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

田 中 博*, 秋 場 優 子*
谷 島 一 嘉*, 古 川 俊 之*

THE PROGNOSTIC ANALYSIS OF ADULT NEPHROTIC SYNDROME
BY WEIBULL AND EXPONENTIAL-WEIBULL MODEL

Hiroshi TANAKA, Yuko AKIBA, Kazuyoshi YAJIMA
and Toshiyuki FURUKAWA

The survival time analysis of adult patients with nephrotic syndrome was done by Weibull distribution function and exponential-Weibull model. The results were, 1) the period from onset to death of the disease followed a Weibull distribution function with an increasing failure rate, 2) the expectation of survival time by exponential-Weibull model showed a sufficient adequacy of this model for use, 3) the risk analysis using exponential-Weibull model indicated that erythrocyte sedimentation, systolic blood pressure, blood uria nitrogen, red blood cells in urinary sediment and pathological classification of renal biopsy were the main risk factors to death.

1. は じ め に

本研究は、成人ネフローゼ症候群治療研究会が1979年に実施した591例の成人ネフローゼ症候群患者の10年間の予後追跡アンケート調査結果(有効回答数343例)をもとに、数学モデルを用いて予後経過の定量的把握を試みたものである。

ネフローゼ症候群はいろいろの立場から見て問題の多い疾患の一つである。現代社会の背景において問題の多い疾患とは、たとえば罹病期間が長いこと、遺伝因子の影響があること、致死率が高いこと、再発率が高いこと、

などの性質を指していると考えられる。一方、罹患率が高くても、致死率の低いものは、問題視されることの少ない疾患である。また、同じ疾患でも、急性の経過で治癒すれば問題とはならないが、慢性化した場合には、種々の問題が生じてくる場合があるのは当然である。これらの相違を定量的に比較する指標としては、致死率、再発率あるいは5年生存率などがある。これらはいずれも時間経過の断面的な指標であり、時間軸に沿った指標として、疾患全般に当てはめうるものは、現在までのところ少ない。しかし最近の疫学研究の明らかな動向として注目されるものに普遍性の高いモデルを用いて疾病経過を記述し、モデルのパラメータによって、疾病経過という特性を定量化しようとするアプローチがある。

本研究で利用したモデルは、survivability theory で疾病集団の特性期間、たとえば余命、再発までの期間、寛

* 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)

解までの期間などの解析に、最近しばしば用いられているワイブルモデル、およびこれを個人の予後予測に応用するために個人の特性値の関数を組み込んだ多重ワイブルモデルである。以下、両モデルにより得られた成人ネフローゼ症候群患者の予後経過の定量的特性について考察した。

2. 方 法

2.1 ワイブルモデル

以前から、疾病の余命や寛解期間、再発期間など、survival data と総称される期間が、機械やシステムの故障期間や寿命と類似した性質を示すことが指摘されてきたが、比較的最近に至って故障解析など信頼性工学の手法やモデルを用いた解析が発表されるようになった。

ワイブルモデルは信頼性工学で用いられる手法の一つであり、時刻 t までに対象とする事象が生起する累積確率を $F(t)$ とすると

$$F(t) = 1 - \exp\left(-\frac{t^m}{t_0}\right) \quad (1)$$

と表わされる。ここで t_0 は事象生起の時間的スケールを表わすパラメータで、尺度母数と呼ばれる。また、 m は形状母数と呼ばれ、事象生起の時間的特性を示すパラメータである。 m の値によって、

$$\begin{array}{ll} 0 < m < 1 \text{ のとき} & \text{初期故障型} \\ m = 1 \text{ のとき} & \text{偶発故障型} \\ 1 < m \text{ のとき} & \text{摩耗故障型} \end{array}$$

という異った故障発生の様相を記述することができる。また、危険率すなわちある時点 t まで存在していた個体が続く Δt 時間の間に死亡（故障）する確率、

$$R(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \left(\frac{P_r(t < T < t + \Delta t | T > t)}{\Delta t} \right)$$

はワイブルモデルにおいては

$$R(t) = \lambda m t^{m-1}$$

$$\text{ただし } \lambda = \frac{1}{t_0}$$

と表わされる。

ワイブルモデル適用の可否および各パラメータの推定法には、1) ワイブル確率紙法 2) 最尤法 の2つの方法がある。ワイブル確率紙法は、横軸に時間の対数 ($\ln t$)、

縦軸に $\ln \ln \left(\frac{1}{1-F(t)} \right)$ をとることにより、 $F(t)$ を直線で表すことができるようにしたもので、パラメータの値は図上から読みとる簡便法である（日科技連(1967)）。

最尤法では、パラメータをワイブルモデルの密度関数

$$f(t) = \lambda m t^{m-1} \exp(-\lambda t^m)$$

より構成した尤度関数

$$L(\lambda, m) = \lambda^n m^n \prod_{i=1}^n t_i^{m-1} \exp(-\lambda t_i^m) \quad (2)$$

を用いて求めた。ここで n は標本数、 t_i は i 番目の標本の事象生起時点である。この対数尤度関数は

$$\ln L(\lambda, m) = n \ln \lambda + n \ln m$$

$$+ (m-1) \sum_{i=1}^n \ln t_i - \lambda \sum_{i=1}^n t_i^m$$

となり、パラメータの推定式は次のようになる (Mann *et al.* (1974), Gross *et al.* (1975))。すなわち、 m の推定値 $\hat{m}$ は次式、

$$\left(\frac{n}{\sum_{i=1}^n t_i^{\hat{m}}} \right) \sum_{i=1}^n t_i^{\hat{m}} \ln t_i = \frac{n}{\hat{m}} + \sum_{i=1}^n \ln t_i \quad (3)$$

から推定され、 λ の推定値 $\hat{\lambda}$ は $\hat{m}$ を用いて、

$$\hat{\lambda} = \frac{\frac{\hat{m}}{n} + \sum_{i=1}^n \ln t_i}{\sum_{i=1}^n t_i^{\hat{m}} \ln t_i} \quad (4)$$

