+P'_{32}-0.2012)^2+(P'_{33}-0.4556)^2 \\
 &+(0.6568-P'_{31}-P'_{32}-P'_{33})^2
 \end{aligned}$$

ただし P_{ij} は次のような推移確率行列の推移確率である。

$$P = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ P_{21} & P_{22} & P_{23} & P_{24} \\ P_{31} & P_{32} & P_{33} & P_{34} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

また P'_{ij} は P^{10} の (i, j) 成分である。

推定された推移確率行列は、

$$\begin{array}{c} \text{正 常} \quad \text{一 時 的} \quad \text{不 完 全} \quad \text{死 亡} \\ \text{(H)} \quad \text{完全寛解(T)} \quad \text{寛解(I)} \quad \text{(D)} \end{array}$$

$$\begin{array}{l} H \\ T \\ I \\ D \end{array} \begin{pmatrix} 1.0 & 0.0 & 0.0 & 0.0 \\ 0.4451 & 0.2834 & 0.2715 & 0.0 \\ 0.0 & 0.0502 & 0.9010 & 0.0488 \\ 0.0 & 0.0 & 0.0 & 1.0 \end{pmatrix} \quad \dots\dots\dots(e)$$

となり、その 10 乗した行列は

表 6. 完全寛解を正常化と一時的完全寛解とに分割した 4 状態マルコフモデルに基づく長期予後確率分布推定経過

1 年後					15 年後				
ノ	H	T	I	D	H	T	I	D	
H	1.0	0.0	0.0	0.0	H	1.0	0.0	0.0	0.0
T	0.4451	0.2834	0.2714	0.0	T	0.7138	0.0096	0.1228	0.1543
I	0.0	0.0502	0.9010	0.0488	I	0.2603	0.0226	0.2878	0.4293
D	0.0	0.0	0.0	1.0	D	0.0	0.0	0.0	1.0

5 年後					20 年後				
ノ	H	T	I	D	H	T	I	D	
H	1.0	0.0	0.0	0.0	H	1.0	0.0	0.0	0.0
T	0.6445	0.0228	0.2740	0.0587	T	0.7321	0.0064	0.0816	0.1799
I	0.0991	0.0506	0.6460	0.2043	I	0.3034	0.0151	0.1921	0.4894
D	0.0	0.0	0.0	1.0	D	0.0	0.0	0.0	1.0

10 年後					25 年後				
ノ	H	T	I	D	H	T	I	D	
H	1.0	0.0	0.0	0.0	H	1.0	0.0	0.0	0.0
T	0.6863	0.0144	0.1832	0.1161	T	0.7443	0.0043	0.0545	0.1969
I	0.1957	0.0339	0.4311	0.3393	I	0.3321	0.0101	0.1282	0.5296
D	0.0	0.0	0.0	1.0	D	0.0	0.0	0.0	1.0

図5. 完全寛解を正常化と一時的完全寛解とに分割した4状態によるマルコフモデルによるネフローゼ症候群の予後予測

	H	T	I	D
H	1.0	0.0	0.0	0.0
T	0.6863	0.0144	0.1832	0.1161
I	0.1957	0.0339	0.4311	0.3393
D	0.0	0.0	0.0	1.0

.....(f)

となった。 $T \rightarrow H$ と $T \rightarrow T$ および $I \rightarrow H$ と $I \rightarrow T$ の (f) における確率をそれぞれ加えると、0.7007 と 0.2296 になり、これらは (c) における $C \rightarrow C$ の 0.7143 および $I \rightarrow C$ の 0.2012 と類似した値となっている。(e) を用いて推定した長期予後は、臨床家の経験と矛盾しないものとなった (表6, 図5)。

5. 考 察

5.1. 対象集団について

ネフローゼ症候群は、高度の尿蛋白、低蛋白血症、高脂血症および浮腫などを特徴とする疾患であり (付表1), 急性糸球体腎炎由来、特発性および何らかの原疾患によって糸球体障害を生じた二次性に分けられる。それらの転帰は未だ充分には解明されていないが、急性糸球体腎炎由来と特発性のネフローゼ症候群には治療法としてステロイド剤の長期大量投与が有効な症例があるとされ、1960年以降、ステロイド療法はわが国

