

末期腎植存活分析期末報告

組長:407651610 楊廷紳 2 號

組員:407650901 徐騫諒 1 號

408650280 吳耕豪 10 號

408650983 王育峯 18 號

408651718 古恒昀 27 號

目錄

第一章 緒論	1
1.1 研究背景與動機	1
1.2 研究目的	2
1.3 研究架構	2
第二章 研究方法	4
2.1 變數介紹	4
2.2 資料限制與時間資料	5
2.3 資料與遺失值處理	5
2.4 年齡變數分類	7
第三章 分析結果	8
3.1 基本敘述統計	8
3.2 Kaplan-Meier 存活曲線	12
3.3 Log-Rank Test 假設檢定	14
3.4 Cox Proportional Hazard 模型	15
第四章 總結	19
4.1 結論	19
附錄	20

圖目錄

圖 1-1 研究流程圖.....	3
圖 2-1 經歷移植與未移植病患事件時間軸.....	5
圖 2-2 R 程式時間轉換格式.....	6
圖 3-1 有無移植腎臟之病患的存活曲線圖.....	12
圖 3-2 腎臟移植病患之各年齡與糖尿病存活曲線圖.....	12
圖 3-3 各年齡層糖尿病存活曲線圖.....	13
圖 3-4 年齡與有無糖尿病變數 Log-Log Plots.....	16
圖 3-5 年齡與有無糖尿病變數的觀察與期望之存活曲線.....	16
圖 3-6 Schonefeld residuals Plots.....	17
圖 3-7 scaled-Schonefeld residuals Plots.....	17

表目錄

表 2-1 資料變數說明.....	4
表 2-2 新增變數說明.....	6
表 3-1 全部病患敘述統計表.....	9
表 3-2 患有糖尿病病患敘述統計表.....	9
表 3-3 沒有糖尿病病患敘述統計表.....	9
表 3-4 進行過移植手術患者有無糖尿病敘述統計表.....	10
表 3-5 年齡與移植後存活時間統計量表.....	11
表 3-6 各年齡層假設檢定表.....	15
表 3-7 Grambsch and Therneau' s test.....	17
表 3-8 不同模式下的 Cox PH 模型.....	18

第一章 緒論

1.1 研究背景與動機

慢性腎臟病主要分為 5 期，分類依據按照 GFR(腎絲球過濾率)做區分，進入第一期之後，GFR 約為普通人的 60%，到了末期 GFR 則會降低至普通人的 15% 以下²。治療腎臟病的方法，目前主流為血液透析與腎臟移植。血液透析是一種過濾血液中廢物和水的治療方法，血液透析有助於控制血壓，並平衡血液中的重要礦物質，例如鉀、鈉和鈣³(注:無法治療腎衰竭)。腎臟移植會在患者體內移植一個健康的腎臟，術後還需服用抗排斥藥物，大多數的移植都是成功並且能夠持續多年，而在許多人一生中可能需要不只一次腎臟移植⁴。

糖尿病是一種慢性疾病，當胰腺不能產生足夠的胰島素或身體不能有效地利用它產生的胰島素時就會發生這種疾病。高血糖症或血糖升高是糖尿病不受控制的常見影響，隨著時間的推移會嚴重損害身體的許多系統，尤其是神經和血管⁵進而導致腎臟病的發生。目前醫師皆主張糖尿病末期腎病患應接受透析或移植治療。但不論是透析還是腎移植，糖尿病患也會面臨併發症與器官排斥的問題。本研究想透過這次的資料集觀察腎臟移植此治療方法對於糖尿病末期腎病患是否有好的影響。

糖尿病為末期腎臟病變(ESRD)的最常見原因，糖尿病的血糖控制對於末期腎臟病人，是相對具有挑戰性的，超過 200,000 名因糖尿病而患有末期腎臟病變(ESRD)的病患接受慢性腎透析，或接受腎臟移植。其中 1 型和 2 型糖尿病均可導致糖尿病腎病，這兩種類型當中 1 型更可能導致 ESRD。第一型糖尿病主要原因是自體免疫問題，破壞胰島細胞，導致胰島素無法正常分泌，與遺傳和基因有關。第二型糖尿病是最常見的糖尿病類型，主要原因是細胞對胰島素的敏感度降低、產生阻抗，血糖沒有辦法進入細胞裡，胰臟為了讓血糖進入細胞，因此分泌更多胰島素，但胰島素有限，隨著時間推移而逐漸分泌不足，大量葡萄糖留在血液裡面造成高血糖，變成糖尿病。

從 Robert A. Wolfe 等人(1999)所撰寫關於所有透析患者、等待移植透析患者和第一次移植受者的死亡率比較研究發現，移植患者對比長期透析患者而言，在末期腎臟病存活率較高的結論是具有爭議的，因為被選擇進入等待名單的患者在某些條件下都具較低的基線死亡風險。雖然被選擇進入等待名單都為較健康的患者，但可用器官數量跟不上等待移植患者的數量。所以在患者進入名單後，制定適當的選擇標準並根據不同標準制定移植優先順序，可緩解移植器官不足的壓力。

1.2 研究目的

本研究透過進入等待名單後與在等待名單中經過移植兩種不同族群，比較兩種患者是否具有顯著存活差異，了解腎臟移植是否對進入名單的病患存活率有顯著提升；以及針對進入等待名單且經過移植後的患者在不同條件下的存活率，研究何種條件下對移植後的患者存活率較高。

1.3 研究架構

本次研究在撰寫第一章緒論中，先針對所得的資料集背景進行文獻查詢。了解資料背景的同時，對研究動機進行發想進而提出研究目的。第二章研究方法中，了解背景資料獲得的過程與方法以及本次研究的資料集清理，完整時間與設限資料的定義與處理、年齡變數如何分類及如何定義移植的優先順序。第三章針對本次研究的資料進行基本敘述統計分析、Kaplan-Meier 存活曲線分析還有 Log-Rank Test 等分析結果並建立 Cox Proportion Hazard 模型，解釋變數所帶來的影響。第四章總結藉由分析結果所得出的結論呼應本研究中的研究目的，以及後續分析建議。