より求められる。さらに $\hat{m}$ および $\hat{\lambda}$ の分散、 $\text{Var } \hat{m}$, $\text{Var } \hat{\lambda}$ は共分散 $\text{Cov}(\hat{m}, \hat{\lambda})$ とともに

$$\begin{bmatrix} \text{Var } \hat{\lambda} & \text{Cov}(\hat{m}, \hat{\lambda}) \\ \text{Cov}(\hat{m}, \hat{\lambda}) & \text{Var } \hat{m} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{n}{\hat{\lambda}^2} & n(\hat{\lambda} \hat{m})^{-1} \{ \Psi(2) - \ln \hat{\lambda} \} \\ n(\hat{\lambda} \hat{m})^{-1} \{ \Psi(2) - \ln \hat{\lambda} \} & n(\hat{\lambda} \hat{m}^2)^{-1} [\Psi'(2) + \{ \Psi(2) \}^2 - 2 \ln \hat{\lambda} \Psi(2) + (\ln \hat{\lambda})^2] \end{bmatrix}^{-1} \quad (5)$$

ただし

$$\Psi(x) = \frac{\Gamma'(x)}{\Gamma(x)} \quad (x > 0)$$

より得られる。

本研究では、はじめにワイブル確率紙上に累積確率をプロットし、ワイブルモデルを適用することの妥当性を判断した後、最尤法を用いた、(3)の数値計算にはセカント法 (Dixon(1972)) を採用して推定値を求めた。

2.2 多重ワイブルモデル

多重ワイブルモデルは、ワイブルモデルにおける尺度母数 t_0 を各個体の特性変量の関数としたものである。今、 k 個の特性変量 $x_1, \dots, x_k$ を持つ個体が時刻 t 以内

に事象を生起する確率は

$$F(T \leq t | x_1, \dots, x_k) = 1 - \exp \{-t^m Q(x_1, \dots, x_k)\} \quad (6)$$

ただし、

$$Q(x_1, \dots, x_k) = \exp \left(\beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i \right)$$

で表わされ、また密度関数 $f(t | x_1, \dots, x_k)$ は

$$f(t | x_1, \dots, x_k) = m t^{m-1} \exp[W(t, x_1, \dots, x_k) - \exp\{W(t, x_1, \dots, x_k)\}] \quad (7)$$

ただし、

$$W(t, x_1, \dots, x_k) = m \ln t + \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i$$

と表わすことができる。

ある特性値 $x_1, \dots, x_k$ を持つ患者が、予測の対象とする事象を生起する時期の期待値 $\hat{t}$ は、

$$\hat{t} = \Gamma \left(1 + \frac{1}{m} \right) \exp \left\{ -\frac{1}{m} \left(\beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i \right) \right\} \quad (8)$$

と表わされ、対数をとると

$$\ln \hat{t} = \alpha_0 + \sum_{i=1}^k \alpha_i x_i \quad (9)$$

ただし、

$$\alpha_0 = \ln \Gamma \left(1 + \frac{1}{m} \right) - \frac{1}{m} \beta_0$$

$$\alpha_i = -\frac{1}{m} \beta_i$$

となる。

対象集団がすべて分析対象事象を生起したデータに対する尤度関数を L_1 とすると、その対数尤度は、

$$\begin{aligned} \ln L_1 &= \sum_{j=1}^n \ln f(t_j | x_{1j}, \dots, x_{kj}) \\ &= \sum_{j=1}^n [\ln m - \ln t_j + W(t_j, x_{1j}, \dots, x_{kj}) - \exp\{W(t_j, x_{1j}, \dots, x_{kj})\}] \end{aligned} \quad (10)$$

となる。

なお、分析対象事象以外の死亡および生存例を打ち切りデータと見做して、これらを含めたデータに対して多重ワイブルモデルを適用する方法もある。この場合、対数尤度関数 $\ln L_2$ は、密度関数 $f(t | x_1, \dots, x_k)$ および累積確率 $F(T \leq t | x_1, \dots, x_k)$ を用い、次の式で表わされる (Kalbfleisch *et al.* (1980))。

$$\begin{aligned} \ln L_2 &= \sum_{j=1}^n [\delta_j \ln f(t_j | x_{1j}, \dots, x_{kj}) \\ &\quad + (1 - \delta_j) \{1 - F(T \leq t_j | x_{1j}, \dots, x_{kj})\}] \end{aligned} \quad (11)$$

ただし

$$\delta_j = \begin{cases} 1 & \text{腎死例 (死因が腎不全, 尿毒症の症例)} \\ 0 & \text{生存例, または腎死以外の死亡例} \end{cases}$$

本研究では、Nelder-Mead のシンプレックス法 (Dixon (1972)) により (10), (11) の尤度関数を最大にする $m, \beta_0, \dots, \beta_k$ を求めた。

また、個人に関する情報、つまり余命 t と特性値 $\{x_1, \dots, x_k\}$ に関する部分をまとめて、

$$\begin{aligned} \lambda &= W(t, x_1, \dots, x_k) \\ &= m \ln t + \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i \end{aligned}$$

とおくと、先の累積確率の式は、

$$F(\lambda) = 1 - \exp \{-\exp(\lambda)\} \quad (12)$$

と表わすことができる。これは、データを正規化することによりリスク解析の手法として、多重ワイブルモデルが適用できることを示している。

本研究では、 L_1, L_2 の 2 種類の尤度関数の多重ワイブルモデルを用い、予後予測およびリスク分析を試みた。

3. 研究対象および研究組織

3.1 対象基礎集団および研究組織

わが国における成人ネフローゼ症候群患者の特質の解明、およびステロイド剤治療の標準化および関連した疫学的諸問題の分析を目的として、成人ネフローゼ症候群治療研究会が 1968 年に国内 21 施設の協力により組織され、1972 年まで継続された。同研究会の設定した診断基準表 (付表 1) に合致した症例で、原因疾患を明らかにしえない特発性ネフローゼ症候群と糸球体腎炎由来のネフローゼ症候群と考えられる総数 538 例について、

