

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20198

研究課題名(和文)慢性腎臓病患者に特化した認知機能低下の予測モデル・因果構造仮説・予防モデルの開発

研究課題名(英文) Prediction models and generating causal structure hypotheses for cognitive decline in patients with chronic kidney disease

研究代表者

尾形 宗士郎(Ogata, Soshiro)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長

研究者番号：00805012

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓(CKD)病患者を対象とし、臨床背景情報を診療毎に収集し、加え約半年に1度の頻度で認知機能スコア、自立度評価、うつ症状スコアを収集した。因果構造検討のため媒介分析モデルを用いて検討し、CKDステージが進行すると認知機能が低下し、この関連の約2割にIADL低下が介在していることを示した。CKD患者のIADL低下を防げば、CKDステージ進行に伴う認知機能低下を部分的に防げる可能性を示唆した。加えて、AI・機械学習モデルと日常診療で容易に収集可能な情報を活用し、認知機能低下の予測モデルを開発した(精度は約8割程度)。診療時に患者の認知機能が低下しているかどうかAI判定可能となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症は発症すると回復困難なため早期発見・予防が重要である。認知症の高リスク群として慢性腎臓病(CKD)患者がある。しかし、CKD患者に特化した認知機能低下の早期発見・予防方策は確立していなかった。本研究は、CKD患者の多岐に渡る診療情報を経時的に収集し、最新の統計手法や機械学習を活用し、CKD患者を対象とする認知機能低下予測モデルを開発した。加え、CKDステージ進展と認知機能低下の因果構造を踏まえ、CKD患者の認知機能低下予防モデルを提案した。開発したモデルによりCKD患者の認知機能低下を早期発見し、instrumental ADL改善により認知機能低下予防を実現する診療モデルを提案した。

研究成果の概要(英文)：This study collected the following information from chronic kidney disease (CKD) patients: clinical background information at each clinic visit, and cognitive function scores, activity of daily living, and depressive symptom scores approximately per 6 months. We used a mediated analysis model to examine causal structure. We found significant association of CKD stage progression with low cognitive score. Additionally, this association was explained by instrumental-ADL decline, approximately 20%, suggesting that preventing instrumental-ADL decline in CKD patients may partially prevent cognitive function decline associated with CKD stage progression. Furthermore, a prediction model for cognitive decline was developed using an AI/machine learning model and information that can be easily collected in daily medical practice (accuracy of about 80%). AI can determine if a patient's cognitive function is declining at the time of medical examination.

研究分野：疫学

キーワード：認知機能 IADL 慢性腎臓病 予測モデル 因果構造探索

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症は発症すると回復が困難なため早期発見と予防が重要である。近年、認知機能低下ハイリスク群として慢性腎臓病 (CKD) 患者が報告されている (Odds ratio=1.65, 95% 信頼区間:1.32-2.05)¹。日本では CKD 疑いの方が 1330 万人と多く (成人の 8 人に 1 人が CKD 患者と推定されている)、CKD 患者の認知機能低下対策は喫緊課題である。認知機能低下対策の基本は早期発見である。しかし、認知機能低下ハイリスク群である CKD 患者に特化した認知機能低下予測モデルは開発されていない²。

腎機能低下に伴って変化するリスク要因や CKD 進行ステージ等に注目することで CKD 患者に特化した認知機能低下予測モデルを作成可能と考えられる。また、CKD 患者における認知機能低下のメカニズムは複雑であるため、因果構造を考慮して介入予防因子を検討する必要があるが、因果構造仮説がデータを基に生成されていない。CKD 患者の認知機能低下メカニズムは非常に複雑で、因果構造やそれを考慮した介入予防因子の特定は困難である。そこで縦断データと高度な統計モデル・機械学習モデルで因果構造を探索し、当問題を解決する。

2. 研究の目的

目的 1. CKD 進行度・電解質値・他の多数のリスク要因から、認知機能低下に対する重要予測変数を抽出し、CKD 患者に特化した認知機能低下予測モデルを開発する。