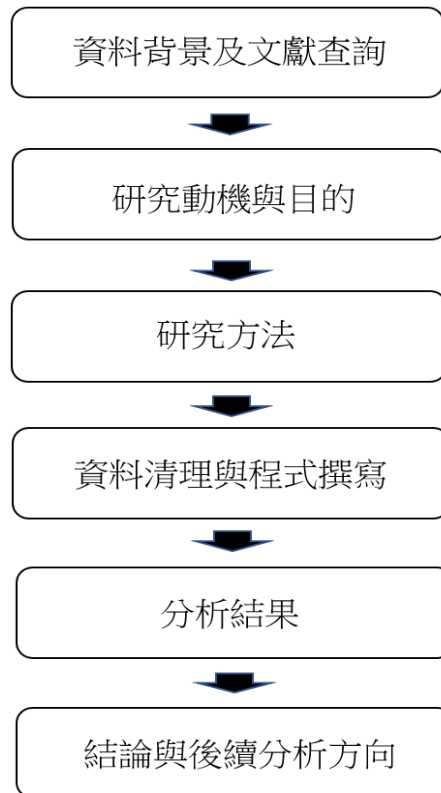


圖 1-1 研究流程圖

第二章 研究方法

2.1 變數介紹

根據 Wolf 等(1999)提出一個關於末期腎臟(end stage renal disease, ESRD)病患接受腎臟移植治療的存活研究，當中研究最後時間為 1990 年 12 月 31 日。下表為其資料集的變數說明。

表 2-1 資料變數說明

變數	說明
listdate	進入等待名單的日期
trandate	接受腎臟移植的日期
diedate	死亡的日期
lastFU	最後的追蹤時間與日期
age	進入等待名單時的年齡(單位:年)
DM	糖尿病的狀態，1 = 有；0 = 無

在格式上為月/日/年，在年分中只取後兩碼代表年份。所以根據原資料的研究背景推測資料為年分 1980 年到 1990 年。日期變數都為時間點，所以必須定義事件，從兩個不同時間點中獲取完整的時間資料或設限資料。若無死亡時間則有最後研究追蹤的時間。在 Robert A. Wolfe 等人(1999)的研究中我們可知試驗紀錄有三個階段且排除並未經過血液透析就移植的患者，一為正在進行血液透析的時間段；二為進入移植等待名單後；三則為腎臟移植後的時間段。由於本研究只獲得二與三兩種情況下的資料，所以在前面進入等待名單前的透析時間段無法取得完整資料。

年齡與糖尿病為進入等待名單同時被記錄。透過 Robert A. Wolfe 等人(1999)的研究可知本研究資料來自美國腎臟數據系統。原研究排除 70 歲以上的病患，而在本研究的後續分析中也沒有發現超過 70 歲以上的病患。

2.2 資料限制與時間資料

原研究收集資料時，對於血液透析、進入等待名單及移植後的時間段的定義有些許不同。為了比較血液透析與移植兩種不同治療效果，已在等待名單上但未移植的病人需與經過移植的病人盡可能使用相同的存活時間長度做比較，才能減少治療效果上的誤差。由於一位病人可能不只經歷一次的腎臟移植，也有可能更換治療的方式。在原研究中，根據病人的治療意願分析，如果病人往後都願意接受移植手術，則可將此病人視為移植病患並記錄下第一次移植時間。

根據本研究目的，與比較移植效果的主要結果變數為死亡時間，我們定義事件為進入等待名單與進入等待名單到且移植後到死亡的兩時間段進行比較，以及不同條件下移植後到死亡的時間段。在設限資料方面，根據一名病患從事件的開始到最後所追蹤到的時間點為已知時間點的右設限資料。

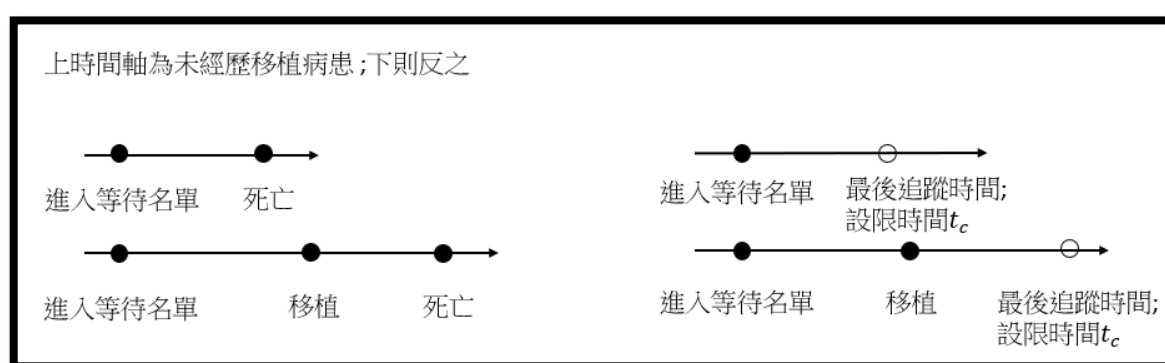


圖 2-1 經歷移植與未移植病患事件時間軸

2.3 資料與遺失值處理

根據 2.1 與 2.2 小節對資料的論述，我們首先透過 R 程式對日期資料進行處理。使用 POSIXct 相關物件，其代表總秒數從 1970/1/1 開始算起。將資料集中日期變數的字串輸入到 as.POSIXct 函式中，則可將原字串轉換為特定的時間格式。下圖為時間轉換格式對應表。

