

初級心臟預防醫學領域研究新進展： 慢性腎臟疾病發病之預測模型

(台大公衛學院預醫所 / 台大醫院內科部)
簡國龍 醫師

在臨床診療過程如何洞燭先機，早期發現疾病預先預防疾病發生，是初級預防醫學的首要任務。最近慢性腎臟疾病已成為臨床心臟學者重要的議題，而如何早期預測慢性腎臟病並篩檢出危險族群，以能早期作預防腎臟病的發生及進展，是公共衛生及臨床從業人員重要的工作。

建立慢性腎臟疾病預測模型的重要性

慢性腎臟疾病與動脈硬化相關疾病，包括慢性腎臟疾病、高血壓及心血管疾病，已成為現在社會重要的健康負擔，且為公共衛生領域重要的課題¹。在台灣地區，這些相關疾病不僅是國人十大死亡原因前數名其總數已超過國人死亡原因第一名的惡性腫瘤，因此如何針對慢性腎臟疾病、高血壓及心血管疾病的發生作有效的預測且積極的防治，變成健康從業人員重要的工作。預測模型的建立一方面考慮到多種不同危險因子的角色，一方面也簡化成容易使用的計算表格方便使用。慢性腎臟疾病是開發中國家重要的健康負擔²，特別是在中老年族群³及亞洲族群⁴，而慢性腎臟疾病的不良預後，包括增

加心血管疾病的死亡率，在各種不同程度的腎臟疾病均有明顯的增加，包括在輕度肌功能不良⁵，中度及重度腎衰竭狀態⁶⁻¹³。而在停經之後的婦女¹⁴及在糖尿病的病人、腎功能不良也扮演重要心血管疾病發病的角色¹⁵，在美國心臟學會的專家會議，會議中一致評論慢性腎臟疾病是心血管疾病重要的危險因子^{16,17}，並且要求要在無症狀的慢性腎臟疾病階段積極早期偵測、預防及處置。慢性腎臟疾病是健康照顧重要的議題，特別是在亞洲地區及中老年人族群。而腎臟功能不佳已被發有嚴重的預後，包括心血管疾病發生及死亡率。因此在美國心臟學會專家建議慢性腎臟疾病是心血管疾病重要的危險因子，需要積極地作防治預防工作。但是一般社區對慢性腎臟疾病的認知仍有待不足，包括台灣健檢資料顯示只有 3.5% 腎臟疾病患者知道自己有腎臟病。如何作篩檢並找到高危險族群發生慢性腎臟疾病變成是一項重要的公共衛生及預防醫學上的議題。

事實上，目前在一般族群中對於腎疾病的危險認知程度仍然不夠。在美國高盛行率的地區，只有 1/4 的腎臟疾病族群知道自己

有病^{18,19}，而在台灣健檢資料共 46 萬人口中共有 12% 人口有慢性腎疾病，而只有少數人 (3.5%) 自己知道有腎臟疾病²⁰，同時在台灣全國人口的普查資料共 6001 人的樣本研究也顯示大部分有腎疾病的人口相當少²¹。另一個在中國北京社區共 2353 位成人中對腎疾病有自知情形只有 7.2%²²，因此，追蹤腎功能的變化並且找到有高危險群的工作變成相當重要。

慢性腎臟疾病的預測模型之文獻回顧

早期偵測並且有警覺有慢性腎臟疾病可以對未來的預後及保護腎功能避免惡化有重要的角色⁴。在人口大規模篩檢的時候用簡單的量表來評腎功能，即是腎絲球過濾率的變化，可以做為找出腎臟疾病惡化的高危險群²³，而對早期篩檢作為危險族群的工具²⁴，而在西方國家已有利用臨床測量及實驗室數據建立預測模型²⁵⁻²⁹。

在過去幾年來在不同的族群也發展出慢性腎臟疾病^{25,26,29-32}，可依不同的研究設計類別來陳述，在橫斷式切面研究方面，美國及歐洲已有根據臨床資訊及生活型態有關的因子對慢性腎臟病有預測的模型，例如是 KEEP (Kidney Early Evaluation Program)³¹，及全美國家的普查³²。同時，在全美 8350 位成年人的普查研究顯示，年齡、性別、高血壓、糖尿病、週邊血管疾病、心血管病史、心臟衰竭、蛋白尿及貧血是與腎臟疾病的危險因子，而用這些因子建構的預測模型的 ROC 曲線面