- ① 年齢・性別分布
- ② 臨床的特徴
- ③ ステロイド療法の時間的プロフィール
- ④ ステロイド有効群と無効群の特性
- ⑤ ステロイド投与例の予後調査
- ⑥ 再発・増悪例の諸条件、特徴
- ⑦ 患者の社会的状況

などの項目について第 1 報が、さらに第 2 報として、

- ① 経過調査に基づくマルコフモデルを用いた予後予測
 - ② 再発例の疫学的特性の対数正規分布による分析
- などが報告されている (成人ネフローゼ症候群治療研究会 (1973), (1974))。ステロイド剤の効果判定は、同研究会の設定した副腎皮質ステロイドによる治療効果判定基準 (付表 2) により行われ、各調査項目はアンケート方式によっている。

1979 年には、先の 538 例に後日追加された症例なども

含めた591例の成人ネフローゼ症候群治療研究会の患者ファイルに基づいて長期予後実態調査が行なわれた。調査方法は、ファイルに登録された全例について、参加22施設が分担して、アンケート表を発送・回収する方式である。その結果、有効回答数343例(58%)を得たが、その予後は、完全治癒108例、治癒に至らぬ例137例、死亡98例であった。現在の状態区分と初診時検査所見の関係をみると、完全治癒、治癒に至らず、死亡の順に収縮期血圧上昇、尿沈渣赤血球、貧血傾向、腎機能低下、BUN上昇などの傾向がみられ、予想どおり腎障害の程度が予後を左右することがうかがわれた(付表3)。初期ステロイド効果との関係では、完全寛解、不完全寛解、無効の順に死亡率が増加、完全治癒群では9.1%が死亡したにとどまったに対し、不完全寛解群は20.0%、無効群では48.8%が死亡している(付表4)。これに対し腎生検病理分類と長期予後との関係をみると、indeterminate group(微小変化群)とsclerosing glomerulonephritis(硬化性糸球体腎炎群)とその他の群との間には明瞭な差があるが、proliferative GN(増殖性糸球体腎炎群)とmembranous GN(膜性糸球体腎炎群)とproliferative and membranous GN(膜性・増殖性糸球体腎炎群)の間には差がないことが判った(付表5)。その他の詳しい単純集計結果、および初期ステロイド療法に対する反応との関係などはすでに報告されている(成人ネフローゼ症候群治療研究会(1979), 古川ほか(1980))。

3.2 研究対象

ワイブルモデルでは長期予後調査において死亡と回答した98例中、発症時期と死亡時期が明確で死因が尿毒症および腎不全と回答した22症例を対象とした。

多重ワイブルモデルでは、まずワイブルモデルと同じ腎死22例のみを対象として、尤度関数 L_1 を用いて分析した。個人の特性値としては、この22例について欠損値がなく、対象基礎集団内でも比較的報告例が多く、しかも臨床的にネフローゼ症候群の予後に関係が深いと思われる項目を選んだ。すなわち、初発年齢(AGE)、性別(SEX)、浮腫の程度(EDM)、収縮期血圧(SBP)、尿蛋白量(UPR)、尿沈渣赤血球数(URB)、赤血球沈降速度(ESR)、PSP 15分値(PSP)、血中尿素窒素(BUN)、血清コレステロール濃度(CHL)、腎生検分類(RB)の11項目である。なお、以上の項目の平均および標準偏差は表1に示した。

つぎに、生存例および腎死以外の死亡例を打ち切りデータと見做し、尤度関数 L_2 を用い、腎死22例を含む146例について、同じく11変量により分析した。

表1. 多重ワイブルモデルの分析に用いた11変量の平均および標準偏差

	平均	標準偏差
初発年齢(AGE) [歳]	31.4	12.0
性(SEX) ¹⁾	1.09	0.29
浮腫の程度(EDM) ²⁾	2.46	1.54
収縮期血圧(SBP) [mmHg]	146.4	27.7
尿蛋白量(UPR) ³⁾	4.14	0.64
尿沈渣赤血球数(URB) ⁴⁾	2.55	0.74
赤血球沈降速度(ESR) [mm]	40.6	35.1
PSP 15分値(PSP) [%]	167.5	98.7
血中尿素窒素(BUN) [mg/dl]	26.4	20.0
血清コレステロール濃度(CHL) [mg/dl]	387.1	174.5
腎生検分類(RB) ⁵⁾	3.77	1.4
余命(年)	4.91	3.49

1) 性

1. 男 2. 女

2) 浮腫

1. なし

2. 下肢の軽度浮腫または眼瞼浮腫

3. 下肢および顔面の明らかな浮腫

4. 強度の浮腫(腹水なし)

5. 同上(腹水あり)

6. 腹水のみ著明

3) 尿蛋白

半定量 1. ± (trace) 4. 卅 (300mg)

2. + (30mg) 5. 卍 (1,000mg 以上)

3. 卅 (100mg)

() は試験紙法

4) 尿沈渣赤血球 (400倍)

1. 陰性 2. 1~2/sf 3. ~10/sf

4. ~50/sf 5. 無数

5) 腎生検分類

1. Indeterminate group (微小変化群)

2. Proliferative glomerulonephritis

(増殖性糸球体腎炎)

3. Membranous glomerulonephritis

(膜性糸球体腎炎)

4. Combined (proliferative & membranous) glomerulonephritis (膜性増殖性糸球体腎炎)

5. Sclerosing glomerulonephritis

(硬化性糸球体腎炎)

さらに、パラメータの安定性を確かめるために、ネフローゼ症候群による死亡時期を早めるのに寄与が大きいと思われる5変量、すなわち収縮期血圧、尿沈渣赤血球数、赤血球沈降速度、血中尿素窒素、腎生検分類を用いて、腎死22例を対象として分析した。