Code	Meaning	Code	Meaning
%a	Abbreviated weekday	%A	Full weekday
%b	Abbreviated month	%B	Full month
%c	Locale-specific date and time	%d	Decimal date
%H	Decimal hours (24 hour)	%I	Decimal hours (12 hour)
%j	Decimal day of the year	%m	Decimal month
%M	Decimal minute	%p	Locale-specific AM/PM
%S	Decimal second	%U	Decimal week of the year (starting on Sunday)
%w	Decimal Weekday (0=Sunday)	%W	Decimal week of the year (starting on Monday)
%x	Locale-specific Date	%X	Locale-specific Time
%y	2-digit year	%Y	4-digit year
%z	Offset from GMT	%Z	Time zone (character)

圖 2-2 R 程式時間轉換格式

將函式內的 option，format 訂為 '%m/%d/%y'。則可將原本只有西元年份後兩碼自動轉為西元年份四碼，不用進行額外的字串處理。由於 POSIXct 物件是從 1970 開始計算，所以後兩碼為 80 時會自動轉為 1980。

時間段上處理，首先據研究目的進行分組，分為未經移植與經過移植手術的病患。所以資料集中，當 **trandate** 變數為空值我們可將此病患歸類為進入等待名單但未經移植手術的組別；反之，當 **trandate** 變數有值時則為經過移植的病患。根據事件定義的時間資料，將 **diedate** 變數減去 **listdate** 變數，並增加新變數 **cenosr_status** 作為此資料集時間資料的設限狀態，賦予 **cenosr_status** = 1 代表此時間段為完整時間資料。而設限資料的處理，將 **lastFU** 變數減去 **listdate** 變數並賦予 **cenosr_status** = 0 代表此時間段為設限資料。將減去的變數 **listdate** 換成 **trandate** 並與上述同樣做法，則可得到移植後到事件發生的時間資料與設限狀態。下表為新增變數說明。

表 2-2 新增變數說明

新增變數	說明
deathtime	事件發生時間點減去 listdate 。病人從進入等待名單後到死亡或研究追蹤最後日期的時間段。
trantime	事件發生時間點減去 trandate 。病人從接受移植後到死亡或研究追蹤最後日期的時間段。
censor_status	設限狀態。1 = 屬完整時間資料；0 = 設限資料。

資料轉換完後發現一筆遺失值，其變數為進入等待名單的時間是 1988 年 10 月 2 日、移植日期為 1988 年 10 月 13 日，無死亡日期與試驗最後追蹤日期紀錄，無患有糖尿病且年齡為 36 歲腎病患者。由於此筆遺失值無時間資料無法對研究分析有所貢獻，且移除對年齡變數整體分佈影響小，則決定刪除此筆遺失值作為處理。

2.4 年齡變數分類

人的一生大可以分為很多階段，在不同的階段下，身體狀態也會有所不同。各個國家又因不同的民情訂定不同的標準，為此，世界衛生組織(World Health Organization, 簡稱 WHO)正式於 2015 年修訂年齡標準，主要分為幾個階段。15 歲以下為孩童、15 到 24 歲為青年、25 到 44 歲為青壯年、44 到 60 歲為中年、60 到 75 歲為高齡者、75 到 90 為長者、超過 90 歲以上稱為長壽。

根據長庚醫院的衛教資料顯示，年齡逾 65 歲以上接受腎移植為禁忌，超過 65 歲以上需要以專案處理[11]。而根據台中榮總醫院於 2018 年提出的腎臟移植指出，目前因醫療進步飛快，受腎者的年齡已經沒有絕對的限制，大部分 70 歲以下沒有腎臟移植禁忌症病人，都適合接受腎臟移植手術的評估；雖然目前沒有研究指出哪個年齡以上不能接受腎臟移植，可考量手術風險及移植腎使用年限，受腎者年齡宜在 70 歲以下[12]。

根據世界衛生組織修訂的年齡標準，本研究對連續型的年齡變數進行分類。資料集經由不同的年齡範圍被分為三組，分為 15 到 24 歲為青年組、25 到 44 歲為青壯年組、44 到 60 歲為中年組。藉由年齡分組，研究不同年齡層對移植後的存活時間有無影響。

第三章 分析結果

3.1 基本敘述統計分析

觀察資料總樣本數為 122 人，刪除一筆遺失值剩 121 人進行後續分析。當中患有糖尿病與無患有糖尿病的資料個數約為各半。總體病患存活時間平均數為 878.7 天，總體病患存活時間中位數為 806 天，移植後的存活時間平均為 824.5 天，移植後的存活時間中位數為 772 天，總設限人數則為 54 人。因本研究主要目的是透過進入等待名單後腎臟移植的，研究之基本敘述統計分為進入等待名單沒移植腎臟與有腎臟移植兩組，當中再去比較有無糖尿病病患的資料。

我們使用四分位距法來判斷資料在存活時間下有無離群值，透過 $Q3$ (第三四分位數) - $Q1$ (第一四分位數) 得出 IQR (四分位距)，臨界值的下界為 $Q1 - 1.5IQR$ ，上界為 $Q3 + 1.5IQR$ ，當值低於臨界值的下限或高於臨界值的上限就會被稱為離群值。由表 3-1 計算得知，患有糖尿病的離群值下界計算後為負數，因存活時間為非負值，所以離群值下界以 0 來代替，上界為 2725.9；而沒患有糖尿病病患離群值下界為 0、上界為 2725.9。透過與兩組資料的最大最小值相比，得知兩組資料皆沒有離群值，平均數不會受到離群值的影響。

表 3-1 可知，進入名單的患者有移植的人數明顯大於沒有移植的人數，存活時間平均前者小於後者。但由於資料受到設限影響，兩組資料(無進行移植手術與進行過移植手術病患)的存活時間平均會低估。真正的存活時間平均會高於加入設限資料的存活時間平均，而可以很明顯發現，在存活時間明顯會被大量低估的情況下，有進行移植手術病患存活時間的平均數與中位數皆大於無進行移植手術的病患。