目的 2. 年齢、性別、教育歴、生活習慣、酸化ストレス、血管性リスク因子等々の多変数を考慮した、CKD 患者における認知機能低下の因果構造仮説を構造方程式モデリングにより探索・推定し、CKD 患者の認知機能低下予防モデルを提示する。

3. 研究の方法

研究デザインと対象者:

藤田医科大学病院の腎内科に入院する CKD 患者を対象に、前向きコホートデザインで疫学研究を実施した。参入基準は当科の診療歴を有するものとした。除外基準はリクルート時に明らかな認知症を有する者とした。入院時をベースラインとし、半年ごとに追跡調査を実施した。加えて、縦断診療データも電子カルテを活用し収集した。

収集した情報は下記とおりである。質問紙調査法により、性別、生年月日 (年齢)、教育歴、要介護有無、婚姻状況、同居の家族構成、経済状況満足度、就労状況、既往歴・服薬歴、飲酒状況、喫煙状況、身長、体重、普段の血圧値、主観的な聴力の状況、難聴有無、月経状況、うつ症状評価 (Geriatric Depression Scale 15)、ADL 評価 (Barthel Index: 整容、食事、排便、排尿、トイレの使用、起居移乗、移動、更衣、階段、入浴)、IADL 評価 (老研式活動能力指標で評価: 手段的 ADL、知的能動性、社会的役割からなる 13 項目)、運動習慣 (国際標準化身体活動質問票にて評価)、インタビュー調査法、あるいは COVID-19 感染予防対策のため電話調査法により認知機能検査を実施した。認知機能評価を日本語版 Telephone Interview of Cognitive Status (TICS-J) で実施した。TICS は世界各国の疫学調査で認知機能測定に使用されており、認知症に対して 98.0% の感度と 90.7% の特異度を有す³。基礎情報として、身長、体重、CKD 基礎疾患名、腎機能 (血清クレアチニン値、eGFR 値)、尿検査結果 (尿中タンパク)、既往歴・合併症をカルテから収集した。転帰情報として、腎イベント (腎代替療法 [透析療法、腎移植]、転帰情報、再入院、再入院理由、生存・死亡とこれらの発生年月日を収集した。その他臨床背景情報として、投薬の種類・用量、血圧、動脈硬化指標、血糖値、HbA1c、中性脂肪値、LDL コレステロール値、HDL コレステロール値、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、GTP、LDH、CK、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球

数、血小板数、尿素窒素値、尿酸値、電解質値(ナトリウム値、カリウム値、クロール値、マグネシウム値など)等をカルテから収集した。

目的1のためのデータ解析方法

CKD患者に特化した認知機能低下予測モデルを、臨床で容易に収集可能な変数とAI・機械学習モデルを活用して開発した。認知機能をTICSで評価した。TICSは0-41点でスコア化され、点数が高いほど認知機能が良いことを示す。32点をカットオフとして、認知機能正常群と低下群に分類し、アウトカム変数として使用した。予測変数として日常診療で容易に収集可能な次の変数を使用した。年齢、性、教育歴、eGFR、最高血圧(SBP)、最低血圧(DBP)、中性脂肪、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、血糖値、HbA1c、アルブミン等々を予測変数とした。予測モデル構築のためのtraining data (N = 200)とモデル検証のためのtesting data (N = 50)に、データをランダムに分割した。・予測モデルをAI・機械学習アルゴリズムのgradient boosting modelにて構築した。低認知機能の患者の割合は2-3割と想定したので、アウトカム発症者割合と非発症者割合が大きく異なるクラス不均衡(class imbalance)が問題となると考えた。Class imbalanceがあるデータにてAI予測モデルを作成すると、常に多数側を予測するモデルができあがる。理由はclass imbalance状態では常に多数側を予測すれば、予測誤差が小さくなるからである。しかし、そのような予測モデルは役に立たない。Class imbalance対策として、under-samplingとbaggingを組み合わせる(Figure 1)。Under-samplingとは多数例側の症例数を、少数例側の症例数に合うようにランダムに間引きし、学習データセットを作成しAIモデルを作成することである。これによりClass imbalanceを回避することができる。しかし、これでは多数例側のデータに偏りが生じる可能性があるためbaggingにより対応する。Baggingとは予測モデルを多数作成し、各モデルの予測結果を平均化する技術である。つまり、特定のデータだけに依存しないよう学習をすすめ、外的データにも対応可能なように汎化性能を向上させる⁵。なお、各training datasetにおいて5-fold cross validationを用いて、最適なhyper-parameterを決定した。