でも広く採用されるようになった。しかし、ステロイド奏効率は60%程度であり、頻回再発例やステロイド無効例も少なく、発症後ないし回復後の社会生活上にも問題の大きい疾患である。過去報告された長期予後追跡調査でも、その規模や調査期間は今回の調査に劣るが、66人の膜性腎炎患者の平均5.4年の追跡で死亡率22.7% (Rowら1975), わが国における15件の報告でも平均4年8か月以上の観察で平均9.7%の死亡率が認められている (古川, 1980b)。本研究の対象集団はステロイド奏効率、死亡率などの数値からみても、ほぼ成人ネフローゼ症候群の予後の実態を示していると考えて良いと思われる。

5.2. マルコフモデルによる分析の結果について

マルコフ過程を医学問題の分析に用いる試みは1960年ごろから始まり、これまでに神経細胞興奮現象 (Ekholm and Hyvärinen (1970)), 発音リズム (Jaffe and Breskin (1970)), う歯の経過 (Lu (1970)), 教育効果 (Bush *et al.* (1971)), 睡眠パターン解析 (Yang and Hirsch (1973), Bowe and Anders (1979)), 遺伝 (Maruyama (1974)), 学習過程 (Komeda and Tesariková (1976)) などの解析に適用されてきた。内科領域に限ってみると慢性腎炎の予後分析 (古川, 他 (1970)), 心弁膜症の予後 (阿部, 他 (1972)), 心拍異常解析 (Gersch *et al.* (1970)), Gersch *et al.* (1975), White (1976)), 十二指腸潰瘍の予後 (田中, 他 (1978)), てんかんの治療法評価 (Kriedel (1979)) などを分析した報告があるが、他の領域に比べて報告数は少ない。その理由の1つとして、データの収集が困難なことが挙げられる。すなわち多くの内科系疾患は長期にわたる病状の変化を追跡する必要があり、それに加えて個人差や環境要因などの影響が大きいと考えられていたために、疫学的な調査に対する関心が比較的低かったためと思われる。

本研究の対象である成人ネフローゼ症候群については、すでに1968~1972年の調査で1年間の推移確率が求められ、これに基づいたマルコフモデルにより長期予後予測が行われている (成人ネフローゼ症候群治療研究会 (1974))。本研究の目的は、この10年前に得られたマルコフモデルに基づく予後予測結果と、今回アンケート調査により得られた結果とを比較検討し、長期的追跡結果を充分合理的に説明しうるモデルを構築すること、およびこれを通してマルコフモデルによる長期予後推定の有効性を確認するところにある。

10年前に得られたマルコフモデルによる予測では、

予後が急激に悪くなり、完全寛解→完全寛解の推移は単調減少、不完全寛解→完全寛解の推移も1~4年間は上昇するものの以後単調減少し、実際よりもかなり悪い予後を推定した結果となった。同じく3状態モデルでも、実際の10年間の推移より逆算した一年間の推移確率に基づく予測では、確かに10年経過付近では実データとよく一致するが、完全寛解率が完全寛解→完全寛解群で単調減少していく性質は、先の場合と等しく、臨床的知識と合致しない。それに対し同疾患における再発を考慮し、3状態モデルにおける完全寛解群を、再発可能性のある者と再発可能性がなく一般健康人と見做せる者との群に分けた4状態モデルによる予後推定では、完全寛解→完全寛解群において完全寛解率は一度1~3年にかけて減少するがその後上昇していくという特徴が明確に示され、臨床的観察とも矛盾していない。これらの結果をもとに、3種類の病態モデルについて主に以下の4点について新しい知見をまとめた。すなわち、i) マルコフ性と斉時的推移確率行列の仮定、ii) 規準化した時間間隔の妥当性、iii) 病態分類(マルコフモデルにおける状態)の妥当性、iv) 推移確率行列の推定法、の4つである。