表 3-1 全部病患敘述統計表

存活時間 (日)	平均數 Mean	中位數 Median	最小值 Minimum	1 st Q	3 rd Q	最大值 Maximum	設限人數 Censor
實驗病患							
有進行移植手術 n=100	1036.7	952	137	534.5	1411	2498	46
無進行移植手術 n=21	167.7	142.5	9	74	246	442	8

將組別分成在有無糖尿情況下，移植手術的敘述統計，如下表 3-2、表 3-3。在資料個數上比例上與未分組時相近。且明顯看到無論是否具有糖尿病，有移植手術病患存活時間的平均數與中位數，明顯遠大於無進行移植手術的病患。故本研究推測，在此樣本下進行移植手術能夠延長存活時間。

表 3-2 患有糖尿病病患敘述統計表

存活時間 (日)	平均數 Mean	中位數 Median	最小值 Minimum	1 st Q	3 rd Q	最大值 Maximum	設限人數 Censor
有糖尿病患者							
有進行移植手術 n=47	946.1	856	137	137	1255.5	2100	13
無進行移植手術 n=14	164.57	160	9	77.25	246	372	6

表 3-3 沒有糖尿病病患敘述統計表

存活時間 (日)	平均數 Mean	中位數 Median	最小值 Minimum	1 st Q	3 rd Q	最大值 Maximum	設限人數 Censor
無糖尿病患者							
有進行移植手術 n=53	1119	1063	307	564	1495	2498	33
無進行移植手術 n=7	173.1	110.5	55	73	211.8	442	2

即使手術前患者沒有糖尿病，也可能在器官移植後患上糖尿病。這種類型的糖尿病在移植後被稱為“新發糖尿病”。也簡稱為“NODAT”。新發糖尿病可能是需要防止新器官排斥的藥物的副作用。而全部病患當中患有糖尿病的比例約佔五成，因此我們針對進行過移植手術的病患有無糖尿病做資料分析，探討糖尿病是否會影響末期腎臟病的存活時間。

由表 3-4 得知，當我們把資料分為進行過移植手術後患有糖尿病病患和沒患有糖尿病病患，其中前者樣本數為 47 人，設限人數 13 人，後者樣本數 53 人，設限人數 33 人，進行過移植手術後且患有糖尿病病患的存活時間中位數與平均數，皆小於進行過移植手術後且沒患有糖尿病病患的。故推估在此樣本下糖尿病對移植手術後的存活時間具有影響。

表 3-4 進行過移植手術患者有無糖尿病敘述統計表

存活時間 (日)	平均數 Mean	中位數 Median	最小值 Minimum	1 st Q	3 rd Q	最大值 Maximum	設限人數 Censor
進行移植手術							
有糖尿病 n=47	946.1	856	137	516	1255.5	2100	13
無糖尿病 n=53	1119	1063	307	564	1495	2498	33

由表 3-5 得知，青年組在年齡層的間距為 4 歲比青壯年與中年組間距為 10 歲左右小，在所獲得的資料筆數上只達到其餘兩組約一半的比例。組別的中位數與平均數相近，各年齡層的分布是比較對稱、勻稱的狀態。而在表 3-5 中，以中位數觀察三個不同年齡層移植後的存活時間，推測此樣本下的青壯年組的存活時間最長。以最小值觀察發現，青壯年相較於其餘兩組多了 77 天，推測此樣本下剛移植後青壯年組存活率較高。以最大值觀察，發現中年組的存活時間最長，且設限人數為最多的情況下可能會低估整組的存活時間。推測此樣本下中年組經過一定的存活時間後，存活機率會相對提高。

表 3-5 年齡與移植後存活時間統計量表

年齡統計 (年)	平均數 Mean	中位數 Median	最小值 Minimum	1 st Q	3 rd Q	最大值 Maximum	設限人數 Censor
實驗病患							
青年組，n=18 (20~24 歲)	22.17	22	20	21	24	24	7
青壯年組，n=42 (25~44 歲)	34.93	35.5	25	29.5	39	44	20
中年組，n=40 (45~60 歲)	52.48	52.5	45	47.75	57.25	60	27
移植後 存活時間 (日)	平均數 Mean	中位數 Median	最小值 Minimum	1 st Q	3 rd Q	最大值 Maximum	設限人數 Censor
實驗病患							
青年組 (20~24 歲)	818.8	795.5	15	182.5	1322	1777	7
青壯年組 (25~44 歲)	876.1	877	92	426	1221	2124	20
中年組 (45~60 歲)	774.1	647	15	403.5	962.2	2361	27

3.2 Kaplan-Meier 存活曲線

圖 3-1 為無移植腎臟之病患的存活曲線圖。未經過移植的病患在存活時間上與經過移植的病患相比，遞減的相對快速。由於兩條存活曲線不相交，本研究推測此樣本中，在存活機率上經過移植明顯比未經移植的病患在任何時間點中來的大。而存活時間上，經過移植的病患約在過了 2500 天後全部死亡，而未經移植的病患則在 500 天內全部死亡。從這兩個方面可看出存活曲線的差異。

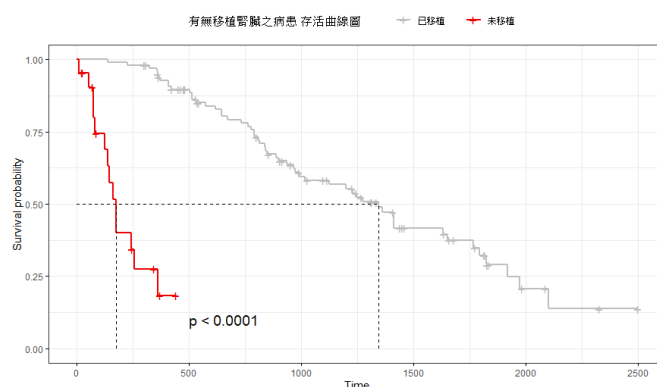


圖 3-1 有無移植腎臟之病患的存活曲線圖

圖 3-2 左邊為腎臟移植病患各年齡組之存活曲線圖，可以看到各年齡層的存活曲線約在存活時間為 500 天左右時縱橫交錯，判斷腎臟移植病患在各年齡層之間的存活時間應該沒有差異。右邊則為腎臟移植病患之糖尿病存活曲線圖，可以發現兩條存活曲線明顯不同，並且沒有交叉的情形發生，可以看出腎臟移植病患，在無糖尿病情形下，存活機率明顯比有糖尿病患者更高。