図 1. 成人ネフローゼ症候群の発症から死亡までの期間のワイブル確率紙プロット

4. 結 果

4.1 ワイブルモデル

ワイブル確率紙に 対象 22 例の発症から 死亡までの期間をプロットした結果はほぼ直線と見做すことができ、単純ワイブルモデルに従うことがわかった (図 1)。

最尤法により母数を推定した結果、形状母数 m は 1.48、尺度母数 t_0 の逆数 λ は 0.08072、 t_0 は 12.39 と推定された。また m および λ の分散はそれぞれ、0.0584、0.00182 であった。なお、確率紙法により求めた概略のパラメータ推定値は、 $m=1.28$ 、 $t_0=6.85$ となり、いずれも摩耗故障型を示した。

4.2 多重ワイブルモデル

4.2.1 腎死 22 例を対象とし、11 変量を用いた場合

正規化したデータを用いて、腎死 22 例について尤度関数 L_1 の多重ワイブルモデルによる分析を行ったところ、累積確率は次のように推定された。

$$\begin{aligned}
 F(T \leq t | \text{AGE, SEX, EDM, SBP, UPR, URB, ESR, PSP, BUN, CHL, RB}) \\
 = 1.0 - \exp\{-t^{3.12} \exp(-4.78 - 0.046 \text{ AGE} \\
 + 0.174 \text{ SEX} + 0.650 \text{ EDM} + 1.219 \text{ SBP} - 0.181 \text{ UPR} \\
 + 1.007 \text{ URB} + 1.224 \text{ ESR} - 0.475 \text{ PSP} - 1.170 \text{ BUN}
 \end{aligned}$$

図 2. 多重ワイブルモデルによる成人ネフローゼ症候群の発症から死亡までの期間の分析

$-0.817 \text{ CHL} + 0.941 \text{ RB})$

発症から死亡までの期間の実測値の対数と、上式に基づき2.2の(9)式から推定された値とを比較すると、相関係数0.787, 誤差分散0.235という結果を得た(図2).

なお, 多重ワイブルモデルにおいてもワイブルモデルの形状母数に相当する m は3.12と摩耗故障型を示しており, 各係数値から死亡を早めるリスクを考えると, 赤血球沈降速度, 収縮期血圧, 血中尿素窒素, 尿沈渣赤血球, 腎生検分類などの寄与が大きいと考えられる結果を得た.

4.2.2 生存例および腎死以外の死亡例を打ち切りデータとみなした場合

対数尤度 L_2 の多重ワイブルモデルにより, 総数146例について分析した結果は形状母数が0.367という初期故障型となった(表2). また4.2.1の結果と比較すると, 他のパラメータ値も大きく違っており, 腎死22例についての実測死亡時期と特性値から予測された期待死亡時期との相関係数は0.41と低かった. 臨床的経験ならびにマルコフモデルによる分析から, 本症候群には再発ないし進行の恐れのない, 完全寛解群が, かなりの比率で存在し, これらの対象を打ち切りデータと見做し分析することは不適当と考えられる. この点についての詳しい考察は別に発表する予定である.

表2. 多重ワイブルモデルの係数比較
(死亡例のみと打ち切りデータとみなした場合)

	死亡例のみ	打ち切りデータとみなした場合
初発年齢 (AGE)	-0.046	0.319
性 (SEX)	0.174	-0.381
浮腫の程度 (EDM)	0.650	-0.101
収縮期血圧 (SBP)	1.219	-0.065
尿蛋白量 (UPR)	-0.181	-0.055
尿沈渣赤血球数 (URB)	1.007	-0.109
赤血球沈降速度 (ESR)	1.224	0.081
PSP 15 分値 (PSP)	-0.475	-1.014
血中尿素窒素 (BUN)	-1.170	0.055
血清コレステロール濃度 (CHL)	-0.817	-0.444
腎生検分類 (RB)	0.941	1.370
m	3.12	0.367
β_0	-4.78	-4.520

4.2.3 腎死22例を対象とし, 寄与率の高い5変量を用いた場合

パラメータの安定性を検討するために, 死亡を早める

のに寄与が大きいと思われる5変量, すなわち収縮期血圧, 尿沈渣赤血球数, 赤血球沈降速度, 血中尿素窒素, 腎生検分類を用いて, 腎死22例を対象として分析した. その結果はほぼ11変量を用いた場合と等しく, 推定パラメータ値は安定していると考えられる(表3).

表3. 11変量および5変量の場合の多重ワイブルモデルにおける係数の比較

	11変量の場合	5変量の場合
初発年齢 (AGE)	-0.046	—
性 (SEX)	0.174	—
浮腫の程度 (EDM)	0.650	—
収縮期血圧 (SBP)	1.219	1.290
尿蛋白量 (UPR)	-0.181	—
尿沈渣赤血球数 (URB)	1.007	0.989
赤血球沈降速度 (ESR)	1.224	0.776
PSP 15 分値 (PSP)	-0.475	—
血中尿素窒素 (BUN)	-1.170	-1.021
血清コレステロール濃度 (CHL)	-0.817	—
腎生検分類 (RB)	0.941	0.944

5. 考察

5.1 対象集団について

ネフローゼ症候群は, 高度の蛋白尿, 低蛋白血症, 高脂血症および浮腫などを主症状とする疾患であり(東條ほか(1978)), 何らかの原疾患によって糸球体障害を生じる二次性, 急性糸球体腎炎由来, および特発性に分けられる. このうち特発性および糸球体腎炎由来のネフローゼ症候群には, 治療法としてはステロイド剤の長期大量投与が有効な症例があり, わが国でも1960年以降ステロイド療法が広く採用されるようになった. しかし, ステロイド療法により死亡率は減少したが, 年齢とともに指数関数的に死亡率が増加するパターンを示すこと(阿部ほか(1974)), 頻回再発例が多いこと, さらにステロイド無効例も少なくないことなどの問題が残されている. 社会的に見ると, 発症頻度が5~9歳で最も高いこと(平山ほか(1975)), 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り, リスクファクタや併発症などを含めて予後予測の重要性が指摘されている(Lundsgaard-Hansen(1977), Perg *et al.* (1979), Clark, *et al.* (1979), Wass *et al.* (1978), Aula *et al.* (1978), Cunningham *et al.* (1980)).