積可高達到 0.71-0.88²⁶，而另外在世代追蹤研究方面，Fox 等人³⁰執行一社區為基礎的世代共 2858 位成年共追蹤 8.5 年，他們發現年齡、腎絲球濾過率、體質比、糖尿病、抽菸、高血壓及低的 HDL 膽固醇值是發生腎臟病重要的因子。而另一個也是 Fox 等人³³的白人族群世代研究，即 Framingham 子代研究，顯示在 7 年的追蹤，年齡、性別、高血壓、抽菸、體質比、總膽固醇、HDL 膽固醇及心肌梗塞病史及心臟衰竭病史是腎臟疾病的預測因子。另外最近一個在 14155 位社區居民的追蹤研究發現年齡、貧血、性別、高血壓、糖尿病、週圍血管狹窄及心臟衰竭及心血管疾病與腎臟疾病發病有關²⁹。以上的預測模型均是納入臨床測量及生化檢驗資料，嘗試建立一單純臨床測量及一整合性預測模型。

目前文獻上爭議的要點：現存文獻上已很多的預測慢性腎臟疾病的模型，為何仍需在台灣利用本土追蹤的資料作預測模型呢？

總結以上各種證據，目前研究的資料顯示以下的論點：上述建構的預測模型仍有以下幾個限制及缺點：

1. 由橫斷式資料 (cross-sectional data) 建構的預測模型無法克服因果相關的困境，對疾病致病機轉無法由盛行狀況來作推論。但橫斷式資料提供便利的使用工具，讓臨床醫師及康康從業人

員容易地由收集到的臨床相關資料來評估病人慢性腎臟疾病的危險狀況。由於橫斷式資料的限制，使用前驅性世代追蹤資料是較佳的選擇。

2. 在模型建立方面，過去的研究方法大都採用邏輯式迴歸模型（logistic regression model），即使在世代追蹤資料上，研究者仍以此 logistic model 來建構某預測模型。事實上，在世代研究中，追蹤的人年時間資料可提供更實際的危險估算，而 Cox model 可加入年人時間的資訊作模型的估計。過去所有慢性腎臟疾病的預測模型中只有德國研究 Schulz 是採用此模型。但其發表的方法中仍有少許的錯誤需稍作修正³⁴，由於目前統計軟體及硬體的進步，使用存活分析 Cox 模型應是較佳的選擇。
3. 在作預測模型時，常需要有一外在的資料作驗證（validation），也就是先用原來的資料作為訓練資料（test data 或 trained data）建構模型中需要的參數，並利用此得到的參數運用在另一筆資料作驗證，以評估其外在驗證的效果。此種驗證資料的建立在很多研究均付之闕如，相當可惜，因此建構一驗證資料是相當重要的步驟。另外再進一步分析，使用統計方法如 jack-knife 與 bootstrap 策略，也就是利用資料反覆性取樣的方式來建構 test data

及 validation test 的策略是一個便利適宜的方法。

4. 過去建構的預測模型大都是利用迴歸模型的估算參數作加權而得，並未考慮變數是否有非線性的關係，同時其運用也未考慮到方便性，必須帶入數學模型才能得到危險值。另外有一些估計模型也提供分層表格的推算過於龐大及不便。如何提供簡單方便的試算表是很重要的工作。
5. 預測模型的建立常需要做模型間的比較，過去常用的預測模型，包括糖尿病之 Cambridge 模型³⁵⁻³⁷、Muster 模型³⁸、San Antonia 模型^{39,40}及外科手術⁴¹模型等並沒有有系統地比較其預測能力如何，因此建構華人本身自己預測模型，並且與當前其他的模型作比較是一重要的議題⁴²。

結論：

由以上針對最近文獻對慢性腎疾病發生的預測模型研究整理得知，雖然目前已有有效度不錯的模型可供使用，但在華人族群仍然缺乏適合的預測模型。而簡單地以計分的方式，例如 Framingham 在心血管疾病的預測分數，確實可以增進使用時的方便性，因此，未來的當務之急，則是建立一符合國人一套慢性腎臟病的預測模型，以供臨床及公共衛生上篩檢之用。

參考文獻：

- Chien KL. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in Taiwan: a review of the current evidence. *Acta Nephrologia*. 2009;23(1):1-3.
- Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med*. 2006;354(10):997-999.
- Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, Macleod B, Salem DN, Griffith JL, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003;63(3):1121-1129.
- Imai E, Matsuo S. Chronic kidney disease in Asia. *Lancet*. 2008;371(9631):2147-2148.
- Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int*. 2002;62(4):1402-1407.
- Chiu YL, Chien KL, Lin SL, Chen YM, Tsai TJ, Wu KD. Outcomes of Stage 3-5 Chronic Kidney Disease before End-Stage Renal Disease at a Single Center in Taiwan. *Nephron Clin Pract*. 2008;109(3):c109-c118.
- Chien KL, Hsu HC, Lee YT, Chen MF. Renal function and metabolic syndrome components on cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):860-867.
- Culleton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int*. 1999;56(6):2214-2219.
- Fried LF, Shlipak MG, Crump C, Bleyer AJ, Gottdiener JS, Kronmal RA, Kuller LH, Newman AB. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(8):1364-1372.
- Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int*. 2002;61(4):1486-1494.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305.
- Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(1):47-55.
- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(5):1307-1315.
- Shlipak MG, Simon JA, Grady D, Lin F, Wenger NK, Furberg CD. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):705-711.
- So WY, Kong AP, Ma RC, Ozaki R, Szeto CC, Chan NN, Ng V, Ho CS, Lam CW, Chow CC, Cockram CS, Chan JC, Tong PC. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2046-2052.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003;108(17):2154-2169.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):180-188.
- Nickolas TL, Frisch GD, Opatowsky AR, Arons R, Radhakrishnan J. Awareness of kidney disease in the US population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(2):185-197.
- Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, Chiang PH, Hsu CC, Sung PK, Hsu YH, Wen SF. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371(9631):2173-2182.
- Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, Chang HY, Chen T, Shiu RS, Horng SS, Chang YK, Yang WC. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):727-738.
- Zhang L, Zuo L, Xu G, Wang F, Wang M, Wang S, Lv J, Liu L, Wang H. Community-based screening for chronic kidney disease among populations older than 40 years in Beijing. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1093-1099.