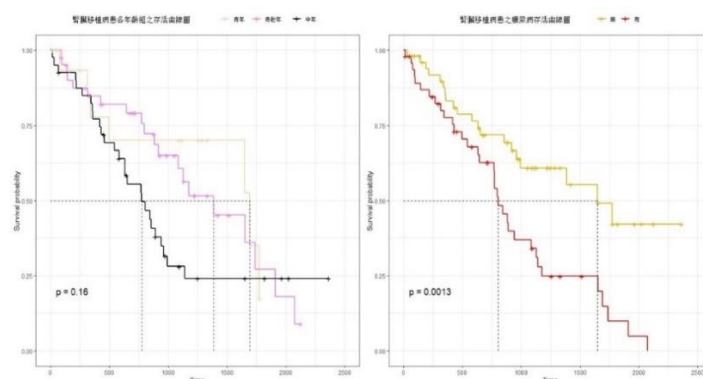


圖 3-2 腎臟移植病患之各年齡與糖尿病存活曲線圖

圖 3-3 為腎臟移植病患之各年齡層糖尿病存活曲線圖，最左側為年齡層為「青年組」、中間為「青壯年組」、最右側為「中年組」。「青年組」的兩條存活曲線重疊部分居多；「青壯年組」兩條存活曲線外觀具有明顯差異，並且無任何交錯的地方；「中年組」較為特別，從存活 1000 天以前兩條存活曲線外觀上並無太大差異，但從 1000 天以後出現巨大且明顯的差異，並且無任何交錯的地方。推測對於「青年組」而言，糖尿病並不顯著影響存活機率；對於「青壯年組」，糖尿病可能會干擾存活機率；對於「中年組」，糖尿病有顯著影響存活機率。

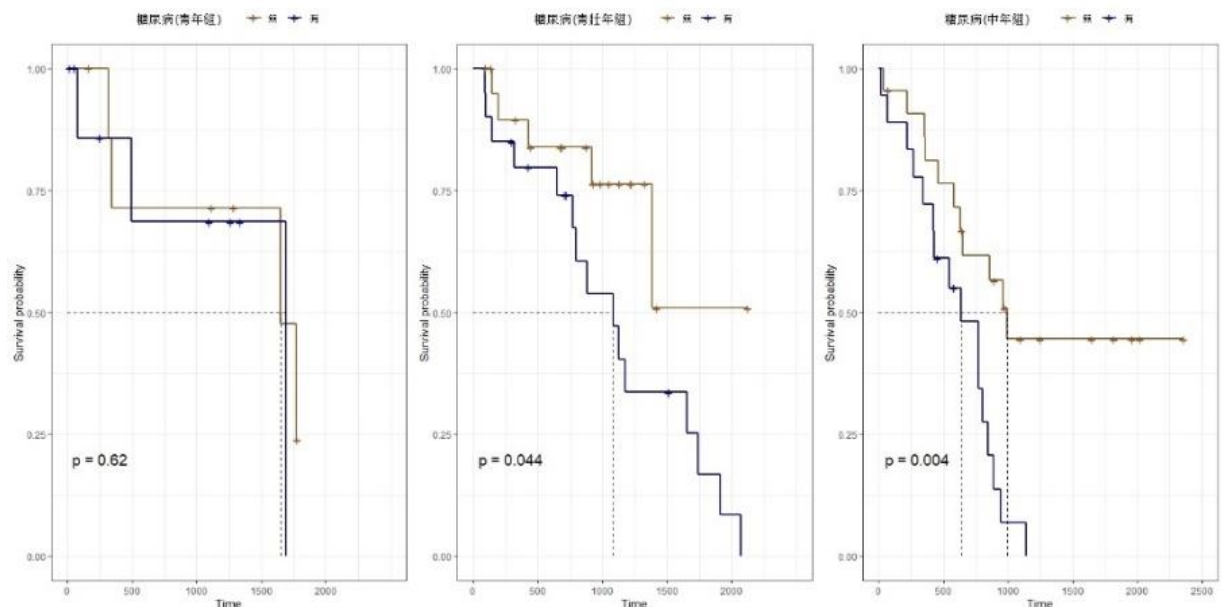


圖 3-3 各年齡層糖尿病存活曲線圖

3.3 Log-Rank Test 假設檢定

根據前面對於圖 3-1 的判斷，猜測有無移植腎臟，對病患的存活時間存在極為顯著的差異，故進行 Log-Rank Test 檢定。結果 P 值為小於 0.0001，可以發現移植腎臟對病患存活時間確實有極為顯著的差異，並且明顯移植腎臟後能大幅增加病患的存活時間。

$$H_0 : S_{\text{已移植腎臟患者}}(t) = S_{\text{未移植腎臟患者}}(t) \quad \forall t$$

$$H_1 : S_{\text{已移植腎臟患者}}(t) \neq S_{\text{未移植腎臟患者}}(t) \quad \forall t$$

根據前面關於糖尿病文獻紀載與對圖 3-2 的判斷，糖尿病似乎會對腎臟病移植的存活時間造成影響，所以我們對已經進入等待名單且移植後的病患進行 Log-Rank Test 檢定。結果 P 值為 0.002，可以發現糖尿病對腎臟移植存活時間確實具有顯著影響。