目的2のためのデータ解析方法

CKD患者における認知機能低下の因果構造仮説生成を、構造方程式モデリングによる媒介分析モデルで実施した。媒介分析モデルは、着目するリスク変数とアウトカム変数の関連に媒介変数を設定することで、リスク変数のアウトカム変数への効果を、直接経路と媒介経路に分解することができる。つまり、アウトカム変数に対するリスク変数の直接的な効果量と、媒介変数を介在した間接的な効果量を推定することができる。特に、媒介変数が修正可能要因であれば、リスク変数のアウトカム変数へのtotalな影響を変更できる可能性を示唆できる。

媒介分析モデルにおいて、直接経路におけるリスク変数のアウトカム変数への直接的な効果を、average direct effects (ADE)という。媒介経路におけるリスク変数のアウトカム変数への間接的な効果を、average causal mediation effects (ACME)という。リスク変数のアウトカム変数への総合的な効果をtotal effects (ADEとACMEの合計)という。

本研究にて様々な因果構造を探索した。その中から、介入可能な構造をもち、かつ既存の臨床知見と整合した因果構造モデル(CKD進行ステージ[CKD stage]がリスク変数、instrumental-ADLが媒介変数、認知機能得点がアウトカム変数)を報告する(Figure 2)。つまり、当因果構造モデルにおいて、average direct effectsはCKD stageと認知機能の直接経路(CKD stage 認知機能)となり、average causal mediation effectsはinstrumental-ADLを介在した媒介経路(CKD stage instrumental-ADL 認知機能)となる。Average direct effects、average causal mediation effects、total effectsを年齢、性別、body mass index (BMI)、

教育年数で調整した上で推定した。

4. 研究成果

目的1の結果と結論

CKD患者に特化した認知機能低下予測モデルを、臨床で容易に収集可能な変数とAI・機械学習モデルを活用して開発した。CKD患者200名(平均年齢[SD]=73.1 [8.9]、女性34.2%、平均eGFR[SD]=28.6 [17.7] ml/min/1.73m²)をtraining dataとし予測モデルを開発した。CKD患者50名をtesting dataとし精度評価を行った。Area under the curve (AUC)はtraining dataで0.80-0.95、testing dataで0.82であった(Figure 3)。重要な予測変数として、年齢、言語流暢性、ADL、要介護、血糖値、教育歴等が示された(Figure 4)。これらは先行研究で認知機能と関連があると報告された要因である。結論として、本研究によってCKD患者に特化した認知機能低下に対する一定の精度をもつ予測モデルを構築した。ただし、本研究のサンプルサイズは小さいためデータを増やし再検証する必要があると考える。また縦断データを収集し、1年後の認知機能を予測するモデルを構築する必要もあると考える。

目的2の結果

CKD患者における認知機能低下の因果構造仮説生成を、構造方程式モデリングによる媒介分析モデルで実施した。解析対象患者は111名(女性35名)、平均年齢は73.6(SD = 7.1)歳、平均TICS得点は34.0(SD = 4.1)点であった。CKDステージは、G3が27.9%、G4が22.5%、G5が49.5%であった。重回帰分析にて、G5のCKD患者は、G3と比較してinstrumental-ADL得点が低く(平均差[95% CI]: -1.12 [-2.25 to -0.004])、そして認知機能得点が低かった(平均差[95% CI]: -1.81 [-3.47 to -0.14])。また、instrumental-ADL得点が1点低いと平均(95% CI)して認知機能得点は0.38 (0.10 to 0.66)低かった。媒介分析の結果をFigure 5に示す。CKDステージと認知機能の関連は、total effectsが-1.81(-3.36 to -0.40)、ADEが-1.38 (-2.84 to 0.01)、ACMEが-0.42 (-0.96 to -0.04)であった。つまり、CKDステージと認知機能の関連の23%がinstrumental-ADLを介したと推定された。結論として、CKDステージが進行すると認知機能が低下し、この関連の23%がIADL低下を介しているという因果構造モデルを示した。つまり、CKD患者のinstrumental-ADL低下を防げば、CKDステージ進行に伴う認知機能低下を部分的に防げる可能性を示唆した。しかしながら、縦断データをより収集すること、交絡要因をより調整することは必要と考える。