23. de Jong PE, Gansevoort RT. Screening techniques for detecting chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14(6):567-572.
24. Dirks JH, de Zeeuw D, Agarwal SK, Atkins RC, Correa-Rotter R, D'Amico G, Bennett PH, El Nahas M, Valdes RH, Kaseje D, Katz IJ, Naicker S, Rodriguez-Iturbe B, Schieppati A, Shaheen F, Sitthi-Amorn C, Solez K, Viberti G, Remuzzi G, Weening JJ. Prevention of chronic kidney and vascular disease: toward global health equity--the Bellagio 2004 Declaration. *Kidney Int Suppl.* 2005(98): S1-6.
25. Bang H, Mazumdar M, Kern LM, Shoham DA, August PA, Kshirsagar AV. Validation and comparison of a novel screening guideline for kidney disease: KEEPing SCORED. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):432-435.
26. Bang H, Vupputuri S, Shoham DA, Klemmer PJ, Falk RJ, Mazumdar M, Gipson D, Colindres RE, Kshirsagar AV. SCReening for Occult RENal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2007;167(4):374-381.
27. Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *Am Fam Physician.* 2005;72(9): 1723-1732.
28. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int.* 2006;70(10):1694-1705.
29. Kshirsagar AV, Bang H, Bombback AS, Vupputuri S, Shoham DA, Kern LM, Klemmer PJ, Mazumdar M, August PA. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2466-2473.
30. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004;291(7):844-850.
31. McCullough PA, Li S, Jurkowitz CT, Stevens LA, Wang C, Collins AJ, Chen SC, Norris KC, McFarlane SI, Johnson B, Shlipak MG, Obialo CI, Brown WW, Vassalotti JA, Whaley-Connell AT. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4 Suppl 2):S38-45.
32. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, Chen SC, Qiu Y, Wang C, Li S, Vassalotti JA, Collins AJ. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4 Suppl 2):S13-20.
33. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Meigs JB, Wilson PW, Levy D. Glycemic status and development of kidney disease: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2436-2440.
34. Schulze MB, Shai I, Manson JE, Li T, Rifai N, Jiang R, Hu FB. Joint role of non-HDL cholesterol and glycated haemoglobin in predicting future coronary heart disease events among women with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(12):2129-2136.
35. Griffin SJ, Little PS, Hales CN, Kinmonth AL, Wareham NJ. Diabetes risk score: towards earlier detection of type 2 diabetes in general practice. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16(3):164-171.
36. Park PJ, Griffin SJ, Sargeant L, Wareham NJ. The performance of a risk score in predicting undiagnosed hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2002;25(6):984-988.
37. Thomas C, Hypponen E, Power C. Type 2 diabetes mellitus in midlife estimated from the Cambridge Risk Score and body mass index. *Arch Intern Med.* 2006;166(6):682-688.
38. von Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Risk for diabetes mellitus in middle-aged Caucasian male participants of the PROCAM study: implications for the definition of impaired fasting glucose by the American Diabetes Association. Prospective Cardiovascular Munster. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3101-3108.
39. McNeely MJ, Boyko EJ, Leonetti DL, Kahn SE, Fujimoto WY. Comparison of a clinical model, the oral glucose tolerance test, and fasting glucose for prediction of type 2 diabetes risk in Japanese Americans. *Diabetes Care.* 2003;26(3):758-763.
40. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med.* 2002;136(8):575-581.
41. Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, Enders F, Moustafa S, Mookadam F, Huskins WC, Wilson WR, Baddour LM. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation.* 2007;115(13):1721-1728.
42. Chien K, Cai T, Hsu H, Su T, Chang W, Chen M, Lee Y, Hu FB. A prediction model for type 2 diabetes risk among Chinese people. *Diabetologia.* 2009;52(3):443-450.