本研究で対象とした成人ネフローゼ症候群のデータは

3.1でも述べたように591例の患者に対する直接アンケート調査により得られたもので、有効回答例343例の10年以上の予後は、完全治癒108例(31.5%)、治癒に至らぬ例137例(39.9%)、死亡98例(28.6%)という、本症の予後が予想外に楽観できぬことを示す結果であった。郵送調査法にしては60%近い高い回収率は、データの偏りを大きく減ずると考えられる(福武(1958))。しかし、問題点として

- ①直接アンケート方式のため、治癒に至らぬ群の一部が完全治癒に混同している危険がある。
- ②無回答群では、死亡より生存例の比率が調査サンプルの比より大である可能性がある。これは、治癒に至らずと回答してきたなか、病気のことは忘れない不快な経験であったとコメントが付されたものがあり、故意に回答しないものが多く含まれている可能性がある。
- ③10年後の調査という時間的要因のため、死亡回答例でも死因が必ずしもネフローゼ症候群を原因または誘因としないと思われる。アンケートは死因も記入させる形式であり、65回答例中、腎不全および尿毒症は44例と多かったが、脳出血(2例)、自殺(2例)、老衰(1例)など腎死以外の死因も比率として無視できない。

などの点は分析上考慮する必要がある。

ただし、予想以上に死亡率が高いと推測されたことは、他の報告と仔細に比較した場合に矛盾はない。たとえば、わが国の15件の報告をまとめると、平均4年8カ月以上(最短8カ月、最長21年)の観察期間において、平均9.7%(最低6.7%、最高12.2%)の死亡率が認められ、論文のなかで本症候群が予想以上に予後が悪いという印象を述べているものが少なくない(古川ほか(1980))。外国の文献においても、Rowら(1975a)(1975b)は66人の膜性腎炎患者の平均5.4年の追跡において、15人(22.7%)が死亡、内9人が腎障害であったとしている。Cameronら(1974)は、微小変化群の患者49例について平均4.1年追跡し、9人(18.4%)の死亡を報告しており、Beaufilsら(1978)は巣状糸球体硬化症70例の追跡調査において39例のネフローゼ症候群患者について10年後の生存率は45%と報告している。もちろん、ステロイド療法に対する反応や臨床症状などにより予後が大きく左右されることはこれらの文献でも明らかであり、一概に死亡率だけで比較することはできないにしても、本研究の対象は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 ワイブルモデルによる分析の結果について

本研究では成人ネフローゼ症候群の初発から死亡までの期間にワイブルモデルを適用し、死亡発生のモードを分析した。

ワイブルモデルによる疾病の特性期間の分析は脳卒中、心筋梗塞、小児悪性腫瘍などについて行われ(昭和51年度トヨタ財団助成研究報告書(1977))、確率紙法による単純な分析でも、従来の経験的知見が厳密に確かめられている(Furukawa *et al.*, (1980))。

ワイブルモデル適用の可否は確率紙法の場合、2.1でも述べたように実測値のプロットが1本の直線と見做せるか否かによる。したがってある集団の故障発生経過が、単純ワイブルモデルに従うとするか、異なる危険率を持つ複数の集団のものとする混合ワイブルモデルとするか、途中から危険率が変化する複合ワイブルモデルと見做すかの問題が生ずる。この点については、データ数や実測プロット点のばらつきの程度にもよるが、一般には多少の誤差は無視して一直線と見做せれば、単純ワイブルモデルを適用しても対象集団の故障発生モードの分析では支障ない、とされている。本研究でも、対象集団のプロットにおいてほぼ直線と見做せることから、単純ワイブルモデルとして分析を進めた。

最尤法による母数の推定結果では、形状母数 $m=1.48 \pm 0.24$ 、尺度母数 t_0 は、推定値12.39、 t_0 の逆数 λ の 1σ の範囲に対応する t_0 の範囲は[8.10, 26.27]であった。確率紙法による推定結果、形状母数 $m=1.28$ 、尺度母数 $t_0=6.85$ はいずれも最尤法で推定した値よりも小さいが、survival dataの場合注目される形状母数において、両者とも 1σ より大きく、摩耗故障型の死亡モードをとることを示している。確率紙法によるパラメータ推定の誤差については、たとえば角膜移植後の拒絶反応出現までの期間についてワイブルモデルを用いて解析した研究で、最尤法により求めたパラメータ推定値の 1σ 範囲内に確率紙法による推定値が含まれていたとする報告がある(稲葉ほか(1980))。本研究の結果に照らしても、確率紙法により母数推定、特に形状母数については、実用上十分な近似値を与えられ、考えられる。

初発年齢は予後にあまり関係がないといわれていること、分析対象とした症例はほとんど20~40歳代で加齢による死亡は考えにくいことなどから、成人ネフローゼ症候群の進行性経過をとる群は摩耗故障型の死亡モードを示すと考えてよいと思われる。著者らは以前に、脳卒中や心筋梗塞の発作後の余命をワイブルモデルにより分析したが、この結果これらの疾患は死亡率が発症直後に

高く、急速に減少する初期故障型のワイブル分布となることが見出され、これらの急性発作の性質は、one-hit型の致死因子と解釈された。これに反して成人ネフローゼ症候群が摩耗型の死亡モードを示すことは、この疾患が持続的な致死因子として作用するためと解釈される。これが予後不良な慢性疾患に共通の特性であるか否かは、今後の研究課題であろう。