i) マルコフ性と斉時的マルコフ推移行列

数学的に厳密に、ある病態推移がマルコフ性を持つかどうか決定することは一般に困難が大きい。しかし、成人ネフローゼ症候群に関する分析の結果から考えて、この疾患においては、現在ある状態にある患者が、以前、再発を繰り返していたか否かにかかわらず、次の時点にある状態に移る条件付確率は、ほぼ等しいと考えて良いと思われる。一般的なマルコフモデルによる解析でも、基礎データは横断的に得られたものであり、各個の病歴に関する情報は無視されている。一般疾病の経過は一連の関連性をもつ時系列事象と解され個々の患者の予後を予測するには詳しい経過を知ることが不可欠とされている。マルコフ性を仮定することは、経過、予後が一時点前の状態にのみ依存するという単純な法則性を認めることであり、旧来の疾病経過論の立場から欠点と指摘されるところである。しかし、この点は集団的な病態変化を把握する場合には影響はないと考えられ、あらかじめある病態の患者群がすべて同じ病歴をもつように配慮して病態分類を行えば、過去の病歴と1回の推移とが独立という条件を満足させることができる(森村, 他(1979))。疾病経過論自体も、単純な数理モデルに従う例が多数見出されることによって徐々に変化すると思われる。

推移確率行列の斉時性の検定も困難な問題である。もちろん一つの方法として、観察期間を細分化し各期間において推移確率を求め、 χ^2 検定を用いて斉時性を確かめることは可能である。しかし、実際には検定に足る量のデータを集めることは難しい。したがって、ここでは疾病に斉時的マルコフモデルを仮定して得られた経過特性が臨床経験と著しく矛盾していなければ容認するという方針をとらざるを得ない。また、治療法の改善などによる影響の斉時性に及ぼす影響も考えられるが、ネフローゼ症候群の治療法は、副腎皮質ステロイド剤の導入後、人工透析の普及を除いて大きな変革はないため、今回の分析では斉時的マルコフモデルを仮定して差し支えないものとする。

ii) 時間間隔の規準化

病態指標の変化間隔は指標ごとに違おうが、推移確率行列の斉時性条件を満たすため規準時間として1年を仮定し、その間生じた推移はすべて1年経過した直後に生じると見做した。10年前の1年間の病態推移データにおいては最長推移時間が1年であるから、推移の生起時刻は1年未満で推移時間の真の平均期間は1年よりも短いはずである。このことは予後予測と実測との相異をもたらす原因の一つと思われる。

iii) 状態分類の妥当性

3状態モデルによる予後予測結果はその急峻な傾斜や寛解状態の患者数が単調減少するなど臨床経験と合致しない点がある(図4)。一方、4状態モデルの場合は、寛解率が初期に下がった後、漸増していくことや死亡率の上昇が緩やかであることなど臨床経験をよく反映している(図5)。2つのモデルの根本的な相違点は、完全寛解を1状態として扱うか、再発の可能性のある一時的寛解と再発しない正常化状態とに分割するかである。一般に完全寛解と言う場合、治癒した患者が、正常人と同じ死亡曲線に従うと考えるべきであり、再発可能性のある群とは別個に評価する必要がある。もちろん、4状態モデルの妥当性を確認するにはさらに長期の追跡調査が必要であるが、分析結果を比較する限り、4状態モデルの妥当性は高い。

iv) 推移確率の推定法

状態分類の考察に当って4状態モデルの妥当性を主張したが、モデル設定および推移確率の逆推定の仮定で述べたように、ある時点において特定の患者が今後再発するかしないかは予想できない。したがって再発可能性のない正常状態への推移確率は理論的な推定法による以外求める方法はない。ここでの計算では、3状

態モデルの完全寛解群を2群に分け、不完全寛解から正常化への推移、および再発可能性のある一時的完全寛解群から死亡へという、1つおきの状態推移確率を便宜上0とした。これは本疾患において急激な病変の進行が甚だしく稀である事実に基づいている。推移確率の計算法として、本研究ではFioccoとMcCormick (1968) による sequential unconstrained minimization technique (S.U.M.T.) を用いた。制約条件の設定は対象の性質が明らかであるほど適確な条件を付けることができる。本研究で用いた制約条件は、ある時点において完全寛解群中には将来再発する可能性のある患者が含まれており、これらの患者が死亡する場合には必ず不完全寛解状態を通る、また、不完全寛解の患者は、再発可能性のある完全寛解を経なければ正常へと移行できない、というものであった。これらは臨床経験および他の疫学研究報告からしても妥当なものであり、推定された確率は制約条件の多少の変動に対して安定であった。いずれにしても臨床的に推移確率行列の妥当性を検討するには、より長期の患者追跡が必要なことは繰り返し述べたとおりであるが、現時点ではモデルおよび推移確率の妥当性は理論的に充分支持されるものと考ええる。