$$H_0 : S_{\text{有糖尿病患者}}(t) = S_{\text{無糖尿病患者}}(t) \quad \forall t$$

$$H_1 : S_{\text{有糖尿病患者}}(t) \neq S_{\text{無糖尿病患者}}(t) \quad \forall t$$

根據前面文獻紀載，雖然並無特別限制腎臟移植年齡，但我們想知道不同年齡層對腎臟移植後的存活時間有沒有影響，所以依照年齡層「青年組」、「青壯年組」、「中年組」，進行 Log-Rank Test 檢定，結果 P 值為 0.2，可以發現年齡對腎臟移植後的存活時間是不顯著影響的。

$$H_0 : \text{三組年齡分層之存活曲線無顯著差異}$$

$$H_1 : \text{三組年齡分層之存活曲線有顯著差異}$$

藉由上述檢定結果，本研究懷疑糖尿病對不同年齡層的病患可能造成存活時間差異，所以將年齡層分開查看並比較各自組別糖尿病的影響，結果如下表，可以發現糖尿病雖然對青年的影響並不顯著，但卻對年紀較長者有顯著影響，且有著年齡層越大影響會越顯著的趨勢。

表 3-6 各年齡層假設檢定表

	P-value	H_0	檢定結果
青年組	0.6	$S_{有糖尿病}(t) = S_{無糖尿病}(t)$	不拒絕 H_0
青壯年組	0.04		拒絕 H_0
中年組	0.004		拒絕 H_0

3.4 Cox Proportional Hazard 模型

當反應變數變成存活時間時，一般線性迴歸無法適用於存活資料上。必須假設時間 T 來自已知的機率分配，或者使用無須機率分配假設的 Cox PH 模型。Cox PH 模型此種半參數模型可不用估計基線風險，並放寬對基線風險的限。在使用 Cox PH 模型前須滿足 Proportion Hazards 假設，本研究使用四種不同方式檢查 PH 假設的方法。

反應變數為移植後至事件發生的時間，解釋變數為年齡與有無糖尿病兩變數。圖 3-4 與圖 3-5 為使用圖行主觀判斷 PH 假設兩種方法。圖 3-4 中，左側圖為年齡變數分類後進行 log-log 轉換，而 15-24 歲年組的存活曲線與其餘兩條存活曲線交錯。而有無糖尿病變數，兩條線並無交錯；圖 3-5 中，也是有無糖尿病此變數有貼近存活曲線。本研究認為以主觀判斷，有無糖尿病變數符合 PH 假設。圖 3-6 與圖 3-7 是利用殘差分析的概念進行適合度檢定的方法。表 3-7 中若檢定放寬假設檢定的標準，有無糖尿病變數則符合 PH 假設。