5.3 多重ワイブルモデルによる分析の結果について

多重ワイブルモデルはCox (1972) が提唱した回帰モデルの拡張形の1つである。

死亡発生の時期 t と個体の特性変量群 $\mathbf{x}' = \{x_1, \dots, x_k\}$ との関係は以前から興味を持たれてきた。たとえば、生物学的年齢を生理学的検査データや生化学的検査データから重回帰式により予測する試みや、腎不全患者の余命の対数を臨床検査データから予測する試みなどがなされている。

Cox は t と $\mathbf{x}$ とがある危険率関数 $\lambda(t, \mathbf{x})$ で説明される関係をとると考え、

$$\lambda(t, \mathbf{x}) = \lambda_0(t) \cdot C(\mathbf{x}'\beta)$$

ただし β はパラメータ行列

$$\beta' = \{\beta_1, \dots, \beta_k\}$$

と表わせるとした。ここでは $\lambda_0(t)$ には適当な危険率関数を、 $C(\mathbf{x}'\beta)$ としては $\lambda(t, \mathbf{x}) > 0$ という条件を満たし、取扱いが簡単のため指数関数 $\exp(\mathbf{x}'\beta)$ を仮定すると、次のような回帰モデル族が得られる。

$$\lambda(t, \mathbf{x}) = \lambda_0(t) \cdot \exp(\mathbf{x}'\beta)$$

多重ワイブルモデルは $\lambda_0(t)$ をワイブルモデルの危険率 $m\lambda^{m-1}$ と置換することにより得られる。2.2 で述べたように、事象発生時期の対数が線形関数をとることがこの種の回帰モデルの特徴である。このモデルは、個体の特性値が危険率に乘数的に影響を与えており (proportional hazards model: 比例危険モデル)、同時に対数線形モデル (accelerated failure time model: 加速故障時間モデル) でもある。これらのモデルの性質は本論文の趣旨からはずれるため詳しくは述べないが、理論的に構成されたモデルであり、従来の回帰分析よりも対象の性質を合理的に説明できるとして、実際の survival data の解析にも適用が試みられ、モデル論的方面でも近年注目されている (Kalbfleisch *et al.* (1980))。

多重ワイブルモデルにおいて個体特性値がすべて平均値 (0) であるとするとき累積確率は、

$$F(t) = 1 - \exp\{-t^m \exp(\beta_0)\}$$

と表わすことができる。 $\exp(\beta_0)$ を尺度母数 t_0 の逆数 λ と見做せば、この式は単純ワイブルモデルの式と見做す

ことができる。4.2.1 で得られた結果をもとに計算すると、 $m=3.12$, $\exp(\beta_0)=\lambda=8.40 \times 10^{-3}$ となり、4.1 で得られた $m=1.48$, $\lambda=8.07 \times 10^{-2}$ と比較すると、 m, t_0 ともに4.2.1の方が大きい値となっている。

多重ワイブルモデルから求めた値は、特性値が平均値 ($\mathbf{x}=0$) をとる個体に関する累積死亡率における形状母数、尺度母数であることを考慮すると、これら m, t_0 の値は死亡期間の分布に対する特性変量群の影響をコントロールした値とみなすことができる。

一方、単純ワイブルモデルの場合は、特性値の差異に基づく死亡期間の変動も混入した形で求めたパラメータ値であり、この変動成分の寄与が m および λ の相異をもたらしたと考えられる。特性変量群による寄与をコントロールした多重ワイブルモデルの方が摩耗故障型をより明確に示したのもこの理由による。

4.2.1 で得られた多重ワイブルモデルによる予後予測結果において、個体特性値から予測した期待死亡時期を実測値が大きく上まわっている症例が数例あった。これらは厳密には腎不全や尿毒症による死亡でない可能性がある。その根拠の1つは、自殺や感染症など腎死以外の死因も含む30例で分析した場合、予測値が実測値よりも大となる例が多く、誤差も大きかったことである。また、実測値が予測値より大であった症例では誤差が小さいことも、腎死以外の原因により予想より早く死亡したものの推定を支持すると考えられる。

リスク分析の観点から多重ワイブルモデルによる分析結果との比較では、先にも述べたように赤血球沈降速度、収縮期血圧、血中尿素窒素、尿沈渣赤血球数、腎生検分類などの寄与が大きいことが示された。単純クロス集計結果においては収縮期血圧上昇、尿沈渣赤血球数、貧血傾向、PSP 15 分値など腎機能低下、血中尿素窒素の上昇など腎障害の程度が予後を左右することが窺われ、腎生検分類も、予後と深い関係をもつことが確かめられた。多重ワイブルモデルにより得られたリスクファクタは、これらの結果とはほぼ一致し、臨床経験に照らしても妥当なものと考えられる。リスクファクタの解析には一般に多重ロジスティックモデルが用いられ、その有用性も認められているが、最終観察時における生死のみを問題にし、いつ事象が発生したかは考慮しないなど、時間経過の分析が十分なされない欠点は、以前から指摘されてきた。したがって、固定した時点でのリスクモデルとしては、多重ロジスティックモデルは多重ワイブルモデルよりも使いやすいが、時間経過を含めたリスク解析という点では、多重ワイブルモデルの方が有効である

と考えられる。

4.2.2で得られたパラメータ値は、4.2.1で得た値と大きく違っている。4.2.2の尤度関数を用いる場合は、打ち切りデータも含めてすべてのデータが多重ワイブルモデルに従うとしている。これは観測期間が非常に長ければ、最終的にはすべての症例が腎不全か尿毒症で死亡することを仮定することに相当する。しかし、ネフローゼ症候群は死亡率のそれほど高くない疾患であり、この仮定は疾患の性質に照らしても適当なものとは言い難い。腎死例において実測死亡時期と個体特性値から予測した期待死亡時期との相関係数が0.41と低かったことから、本対象において、4.2.2のような打ち切りデータと見做す分析方法は不適当と考えられる。