6. 結 論

成人ネフローゼ症候群患者の予後をマルコフモデルを用いて分析した。すなわち3状態および4状態モデルについて予後予測を試みた結果を長期追跡調査と比較し、次のような知見を得た。(1) 3状態モデルは、完全寛解、不完全寛解、死亡の状態からなる。3状態モデルによる予後予測結果は臨床経験に比し、悪いものであり、実際の予後結果から逆推定した場合でも現実の予後経過と一致しないことが見出された。(2) 4状態モデルは、3状態モデルにおける完全寛解群を、再発の可能性のある一時的完全寛解群と、そのない正常群とに分割した。このモデルによる推定予後経過は、臨床経験と合致し、また、推移確率行列自体が比較的安定であることから、4状態のマルコフモデルの妥当性が強く示唆された。

参 考 文 献

阿部 裕, 仁村泰治, 古川俊之, 榊原 博, 松尾裕英, 井上通敏, 木村和文, 加藤俊夫, 稲田 紘, 北畠 顕, 林 隆一, 伊藤勝啓, 伯徳武, 高杉成一, 堀正二, 武田 裕, 福井須賀男, 梶谷文彦, 西村 博,

- 阪口啓史, 山野芳治(1972) 計量理論の臨床応用に関する研究(第34報). 第11回日本ME学会大会予稿集, d, 1-2.
- Bowe, T.R. and Anders, T.F. (1979) The use of the semi-Markov model in the study of the development of sleep-wake states in infants. *Psychophysiology*, **16**, 41-48.
- Bush, J.W., Chen, M.M. and Zaremba, J. (1971) Estimating health program outcomes using a Markov equilibrium analysis of disease development. *Am. J. Public Health*, **61**, 2362-2375.
- Ekholm, A. and Hyvaerinen, J. (1970) A pseudo Markov model for series of neuronal spike events. *Biophys. J.*, **10**, 773-796.
- Fiocco, A.V. and McCormick, G.P. (1968) *Nonlinear Programming*. John Wiley.
- 古川俊之, 田中 博, 秋場優子, 折田義正, 加藤俊夫 (1980a) ネフローゼ症候群. 臨床と研究, **57**, 419-430.
- 古川俊之 (1980b) 本邦腎炎, ネフローゼの長期予後と増悪因子の予測に関する研究. 医学最近のあゆみ, 第1巻, 腎臓病学, 69-112.
- 古川俊之, 稲田 紘, 梶谷文彦, 井上通敏, 阿部 裕 (1970) 慢性腎不全の予後の推定—マルコフ過程の応用. 最新医学, **25**, 346-352.
- Gersch, W., Eddy, D.M. and Dong, E. Jr. (1970) Cardiac arrhythmia classification: A heart-beat interval-Markov chain approach. *Comput. Biomed. Res.*, **3**, 358-392.
- Gersch, W., Lilly, P. and Dong, E.Jr. (1975) PVC detection by the heart-beat interval data-Markov chain approach. *Comput. Biomed. Res.*, **8**, 370-378.
- Jaffe, J. and Breskin, S. (1970) Further consequences of a Markov model of speech rhythms. *Comput. Biomed. Res.*, **3**, 174-177.
- Komeda, S. and Tesariková, E. (1976) Evaluation of Markov model in verbal learning response entropy and number of runs. *Acta Univ. Palackianae Olomucensis Fac. Med.*, 257-288.
- Kriedel, T. (1979) Die prognose von therapieerfolgen mittels Markov-ketten: Eine anwendung auf Epilepsieambulanzen. *Meth. Inform. Med.*, **18**, 31-35.
- Lu, K.H. (1970) A Markov model of diagnostic errors in assessment of caries experience. *Archs. Oral Biol.*, **15**, 869-877.
- Maruyama, T. (1974) A Markov process of gene frequency change in a geographically structured population. *Genetics*, **76**, 367-377.
- 森村英典, 高橋幸雄(1979) マルコフ解析. 日科技連.
- Row, P.G., Cameron, J.S., Turner, D.R., Evans, D.J., White, R.H., Ogg, C.S., Chantler, C. and Brown, C.B. (1975) Membranous nephropathy. Long-Term follow-up and association with neoplasia. *Q.J. Med.*, **44**, 207-239.