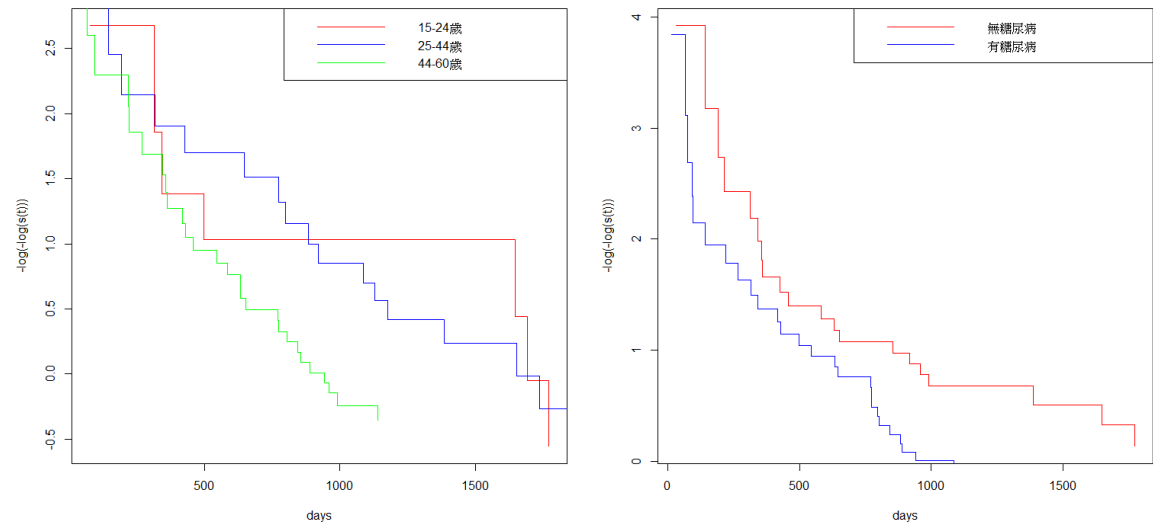


圖 3-4 年齡與有無糖尿病變數 Log-Log Plots

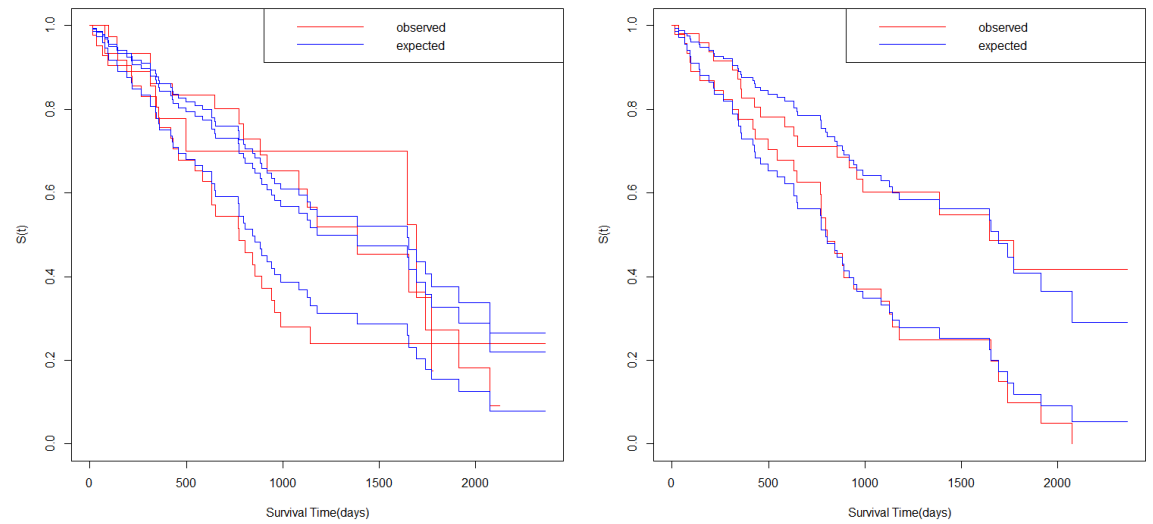


圖 3-5 年齡與有無糖尿病變數的觀察與期望之存活曲線

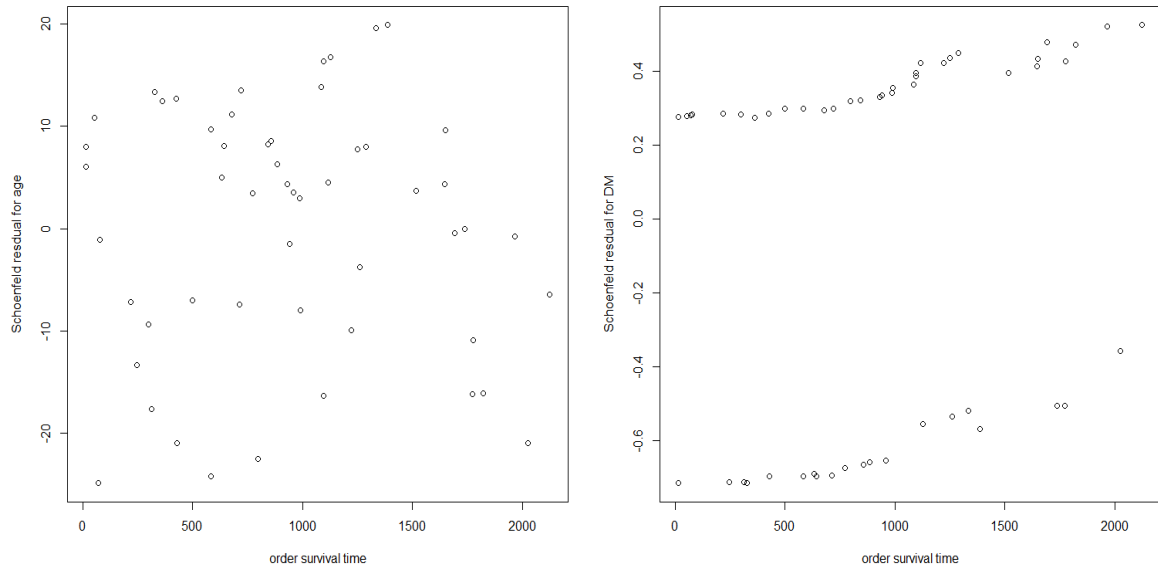


圖 3-6 Schonefeld residuals Plots

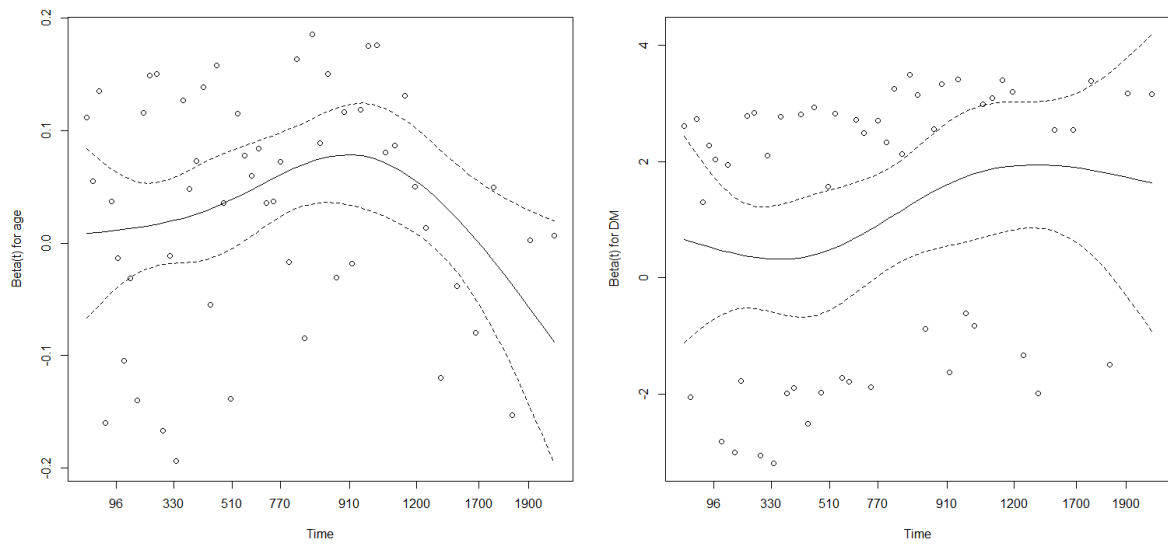


圖 3-7 scaled-Schonefeld residuals Plots

表 3-7 Grambsch and Therneau' s test

	chisq	df	p
age	0.187	1	0.665
DM	3.682	1	0.055
GLOBAL	3.726	2	0.155

根據以上對 PH 假設的論述進行建立模型得到表 3-8。首先若不考慮變數是否符合 PH 假設時，放入所有的解釋變數進行建模，可依序得到三種不同模式下的模型。Model1 為二階交互作用下的模型，但其交互作用與主效應都無充分證據證明其存在，所以只留有主效應的模型。比較 Model2 與 Model3，可發現 Model2 的 DM 即使加了 age 的主效應，但其顯著性還是以 Model2 的 DM 的影響較顯著。LR test 也說明兩模型是有顯著差異，所以決定刪除 Model3。考量到年齡變數不符合 PH 假設的情況下，本研究對此變數進行分層並建模得到 Model4。此模型雖然在 DM 變數的顯著性與 Model2 差不多，但缺點為無法估計年齡分層變數的影響。因此在模型此階段保留 Model2 與 Model4。

$$h(t, age, DM) = h_0(t)e^{0.03427age+1.0259DM} \quad (\text{Model2})$$

$$h_g(t, DM) = h_{0g}(t)e^{1.0121gDM}, g = 1_{\text{青年}}, 2_{\text{青壯年}}, 3_{\text{中年}} \quad (\text{Model4})$$