パラメータの安定性については、4.2.3で5変量とした時も、11変量の場合とはほぼ等しい値となったことから、4.2.1の11変量を用いて得られたパラメータ値は、ほぼ安定したものと考えられる(表3)。

治療法の変化、特に治療薬の新発見および社会生活の変化などが疾病の予後に及ぼす影響は、本対象のような長期追跡調査データでは考慮する必要がある。コホート分析により、余命や死亡率などの変化が年代層によって存在することはすでに指摘されており(秋山ほか(1977))、この点は疫学調査すべてに共通の短所である。もちろん、特定の疾患についてある時代での確率的予後を推定するモデルを作成することは、疾病管理上の目安を示すだけでも意義を有する。また、多重ワイブルモデルは、個体特性と疾病特性が個人の予後を決定するという経験則を厳密に記述する手段を明らかにした点で、新しい知見ということができる。

これらに加えて今後の課題としては、1)現在入手できるデータに基づいてワイブルモデルおよび多重ワイブルモデルを適用し、より多くの疾病の性質を解析すること、2)多重ワイブルモデルにおける疾病特性を表す項について改良を試みること、たとえば治療効果や社会環境などの影響を包含した確率モデルを作ること、3)個体特性を表す部分に時系列関数を採用することによって、社会因子の影響を含めて評価できる方法を試みること、4)リスクモデルとして、競合リスク分析などに用い、有効性を確かめること、などが挙げられる。

6. ま と め

本研究では成人ネフローゼ症候群の長期予後実態調査データについて、ワイブルモデルおよび多重ワイブルモデルを適用し、成人ネフローゼ症候群の予後経過の定量

的把握を試み、以下のような結果を得た。

- i) 成人ネフローゼ症候群の進行性経過をとる型は、摩耗故障型のワイブル分布に従うことが見出された。これは、本疾患の生命に対する損耗作用がある種の累積的效果であることを意味し、社会医学的見地から、長期予後管理が重要であることを裏付けることができた。
- ii) 個人の個体特性値による予後予測に、多重ワイブルモデルが応用できる可能性が示された。
- iii) 多重ワイブルモデルによるリスク解析により、死亡のリスクとして、赤血球沈降速度、収縮期血圧、血中尿素窒素、尿沈渣赤血球数、腎生検分類などが挙げられた。この結果は、単純集計結果や臨床経験とも符合しており、リスク関数としての多重ワイブルモデルの有効性が示された。

謝 辞

本研究は、成人ネフローゼ症候群治療研究会からデータ使用の便宜を与えられた。また厚生省特定疾患腎糸球体障害調査研究班、三越財団および千代田生命から補助金をうけた。関係各位のご理解とご援助に深甚の謝意を表する。

参 考 文 献

- 阿部 裕, 古川俊之, 加藤俊夫 (1974) ネフローゼ症候群 (内科領域). 日本臨床, 32 夏季増刊号, 2015-2024.
- 秋山房雄, 根岸龍雄, 内藤雅子 (1977) 成人保健管理. 金原出版.
- Aula, P., Rapola, J., Karjalainen, O., Lindgren, J., Hartikainen, A.L. and Seppaelae, M. (1978) Prenatal diagnosis of congenital nephrosis in 23 high-risk families. *Am. J. Dis. Child.*, **132**, 984-987.
- Beaufils, H., Alphonse, J.C., Guedon, J. and Legrain, M. (1978) Focal glomerulosclerosis: Natural history and treatment. *Nephron*, **21**, 75-85.
- Cameron, J.S., Turner, D.R., Ogg, C.S., Sharpestone, P. and Brown, C.B. (1974) The nephrotic syndrome in adults with "minimal change" glomerular lesions. *Q. J. Med.*, **43**, 461-488.
- Clark, R.A., Wyatt, G.M. and Colley, D.P. (1979) Renal vein thrombosis: An underdiagnosed complication of multiple renal abnormalities. *Diagnostic Radiology*, **29**, 664-667.
- Cox, D.R. (1972) Regression models and life-tables. *J. Roy. Stat. Soc.*, b-34, 187-220.

- Cunningham, E.E., Brentiens, J.R., Zielenzy, M.A., Andres, G.A. and Venuto, R.C. (1980) Heroin nephropathy - a clinicopathologic and epidemiologic study. *AM. J. Med.*, **68**, 47-53.
- Dixon, L.C.W. (1972) Nonlinear Optimisation. The English Universities Press Limited, London. (黒田充訳非線形最適化の技報 培風館)
- 福武 直 (1958) 社会調査. 岩波書店.
- 古川俊之, 田中 博, 秋場優子, 折田義正, 加藤俊夫 (1980) ネフローゼ症候群. 臨床と研究, **57**, 419-430.
- Furukawa, T., Yajima, K., Tanaka, H. and Akiba, Y. (1980) Application of the Weibull distribution to the analysis of the clinical course of disease. *Automedica*, **3**, 151-163.
- Gross, A.J. and Clark, V.A. (1975) Survival Distributions: *Reliability Applications in the Biomedical Sciences*. John Wiley & Sons, New York.
- 平山宗宏, 宮原 忍 (1975) ネフローゼ症候群の疫学的研究—第2報: 第2次調査集計成績, ならびに小児と成人との疾患パターンの比較について. 厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和49年度研究業績.
- 稲葉全郎, 長滝重智, 谷島輝雄 (1980) 全層角膜移植手術における拒絶反応の時系列解析. 日本眼科学会雑誌, **84**, 1255-1261.
- Kalbfleisch, J.D. and Prentice, R.L. (1980) *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley & Sons, New York.
- Lundsgaard-Hansen, P. (1977) Intensive plasmapheresis as a risk factor for arteriosclerotic cardiovascular disease? *Vox Sang*, **33**, 1-4.
- Mann, N.R., Schafer, R.D. and Singpurwalla, N.D. (1974) *Methods for Statistical Analysis of Reliability and Life Data*. John Wiley & Sons, New York.
- 日科技連編 (1967) 信頼性データの解析. 日科技連出版社.
- Perez, G.O., Levine, S., Gomez, E. and Hsia, S. L. (1979) Serum-cholesterolbinding reserve in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron*, **24**, 146-149.
- 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 a) Membranous nephropathy longterm follow-up and association with neoplasia. *Ateneo. Parmensien (Acta Biomed.)*, **46**, 433-454.
- 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, b) 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.
- 昭和51年度トヨタ財団助成研究報告書 (1977) 福祉社会における医療計画策定のための計量疫学モデルの研究.
- 成人ネフローゼ症候群治療研究会 (1979) 本邦成人ネフローゼ症候群10年間の予後追跡調査成績. 第22回日本腎臓学会総会, 10月 東京.
- 東條静夫, 鈴木治男 (1978) 特発性ネフローゼ症候群総合臨床, **27**, 1323-1328.
- Wass, V.J., Jarrett, R.J., Chilvers, C. and Cameron, J.S. (1979) Does the nephrotic syndrome increase the risk of cardiovascular disease? *Lancet*, **29**, 664-667.