成人ネフローゼ症候群治療研究会(1973) わが国における成人ネフローゼ症候群に対する副腎皮質ステロイド療法の治療成績, 最新医学, **28**, 748-764.
 成人ネフローゼ症候群治療研究会(1974) わが国における成人ネフローゼ症候群に対する副腎皮質ステロイド療法の治療成績 (第2報), 最新医学, **29**, 2198-2210.
 田中 博, 秋場優子, 谷島一嘉, 古川俊之(1982) ワイブルモデルおよび多重ワイブルモデルによる成人ネフローゼ症候群の予後経過分析, 行動計量学, **8**, 84-96.

田中義憲, 福本圭志, 中島正継, 三崎文夫, 川井啓市(1978) 12 指腸潰瘍の再発と予後—マルコフ過程の臨床への応用, 日本消化器病学会誌, **75**, 1575-1584.

White, C.C.III. (1976) Note on a Markov chain approach to cardiac arrhythmia classification. *Comput. Biomed. Res.*, **9**, 503-506.

Yang, M.C.K. and Hirsch, C.J. (1973) The use of a semi-Markov model for describing sleep patterns. *Biometrics*, **29**, 667-676.

付表1. ネフローゼ症候群の診断基準

1. 蛋白質: 1日の尿蛋白質は3.5 g以上を持続する。
2. 低蛋白血症: 血清総蛋白量は6.0 g/100 ml 以下
(低アルブミン血症とした場合は血清アルブミン量3.0 g/100 ml 以下)
3. 高脂血症: 血清総コレステロール量
250 mg/100 ml 以上
4. 浮腫:

- 〔注〕 i) 上記の尿蛋白量, 低蛋白血症 (低アルブミン血症) は本症候群診断のための必須条件である
- ii) 高脂血症, 浮腫は本症候群診断のための必須条件ではない
- iii) 尿沈渣中多数の蝕円型脂肪体, 重屈折性脂肪体の検出は本症候群の診断の参考になる

付表2. 副腎皮質ステロイドによる治療効果の判定基準

ネフローゼ症候群患者の副腎皮質ステロイド療法の効果の判断を, (A) 本薬剤にのる近接効果と (B) 長期間経過観察後の遠隔成績の2点から検討した

(A) 近接効果からみた治療効果の判定

副腎皮質ステロイド療法開始後, 尿蛋白, 血清蛋白, 臨床諸症状が最もよく改善された時点で判定する
 期間は6ヶ月以内とする

完全寛解: 蛋白尿の消失, 血清蛋白の正常化, 臨床諸症状の消失がみられるもの

不完全寛解I型: 副腎皮質ステロイド投与後, 1日尿蛋白量が1g以下となり, 血清蛋白の正常化, 臨床諸症状の消失をみるもの

不完全寛解II型: 諸症状が好転はしたが, 不完全寛解I型に該当しないもの

無効: 副腎皮質ステロイドに全く無反応のもの

(B) 遠隔成績よりみた治療効果の判定

この場合の治療効果の判定はつぎのごとくにする

完全寛解: 蛋白尿の消失, 血清蛋白の正常化, 臨床諸症状の消失が2年以上続くもの

寛解再発: 上記と同じ改善がみられたが, 2年以内に再発をまたもの

不完全寛解I型: 副腎皮質ステロイド投与後2年以上1日尿蛋白量が1g以下を持続し, 血清蛋白の正常化, 臨床諸症状の消失をみるもの

不完全寛解II型: 副腎皮質ステロイドの投与によって1日尿蛋白量, 血清蛋白, 臨床諸症状の改善はある程度みられたが, 不完全寛解I型にまでの改善のみられないもの

無効: 副腎皮質ステロイドに全く無反応のもの