図表

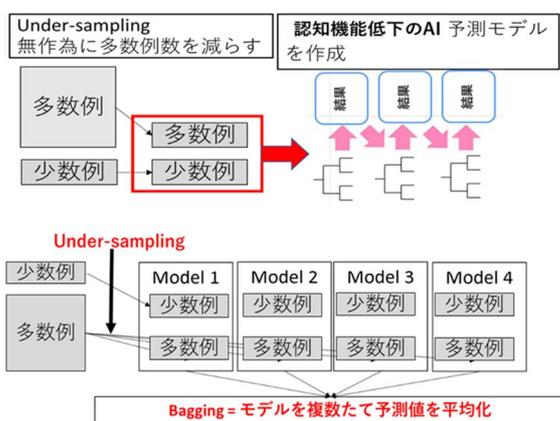


Figure 1. 認知機能低下に対する予測モデル構築の概要。Class imbalance対策のためunder-samplingとbaggingを用いた。

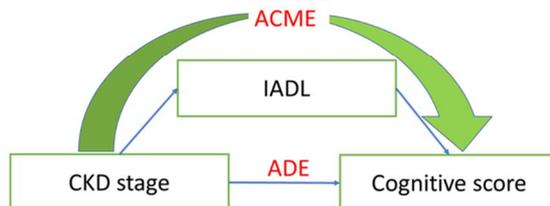
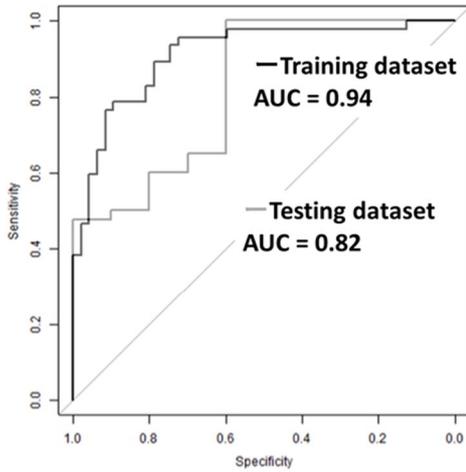


Figure 2. 媒介分析モデルの例。CKD stage進展と認知機能の関連に、instrumental-ADL (IADL)が介在しているモデルを示す。



Datasets	Training	Testing
Accuracy	0.88	0.72
AUC	0.94	0.82
Sensitivity	0.88	0.6
Specificity	0.88	0.75

Figure 3. 開発した予測モデルの予測精度とROC curves. Testing datasetのAUCが小さいため改善の余地があることが示されている。

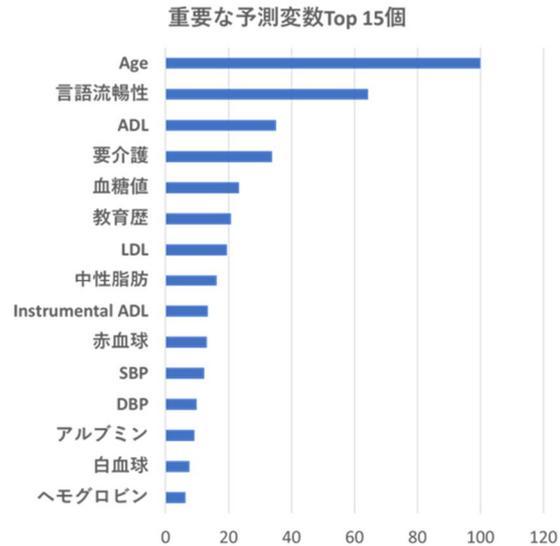


Figure 4. 開発した予測モデルにおける重要な予測変数. 予測モデルの決定木において、着目する予測変数が何回決定木の枝分かれに使用されたかを示し、使用回数が多い変数ほど予測モデルで重要な変数であったと解釈する。