—1981年4月受付, 1981年7月再受付—

付表 1. ネフローゼ症候群の診断基準

1. 蛋白尿：1日の尿蛋白量は3.5g以上を持続する。
2. 低蛋白血症：血清総蛋白量は6.0g/100ml以下。（低アルブミン血症とした場合は血清アルブミン量3.0g/100ml以下）
3. 高脂血症：血清総コレステロール量250mg/100ml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) 尿沈渣中多数の卵円型脂肪体、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定を、(A)本薬剤による近接効果と(B)長期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年以内に再発をみたもの。

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。

付表 3. 現在の状態区分と10年前の検査所見

		完 全 治 癒 n=108 (median)	治 療 に 至 ら ず n=137	死 n=98	亡
収縮期血圧	mmHg	128.57±15.73 (126.3) n=108	130.13±16.24 (127.79) n=136	141.66±23.76 (18.10) n=98	
拡張期血圧	mmHg	80.64±12.82 (80.0) n=108	79.25±11.77 (79.80) n=136	86.97±16.20 (88.10) n=98	
尿 蛋 白	g/day	10.18±8.24 (7.98) n=108	7.61±6.23 (6.83) n=137	8.90±8.67 (6.97) n=98	
尿沈査	%	(-) 1~2 ~10 ~50 ~∞	(-) 1~2 ~10 ~50 ~∞	(-) 1~2 ~10 ~50 ~∞	
RBC		26.0 44.0 25.0 5.0 0.0 n=100	25.6 41.9 24.0 5.4 3.1 n=129	21.3 29.8 28.7 16.0 4.3 n=98	
WBC		16.0 39.0 39.0 4.0 2.0 n=100	18.1 41.7 36.2 3.1 0.8 n=127	13.8 37.2 43.6 3.2 2.1 n=94	
円柱		32.3 49.5 12.1 5.1 1.0 n=99	32.5 47.6 16.7 2.4 0.8 n=126	28.0 51.6 16.1 2.2 1.1 n=93	
腎上皮		(-) (+) 43.5 56.5 n=92	(-) (+) 50.0 50.0 n=128	(-) (+) 54.2 45.8 n=83	
血 液	RBC ×10 ⁴	460.0±64.3 (466.8) n=103	437.9±87.3 (440.5) n=130	417.6±78.8 (419.5) n=96	
	Hb g/dl	16.32±12.41 (14.57) n=100	13.77±2.41 (13.76) n=122	12.85±2.60 (13.10) n=98	
	ESR 1Hr.	61.85±37.22 (62.50) n=100	52.55±37.64 (50.00) n=113	60.15±41.00 (59.60) n=91	
腎機能	PSP 15min, %	29.87±14.19 (33.45) n=81	27.51±13.58 (29.10) n=118	19.65±12.23 (18.05) n=84	
	GFR ml/min	104.63±119.57 (82.00) n=56	85.66±40.97 (81.25) n=83	63.26±33.34 (67.00) n=57	
	RPF ml/min	427.93±172.52 (398.00) n=61	476.07±180.87 (455.50) n=88	342.53±208.83 (312.50) n=58	
血	BUN mg/dl	21.60±34.86 (15.60) n=97	17.53±12.11 (15.25) n=120	27.96±23.80 (21.63) n=93	
液	Chol mg/dl	476.97±199.33 (440.5) n=106	389.84±183.01 (350.00) n=134	394.43±162.41 (360.50) n=98	
化	t.p. g/dl	5.27±0.80 (5.04) n=107	5.29±1.05 (5.00) n=134	5.28±0.91 (5.18) n=97	
学	Alb. %	36.38±12.94 (34.20) n=99	41.59±11.47 (41.00) n=125	38.38±13.32 (38.90) n=95	

付表 4. 初期ステロイド治療への反応と現在の状態区分との関係

		完全治療	治療に 至らず	死 亡
完 全 寛 解	77	55(71.4)	15(19.5)	7(9.1)
不完全寛解 Ⅰ型+Ⅱ型	85	26(30.6)	42(49.4)	17(20.0)
無 効	84	8(9.5)	35(41.7)	41(48.8)
計	246	89	92	41

付表 5. 腎生検病理分類と現在の状態区分の関係

	完全治療	治療に 至らず	死 亡	
Indeterminate	43(62.3)	16(23.2)	10(14.5)	69
Proliferative	14(46.7)	9(30.0)	7(23.3)	30
Membranous	23(44.2)	15(28.8)	14(26.9)	52
Prolif+Membran	27(45.8)	18(30.5)	14(23.7)	59
Sclerosing	2(11.1)	2(11.1)	14(77.8)	18
	109	60	59	228