表 3-8 不同模式下的 Cox PH 模型

	$p > z $	LR test
Model1: $h(t, age, DM) = h_0(t)e^{\beta_1age+\beta_2DM+\beta_1\beta_2ageDM}$	age : 0.444	$p = 0.0001$
	DM : 0.62	
	age*DM : 0.138	
Model2: $h(t, age, DM) = h_0(t)e^{\beta_1age+\beta_2DM}$	age : 0.005809	$p = 0.0001$
	DM : 0.000456	
Model3: $h(t, DM) = h_0(t)e^{\beta_1DM}$	DM : 0.00178	$p = 0.001$
Model4: $h_g(t, DM) = h_{0g}(t)e^{\beta_{1g}DM}, g = 1, 2, 3$	DM : 0.000765	$p = 0.00004$

第四章 總結

4.1 結論

從第三章分析結果發現，經過移植手術後的存活時間明顯增加，且存活機率也有顯著的差異。本研究認為經過移植手術確實能為末期腎病患延長壽命，但從研究相關背景，可知移植後須終生服用抗排斥藥物讓身體不產生器官排斥，而服用此藥物會帶來許多副作用。對於病人術後是否能獲得較好的生活品質還需另探討，但移植手術無疑是有效的治療方法。

從以上論述可知移植手術能延長病患壽命，但器官移植的困難之處是在於供不應求，病患可能到壽命的盡頭可能遲遲等不到適合的器官，以至於需要有效的分配給適合器官移植的病患。若以糖尿病作為分組條件去觀察分組發現，無糖尿病的末期腎病患存活時間都較有糖尿病的病患更長。但若依照 WHO 修訂的年齡標準進行分組，樣本呈現的情況為存活時間中位數並不會隨著年齡增加逐漸增長，反而是青壯年組樣本的存活時間中位數為最長。

以 Kaplan-Meier 存活曲線分析搭配 Log-Rank Test，本研究發現，單一觀察經過移植病患是否患有糖尿病的存活曲線，確實有存活機率上的顯著差異。而以年齡作為分層時，三個組別的年齡層在存活機率上的確並無顯著差異。接著本研究將年齡層分開查看並比較各自組別糖尿病的影響發現，年紀越大糖尿病對存活機率的影響會越顯著。本研究認為年齡或許不適合用來作為篩選適合移植的病患，從文獻中也可發現受腎者的年齡並沒有依定的限制。當患者年齡越大時，無糖尿病可作為考慮優先移植條件。

經過建模本研究發現，以年齡與有無糖尿病進行建模，每當年齡增長一歲，移植後死亡的風險比例就會增長 1.03487 倍。而當有糖尿病的情況下，風險比例則會增長 2.78962 倍。若將年齡進行分層建模，得到糖尿病後風險比例會增長 2.7515 倍。兩模型在有無糖尿病的影響上差異不大，但若以年齡作為其中一個主效應，糖尿病的影響會略為增加。

附錄

- [1] 台灣國民健康署衛生部福利部：認識你的腎臟, 2018
- [2] 衛生福利部國民健康署：慢性腎臟病分期標準
- [3] National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Hemodialysis, January 2018
- [4] National Kidney Foundation, Kidney Transplant , 2017.01.26
- [5] WHO, Diabetes, 2013, 8, 26
- [6] Schnuelle, P (Schnuelle, P) ; Lorenz, D (Lorenz, D) ; Trede, M (Trede, M) ; van der Woude, FJ (van der Woude, FJ), Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: Evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up, 1998.11.01
- [7] Roger W. Evans, Ph.D., Diane L. Manninen, Ph.D., Louis P. Garrison, Jr., Ph.D., L. Gary Hart, M.S., Christopher R. Blagg, M.D., Robert A. Gutman, M.D., Alan R. Hull, M.D., and Edmund G. Lowrie, M.D. The Quality of Life of Patients with End-Stage Renal Disease 1985.02.28
- [8] Robert A. Wolfe, Ph.D., Valarie B. Ashby, M.A., Edgar L. Milford, M.D., Akinlolu O. Ojo, M.D., Ph.D., Robert E. Ettenger, M.D., Lawrence Y.C. Agodoa, M.D., Philip J. Held, Ph.D., and Friedrich K. Port, M.D., Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant, 1999.12.2
- [9]. <https://www.stat.berkeley.edu/~sl33/dates.html>
- [10] Dyussenbayev, A. (2017). Age Periods Of Human Life. Advances in Social. Sciences Research Journal, 4(6).
- [11] 長庚醫療財團法人, 衛教資料, 受腎者之評估與選擇
- [12] 臺中榮民總醫院, 腎臟科, 衛教專區, 腎臟移植, 2018/10/22
- [13] https://mingyangclinic.com.tw/casestudies_detail.php?id=60
- [14] <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/diabetes/diabetic-nephropathy-kidney-disease>
- [15] <https://www.kidney.org/atoz/content/new-onset-diabetes>
<https://towardsdatascience.com/why-l-5-in-iqr-method-of-outlier-detection-5d07fdc82097>