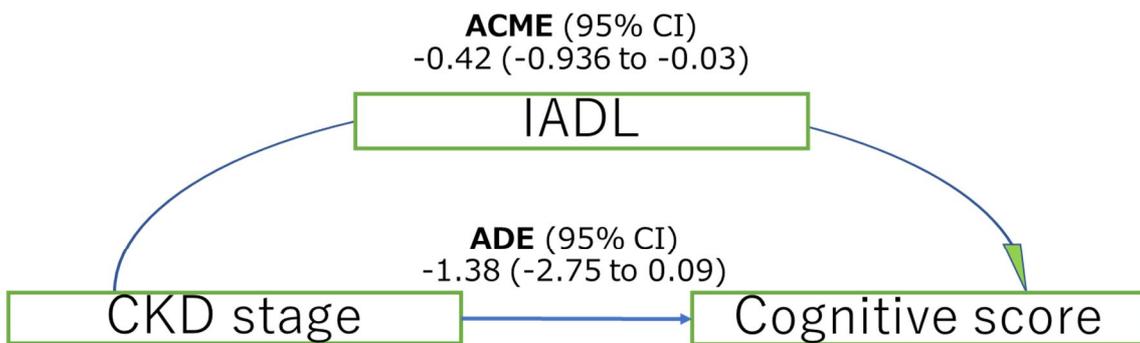


Figure 5. 媒介分析の結果. CKD stage進展と認知機能の関連に、instrumental-ADL (IADL)が有意に介在していることを示す。CKD stage進展と認知機能の関連のtotal effect (95% CI)は-1.80 (-3.24 to -0.36, p = 0.016)であり、IADLを介する経路がtotal effectの23%を占めていた。CKD stage進展による認知機能低下において、IADLが重要な役割をしていると考えられる。

参考文献

- 1: Etgen T, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Am J Nephrol. 2012;35(5):474-82.
- 2: Zammit AR, et al. Cognitive Impairment and Dementia in Older Adults With Chronic Kidney Disease: A Review. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2016 Oct-Dec;30(4):357-366.
- 3: Konagaya Y, et al. Validation of the Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) in Japanese. Int J Geriatr Psychiatry. 2007 Jul;22(7):695-700.
- 4: Ogata S, et al. Heatstroke predictions by machine learning, weather information, and an all-population registry for 12-hour heatstroke alerts. Nature Communications. 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 尾形宗士郎, 林宏樹, 高橋和男, 長谷川みどり, 稲熊大城, 西村邦宏, 湯澤由紀夫, 坪井直毅
2. 発表標題 慢性腎臓病患者における手段的日常生活動作を媒介した腎機能と認知機能の関連
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 尾形宗士郎, 清重映里, 竹上未紗, 中井陸運, 中尾葉子, 神出計, 西村邦宏, 宮本恵宏
2. 発表標題 地域在住後期高齢者における腎機能低下とうつ症状の併存と認知機能との関連
3. 学会等名 日本疫学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾形宗士郎, 清重映里, 竹上未紗, 中井陸運, 中尾葉子, 神出計, 西村邦宏, 宮本恵宏
2. 発表標題 地域在住後期高齢者における認知機能と過去数年間の循環器病リスク要因の経時変化の関連
3. 学会等名 日本循環器予防学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾形宗士郎, 林宏樹, 高橋和夫, 小出滋久, 坪井直毅, 稲熊大城, 長谷川みどり, 湯澤由紀夫
2. 発表標題 CKD患者における認知機能低下の同定に有用な臨床指標の探索的検討
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾形宗士郎、林宏樹、高橋和男、小出滋久、稲熊大城、長谷川みどり、湯澤由紀夫、西村邦宏、坪井直毅
2. 発表標題 慢性腎臓病患者を対象とした認知機能低下のAI予測モデルの開発
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関